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

Tez Yöneticisi

Prof. Dr. Cem ÇOPUROĞLU

# FAVİPİRAVİR İLAÇ UYGULAMASININ RATLARDA FEMUR CİSİM KIRIĞI KAYNAMASI ÜZERİNE ETKİSİ

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Mehmet Ali SABIR**

EDİRNE -2022

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan, tez çalışmam ve eğitimim süresince bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Cem ÇOPUROĞLU'na, bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Mert ÖZCAN, Prof. Dr. Mert ÇİFTDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi Murat EREM'e ve Öğr. Gör Dr. Eşref SELÇUK'a, emekli olan Prof. Dr. Kenan SARIDOĞAN hocama, her zaman desteğini hissettiğim hayat arkadaşım ve aileme, dostluğunu esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

**GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1**
**GENEL BİLGİLER ..... 3**
**KEMİĞİN ANATOMİSİ ..... 3**
**KEMİĞİN HİSTOLOJİSİ ..... 4**
**KEMİĞİN HÜCRESEL YAPISI……..... 5**
**KIRIK İYİLEŞMESİ..... 10**
**İNTRAMEDÜLLER ÇİVİLEMEDE KIRIK İYİLEŞMESİ……. 15**
**KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER..... 16**
**COVID-19 VE FAVİPİRAVİR .....20**
**GEREÇ VE YÖNTEMLER .....23**
**BULGULAR .....30**
**TARTIŞMA .....45**
**SONUÇLAR .....51**
**ÖZET .....53**
**SUMMARY .....55**
**KAYNAKLAR ..... 57**
**EKLER**

# SİMGE VE KISALTMALAR

**aFGF** : Asidik Fibroblast Büyüme Faktörü

**ATP** : Adenozin Tri-Fosfat

**bFGF** : Bazofilik Fibroblast Büyüme Faktörü

**BMP-2** : Kemik Morfolojik Protein -2

**cAMP** : Siklik Adenozin Monofosfat

**COVİD-19** : Koronavirüs Hastalığı-2019

**ILGF** : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

**PDGF** : Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

**PTH** : Paratiroid Hormon

**RANK-L** : Nükleer Faktör Kappa-B Ligandı Reseptör Aktivatörü

**TGF- ß** : Dönüştürücü Büyüme Faktörü- Beta

**VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

# GİRİŞ VE AMAÇ

Kırık; kemiğin anatomik bütünlüğünün tam veya kısmen bozulduğu yumuşak doku yaralanması şeklinde tarif edilebilir. Günümüzde artan trafik ve iş kazaları, yaşlı nüfusun artması nedeniyle kırıkların sık görülmesi, kırık iyileşmesini önemli bir sağlık problemi haline getirmiştir. Ortopedi kliniklerinde kırık tedavisinde başlıca hedefler; hastanın bir an evvel gerekli cerrahi ya da konservatif müdahalesinin yapılarak ağrısız hale getirilmesi ve mümkün olan en hızlı şekilde kırık iyileşmesine yardımcı olunarak hastanın mobilizasyonunun sağlanmasıdır (1).

Kırık iyileşmesi, Ortopedi ve Travmatoloji bölümünün en ilgi çekici konuları arasında yer alır ve hala araştırmalar devam etmektedir. Kırık iyileşmesine etki eden faktörler ve bunların etki mekanizmaları hakkında literatürde sayısız yayın mevcuttur. Kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında sigara ve alkol alımı ile sistemik hastalıklar ve kortikosteroidler, antidepresanlar, antiepileptikler, antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, antikoagülanlar gibi yaygın olan ilaç kullanımları sayılabilir (2,3).

COVID-19 hastalığı, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan zoonotik yeni koronavirüsün neden olduğu yüksek oranda bulaşabilen bir viral enfeksiyondur. Hastalık ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmıştır ve hızla tüm dünyaya yayılmıştır. COVID-19 enfeksiyonlarının tedavisi için birçok ilaç test edilmiştir. Bunlar arasında klorokin ve hidroksiklorokin, oseltamivir, favipiravir, umifenovir, lopinavir, remdesivir, azitromisin, askorbik asit, kortikosteroidler yer alır (4-7).

Favipiravir, pürin nükleik asit analoğu olup Japonya'da influenza tedavisi için onaylanmış geniş spektrumlu bir antiviral ilaçtır. Favipiravir influenza virüsüne ek olarak,

hemorajik ateşe neden olan arenavirüs, bunyavirüs, flavivirüs ve filovirüsler gibi çok çeşitli RNA virüsleri üzerinde inhibe edici etkiler gösterir (5,6).

Favipiravir insan serum albümini ve α1-asit glikoproteine bağlanır. Ana ilaç esas olarak karaciğerde aldehit oksidaz yoluyla metabolize olur , kısmen de ksantin oksidaz yoluyla böbrekler tarafından atılan inaktif bir oksidatif metabolit üretir. Yapılan ilaç çalışmalarında favipiravir benzeri ilaçların kalsiyum ve D vitamini metabolizmasında inhibe edici etkileri gösterilmiştir (4-7).

Kırık iyileşmesinin farklı aşamalarında, IL-1, IL-6, IL-17, IL-23 ve TNF gibi inflamatuar ve immün fonksiyonlara sahip sitokinler değişik etkilere sahiptir. Favipiravir ve benzeri ilaçların kırık iyileşmesinde önemli etkilere sahip sitokinler üzerine etkileri tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte olumsuz etkilerde bulunduğu düşünülmektedir (8-12).

COVID-19 pandemisi sırasında dünyada ve ülkemizde tedavi rehberlerinde belirtilen protokollerde favipiravir ilk tedavi seçeneğidir. COVID-19 hastalığına yakalanmış kişilerde sonradan ya da hastalık sırasında kırık oluşabilmektedir. Bizde bu çalışmamızda favipiravirin kırık kaynaması üzerinde oluşabilecek etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

# GENEL BİLGİLER

## KEMİĞİN ANATOMİSİ

Kemik, vücuttaki organları korumaya ve desteklemeye yarayan, hareketi sağlayan, kan hücrelerinin üretiminde, mineral depolanmasında ve endokrin fonksiyonlar da görev alan, sert yapıda dinamik bir dokudur.

Kemikler yapıları bakımından ele alındığında;

- Uzun tübüler (femur, tibia, humerus),
- Kısa tübüler (metakarp, metatars, falanks),
- Yassı (kafatası kemikleri),
- İrregüler (sfenoid, ethmoid kemikler) ve
- Sesamoid (patella) kemikleri olarak sınıflandırılırken, (13,14)

Kemik doku morfolojik olarak;

- Uzun,
- Kısa,
- Yassı şekilli kemikler olarak sınıflandırılmaktadır (14).

Yassı kemiklerin oluşumu ile uzun ve kısa kemiklerin oluşumu embriyolojik olarak farklılık gösterir. Yassı kemikler intramembranöz kemikleşme ile oluşurken, uzun ve kısa kemikler enkondral kemikleşmeyle oluşmaktadır (14).

Vücudumuzun uzun kemikleri olarak adlandırılan; femur, humerus ve tibia gibi kemikler epifiz, diafiz ve metafiz olarak üç bölgeye ayrılırlar. Bu üç bölge geometrilerine ve

yapılarına göre birbirinden farklılık göstermektedir. Epifiz ve metafiz ince kortikal kemikle çevrelenmiş süngerimsi kemikten oluşur ve büyümeye devam eden iskelette fizis ile birbirinden ayrılış gösterirken, diafiz kalın kortikal lamellar kemikten oluşur. Kortikal kemiklerin iç kısmı endosteal, eklem yüzü haricindeki dış yüzeyler ise periosteal yüz olarak adlandırılır (14).

Tüm kemiklerin yüzeyleri özelleşmiş olan doku veya hücrelerce çevrelenmektedir. Periosteal yüz periost zarı ile örtülür. Periost zarı iki tabakadan oluşmaktadır; dış yüzünde fibröz bağ dokusu, iç yüzünde (kambiyum tabakası) ise büyüme ve kırık iyileşmesi esnasında osteoblastlara dönüşen değişmemiş öncül hücreler bulunur (15). Öncül hücreler, endosteal kılıfta ve Havers kanallarının iç yüzünde de bulunurlar (14,16).

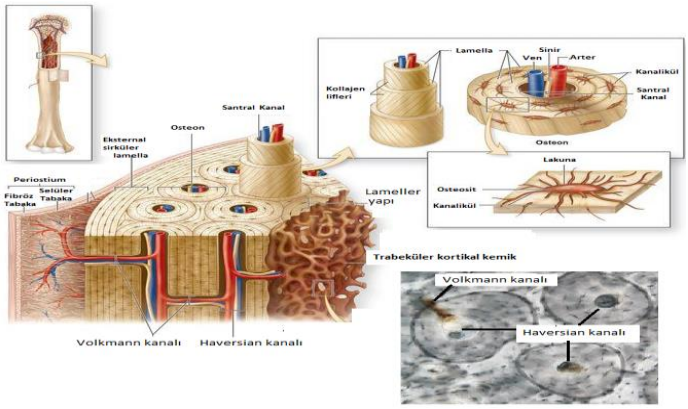
Lamellar (matür) kemik dokusu, kollajen ve osteoblastların düzenli bir şekilde yerleştiği, kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere iki kısımda incelenir. Kortikal kemikte osteonlar, Haversian sistemi ve Volkmann kanalları bulunurken trabeküler kemikte bu tür oluşumlar izlenmez (17,18).

Örgüsel (woven) kemik doku; kaynama dokusunda, embriyonal iskelette ve primer kemik tümörlerinde tümör tarafından üretilen düzensiz, döngüsü fazla olan, zayıf ve esnek bir kemik çeşididir (19). Embriyonel iskelette ve kırık kaynama dokularında bulunan örgüsel kemik doku zamanla lameller matür kemiğe dönüşmektedir.

## KEMİĞİN HİSTOLOJİSİ

Histolojik olarak bakıldığında kemik iki grupta incelenir. Bunlar; lamellar ve örgüsel kemik tipleridir. İnsan vücudunda normal şartlarda lamellar kemik doku hâkim iken, örgüsel kemik doku embriyonel iskelette, kırık kaynama dokusunda ve patolojik durumlarda karşımıza çıkmaktadır. Lamellar kemik doku, lokalizasyona ve fonksiyona göre iki gruba ayrılır. Bunlar; kortikal kemik dokusu ve kansellöz kemik dokusudur. Kortikal kemik doku, insan vücudunda bulunan tüm kemiklerin yaklaşık % 80'ini oluşturmaktadır (17,19).

Kortikal kemik doku, kemiğin uzun eksenine paralel seyreden Haversian kanalları ve dikey seyreden Volkmann kanalları ile oluşan yapıdayken, kansellöz kemik dokusu anastomozlar ile ağ oluşturan kemik trabeküllerinden oluşur. Kortikal kemikte Volkmann kanalları ile birbirlerine bağlanan sıkıca sarılmış osteon veya haversian sistemler bulunur (Şekil 1). Bu kanallarda arteriol, venül, kapiller gibi vasküler yapılar, lenfatikler ve sinir lifleri yer alır. Kortikal kemik doku medüller kanalında ve kansellöz doku trabekülleri arasında kemik iliği bulunmaktadır (20).




**Şekil 1. Lameller kemik yapısı (20)**

## KEMİĞİN HÜCRESEL YAPISI

### Osteoblastlar

Osteoblastlar mezenkimal dokuda ya da kemik iliğinde yer almakta olan farklılaşmamış kök hücrelerden oluşurlar. Osteoblastlar, mineralize olmayan matriks sentezlenmesi ve salgılanmasından sorumludurlar. Osteoblastlar, Tip 1 kollajen, proteoglikan ve glikoprotein sentezini yaparak kemik matriksinin organik kısımlarının üretimini sağlamaktadırlar. Osteoblastlar kemik yüzeylerinde epitel hücrelerine benzer şekilde yan yana dizilirler (21). İnorganik kısımların oluşumu da osteoblastların varlığı sayesinde olur ve matriks kalsifikasyonunda da rol alırlar. Osteoblastlar kırık iyileşmesinde yeni kemik ve kıkırdağın organik matriksinin mineralizasyonunu başlatır (20). Kalsifiye olmamış matriks, osteoblastlarla daha önceden meydana gelmiş kemik matriksi arasında yer alır. Bu olaya ise "kemik appozisyonu" denir ve zaman içerisinde kalsiyum tuzlarının çökmesi ile kalsifikasyon tamamlanır. Osteoblastların osteositlere farklılaşma aşamasında interlökinler, PDGF, ILGF rol alır (21). Osteoblastlar parathormon reseptörleri aracılığıyla osteoklastlar ile birlikte kemikteki rezorpsiyonu düzenlerler.

### Osteositler

Osteositler, osteoblastlardan köken alırlar ve matriks lamelleri arasında bulunan lakunalar içerisine yerleşmişlerdir. Osteositler, olgun iskelet hücrelerinin %90'ını oluştururlar. Her lakunada yalnızca bir osteosit yer alır. Osteositlerin sitoplazmik uzantıları bulunur ve bu uzantılar ile sitoplazmik besin ve hücresel iletişimi sağlar. Osteositlerle kan damarları arasındaki moleküler alışveriş ekstrasellüler madde aracılığıyla da olur. Endoplazmik retikulum ve golgi kompleksi osteoblastlara kıyasla daha küçülmüştür. Sonuç olarak baktığımızda osteositler yapımdan ziyade kalsiyum ve fosforun ekstrasellüler

konsantrasyonunu idame ettirmede görev almaktadırlar (20). Osteositlerin apopitozisi sonucunda matriks rezorbsiyonu izlenir.

### Osteoklastlar

Osteoklastlar yapısal dallanma gösteren büyük hareketli hücrelerdir. Monositer progenitör hücrelerden kaynaklanan çok çekirdekli dev hücrelerdir. Hücre dalları düzensiz, farklı biçim ve kalınlıktadır. Osteoklastlar kemik rezorpsiyonun başladığı bölgelerde, enzimatik reaksiyon sonucu açılmış olan Howship lakunasında bulunurlar.

Osteoklastlar kollajenaz, asid ve diğer proteolitik enzimleri salgılarlar. Bu sayede kalsifiye olmuş kemik matriksini serbest hale getirirler ve kemik rezorbsiyonu esnasında meydana gelen artıkların ortadan kaldırılmasında da aktif rol alırlar (22). Kalsitonin reseptörü osteoklastlarda yer alır ve bu reseptörler aracılığıyla osteoklastlar inhibe edilir. Kırık iyileşmesinde, yeniden şekillenme aşamasında görev alır (23).

### Osteoprogenitör Hücreler

Osteoprogenitör hücreler; Haversian kanallarda, endosteum ve periosteumun kambiyum tabakasında yer alan ihtiyaç durumunda osteoblastlara dönüşen kök hücre kaynaklarıdır (24).

### Astar (Lining) Hücreler

Kemiği sarmış olan dar yassı hücrelerdir. Astar hücreleri, kemik ile ekstrasellüler sıvı arasında mineral ve iyon transferini düzenlerler. Kan ve kemik arasında bariyer görevi görürler. Mekanik yük ve paratiroid hormonun da etkisi ile osteoblastlara dönüşebilirler (20).

## KEMİK MATRİKSİ

Kemik matriksi iki farklı bileşenden oluşurken bunların %40'ını organik, %60'ını inorganik bileşen oluşturur. Organik bileşenlerini başlıca kollajen, proteoglikanlar, kollajen dışındaki matriks proteinleri (glikoproteinler, fosfolipidler, fosfoproteinler), büyüme faktörleri ve sitokinler oluşturmaktadır. Kemik matriksi ön planda tip I kollajen ağırlıklı bir yapıda olup organik maddenin %90'ını oluşturur ve kemiğin gerilme kuvvetini sağlar. Matriks, osteokalsin, osteonektin, osteopontin gibi proteinleri barındırır.

Kemiğin inorganik kısmını kalsiyum ve fosfatın bileşimiyle oluşan kalsiyum hidroksiapatit ve osteokalsiyum fosfat tuzları oluşturur.

**Kemiği Saran Yapılar**

Kemiğin iç ve dış yüzeyleri, kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokudan oluşan zarlarla örtülüdür. Kemiğin dış yüzünü saran zara periosteum, iç yüzündekine ise endosteum denir (25,26).

**Periosteum:** Kemiği sarmış olan bağ doku zarı olup iç ve dış tabaka olarak iki tabakadan oluşur. Dış tabaka fibröz yapıda kollajen ve fibroblastlardan oluşmaktadır. Periostun dış tabakası daha az hücre içerir ve kendisine ligaman, tendon ve eklem kapsüllerinin yapışmasına olanak veren bir yapıya sahiptir. İç tabakada ise hücreden ve vasküler açıdan daha zengin olan kambiyum tabakası olarak adlandırılan osteojenik tabaka yer alır. Bu tabakada osteoblastları üretebilme potansiyeli bulunan yassı hücreler yer alır. Bu hücreler kemiğin büyümesinde ve kırığın iyileşmesinde büyük bir öneme sahiptirler. Demetler halinde bulunan periosteal kollajen liferden oluşan Sharpey lifleri, matriks içerisine girerek periostu kemiğe bağlar.

Periosteum çocuklarda yaşlılara göre çok daha kalın olup kemiğin enine büyümesi ve kortikal kemiğin kalınlaşmasından sorumludur. İleri yaşlarda periosteumun osteojenik ve kondrojenik kapasitesinde azalma izlenir (25,26).

**Endosteum:** Kemik içerisindeki bütün boşlukları örter ve tek katlı, yassı kemik öncül hücreleri ile az miktarda bağ dokusundan oluşur. Kemik tamirinde ve büyümesinde periosteumla beraber görev alır (26). Endosteum periosteuma göre oldukça incedir.

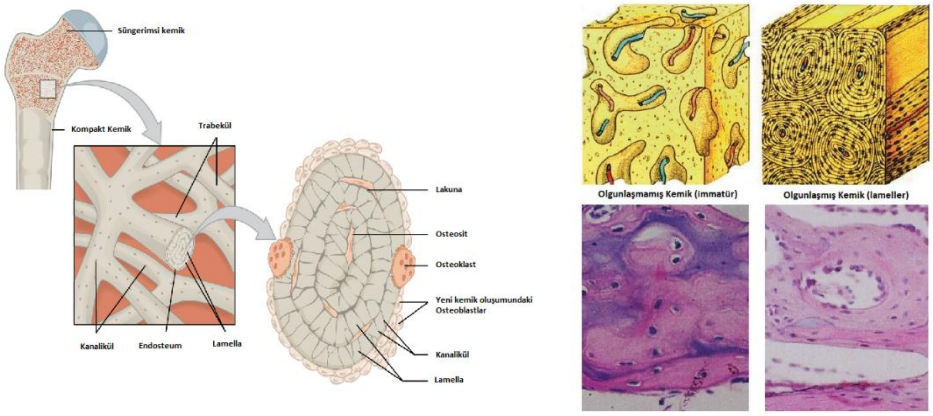
Periosteum ve endosteumun temel işlevleri, kemik dokunun beslenmesi, büyümesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları kesintisiz olarak sağlamaktır (27). Bu sebeple kemik cerrahisinde periosteum ve endosteumun korunmasına özen gösterilmelidir.

**KEMİK TİPLERİ**

Mikroskopik olarak değerlendirildiğinde iki farklı kemik tipi olduğu gösterilmiştir: Primer, olgulaşmamış (immatür) kemik ile sekonder, olgun veya lameller kemik (Şekil 1). Primer kemik embriyolojik gelişim sürecinde ve primer kemik tümörlerinde ilk izlenen kemik türüdür. Sekonder kemiğin lameller şeklinde organize olmuş kollajen lif dağılımının tersine, primer kemik, rasgele ve değişik yönlere dağılmış ince kollajen lifleri içermesi ile tanınır. Primer kemik geçicidir, yaşla beraber yerini sekonder kemiğe bırakır.

Uzun kemiklerin şişkin olan uç kısımlarına epifiz denir. Epifizler ince, kompakt kemik tabakasıyla kaplanmış olan süngerimsi kemikten oluşmuştur. Diafiz adı verilen silindirik kısmın ise hemen hemen tümü kompakt kemik yapılıdır ve kemik iliğine bakan yüzeylerinde

çok az süngerimsi kemik bulunur (Şekil 2). Süngerimsi kemik ile uzun kemiklerin diafizlerindeki kemik boşlukları iki tür kemik iliğiyle doldurulmuştur. Bunlar; kan hücrelerinin oluşturduğu kırmızı kemik iliği, çoğunluğu yağ hücrelerinden oluşan sarı kemik iliğidir (27).




**Şekil 2. Mikroskopik kemik tipleri**

## KEMİĞİN KANLANMASI

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

1- Besleyici (nutrient) arter sistemi: Sistemik dolaşımın ana damarlarından köken alan dalların besleyici delikten medüller kanala girmesiyle oluşur. Bu arterler çıkan ve inen dallar vererek tüm endosteal tabakayı ve 2/3 iç korteksi haversian sistem aracılığıyla beslerler. (20,28).

2- Periosteal sistem: Primer olarak çevredeki yumuşak dokulardan köken alan kapillerlerden oluşur. Kemik korteksin dış 1/3'ünü besler. Periosteal sistem erişkinde düşük basınçlıdır (28).

3- Metafiziyel-epifiziel sistem: Periartiküler damar ağlarından orjin alırlar. Epifiz ve metafizi beslerler. Proksimal, distal metafiziel ve epifiziel arterler olarak anastomozlar oluştururlar (28).

Kemikteki arteriel kan akımı sentrifugaldir, yani içten dışa doğrudur. Bu durum besleyici arteriel sistemin yüksek basınçta, periosteal sistemin ise düşük basınçta olmasından kaynaklanır. Deplase bir kırık oluştuğunda endosteal dolaşımın kesilmesi sonucu periosteal kan akımı dominant hale geçer ve kan akışı dıştan içe yani sentripedal hale döner. Bu da kırık iyileşmesinde kilit önemi olan periosteal kemik yapımına izin verir. Kemikteki venöz akım da kortikal kapillerlerin venöz sinüslere dökülmesine izin verecek şekilde sentripedaldir. Perforan ve besleyici venler vasıtasıyla ekstremitelerin derin venlerine dökülürler (28).

## KEMİĞİN OLUŞUMU VE OLUŞUM TİPLERİ

Embriyolojik olarak kemik iki yolla oluşur; osteoblastların salgıladıkları organik matriksin mineralizasyonu ile (İntramembranöz kemikleşme) veya daha önce var olan kıkırdak matriks üzerine kemik matriksinin değişimi ile (Enkondral kemikleşme) oluşur. Enkondral kemik oluşum yolunda, ilk olarak ortaya çıkan kemik dokusu, primer veya olgunlaşmamış kemik dokusudur. Primer kemik dokusu (immatür) geçicidir ve kısa bir süre sonra sekonder kemik dokusu (lameller kemik) ile yer değiştirir. Büyüme ve kırık iyileşme sürecinde, primer kemik alanları, rezorbe olan alanlar ve lamelli kemik yan yana bulunur. Kemik sentezi ve yıkımı (yeniden şekillenme) sadece büyüyen ve kırık iyileşmesi olan kemiklerde görülmez, yetişkinlerde de hızını azaltarak hayat boyu devam eder (29).

Embriyolojik olarak kemik oluşumu iki yolla oluşurken apozisyonel kemikleşmenin varlığıyla da üç farklı süreçte tamamlanır (29).

### Enkondral Kemikleşme

Hyalin kıkırdak bir model üzerinden kemikleşmeye "enkondral kemikleşme" adı verilir. Enkondral kemikleşme, embriyonel hayatta uzun kemik oluşumunda, kemiklerin uzunlamasına büyümesinde, kırık kallusunda ve demineralize kemik matriksi kullanımındaki kemik oluşumunda karşımıza çıkmaktadır. Pluripotent kök hücreler büyüme hormonu, interlökinler ve osteoindüktif ajanlar tarafından uyarılarak kondrositlere dönüşür ve bu kondrositler hipertrofiye olur. Kondrositler bulundukları ortama ekstrasellüler matriks salgılarlar (interstisyel büyüme) (20).

Daha sonra bu matriks mineralize olur ve oluşan kemik dokusu immatür kemiktir. Daha sonra vasküler tomurcuklar matrikste ilerler. Bu tomurcuklar ortama osteoprogenitör hücreleri taşır ve bu hücrelerden oluşan osteoklastlar kalsifiye kıkırdağı rezorbe ederken osteoblastlar da yeni kemik yapımında (mature kemik) rol alırlar. Bu durum kıkırdağın kemikleşmesi değil, kemik doku ile yer değiştirmesidir (20).

### İntramembranöz Kemikleşme

İntramembranöz kemik yapımı embriyonel hayatta yassı kemik (pelvis, klavikula, kafatası kemikleri) oluşumunda, distraksiyon osteogenezi yoluyla oluşan kemik yapımında ve çocuk amputasyonlarında karşımıza çıkar. Yassı kemiklerde kıkırdak model olmaksızın farklılaşmamış mezenkimal hücreler birikir ve bu hücreler osteoblastlara dönüşerek organik matriks üretirler. Bu matriks içinde mineralizasyon başlar ve süngerimsi kemik oluşturulur (20). Osteoblastların etrafı kemik matriks ile sarılarak osteosit haline gelir ve gelişen bu kemik

adacıklarına spikül (iğnecik) adı verilir. Eş zamanlı mezenkimal hücre birikimleri ile başlayan hücre adacıkları zamanla birikerek yassı kemikleri oluşturur.

### Appozisyonel Kemikleşme

Mevcut kemik yüzeyinde osteoblastların dizilimi sonucu yeni kemik oluşturulmasıdır. Periosteal kemik genişlemesi ve kemik remodelizasyon safhasında kemik üretimi bu tipe örnek olarak verilebilir (20). Paget hastalığı, infantil hiperostozis melorheostozis hastalıklarında apozisyonel kemikleşme kusurları vardır (19).

## KIRIK İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ

Kırık iyileşmesi çeşitli nedenlerle hasar gören kemik dokusunun bu hasara cevap verdiği ve yenilendiği süreci oluşturur (19). Kırık oluşumunu takiben oluşan fizyolojik reaksiyonlar, kemik bütünlüğünün tekrar oluşumuna yöneliktir. Kırık iyileşmesinde sadece kemik değil aynı zamanda periost, kemik iliği ve çevre yumuşak dokularında iyileştiği karmaşık bir süreçtir (28,30). Kemik, skar dokusu oluşturmaz ve sadece yeniden kemik yapılmasıyla iyileşir. Eğer skar dokusu oluşur ise kemik iyileşme süreci kemiğin kaynamaması ile sonuçlanır. Kırık iyileşmesi, kırık oluştuğu anda başlar ve kırık uçlarının düzenli kemik dokusu ile birleşmesini takiben yeniden şekillenme bitene kadar devam eder (31).

Kırık iyileşmesine katılan ve kırığa farklı yanıt veren dokuları dört başlık altında inceleyebiliriz. Bunlar; kemik iliği, korteks, periost, çevre kas ve yumuşak dokulardır. Kırığın tipine, yerine ve tedavi yöntemine göre bu dokuların yanıtları birbirlerine baskınlık gösterebilirler (32).

Kırık iyileşmesi ortamdaki değişkenlere bağlı olarak iki şekilde sınıflandırılarak incelenir:

1-Primer Kırık İyileşmesi

2-Sekonder Kırık İyileşmesi

### Primer Kırık İyileşmesi

Primer kırık iyileşmesi ‘temas iyileşmesi’ ya da ‘aralık iyileşmesi’ şeklinde olabilir. (33). Genellikle ayrılmamış, anatomik yerleştirme yapılan ve rijit osteosentez uygulanan kırıklarda görülür. Her iki iyileşme tipinde de kırık hattında mikro hareket yoktur ve mutlak stabilite mevcuttur. Belirli bir dış kallus oluşmadan, sadece iç kallusla devam eden temas iyileşmesi şeklinde tarif edilebilir. Kırık uçlarında bulunan nekrozu, kesik konik uzantılarda

bulunan osteoklastlar rezorbe eder ve kemikte boşluklar oluşur. Peşinden osteoblastlar yeni kemik yapısını oluşturur. Sonuç olarak kırık kaynaması ve Haversian sistem eş zamanlı oluşur. Kıkırdak oluşumu görülmez, bu nedenle intramembranöz kemikleşmeye benzetilebilir.

**Sekonder Kırık İyileşmesi**

Sekonder kırık iyileşmesi, en sık görülen ve kırığın doğal iyileşme şeklidir. Kırığın rijit internal fiksasyonu olmaksızın tedavi edilmesiyle meydana gelir. Radyolojik olarak dış kallus görülür. Kırık alanında mikro hareket (fizyolojik sınırlarda) ve yüklenme kallus oluşum miktarını arttırır. Enkondral ve intramembranöz kemikleşmeyle oluşur (33).

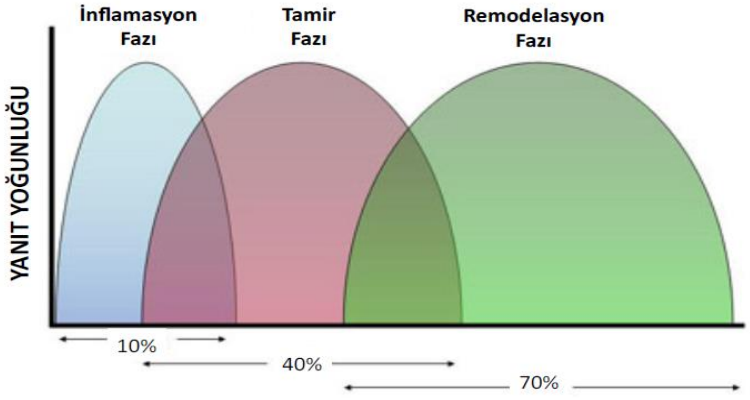
Bu sürecin başarısı kemiğin yük taşıyabilecek orjinal histolojik doku özelliklerine sahip olmasına ve kırık öncesi fonksiyonlarını kazanmasına bağlıdır (34).

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

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

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

Kırık iyileşme süresindeki histolojik evreler birbirinden kesin sınırlarla ayrılamaz. Her evre kendinden bir önceki veya bir sonraki evre ile ilişkilidir. Histolojik görünüme göre yapılan sınıflamalarda ufak farklılıklar hariç, genel olarak aynı bulgular kabul edilip benzer sıralamalar yapılmıştır (38). En kısa dönem inflamatuar dönem iken en uzun dönem remodelizasyon dönemidir (Şekil 4).

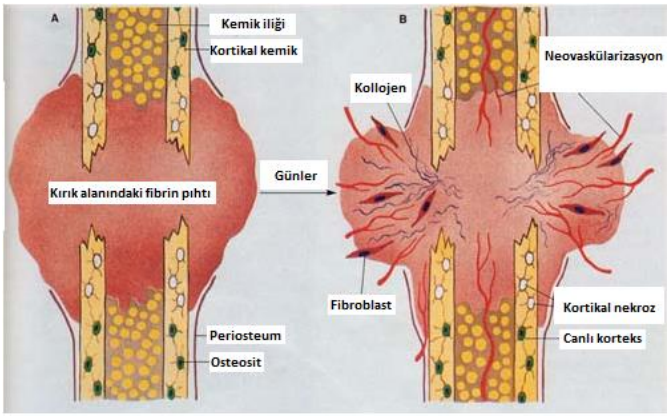



**Şekil 4. Kırığın iyileşme süreci**

**İnflamasyon:** Tüm travmalarda ve kırıklarda dokunun vermiş olduğu ilk yanıt inflamasyondur. İnflamasyon başlangıç evresidir ve ilk 4 günü kapsar. İnflamatuar yanıt travma şiddeti ile doğru orantılı olarak kırık uçlarında, periostta, çevre yumuşak dokuda, kemik iliğinde ve vasküler yapılarda hasara neden olur. Kırık uçları ve etrafına kan ve lenf sıvısı toplanır ve kırık hematomunu oluşturur. Hematom sağlam periost ve çevre yumuşak dokular tarafından sınırlandırılır. Medüller kanalda, kırık hattında ve periosteum altında oluşan kırık hematomu inflamasyon sürecini başlatır. Açık kırıklarda kırık hematomunun dış ortamla teması sonrasında kırık iyileşmesinin gecikmesi veya gerçekleşmemesi deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (31).

Kırık oluştuktan hemen sonra vasküler yapılarda vazokonstrüksiyon izlenir. Sonrasında hematom içerisindeki trombositler ve nekrotik dokulardan salgılanan inflamatuar mediatörler ve histamin kan damarlarının vazodilatasyonuna, kapiller permabilite artışına, plazma ekstravazasyonuna ve kırık bölgesinde ödem oluşumuna neden olurlar (32,39,40). Kırık sonrası ilk 24 saatte oluşan ödem bölgesine polimorf nüveli lökosit, monosit ve lenfositler göç eder. İnflamatuar hücrelerden salgılanan interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6), trombositlerden salgılanan dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- ß) ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) polimorfik hücre göçü, proliferasyon ve mezenkimal kök hücre farklılaşmasından sorumludurlar (34,35). Komşu Haversian sistemler arasında anastomoz azlığı nedeni ile kırık uçlarında dolaşım durur, osteositler ölür ve nekroz gelişir. Ortamdaki nekrotik doku varlığı akut inflamasyonda önemli rol oynamaktadır (Şekil 6). Kanama ve trombotik faktörlerin salınımından sonra başlayan doku yıkımı kan hücrelerinin ve mezenkimal hücrelerin göçünü düzenleyen mediatörlerin katılımıyla devam eder (41). Bu mediatörler kıkırdak ve kemik oluşumuna kadar salınır. Uygun yeni kemik doku oluşumunda, kan akımı ve stabilite kritik öneme sahiptir.

Kırık hematomundaki makrofaj, lenfosit ve lökositler tarafından salgılanan sitokinler anjiogenezi uyarırlar (Şekil 5). İnflamatuar cevap azalır, nekrotik dokular ve eksuda rezorbe olur. Kırık bölgesindeki fibroblastlar organik matriks oluşturmaya başlar. Kırık hattındaki fibroblastlar ve mezenkimal hücreler, granülasyon dokusu oluşturarak kırık uçlarını şekillendirir ve ilk stabilite oluşmaya başlar (20).




**Şekil 5. Kırık hematomu ve neovaskülarizasyon**

**Tamir:** Tamir dönemi kırık iyileşmesinde en önemli basamaktır. İnflamatuar hücreler nekrotik dokuları rezorbe ederken fibroblastlar tamir dönemini başlatır. Tamir sürecindeki ilk basamak kırık hematomunun organizasyonudur. Organize hematom osteojenik hücrelerin çoğalması ve göçünü sağlayan fibrin bir ağ oluşturur (42,43). İlk 48 saat içinde periosteum, endosteum ve Haversian kanallarında hücre proliferasyonu başlar. Tamir sürecinde rol oynayan hücreler mezenkimal kökenli kök hücrelerdir. Bu hücreler kırık hattındaki granülasyon dokusunda, endosteumda ve periosteumun kambiyum tabakasında bulunmaktadır. Trombosit ve diğer hücrelerin salgıladığı büyüme faktörleri ve matriks proteinleri matriks sentezi ve hücre farklılaşmasından sorumludur. Periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle, fibrin matriksteki fibroblastlar çoğalıp farklılaşarak granülasyon dokusunu oluşturur. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan sentezler, osteoblastlar ise osteoid sentezlemektedir. Oluşan kallusun gerilme direnci kollajen miktarı ile doğru orantılıdır. Kallus miktarı fizyolojik sınırlardaki hareket derecesi ile doğru orantılı, yaşla ters orantılıdır. Periosteumun bütünlüğü kırık hematomunun sınırlandırılması açısından gereklidir. Periosteumun travma anında ya da cerrahi sırasında hasar görmesi kırık iyileşmesini yavaşlatmaktadır.

Tamir evresinde kırık hematomunun organizasyonu birçok olayı başlatır. Mezenkimal hücrelerden ve trombositlerden asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve TGF-ß gibi mediatörlerin oksijen basıncındaki değişikliklere cevap olarak salgılanmasıyla kondrosit çoğalması, kıkırdak oluşumu, osteoblast çoğalması ve sonunda kemik oluşumu uyarılır (44).

Beşinci günden sonra periosteumda intramembranöz kemik oluşumu başlar. Kırık iyileşmesinin erken dönemlerinde periosteal, geç dönemlerinde ise besleyici arterlerden kaynaklanan kapiller damarların tomurcuklanması görülür. Kapiller damar gelişimi osteojenik

hücrelere göre daha yavaş gelişmektedir. Kallusun yüzeyel tabakalarında beslenmenin iyi olması nedeni ile hücreler osteoblastlara dönüşürken derin tabakalarında beslenmenin azlığına bağlı kondroblast ve kondrositlere dönüşmektedir. Kırık hattına komşu bölgelerde woven kemik oluşumu göze çarpar (34). Eş zamanlı periosteumun ve çevre yumuşak dokuların oluşturduğu yakalık tarzındaki kitle birleşerek dış kallusu oluşturmaktadır. Medüller kanalda da benzer olaylar görülmektedir. Endosteum ve kemik iliği kökenli osteojenik hücreler çoğalır ve köprüleşerek iç kallusu oluşturmaktadır. İkinci haftada kırık hattı kıkırdak doku ile çevrelenmiştir. Sert kallus oluşumu için vaskülarizasyonun devamı ve kıkırdağın kalsifikasyonu gerekmektedir. Bu dönemde kallus dokusu intramembranöz kalsifikasyonla oluşan sert kallus ve enkondral ossifikasyonla oluşan yumuşak kallus olarak ikiye ayrılır (34, 45, 46).

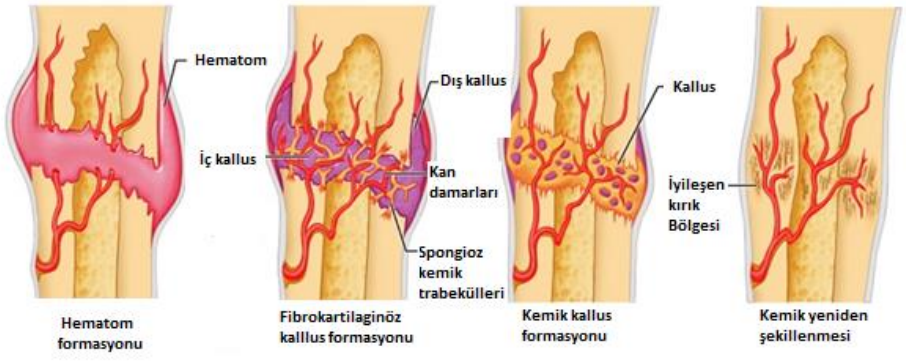
Kırık alanındaki kıkırdak kallusun kalsifikasyonu fiziste meydana gelen kalsifikasyona benzerlik gösterir. Kırığın 2. haftasının başında mitozla bölünen kondrositlerde uzama (elongasyon) görülmektedir. Kırığın ikinci haftasında mitoz yavaşlarken, hipertrofik kondrositler baskın hale gelmektedir. Kallus dokusunun mineralizayonu matriks vezikülleri yardımıyla oluşmaktadır. İyonların yüksek konsantrasyonu, kalsifikasyon faktörleri ve kalsiyum bağlayıcı proteinler kalsifikasyonu kolaylaştırmaktadır (45,46).

Proteolitik matriks yıkımı kallusun kalsifikasyonu için gereklidir (44). Matriks vezikülleri kalsiyum fosfat paketlerinin yanı sıra nötral proteaz enzimini de içermektedir (44).

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

**Yeniden şekillenme (remodelizasyon):** Kırık iyileşmesinin en uzun evresi olup tamir döneminin ortalarında başlayan ve yıllar süren bir dönemdir. Tamir sürecinin sonunda oluşan düzensiz ve mekanik olarak daha zayıf olan woven kemiğin yerini lamellar kemik alır. Kıkırdak kallusun rezorpsiyonu ile yeniden şekillenme süreci başlar. Uzun bir süreç olan yeniden şekillenme sonrası immatür yapıdaki kallus dokusu, normal streslere dayanıklı lameller kemik haline gelir (47) (Şekil 6).

Bu süreçte kırık çevresindeki fazla kemik doku azalır ve medüller kanal açılır. Osteoblastik aktivite ve osteoklastik aktivite eş zamanlı görülür.




**Şekil 6. Kırık İyileşme Evreleri**

Yeniden şekillenme döneminde başlıca 4 süreç öne çıkar:

1- Kalsifiye kıkırdağın osteoid doku ile değiştirmesiyle primer spongiozanın oluşumu,

2- Yeni lamellar kemiğin primer spongiozanın yerini alması,

3- Kompakt kemikteki kallusun yerini lamellar kemikten yapılmış sekonder osteonların alması,

4- Medüller boşluğu kaplayan kallus dokusunun uzaklaştırılarak, medüller kanalın tekrar oluşumu. Bu dönemde en önemli değişiklik kemiğin mekanik stabilitesindeki progresif artıştır (43).

Remodelizasyon Wolff kanunlarına göre olmaktadır. Wolff' a göre kemikteki işlevsel değişiklikler, yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Mekanik strese maruz kalan kemiğin konveks yüzü pozitif, konkav yüzü negatif yüklüdür. Osteoklastik aktivitenin hakim olduğu konveks yüzde geri emilim, osteoblastik aktivitenin hakim olduğu konkav yüzde yeni kemik yapımı olmaktadır (48).

## İNTRAMEDÜLLER ÇİVİLEMEDE KIRIK İYİLEŞMESİ

Femur cisim kırıklarının intramedüller çivileme ile tedavisindeki amaç; deformite olmaksızın iyileşen fonksiyonel bir ekstremiteyi, en az komplikasyon riski içeren ve hastanın günlük yaşantısına en kısa sürede dönmesini sağlayan bir tedavi yöntemiyle elde etmektir (49,50). İntramedüller çivilemenin avantajları; teknik olarak uygulama kolaylığı, kapalı uygulandığında yumuşak dokuların korunabilmesi, bükülme kuvvetine karşı oldukça sağlam olması ve erken yük verebilme olarak sıralanabilir (51,52).

Histolojik olarak erken dönemde periosteal dış kallus ile stabilite sağlanırken iyileşmenin ileri dönemlerinde iç kallus görülür. İntramedüller kırık iyileşmesi enkondral

tiptedir. İntramedüller çivilerde dinamizasyon uygulanması osteoblastik aktivitenin aksiyel yükleme ile artırılması yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (51).

İntramedüller çivi uygulamalarında oyma işleminin yapılıp yapılmaması tartışmalı olan konulardandır. Oyma işlemi sonrası kemik-çivi temas alanı ve stabilite artmaktadır fakat endosteal kanlanmanın oyma işlemi sırasında bozulduğu, kaynamanın geciktiği ve oyma işlemi sırasında yağ emboli riski tartışılan konular arasındadır (53).

## KIRIK İYİLEŞMESİNİN KONTROLÜ

Kırık oluşumu sonrası osteoblast ve osteoklast yoğunluğu iyileşme sürecini tamamlayabilmek için yeterli değildir. Kırık iyileşmesinin tamamlanabilmesi için mezenkimal öncül hücreler, kılcal damarlar, lenf sistemi yerel mekanizmalarla sağlanmaktadır. Kırık sahasında lokal üretilen ya da kan dolaşımı ile gelen kemik dengesini sağlayan faktörlere ihtiyaç vardır. Bu faktörler prostoglandinler ve kemik uyarıcı faktörlerdir (Tablo 1)(54,55).

**Tablo 1. Kırık iyileşmesinin kontrolünü sağlayan faktörler (54)**

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

## KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Kırık iyileşmesi ile ilgili çalışmalar kemiğin vasküler durumu ve stabilite üzerine kuruludur (41). Kırık iyileşmesi kırık stabilitesine (mutlak ya da rölatif) göre primer veya sekonder kırık iyileşmesi olarak izlenir. Sekonder kırık iyileşmesinde fizyolojik sınırlarda olan mikro hareket varlığında kırık iyileşmesi, mezenkimal proliferasyonu ve farklılaşması

sonrası dış kallus oluşumu görülür. Kırık hattındaki mikro hareket fizyolojik sınırlardan fazla olursa aşırı kallus oluşumu meydana gelir (56).

Anatomik redüksiyon ve rjit tespit sağlandığı durumlarda ise dış kallus oluşumunun görülmediği kırık iyileşmesi izlenir ki buna primer kırık iyileşmesi denir (51). Direkt temas sağlayan kırık uçlarında lamellar kemiğin osteonlarının uzaması sonucu kırık hattını geçer. Osteoklastlar kırık hattını geçer ve bunları matriks sentezleyen osteoblastlar takip eder. Vasküler yapılar osteoblastları takip eder. İyileşme sırasında haversian yeniden şekillenmede başlamaktadır (57). Sistemik ve çevresel faktörler kırık iyileşmesini olumlu ya da olumsuz şekilde etkilemektedir. Bu faktörleri 4 grupta inceleyebiliriz.

**Travmaya Bağlı Faktörler**

**Kırığı oluşturan yaralanmanın şiddeti:** Kırık oluşumunda travma şiddetinin artmasıyla doku hasarı ve nekrozu artar, lokal kan dolaşımının bozulması nedeniyle kırık iyileşmesi gecikir ya da oluşmaz (58).

**Açık kırıklar:** Yumuşak dokuların şiddetli hasarı, mezenkimal kök hücre ve kırık iyileşmesini etkileyen faktörlerin kırık hattından kaçışı iyileşmeyi yavaşlatır ve enfeksiyona yatkınlık yaratır. (58-60)

**Eklem içi kırıklar:** Sinovial sıvıda bulunan proteazlar kallusun matriksini bozarak, kırık iyileşmesini geciktirir (57).

**Segmental kırıklar:** Yüzen fragmanın varlığı, medüller kan dolaşımını bozmaktadır ve şiddetli periosteal hasar nedeniyle kaynama bu tip kırıklarda gecikmektedir (61).

**Yumuşak dokunun araya girmesi:** Kas, fasya, tendon ve nörovasküler yumuşak dokuların kırık fragmanları arasına girmesi kırık iyileşmesini engellemektedir (26).

**Yetersiz kanlanma:** Bazı kemiklerde (talus, skafoid) kan dolaşımının anatomik olarak yetersiz olması veya travmanın şiddetli olmasına bağlı kan dolaşımı azalır kırık iyileşmesini geciktirir (44)).

**Hastaya Bağlı Faktörler**

**Yaş:** Genç bireylerde öncül hücreler daha hızlı farklılaşır ve mitoz hızı artması nedeniyle kırık iyileşmesi daha hızlı olmaktadır (44). Periosteumun kalınlığı ve kanlanması yaş azaldığında artmaktadır (25).

**Genetik:** Farklı türde eksprese edilen sinyal molekülleri ve genler kırık iyileşme kaskadını başlatır ve düzenler. Bu moleküllerin genetik varyasyonları ve sinyal yolaklarındaki hasar kırık iyileşmesini bozmaktadır (62,63). İki adet tek nükleotid polimorfizm (SNP) olarak

bilinen (Noggin ve Smad6) BMP inhibitör molekülünü kodlayan genler ile ilişkili olduğu bulunmuştur (64). PDGF genindeki polimorfizmlerin kırık kaynamaması ile ilişkili olduğu genetik risk faktörü olduğu son dönemdeki çalışmalarda gösterilmiştir (65).

**Hormonal etkiler:** Kortizon mezenkimal hücrelerden osteoblast gelişimi ve matriks oluşumu için gerekli yapı taşlarının sentezini azaltarak kırık iyileşmesini yavaşlatmaktadır. Kalsitonin, insülin, tiroid hormonları, parathormon, vitamin D3, östrojen, büyüme hormonu ve fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF-BB) gibi anabolik faktörler kırık iyileşmesini hızlandırır (44,66,67).

Osteoporoz metabolik kemik hastalığı ile ilişkili olarak yaşlı hastalarda kırık riskini arttırmaktadır. Kemik kalitesinin azalması kemiğin kırılganlığını arttırırken nonunion oluşumunu etkilememektedir (68). Yaşlı hastalarda kemik metabolizmasındaki değişiklik ve kallus olgunlaşmasındaki gecikme kırık iyileşmesini yavaşlatmaktadır (69).

**Sistemik hastalıklar:** Diabetus Mellitus (DM), anemi, tüberküloz, rikets gibi kronik hastalıklar kırık iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Normal sınırlarda vitamin A, C, D ve K'nın kırık iyileşmesini olumlu etkilediği bilinmektedir (44,70).

Yetersiz insülin üretimi varlığında osteoblastların kollajen üretimi azalmaktadır (71). Diyabet ilaçlarından tiyazolidindionun kırık iyileşmesinde osteojenik etkiyi azalttığı gösterilmiştir (72). Periferik nöropati ve HgA1C'nin >%7 olması kırık iyileşmesinde komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (65). Obezite kas iskelet sistemi yaralanmalarını kolaylaştıran ve iyileşme sürecinde komplikasyon oranlarını arttıran bir durumdur (68).

Romatoid artrit, malnutrisyon ve patolojik kırıklar kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen sistemik faktörlerdir (68).

**Radyasyon tedavisi:** Radyasyon kırık iyileşmesini olumsuz etkiler. Radyasyona maruz kalan bölgede hücre ölümü, damarlarda tromboz, kemik iliğinde fibrozis oluşması sonucunda kırık iyileşmesi gecikir ya da durur (73). Radyasyon dokunun hücre içeriğinde azalmaya yol açarken yüksek dozlarda kemik mimari yapısının bozulmasına neden olabilir (44).

**Enfeksiyon:** Enfeksiyon varlığı vasküler tromboz oluşturur ve kan dolaşımını bozarak ödem ve nekroza yol açar. Kırık iyileşmesini engellemektedir (44). Enfeksiyon varlığı granülasyon oluşumu ve kemik dokunun yapısını bozarken fibröz doku ve skar dokusu geliştirerek kırık iyileşmesini bozar (74).

**Sigara ve Alkol Kullanımı:** Sigara ya da tütün kullanımı ya da inhalasyonu kemik iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (75,76). Tütün içeriğinin major bileşeni olan nikotin kolinerjik anti-inflematuar yol aktivasyonu ile TNF-alfa sekresyonunu inhibe eder (77).

Nikotin ayrıca vazokonstrüksiyon yaparak doku perfüzyonunu azaltır, hipoksi ve iskemiye neden olur (78). Kronik alkoliklerde de kırık iyileşmesi yavaştır (79). Aşırı doz alkol alımı posttravmatik süreçte yeni kemik formasyonunu azaltır ve mineralizasyon eksikliğine bağlı mekanik stabilite azalmaktadır (80).

**Bazı ilaçlar:** NSAİİ'lar kırık iyileşmesini olumsuz etkilerler. NSAİİ ilaçların inflamasyonu baskılayıcı özelliği COX-2 inhibisyonundan kaynaklanır (81). NSAİİ'ler 4 haftadan uzun süre kullanıldığında kaynamama ile NSAİİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir (82). Kırık oluşumundan sonra lokal olarak prostaglandin salınımı olur ve COX-2 kırık iyileşmesi için gerekli osteoblast indüksiyonunda kritik rol oynar (83). Kortikosteroidler (osteoblast ve osteoklast apopitozisi sağlayarak) (84,85), kemoterapotik ajanlar (neovaskülarizsayonu bozarak) kırık iyileşmesini bozmaktadır. (77-88).

Kinolonlar gibi antibiyotik ajanlar, kondrosit ölümü ve dejenerasyonu ile kıkırdak formasyonuna ve yapısına hasar verir (68). Ciprofloksasin, levofloksasin ve travofloksasin hücre proliferasyonunu ve DNA sentezini azaltır (89,90). Gentamisin yüksek konsantrasyonlarda osteoblastik öncül hücrelerin çoğalmasını azaltarak kırık iyileşmesini bozmaktadır (91). Tetrasiklin yüksek dozlarda kemik büyümesini ve matürasyonunu bozmaktadır (92). Bifosfanat uygulanması kallus içeriğini mineral ve hacimsel olarak arttırmaktadır (93).

**Dokuya Bağlı Faktörler**

**Kemiğin şekli:** Kansellöz kemik kortikal kemiğe göre yüzey alanı, hücre içeriği, vasküler destek açısından farklı olması nedeni ile daha hızlı kaynamaktadır. Patolojik kırıklar, fibröz displazi, Paget hastalığı gibi hastalıklarda kırık iyileşmesi yavaştır (44).

**Tedaviye Bağlı Faktörler**

**Kırık fragmanlarının yerleştirilmesi:** Kırık fragmanları arası mesafe ne kadar az olursa kırık iyileşmesi o kadar kolaylaşır. Primer kemik iyileşmesinde kallus görülmeden kaynama tamamlanır (44,70). Sekonder kırık iyileşmesinde kırık hattındaki mikro hareket, kırık iyileşmesini ve eksternal kallus miktarını arttırmaktadır. Stabil olmayan fiksasyonlarda mevcut hareket nedeni ile kırık kaynamama ile sonuçlanmaktadır.

**Kırık kallusa yük verme ve egzersiz:** Redükte edilen ve yeterli tespit edilen kırıklarda erken egzersiz ve kontrollü yük verilmesi kemik yapımını arttırırken, mekanik yükün azalması kemik kaybı oluşturur. Bu süreç geri dönüşlüdür (Wolf yasası) (20).

Kontrollü yük verme büyüme faktörlerini ve prostaglandin E2 salınımını uyararak iyileşmeyi hızlandırır ve osteoblastik aktiviteyi de artırır (41). Kompresif ve gerici kuvvetlerle oluşan stres kemik yapımını uyarmaktadır.

**Elektrik alanı:** Elektromanyetik uyarının, gecikmiş kaynama ve kaynamama olgularında %64 ile %85 arasında değişen oranda kırık iyileşmesini olumlu etkilediği gösterilmiştir (94).

**Kemik grefti:** Kullanılan kemik greftinin özelliğine göre osteojenik, osteoindüktif ve osteokondüktif etkilerle iyileşmeyi hızlandırdıkları ve kaynamayı sağladıkları bilinmektedir (20).

**Ultrason:** Düşük intensite sinyalli ultrasonun iyileşme süresini kısalttığı bildirilmiştir. Düşük intensitedeki ultrason sinyalleri mekanik etkilerle kırık iyileşmesini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (95,96).

**Demineralize kemik matriksi:** Osteoindüktif ve osteokondüktif etkileri mevcuttur (20). DKM hızlı bir şekilde yeniden damarlanır ve otolog kemik iliği için iyi bir taşıyıcıdır. Demineralize kemik matriksinin biyolojik aktivitesi, ekstrasellüler matrikste bulunan proteinler ve büyüme faktörleri ile olur. DKM'nin osteoindüktif kapasitesi; kemiğin işlenmesi, saklama şekli, sterilizasyon yöntemi ve donöre göre değişebilir (97).

## COVİD-19 VE FAVİPİRAVİR

COVID-19 hastalığı yeni bir koronavirüsün neden olduğu ve ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde tespit edilen bir solunum yolu hastalığıdır. Hastalık oldukça bulaşıcıdır. Ana semptomları ateş, kuru öksürük, yorgunluk, kas ağrısı ve nefes darlığıdır (98).

### COVİD-19 Etiyolojisi

Koronavirüsler (SARS CoV-2), Coronaviridae familyasındaki Orthocoronavirinae alt familyasına ait olan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. SARS-CoV-2 (COVID-19) insanlara ve hayvanlara enfekte edebilen zarflı, tek sarmallı RNA virüstür (Betacoronavirüs). 2002 yılında, SARS-CoV'un patlak vermesi ilk olarak Çin'de bildirilmiş ve daha sonra dünya çapında hızla yayılarak %11 ile yüzlerce ölümle sonuçlanmıştır (99,100).

COVID-19 koronavirüsün zarf proteini insanın anjiyotensin dönüştürücü enzim II (ACE2) reseptörünü giriş reseptörü olarak tanır ve insan hücre içine girer. ACE2 reseptörü akciğer, bağırsak, böbrekler, kalp, tiroid ve yağ dokusu dahil olmak üzere birçok insan dokusunda mevcut olup virüs tercihen akciğer epitel hücrelerini ve tüm organ sistemlerini enfekte eder (101).

## COVİD-19 Spesifik Tedavileri

COVID-19 hastalığı için kanıtlanmış güvenilir ve etkili bir antiviral tedavi bulunmamakla birlikte 100'den fazla randomize kontrollü klinik çalışmalar sürmektedir. COVID-19'da hasta yönetimi, solunum fonksiyonunu sürdürmeye odaklanan destekleyici bakım ve antikoagülan önlemleri, deksametazon ve glukokortikoidler, remdisivir, immünmödülatör ilaçlar (IL-6 inhibitörleri-Tocilizumab ve IL-1 inhibitörleri-Anakinra gibi), konvelesan plazma ve intravenöz immünglobulin (IVIG) terapileri, hidroksiklorokin ve klorokinler, favipiravir, azitromisin, lopiravir-ritonavir, ivermectin gibi jenerik ilaçları içermektedir (102). Güncel yayınlar hidroksiklorokin, lopinavir, ritonavir ve interferonların gözden düşmesiyle birlikte deksametazon, remdesivir ve tocilizumab ile tedavinin bugüne kadarki en umut verici seçenekler gibi göründüğünü ileri sürmektedir (103) Bunun yanında hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların, vücutta çok farklı sistemlerde advers reaksiyon gelişimine neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

### Favipiravir

Favipiravir; 2014 yılında, Japonya'da standart diğer antiviral ilaçlara yanıt vermeyen influenza virüslerinin tedavisi için onaylanmış bir ön ilaçtır. Bir pürin nükleozid analoğu olup bir psödopurin gibi davranarak viral replikasyonu ve transkripsiyonu hedefler. Geniş spektrumlu bu antiviral; Batı Nil virüsü, sarıhumma virüsü, flavivirüs, arenavirüs, bunyavirüs ve alfavirüslere karşı güçlü etkili olup nöraminidaz inhibitörlerine dirençli virüslere karşı da etkilidir (104). Favipiravir, viral genom transkripsiyon ve replikasyonunda kullanılan RNA′ya bağımlı RNA polimeraz enzimini inhibe ederek antiviral etki oluşturur (105). National Medical Products Administrationof China tarafından, Mart 2020 tarihinde, minimal yan etkili ilk COVID-19 ilacı olarak onaylanmıştır (106). Favipiravire bağlı bildirilen başlıca yan etkiler; bulantı, kusma, diyare, gastroenterit, hiperürisemi, hipertrigliseridemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olup sınırlı sayıda klinik araştırmadan elde edilen verilere dayanmaktadır.

Favipiravirin diğer antivirallere karşı etkililiği ve güvenliliğini değerlendiren bir araştırmada, viral klirens, oksijen desteği gereksinimi ve yan etki profilleri üzerinde önemli bir farklılık oluşturmadan, favipiravir ile tedavi edilen COVID-19 hastalarının standart tedavi uygulanan hastalara kıyasla 14. günde anlamlı bir klinik ve radyolojik iyileşme gösterdiği farkedilmiştir. Favipiravir tedavisi ve standart tedavi alan gruplar arasındaki yan etkiler karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (107).

Japonya'da yapılan 89 COVID-19 hastasının dâhil edildiği çok merkezli prospektif randomize kontrollü klinik çalışmada, favipiravir grubunda, standart tedavi grubuna göre viral yükte farklılık görülmemiştir. Favipiravir uygulanan hastalarda, standart tedavi grubuna göre, COVID-19 bulgularından olan ateş yüksekliğinde anlamlı oranda azalma gözlenmiştir. Favipiravir ile tedavi edilen hastalarda, gözlem süresince klinik tabloda kötüleşme ve mortalite gözlenmemiştir. Favipiravir uygulanan hastalarda bildirilen toplam 144 advers etkiden en sık gözleneni; hiperürisemi (% 84,1) ardından serum trigliserid düzeylerinde (% 11,0) ve serum alanin aminotransferaz düzeylerinde artış (% 8,5) olarak ifade edilmiştir (108).

Çin'de yürütülen non-randomize, COVID-19 tanılı 80 hastanın dâhil edildiği bir klinik çalışmada, gönüllüler favipiravir ve lopinavir/ritonavir gruplarına eklenmiştir. Favipiravir uygulanan hastalarda, viral klirensin lopinavir/ritonavir uygulananlara göre anlamlı olarak daha kısa sürede geliştiği gözlenmiştir. Favipiravir grubunda yer alan 35 hastadan 4'ünde (%11,4) diyare, karaciğer ve böbrek hasarı gibi advers etkiler belirtilmiştir. Lopinavir/ritonavir grubunda ise hastaların %55,6'sında bulantı, kusma, diyare, döküntü, karaciğer ve böbrek hasarı gibi yan etkiler gözlenmiştir. Bu çalışmada favipiravirin, lopinavir/ritonavire göre viral klirensi azaltmasının yanı sıra daha az advers etkilere sebep olduğu belirtilmiştir (109).

Bir olgu sunumunda, 37 yaşındaki ebola virüsü ile enfekte bir erkek hastada favipiravir kullanımına bağlı olarak tedavinin 10. gününde QTc'de uzama izlenmiş ve ilacın durudurulmasından sonra bu advers reaksiyonun ortadan kalkması neden sonuç ilişkisini doğrulamıştır. Fakat hastanın kullanmış olduğu levofloksasin, omeprazol gibi ilaçlar ve elektrolit bozukluklarının yan etki gelişimini kolaylaştırmış olabileceği de belirtilmiştir. Bu nedenle favipiravir kullanımında da elektrolit bozukluğu olan hastalarda EKG izlemi önerilmektedir (110). Ancak retrospektif olarak hidroksiklorokin ve favipiravire bağlı QT uzamasının değerlendirildiği bir araştırmada favipiravir kullanan hastalarda QT uzaması gözlenmediği bildirilmiştir (111).

Favipiravir ile ilgili sunulan iki farklı olguda; COVID-19 tedavisinde klinik bulguları gerilerken ateş gelişen üç hasta rapor edilmiştir. Ateşin favipiravir kesildikten sonra düşmesinin neden sonuç ilişkisi açısından favipiravirin yan etki olarak ateşe neden olduğu yorumunun yapılmasına neden olmuştur (112-113). Favipiravir, COVID-19 hastalığı tedavisinde klinik araştırmaları süren ve etkinliği, güvenirliği ve ilaç-ilaç etkileşimleri hususunda çok az bilgiye sahip olunan bir anti viraldir.

# GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışma da favipiravirin kırık kaynaması üzerinde oluşabilecek etkilerini değerlendirilmesi amaçlandı. Bu amaçla 48 adet Sprague-Dawley cinsi rat Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma laboratuvarından elde edildi. Agustos 2021 tarihinde proje onaya sunularak Ek-1'de yer alan 31/08/2021 tarih 2021/08 sayılı etik kurul izni alındı.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma laboratuvarından Sprague-Dawley tipi ratlar 11-13 haftalıktan büyük olacak şekilde seçildi. Tüm ratların aynı cinsiyette olmasına dikkat edilerek hepsi dişi olacak şekilde seçildi. Hiçbirinde başka bir hastalık olmadığı çalışmadan önce 1 ay izlenerek teyid edildi. Tüm ratların ağırlıkları 250-350 gr arasında değişmekteydi. Çalışmada ratlara herhangi bir diyet kısıtlaması uygulanmadı. Kuru rat yemi ile beslendi. Tüm ratlar gece ve gündüz farkı olmaksızın normal oda ısısında muhafaza edildiler. Güneş ışığı kısıtlaması uygulanmadı. Tüm deneysel çalışmalar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuarında yürütüldü. Deney sonrası histopatolojik incelemeler, radyolojik incelemeler ve istatistiksel çalışmalar yine Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde yürütüldü.

Deney grupları randomize olarak seçilerek her biri 16'lı 3 grup oluşturuldu. Bu 3 gruptan da radyolojik ve histolojik inceleme için sakrifikasyon zamanlarına göre 8'li 6 alt grup oluşturuldu (Tablo 2).

**Tablo 2. Deney grupları.**

| **Gruplar** | | **Sakrifikasyon zamanı (Radyolojik ve Histolojik inceleme için)** |
|---|---|---|
| Grup K1 (n=8) | Kontrol (n=16) | 14. günde |
| Grup K2 (n=8) | | 28.günde |
| Grup F1 (n=8) | 5 gün Favipiravir alan (n=16) | 14. günde |
| Grup F2 (n=8) | | 28.günde |
| Grup F3 (n=8) | 14 gün Favipiravir alan (n=16) | 14. günde |
| Grup F4 (n=8) | | 28.günde |

**Deneysel Çalışma Modeli**

Deneyin ilk günü tüm ratlara (n=48) femur kırık modeli oluşturmak üzere; 50-75 mg/kg Ketamin HCL (Ketalar®, Pfizer-USA) ve 5-10mg/kg Xylazine (Rompun®, Bayer-Almanya) intramüsküler verilerek anestezi uygulandı. Sonrasında her ratın sağ uyluğu traş makinası yardımıyla tüylerden arındırıldı (Şekil 7).



**Şekil 7. Sağ alt ekstremitesine traş uygulanan rat**

Betadine scrub (10 % Povidoneiodine, Merkez-Türkiye) solüsyonu ile antisepsi sağlanarak sağ alt ekstremite steril sahada kalacak şekilde örtünme sağlandı (Şekil 8).



**Şekil 8. Betadine Scrub ile antisepsis**

Tüm ratlara 10mg/kg Sefazolin Na (Sefazol ®, Mustafa Nevzat İlaç San.-Türkiye) preoperatif antibiyotik profilaksisi olarak intramusküler zerk edildi. Uyluk orta 1/3 lateralinden longitudinal olarak cilt, cilt altı ve fasya 15 numara bisturi ile kesilerek femur diyafizinin ortasına ulaşıldı. Femur orta 1/3 diyafiz yumuşak dokudan korunarak kesici motor (Şekil 9) yardımıyla transvers kırık oluşturuldu (Şekil 10). Kırık hattından 1 adet 0,6 mm'lik Kirschner (K) teli distalden proksimale doğru gönderilerek femur proksimalinden çıkartıldı. Kırık hattı redükte edilerek motor yardımıyla K teli proksimalden kırığın distaline gönderildi. Intramedüller tespit tamamlandıktan sonra K teli proksimalden tel kesici yardımıyla kesildi. Tüm ratlarda yara kapama işlemi yapıldı. Betadine scrub (10% Povidoneiodine, Merkez-Türkiye) ile silinerek yara pansumanı yapıldı.




**Şekil 9. Cerrahi aletler ve kesici motor Smith & Nephew®**



**Şekil 10. Kesici motor yardımı ile transvers kırık oluşturulması**

Çalışma protokolü olarak femur kırık modeli oluşturulan Grup K1 ve Grup K2'deki ratlar kontrol grubu olarak belirlendi. K1 ve K2 grubundaki ratlara 14 gün boyunca oral gavaj ile serum fizyolojik verildi.

Grup F1 ve Grup F2'deki ratlar 5 gün favipiravir alan grubu olarak belirlendi. Grup F1 ve Grup F2'deki ratlara 5 gün boyunca oral gavaj ile favipiravir 100 mg/kg/gün uygulandı. Kalan 9 gün ise ratlara serum fizyolojik verildi.

Grup F3 ve Grup F4'deki ratlar 14 gün favipiravir alan grubu olarak belirlendi. Grup F3 ve Grup F4'deki ratlara 14 gün boyunca oral gavaj ile favipiravir 100 mg/kg/gün uygulandı

Çalışmanın 2. gününde Grup F1, F2, F3 ve F4'ten 1'er rat olmak üzere toplam 4 rat ex oldu. Ex olan ratların yerine çalışmaya yeni rat ilave edilmedi.

Çalışmanın 14. gününde kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için Grup K1, Grup F1 ve Grup F3'teki ratların, 28. günde ise Grup K2, Grup F2 ve Grup F4'deki ratların mamografi cihazı yardımıyla 50 mg/kg Ketamin HCL (Ketalar®, Pfizer-USA) ile yapılan anestezi altında direkt radyografileri çekildi. Çekimlerin tamamlanmasından sonra ratlar anestezi altında iken servikal dislokasyon+açık pnömotoraks oluşturularak sakrifiye edildi. Ratlar sakrifiye edildikten sonra femur orta 1/3ten diseke edilerek alt

ekstremitenin distaline ait piyesler histolojik inceleme için %10 formaldehit içerisinde Patoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi. Tıbbi Patoloji A.D da kırık kaynamasının histolojik evrelemesi yapıldı.

**Radyolojik İnceleme**

Tüm ratlara anestezi altında tek yönlü femur radyografileri çekilmiş olup bu radyografiler çalışma gruplarından habersiz bir radyolog tarafından önceden belirlenen radyografik skorlama sistemine göre derecelendirilmiştir. Bu skorlama sistemi kemik formasyonu, kaynama ve yeniden şekillenme derecesini numerik olarak değerlendirmektedir. Skorlama sisteminde her 3 parametreden alınan puanlar toplanarak her rattaki kırığın toplam puanı hesaplanmıştır (Tablo 3) (114).

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

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

Remodelizasyonun değerlendirilmesinde kortekste remodelizasyonun görülmemesi 0 puan almaktadır, sadece intramedüller kanalın remodelize olduğunun görülmesi 2 puan ve tam bir remodelizasyon ise 4 puan olarak değerlendirilmiştir (114)

**Tablo 3. Radyolojik skorlama sistemi (Lane ve Harvinder) (114)**

| **KEMİK FORMASYONU** | | | **PUAN** |
|---|---|---|---|
| **a** | Kemik formasyonu yok | | 0 |
| **b** | Defektin % 25'ini kaplayan kemik formasyonu | | 1 |
| **c** | Defektin % 50'sini kaplayan kemik formasyonu | | 2 |
| **d** | Defektin % 75'ini kaplayan kemik formasyonu | | 3 |
| **e** | Defektin tamamının kemik formasyonu ile dolması | | 4 |
| **KAYNAMA** | | | |
| **a** | Tam kırık hattının izlenmesi | | 0 |
| **b** | Kısmi kırık hattının izlenmesi | | 2 |
| **c** | Kırık hattının izlenememesi | | 4 |

| REMODELİZASYON | | | |
|---|---|---|---|
| **a** | Remodelizasyon yok | | 0 |
| **b** | İntramedüller kanalın remodelizasyonu | | 2 |
| **c** | Korteksin tam remodelizasyonu | | 4 |

**Histopatolojik İnceleme**

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

Huo ve ark. (115) tarafından tanımlanan histopatolojik sınıflama sistemi Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4. Histopatolojik sınıflama (Huo ve ark.) (115)**

| HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMA | PUAN |
|---|---|
| Fibröz doku | **1** |
| Az kıkırdak, yoğun fibröz doku | **2** |
| Kıkırdak ve fibröz doku eşit | **3** |
| Yoğun kıkırdak, az fibröz | **4** |
| Kıkırdak | **5** |
| Yoğun kıkırdak, az olgunlaşmamış kemik | **6** |
| Kıkırdak ve olgunlaşmamış kemik eşit | **7** |
| Yoğun olgunlaşmamış kemik, az kıkırdak | **8** |
| Olgunlaşmamış kemik ile kırık kaynaması | **9** |
| Olgun kemik ile kırık kaynaması | **10** |

**İstatistiksel Analiz**

Sonuçlar sayı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Gruplar (Kontrol, Lokal,

IV) arasında niceliksel değerlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı, gruplar arasında farklılık saptandığında bunun hangi gruplar arasında olduğunu belirlemede Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizler T.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında SPSS 20 (Lisans No: 10240642) paket programı kullanılarak yapıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınır değeri olarak kabul edildi.

# BULGULAR

Çalışmaya toplam 48 rat dahil edildi (Tablo 2). Deney sürecinde cerrahi uygulama sonrası F1, F2, F3 ve F4 gruplarında 1'er rat olmak üzere toplam 4 rat öldüğü için çalışma 44 rat ile tamamlandı. Gruplardaki rat sayıları K1 ve K2'de 8 olarak, diğer gruplarda 7 olarak belirlendi. Bu sayılar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdiği için çalışmaya başka rat eklenmedi.

Tüm gruptaki ratlar radyolojik ve histolojik olarak incelendi.

## RADYOLOJİK BULGULAR

### Radyografi ile Kırık İyileşmesinin Değerlendirilmesi

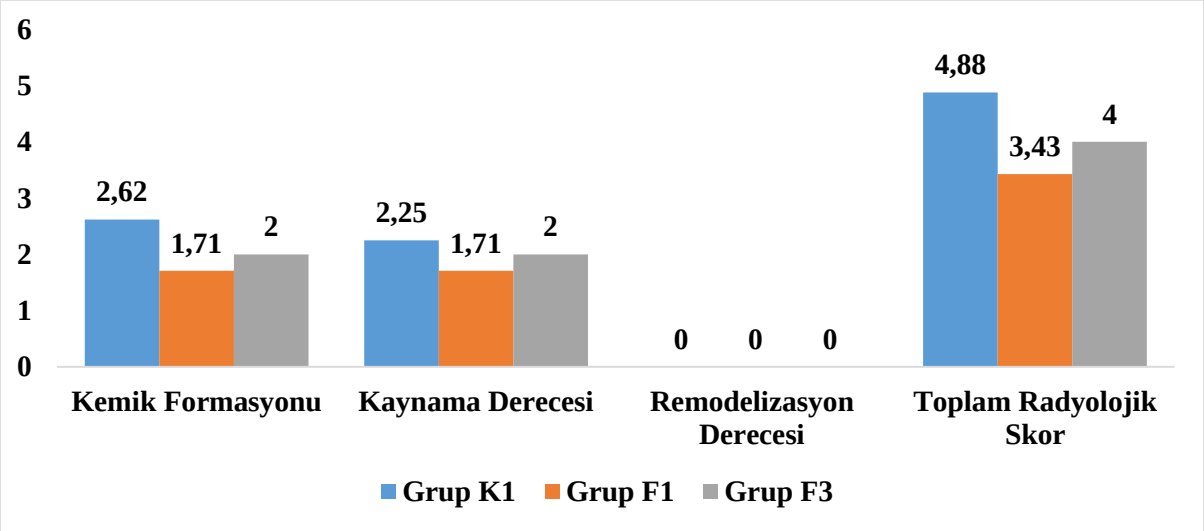
Çalışmaya katılan ratların 14. gün sonundaki radyografi ile kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için bakılan radyolojik değerlendirme skorlarının ortalamaları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Grupların 14. Gün sonunda radyolojik değerlendirme skorları ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında; kemik formasyonu, kaynama derecesi, remodalizasyon derecesi ve toplam radyolojik skor ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu ($p>0,05$) (Tablo 5, Şekil 11).

**Tablo 5. Grupların 14. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorlarının değerlendirilmesi**

| 14.gün sonunda radyolojik değerlendirme skorları | Grup K1 | GrupF1 | Grup F3 | p* |
|---|---|---|---|---|
| **Kemik Formasyonu** | 2,62 ±0,92 | 1,71±0,76 | 2±0 | 0,056 |
| **Kaynama Derecesi** | 2,25±0,71 | 1,71±0,76 | 2±0 | 0,255 |
| **Remodelizasyon Derecesi** | 0±0 | 0±0 | 0±0 | 1,000 |
| **Toplam Radyolojik Skor** | 4,88±1,46 | 3,43±1,51 | 4±0 | 0,096 |

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




**Şekil 11. Grupların 14. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorlarının değerlendirilmesi**

Çalışmaya katılan ratların 28. Gün sonundaki radyografi ile kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için bakılan radyolojik değerlendirme skorlarının ortalamaları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Grupların 28. Gün sonunda radyolojik değerlendirme skorları ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında; kemik formasyonu, kaynama derecesi ve toplam radyolojik skor ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu bulunurken (p>0,05), remodelizasyon görülmediğinden bir fark bulunamadı (Tablo 6, Şekil 15).

Grupların 28. Gün sonunda gruplar arasındaki kemik formasyonu, kaynama derecesi ve toplam radyolojik skor ortalamaları ileri varyasyon analizi ile incelendiğinde;

Kırık formasyonu skorunun Grup K2'de Grup F2 ve Grup F4'e göre, Grup F4'ünde Grup F2'ye göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla; p<0,001;p<0,001;p=0,015).

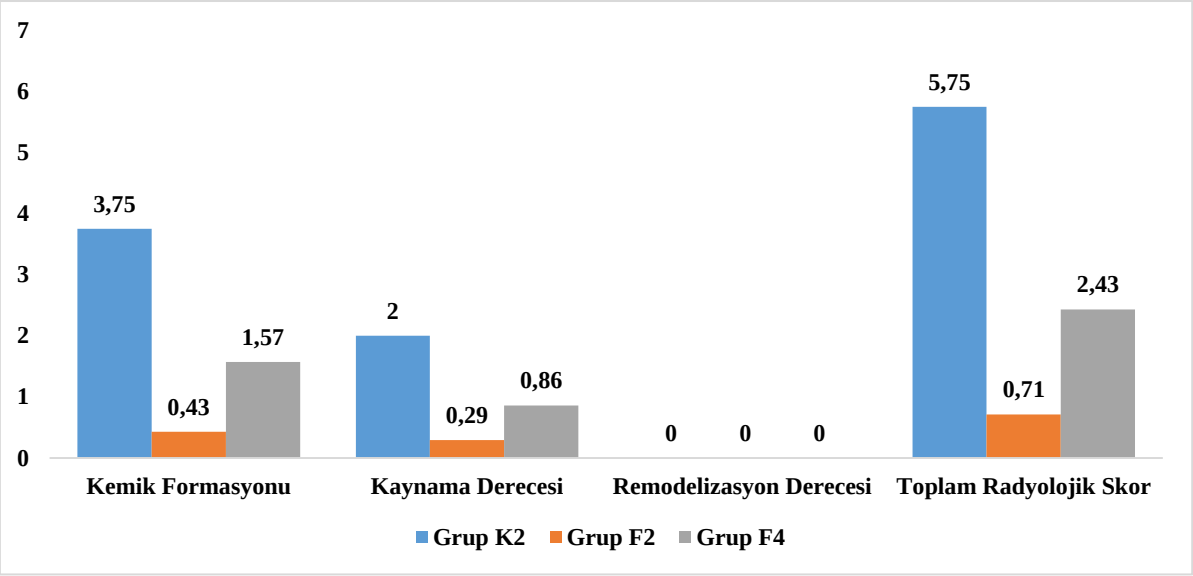
Kaynama derecesinin Grup K2'de Grup F2 ve Grup F4'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken, Grup F2 ile Grup F4'ün kaynama derecesi skorunun benzer olduğu bulundu (sırasıyla; p=0,001;p=0,019;p=0,335).

Toplam Radyolojik skor Grup K2'de Grup F2 ve Grup F4'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken, Grup F2 ile Grup F4'ün kaynama derecesi skorunun benzer olduğu bulundu (sırasıyla; p=0,001;p=0,019;p=0,335).

**Tablo 6. Grupların 28. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorlarının değerlendirilmesi**

| 28.gün sonunda radyolojik değerlendirme skorları | Grup K2 | Grup F2 | Grup F4 | p* |
|---|---|---|---|---|
| **Kemik Formasyonu** | 3,75±0,46 | 0,43±0,79 | 1,57±0,79 | <0,001 |
| **Kaynama Derecesi** | 2±0 | 0,29±0,76 | 0,86±1,1 | 0,001 |
| **Remodelizasyon Derecesi** | 0±0 | 0±0 | 0±0 | 1,000 |
| **Toplam Radyolojik Skor** | 5,75±0,46 | 0,71±1,5 | 2,43±1,81 | <0,001 |

* Anova, p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı.




**Şekil 12. Grupların 28. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorlarının değerlendirilmesi**

Çalışmaya katılan ratların 14. gün sonundaki radyografi ile kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için bakılan radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımları Tablo 7'de gösterilmiştir.

Grupların 14. gün sonunda radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında; kaynama derecesi ve remodalizasyon derecesi skor dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulunurken, kemik formasyonu skorları dağılımı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu Grup K1'de yüksek oranda defektin % 75'ini kaplayan kemik formasyonu görülürken, Grup F1 ve Grup F3'te yüksek oranda defektin % 50'sini kaplayan kemik formasyonun olduğu bulundu ($p<0,05$) (Tablo 7).

**Tablo 7. Gruplarının 14. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımı**

| | | | Grup K1 (n=8) | | Grup F1 (n=7) | | Grup F3 (n=7) | | p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | % | n | % | n | % | |
| **Kırık Formasyonu** | **0** | Kemik formasyonu yok | 0 | 0,0% | 1 | 14,3% | 0 | 0,0% | 0,040 |
| | **1** | Defektin % 25'ini kaplayan kemik formasyonu | 1 | 12,5% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| | **2** | Defektin % 50'sini kaplayan kemik formasyonu | 2 | 25,0% | 6 | 85,7% | 7 | 100,0% | |
| | **3** | Defektin % 75'ini kaplayan kemik formasyonu | 4 | 50,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| | **4** | Defektin tamamının kemik formasyonu ile dolması | 1 | 12,5% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| **Kaynama** | **0** | Tam kırık hattının izlenmesi | 0 | 0,0% | 1 | 14,37% | 0 | 0,0% | 0,408 |
| | **2** | Kısmi kırık hattının izlenmesi | 7 | 87,5% | 6 | 85,7% | 7 | 100,0% | |
| | **4** | Kırık hattının izlenememesi | 1 | 12,5% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| **Remodelizasyon** | **0** | Remodelizasyon yok | 6 | 100,0% | 6 | 100,0% | 6 | 100,0% | 1,000 |
| | **2** | İntramedüller kanalın remodelizasyonu | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| | **4** | Korteksin tam remodelizasyonu | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |

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

Çalışmaya katılan ratların 28. gün sonundaki radyografi ile kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için bakılan radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Grupların 28. gün sonunda radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında; remodalizasyon derecesi skor dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulunurken (p>0,05); kırık formasyonu ve kaynama derecesi skor dağılımları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu bulundu (p<0,05) (Tablo 8).

Kırık formasyonu bakımından 28. gün sonunda Grup K2'de yüksek oranda defektin tamamının kemik formasyonu ile dolması görülürken, Grup F2'de yüksek oranda kemik

formasyonu görülmediği ve Grup F4'te ise yüksek oranda defektin %25'ini dolduran kemik formasyonunun görüldüğü bulundu (p<0,001) (Tablo 8).

Kaynama derecesi bakımından 28. gün sonunda Grup K2'de tüm ratlarda kısmı kırık hattı izlenirken, Grup F2'de ve Grup F4'te ise yüksek oranda tam kırık hattının izlendiği bulundu (p=0,003) (Tablo 8).

**Tablo 8. Gruplarının 28. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımı**

| | | | Grup K2 (n=8) | | Grup F2 (n=7) | | Grup F4 (n=7) | | p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n | % | n | % | n | % | |
| **Kırık Formasyonu** | **0** | Kemik formasyonu yok | 0 | 0,0% | 5 | 71,4% | 0 | 0,0% | <0,001 |
| | **1** | Defektin % 25'ini kaplayan kemik formasyonu | 0 | 0,0% | 1 | 14,3% | 4 | 57,1% | |
| | **2** | Defektin % 50'sini kaplayan kemik formasyonu | 0 | 0,0% | 1 | 14,3% | 2 | 28,6% | |
| | **3** | Defektin % 75'ini kaplayan kemik formasyonu | 2 | 25,0% | 0 | 0,0% | 1 | 14,3 | |
| | **4** | Defektin tamamının kemik formasyonu ile dolması | 6 | 87,5% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| **Kaynama** | **0** | Tam kırık hattının izlenmesi | 0 | 0,0% | 6 | 85,7% | 4 | 57,1% | 0,003 |
| | **2** | Kısmi kırık hattının izlenmesi | 8 | 100% | 1 | 12,5% | 3 | 42,9% | |
| | **4** | Kırık hattının izlenememesi | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| **Remodelizasyon** | **0** | Remodelizasyon yok | 6 | 100,0% | 6 | 100,0% | 6 | 100,0% | 1,000 |
| | **2** | İntramedüller kanalın remodelizasyonu | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |
| | **4** | Korteksin tam remodelizasyonu | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% | |

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

Çalışmaya katılan tüm ratların radyolojik kırık değerlendirme skorlarının dağılımları Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9. Tüm ratların radyolojik kırık değerlendirme skorları**

| Gruplar | Kırık Formasyonu | Kaynama | Remodeling | Toplam |
|---|---|---|---|---|
| **Grup K1** | | | | |
| **1** | 3 | 2 | 0 | 5 |
| **2** | 1 | 2 | 0 | 3 |
| **3** | 3 | 2 | 0 | 5 |
| **4** | 3 | 2 | 0 | 5 |
| **5** | 3 | 2 | 0 | 5 |
| **6** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **7** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **8** | 4 | 4 | 0 | 8 |
| **Grup K2** | | | | |
| **1** | 3 | 2 | 0 | 5 |
| **2** | 3 | 2 | 0 | 5 |
| **3** | 4 | 2 | 0 | 6 |
| **4** | 4 | 2 | 0 | 6 |
| **5** | 4 | 2 | 0 | 6 |
| **6** | 4 | 2 | 0 | 6 |
| **7** | 4 | 2 | 0 | 6 |
| **8** | 4 | 2 | 0 | 6 |
| **Grup F1** | | | | |
| **1** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **2** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **3** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **4** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **5** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **6** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **7** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **Grup F2** | | | | |
| **1** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **2** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **3** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **4** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **5** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **6** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **7** | 1 | 0 | 0 | 1 |
| **Grup F3** | | | | |
| **1** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **2** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **3** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **4** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **5** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **6** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **7** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **Grup F4** | | | | |
| **1** | 1 | 0 | 0 | 1 |
| **2** | 3 | 2 | 0 | 5 |
| **3** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **4** | 1 | 0 | 0 | 1 |
| **5** | 1 | 0 | 0 | 1 |
| **6** | 2 | 2 | 0 | 4 |
| **7** | 1 | 0 | 0 | 1 |

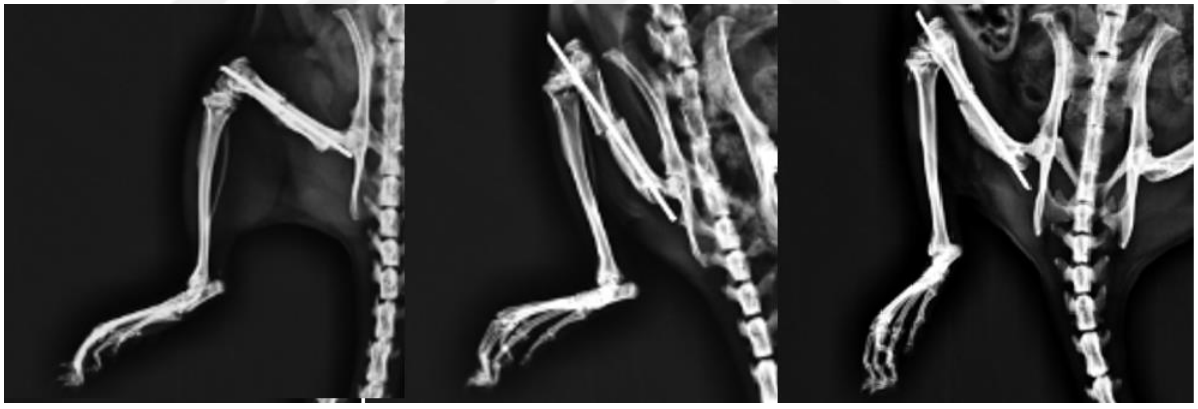
**Kırık İyileşmesinin Radyografik Görüntüleri**

Çalışmaya katılan ratların gruplara göre radyografi görüntüleri Şekil 13 ve Şekil 14'de gösterilmiştir.



**A** **B** **C**

**Şekil 13. Postoperatif 14. Gün grafileri A. Grup K1, B. Grup F1, C. Grup F3**



**A** **B** **C**

**Şekil 14. Postoperatif 28. Gün grafileri A. Grup K2, B. Grup F2, C. Grup F4**

**Histolojik Olarak Kırık İyileşmesinin Değerlendirilmesi**

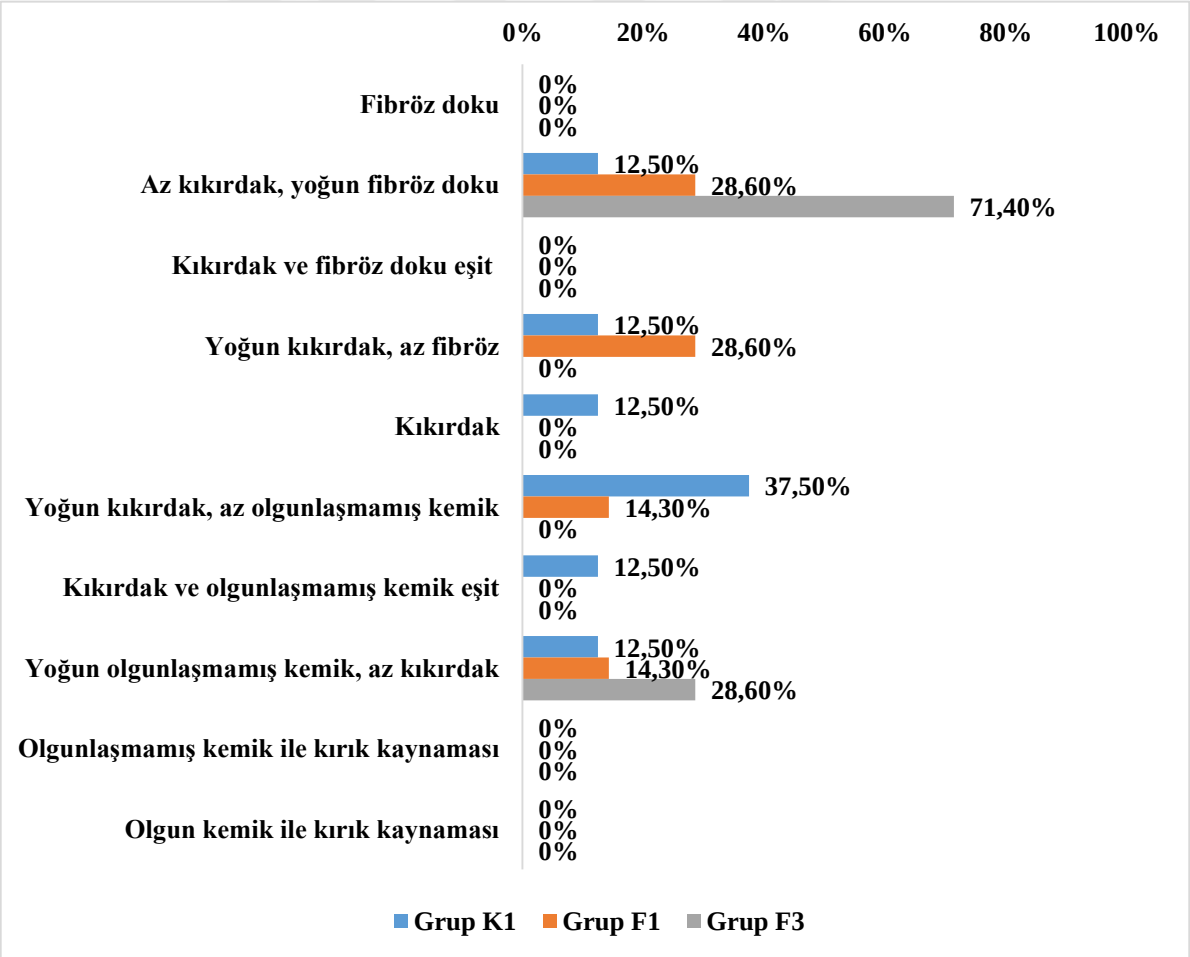
Çalışmaya katılan ratların 14. gün sonundaki kırık iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları Tablo 12'de gösterilmiştir.

Grupların 14. gün sonunda kırık iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı bulundu (p=0,216) (Tablo 10, Şekil 15).

**Tablo 10. Grupların 14. Gün sonundaki kırık iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları**

| | | Grup K1 (n=8) | | Grup F1 (n=7) | | Grup F3 (n=7) | | p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Fibröz doku | 1 | 0 | 0% | 1 | 0,0% | 0 | 0% | 0,237 |
| Az kıkırdak, yoğun fibröz doku | 2 | 1 | 12,5% | 2 | 28,6% | 5 | 71,4% | |
| Kıkırdak ve fibröz doku eşit | 3 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | |
| Yoğun kıkırdak, az fibröz | 4 | 1 | 12,5% | 2 | 28,6% | 0 | 0% | |
| Kıkırdak | 5 | 1 | 12,5% | 0 | 0,0% | 0 | 0% | |
| Yoğun kıkırdak, az olgunlaşmamış kemik | 6 | 3 | 37,5% | 1 | 14,3% | 0 | 0% | |
| Kıkırdak ve olgunlaşmamış kemik eşit | 7 | 1 | 12,5% | 0 | 0% | 0 | 0% | |
| Yoğun olgunlaşmamış kemik, az kıkırdak | 8 | 1 | 12,5% | 1 | 14,3% | 2 | 28,6% | |
| Olgunlaşmamış kemik ile kırık kaynaması | 9 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | |
| Olgun kemik ile kırık kaynaması | 10 | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | |

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




**Şekil 15. Grupların 14. Gün sonundaki kırık iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları**

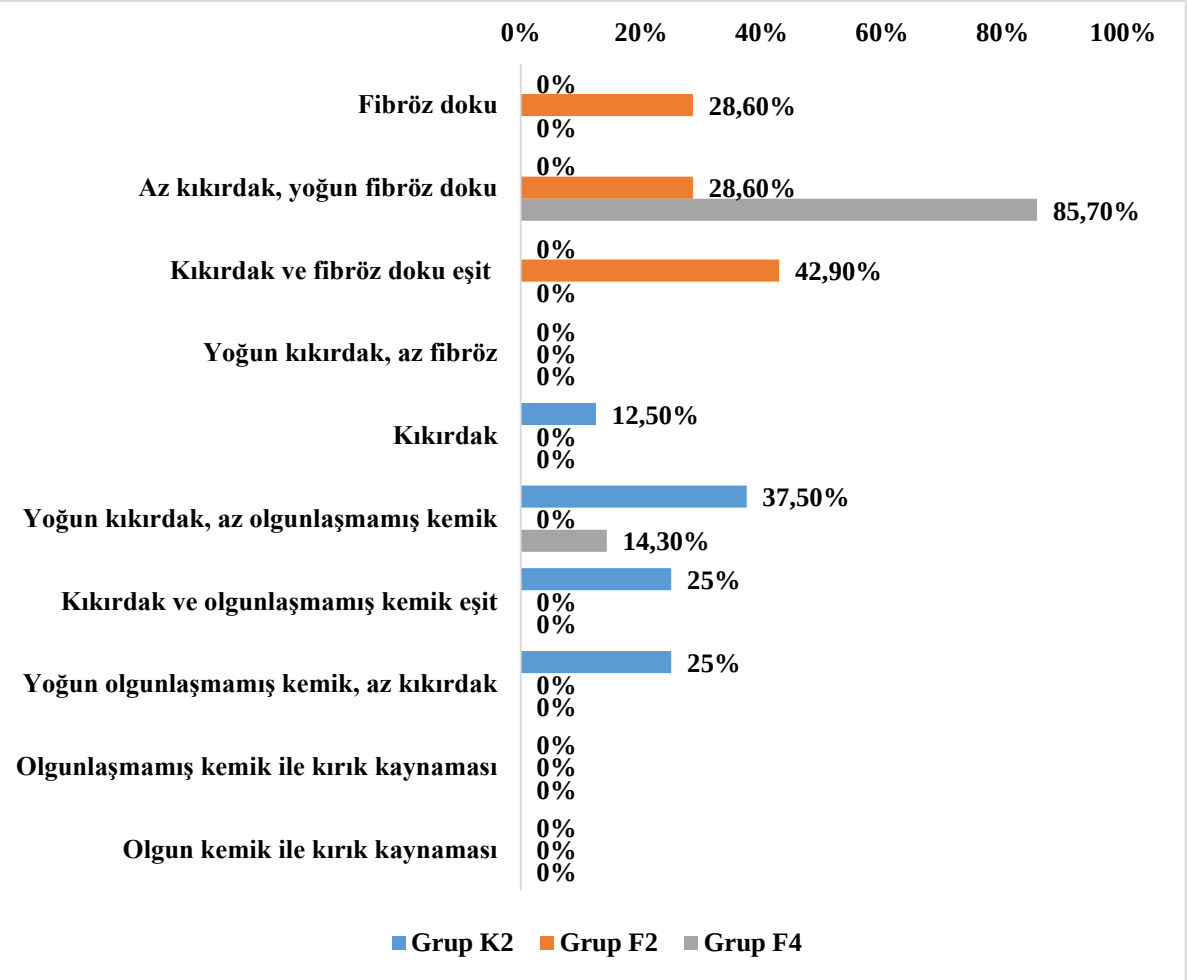
Çalışmaya katılan ratların 28. Gün sonundaki kırık iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları Tablo 11'te gösterilmiştir.

Grupların 28. Gün sonunda kırık iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Grup K2'de yüksek oranda "yoğun kıkırdak, az olgunlaşmamış kemik", Grup F2'de yüksek oranda "eşit kıkırdak ve fibröz doku" Grup F4'te ise yüksek oranda "az kıkırdak, yoğun fibröz doku" nun görüldüğü bulundu (p<0,001) (Tablo 11, Şekil 16).

**Tablo 11. Grupların 28. Gün sonundaki kırık iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları**

| | | Grup K2 (n=8) | | Grup F2 (n=7) | | Grup F4 (n=7) | | p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Fibröz doku | **1** | 0 | 0% | 2 | 28,6% | 0 | 0% | <0,001 |
| Az kıkırdak, yoğun fibröz doku | **2** | 0 | 0% | 2 | 28,6% | 6 | 85,7% | |
| Kıkırdak ve fibröz doku eşit | **3** | 0 | 0% | 3 | 42,9% | 0 | 0% | |
| Yoğun kıkırdak, az fibröz | **4** | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | |
| Kıkırdak | **5** | 1 | 12,5% | 0 | 0% | 0 | 0% | |
| Yoğun kıkırdak, az olgunlaşmamış kemik | **6** | 3 | 37,5% | 0 | 0% | 1 | 14,3% | |
| Kıkırdak ve olgunlaşmamış kemik eşit | **7** | 2 | 25% | 0 | 0% | 0 | 0% | |
| Yoğun olgunlaşmamış kemik, az kıkırdak | **8** | 2 | 25% | 0 | 0% | 0 | 0% | |
| Olgunlaşmamış kemik ile kırık kaynaması | **9** | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | |
| Olgun kemik ile kırık kaynaması | **10** | 0 | 0% | 0 | 0% | 0 | 0% | |

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




**Şekil 16. Grupların 28. Gün sonundaki kırık iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları**

Çalışmaya katılan tüm ratların histolojik değerlendirme skorlarının dağılımları Tablo 12'de gösterilmiştir.

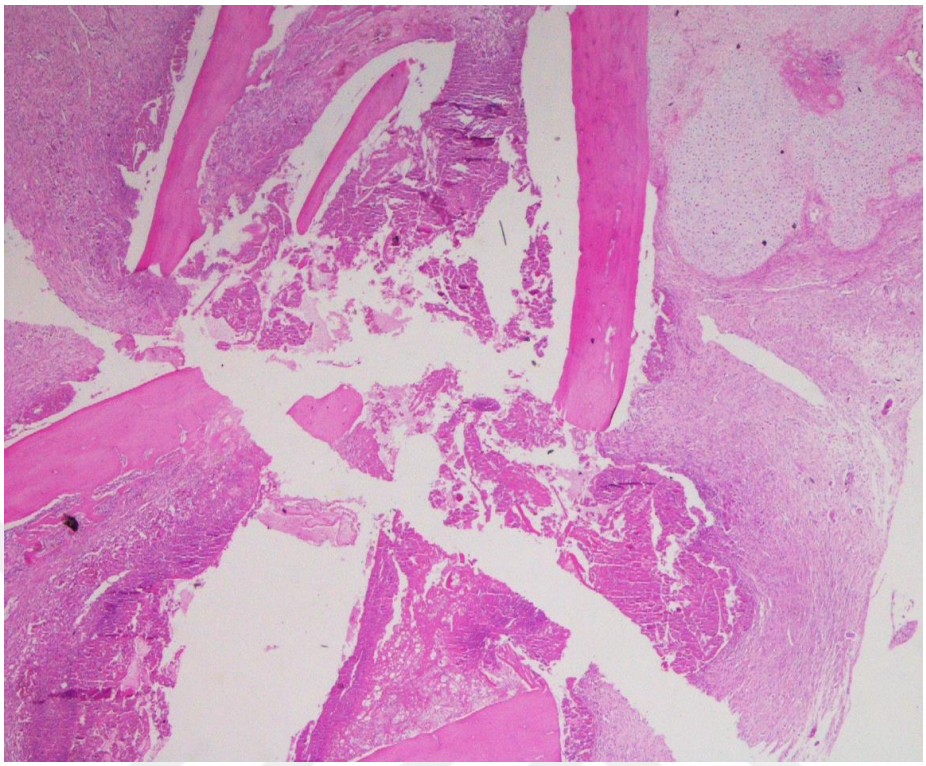
Kırık iyileşmesinin histolojik görüntüler ise Şekil 17-22'te gösterilmiştir.

.

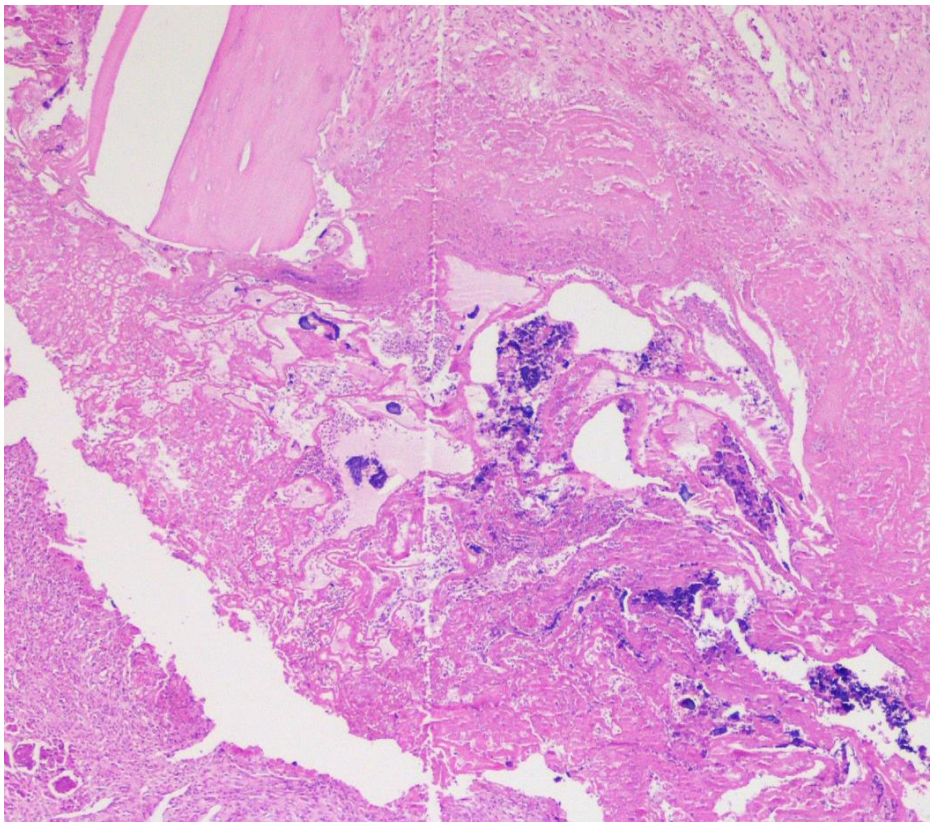
**Tablo 12. Tüm ratların histolojik değerlendirme skorları**

| Gruplar | Histolojik Skor |
|---|---|
| **Grup K1** | |
| **1** | 6 |
| **2** | 2 |
| **3** | 7 |
| **4** | 5 |
| **5** | 6 |
| **6** | 6 |
| **7** | 4 |
| **8** | 8 |
| **Grup K2** | |
| **1** | 6 |
| **2** | 6 |
| **3** | 6 |
| **4** | 8 |
| **5** | 5 |
| **6** | 7 |
| **7** | 7 |
| **8** | 8 |
| **Grup F1** | |
| **1** | 2 |
| **2** | 6 |
| **3** | 1 |
| **4** | 4 |
| **5** | 2 |
| **6** | 4 |
| **7** | 8 |
| **Grup F2** | |
| **1** | 2 |
| **2** | 3 |
| **3** | 2 |
| **4** | 3 |
| **5** | 1 |
| **6** | 1 |
| **7** | 3 |
| **Grup F3** | |
| **1** | 2 |
| **2** | 8 |
| **3** | 2 |
| **4** | 2 |
| **5** | 2 |
| **6** | 2 |
| **7** | 8 |
| **Grup F4** | |
| **1** | 2 |
| **2** | 2 |
| **3** | 2 |
| **4** | 2 |
| **5** | 2 |
| **6** | 6 |
| **7** | 2 |

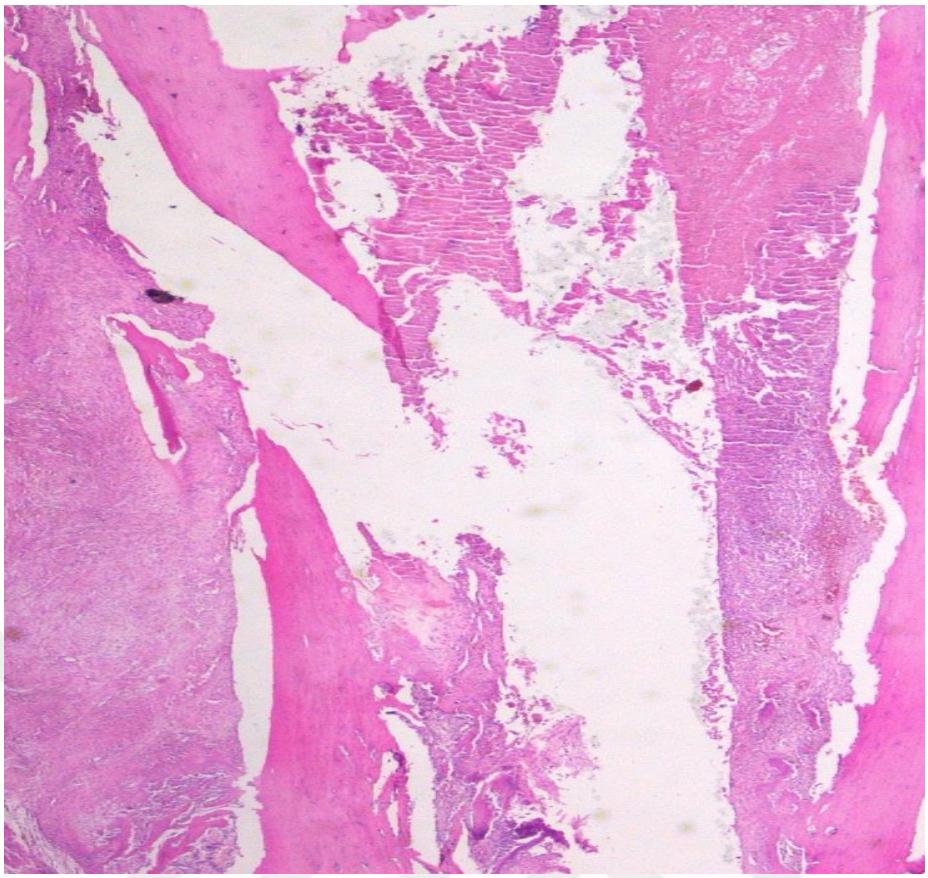
**Kırık İyileşmesinin Histolojik Görüntüleri**



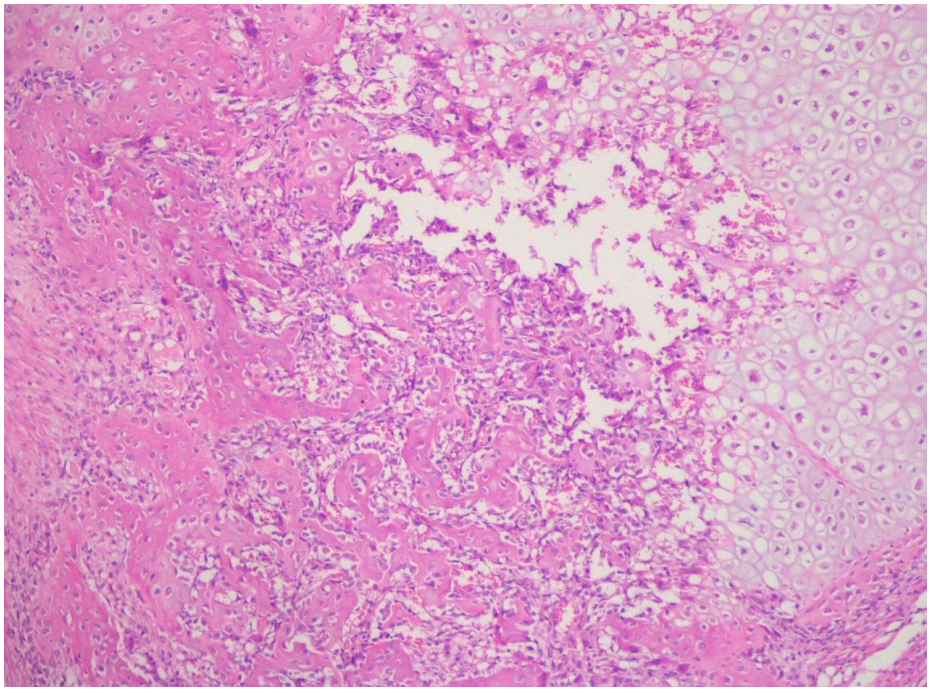
**Şekil 17. K1 ratlarda HE 200X görüntüleme**



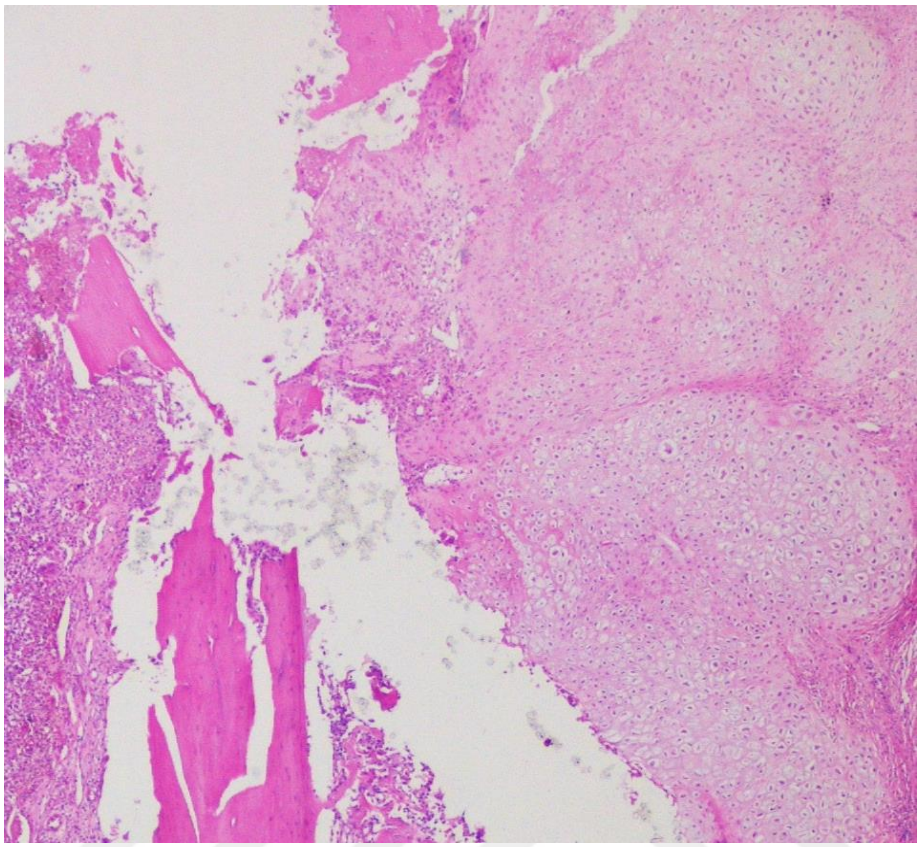
**Şekil 18. F1 ratlarda HE 40X görüntüleme**



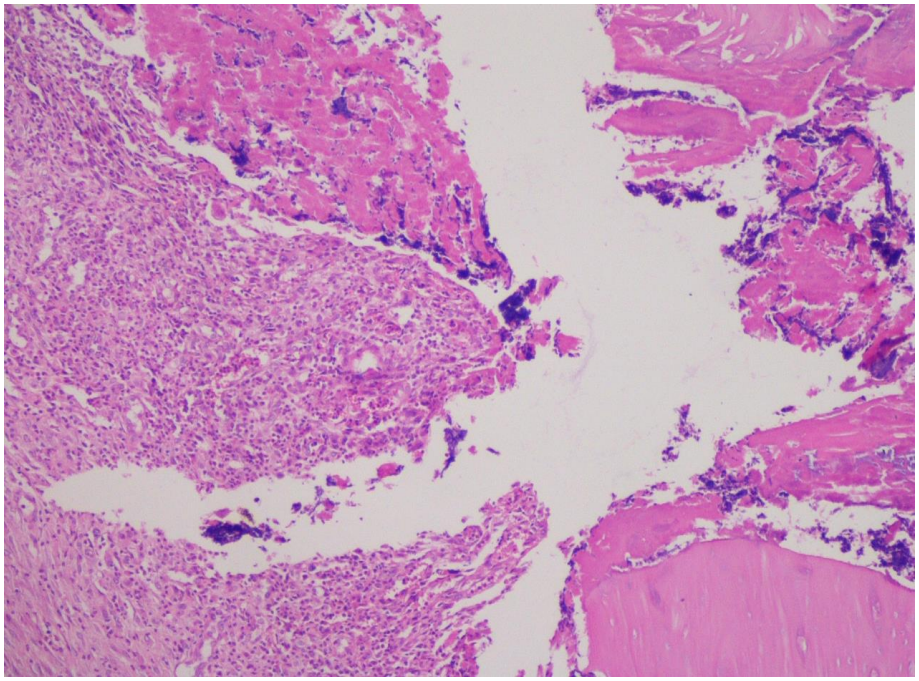
**Şekil 19. F3 ratlarda HE 20X görüntüleme**



**Şekil 20. K2 ratlarda HE 100X görüntüleme**



**Şekil 21. F2 ratlarda HE 40X görüntüleme**



**Şekil 22. F4 ratlarda HE 100X görüntüleme**

# TARTIŞMA

Tüm dünyayı etkisi altına alan koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19), ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde, bir deniz ürünleri pazarına temas öyküsü olan kişilerde ortaya çıkmıştır. Ülkemizde şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV2) etken olduğu ilk COVID-19 vakası, 11 Mart 2020'de tespit edilmiş olup, DSÖ, 12 Mart 2020 itibariyle COVID-19 pandemisini ilan etmiştir (116). Ekim 2021 itibariyle beş milyona yakın kişinin ölümüyle de sonuçlanan toplam 240 milyona yakın onaylanmış vaka DSÖ'ye bildirilmiştir (117). Ülkemizde ise aynı tarih itibariyle yedi milyondan fazla kişi COVID-19 ile enfekte olmuş, bu vakaların yaklaşık 65 bini ölümle sonuçlanmıştır (118). COVID-19'un neden olduğu klinik tablolara semptomatik veya hafif bir üst solunum yolu enfeksiyonu belirtilerinden ağır pnömoniye kadar değişebilmektedir. Ancak SARS-CoV2 sistemik bir virüstür, dolayısıyla ana hedefi olsa da tek hedefi akciğerler ve bağışıklık sistemi değildir. Son veriler COVID-19'un ürogenital sistem, sindirim sistemi, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem için de potansiyel bir tehdit olduğunu göstermektedir (118). Çoğu sistem üzerine etkisinin gösterilmiş olup iskelet sistemi üzerine etkisinin bilinmemesi ve kırık iyileşmesi üzerinde yapılmış çalışma olmaması nedeniyle birçok soru işaretleri bulunmaktadır.

COVID-19'un ana hedefi akciğerler, bağışıklık sistemi organları ve sistemik küçük damarlar olsa da, içerisinde ürogenital sistemin de olduğu diğer sistemleri de etkileyebilmektedir (118). Araştırmalar SARS-CoV2 füzyon protein genini karakterize ederek, ACE2'nin fonksiyonel reseptörü olduğunu ve hücrelere bu şekilde girdiğini belirlemişlerdir. ACE2 bir çinko metallopeptidazdır, endotel ve epitel hücrelerinin yüzeyinde

yaygın olarak bulunur (119). İnsan dokuları arasında testis, ince bağırsak, böbrekler, kalp, tiroid ve yağ dokusu en yüksek; akciğer, kolon, karaciğer, mesane, adrenal bez orta seviye; kemik iliği, kan, kan damarları, dalak, beyin ve kas en düşük ACE2 ekspresyon seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. İlk başlarda sadece solunum sistemini etkilediği düşünülse de ACE2 enziminin vücudun birçok dokusunda eksprese edilmesinden dolayı yeni çalışmalar diğer sistemlere doğru yönelmiştir (120). Yukarıda sayılan dokuların ACE2 eksprese etmelerinden dolayı, SARS-CoV2'nin bir kez kana karışması durumunda vücuda yayılması ve hastalarda farklı sistem ve organlara ait belirti ve bulgular oluşturması kaçınılmazdır (121).

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

Literatüre baktığımızda çeşitli hastalık ve ilaçların kırık iyileşmesi üzerindeki etkileri özellikle yapılan hayvan deneyleriyle değerlendirilmiştir. Örneğin; Gültekin ve ark. (122)' ları opioidlerin ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kırık iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmışlardır. 60 adet Sprague-Dawley rat üzerinde yapılan araştırmada morfin ve karprofenin kırık iyileşmesini etkilemediği sonucuna ulaşmışlardır.

Liu ve ark. (123) ları bir aminoasit olan leptinin kırık iyileşmesi üzerine etkilerini yaptıkları deneysel bir çalışmada incelemişlerdir. Çalışmalarında 48 adet Sprague-Dawley rat kullanılmış olup; leptinin rat femur kırık iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin olabileceğini bildirmişlerdir.

Balkanlı ve ark. (124) yaptığı traneksamik asitin lokal ve intravenöz uygulanmasının tibia fraktürlerinin kaynaması üzerine etkilerini inceledikleri deneysel çalışmada; Traneksamik asitin lokal ve intravenöz olarak uygulanmasının kırık iyileşmesini etkilemediğini bildirmiştir.

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

Kırık oluşması sırasında kırığın paterni, açık ya da kapalı oluşu, kırığın yeri, tespit yöntemi, kırığı oluşturan enerji gibi faktörler kırık iyileşme sürecini etkilemektedir. Kırığın spiral, parçalı olması ya da kemik defekt bulunması gibi durumlarda ortaya çıkan sitokinler ve büyüme faktörü gibi lokal mediatörler farklılık göstermektedir. (125) Aynı şekilde kırık tespitinde intramedüller tespit, plak vida veya alçı tespiti gibi kullanılan yöntem de iyileşme sürecini etkilemektedir. Kırık iyileşmesi sonrasında kırık hattına zarar vermeden kolayca çıkarılabilmesi, ince kemik medullasını doldurarak yeterli stabiliteyi sağlaması ve uygulama kolaylığı açısından intramedüller K teli tespitini tercih ettik. Literatürde kapalı kırık modeli kullanılarak yapılan başarılı çalışmalar olsa da bazı çalışmalarda parçalı kırık oluşumu, kontrolsüz yumuşak doku hasarı meydana gelmesi, deney hayvanlarının ölümü gibi komplikasyonların geliştiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (126). Bu sebeplerle biz femur diyafizinde kesici motor yardımı ile transvers kırık hattı oluşturarak intramedüller K teli tespiti ile oluşan kırık paternini ve kırık tespitini standardize etmeyi amaçladık.

Kırık iyileşmesi çeşitli nedenlerle hasar gören kemik dokusunun bu hasara cevap verdiği ve yenilendiği süreci oluşturur (127). Kırık iyileşme süreci; radyolojik ve histolojik olarak üç dönemde incelenir. Bu dönemler inflamasyon, tamir ve yeniden şekillenme evresi olarak isimlendirilir (128,129). Kırık iyileşmesi oldukça karmaşık hücresel ve biyokimyasal süreçler sonucunda gerçekleşir (130). Kırık iyileşmesinde ilk inflamatuar cevaptan yeniden şekillenmeye kadar her basamakta değişik etkileri olan inflamatuvar mediyatörler (TNF Alfa, TGF Beta, IL-1 Beta, IL-6, IL-17F, IL - 18 ve IL-23) vardır (131,132).

Mi ve ark. (133) kırıklı on hastadan oluşan bir kohort çalışmasında COVID-19 enfeksiyonunun klinik özelliklerini ve erken prognozunu özetlemiş olup; bunların kırığı olmayan COVID-19'lu yetişkin hastalar için bildirilenlerden daha şiddetli olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların, semptomların gelişmesi ile başvuru arasındaki süre ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. COVID-19'dan etkilenen bölgelerde kırığı olan hastalarda, özellikle intertrokanterik kırığı olan yaşlı bireylerde cerrahi tedavinin dikkatli bir şekilde yapılması veya ameliyatsız bakımın seçilmesi önerilmiştir.

Günümüzde COVID-19 tedavisinde kullanılan rejimler, tam olarak etkinliği kanıtlanmamış, farklı endikasyonlara yönelik tedavi edici etkileri bulunan veya in vitro çalışma sonuçları ile fayda sağlayacağı düşünülen ilaçlardır (134,135). Bu ilaçların farklı farmakolojik özelliklerinden dolayı uygulama şekilleri ve dozları, ilaç etkileşimi ve yan etkileri de farklılık göstermektedir. Bu nedenle tedavi süreci boyunca bu ilaçların etkileşim ve yan etkileri açısından takip edilmeleri gerekmektedir (136).

Favipiravir, sınırlı veriler doğrultusunda düşük yan etki profili sergilemekte olup, şimdiye kadar bildirilen yan etkiler arasında bulantı, kusma, gaz artışı, diyare, döküntü göğüs ağrısı, psikiyatrik semptomlar, karaciğer fonksiyon bozukluğu (serum transaminaz ve total bilirubin düzeylerinde artış), nötrofil düzeyinde azalma ve hiperürisemi bulunmaktadır (137,138). Doi ve ark.'nın Japonya'da yaptığı ve 89 COVID-19 hastasının dâhil edildiği bir klinik çalışmada, favipiravir uygulanan hastalarda bildirilen toplam 144 advers etkiden en sık gözleneni; hiperürisemi (%84,1) ardından serum trigliserid düzeylerinde (%11,0) ve serum ALT düzeylerinde artış (%8,5) olarak ifade edilmiştir (107). Literatürde favipiravirin iskelet sistemi üzerinde biyokimyasal veya histopatolojik etkisiyle ilgili bir çalışma yoktur.

Biz de bu çalışma ile COVID-19 tedavisinde tek başına veya kombine halde kullanılabilen favipiravirin dişi sıçanların femur cisim kırığı kaynaması üzerine radyolojik ve histopatolojik etkilerini araştırmayı amaçladık. Literatür incelendiğinde favipiravirin kırık kaynaması üzerine etkisiyle ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır ve çalışmamız literatürde bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızda 48 adet dişi sıçan kullanılmış ve bu sıçanlar 16'lı üç gruba , 8 'li 6 alt gruba ayrılmıştır.

Bizim yaptığımız deneysel çalışmada; Birinci grup dediğimiz kontrol grubundaki (Grup K1 ve K2) sıçanlara herhangi bir ilaç uygulanmadı. İkinci gruba (Grup F1 ve F2) 5 gün boyunca favipiravir, üçüncü gruba (Grup F3 ve F4) 14 gün boyunca favipiravir uygulandı. Bu üç gruba favipiravir ilacının erken ve geç dönem olarak kırık iyileşmesi üzerine etkisinin radyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi için tüm gruplar alt gruplar oluşturularak, 14. ve 28. günlerde sakrifiye edildi.

Çalışmamızda grupların 14. gün sonundaki radyolojik değerlendirme skorları incelendiğinde anlamlı farkın olmadığı bulunurken; 28. gün sonunda gruplar arasında kırık formasyonu ve kaynama derecesi skor dağılımları bakımından farkın olduğu; Kaynama derecesinin Grup K2'de tüm ratlar da kısmi kırık hattı izlenirken, Grup F2'de ve Grup F4'te ise yüksek oranda tam kırık hattının izlendiği görüldü.

Kırık formasyonu skorunun 28. gün sonunda Grup K2'de yüksek oranda defektin tamamının kemik formasyonu ile dolması görülürken, Grup F2'de yüksek oranda kemik formasyonu görülmediği ve Grup F4'te ise yüksek oranda defektin %25'ini dolduran kemik formasyonunun görüldüğü bulundu.

Grupların 14. gün sonunda kemik iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farkın olmadığı,

Grupların 28. gün sonunda kemik iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Grup K2'de yüksek oranda "yoğun kıkırdak, az

olgunlaşmamış kemik", Grup F2'de yüksek oranda "eşit kıkırdak ve fibröz doku" Grup F4'te ise yüksek oranda "az kıkırdak, yoğun fibröz doku" nun görüldüğü bulundu.

Elde ettiğimiz sonuçlar; favipiravirin kallus oluşumunu geç dönemde geciktirdiğini göstermektedir. İlaç kullanım sürelerinden bağımsız olarak kırık iyileşmesi üzerinde olumsuz etki yaptığı, 5 gün ve 14 gün kullanım sürelerinin arasında anlamlı farkın olmadığını göstermektedir. Bu nedenle kırık iyileşmesinin erken ve geç fazında rol alan mediyatörler üzerindeki etkinliğin de araştırılması daha anlamlı sonuçlar çıkacağını düşündürmektedir.

Kaynamanın radyolojik olarak değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılabilmektedir. Archie ve ark. (139) 2003 yılında yapmış olduğu ve levofloksasin ve trovafloksasinin kırık üzerine olan etkilerinin incelendiği bir çalışmada olduğu gibi sadece düz radyografiler çekilerek değerlendirmenin yapıldığı çalışmalar olmasına rağmen (139), mikro BT'nin radyografiye olan üstünlüğünü gösteren çalışmalar da mevcuttur (140). Üç boyutlu mikro BT, küçük örneklerde kullanılabilir olması, kemiğin trabeküler yapısını gösterebilmesi, non invaziv oluşu, kemiğin mineral yoğunluğunu değerlendirebilmesi, kemiğin ve kallusun hacimsel olarak değerlendirilmesine olanak tanıması açısından diğer yöntemlere göre üstündür (141,142). Bissinger ve ark. (143) larının bir sefalosporin olan sefuroksim ile yaptıkları deneysel çalışmada; mikro BT sonuçlarında kemik mineral dansitesinde (BMD) ve kemik volümü ölçümlerinde kontrol grubu ve sefuroksim grubu arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastanemizde mikro BT bulunmadığı için radyolojik değerlendirmeler mamografi cihazı ile X-ray olarak elde edilen radyografiler yardımıyla yapıldı.

Favipiravir; viral replikasyonu bloke eden bir ribonükleik asit (RNA) polimeraz inhibitörü olup, birçok RNA virüsüne etkili olduğu gösterilmiştir. Favipiravir, influenza tedavisinde etkinliği onaylanmış bir ilaçtır.

Favipiravir, hücre içerisinde RNA sentezini inhibe eden Favipiravirribofuranosil-5'-trifosfat'a (Favipiravir-RTP) dönüştürülmekte ve bu form RdRp aktivitesini engelleyerek antiviral etki göstermektedir (144).

COVID-19 pandemisi sırasında ortopedi ve travmatoloji klinikleri işleyişlerinde değişiklikler olmuştur. Elektif cerrahiler ertelenmiş olup dünya genelinde yalnızca travma hastalarının bakımları sağlanmıştır. Bu süreçte kırık prevelansındaki değişiklikler ve klinik yaklaşımlarını yayınlayan tek merkezli ve bölgesel çalışmalar mevcuttur. Bu yayınlanan çalışmalar COVID-19 pozitif olan hastalara yaklaşımları özetlemekte olup, Cristina Ojeda-Thies ve ark.(145)'ın 172 kalça kırıklı hastada yaptığı çalışmada 14 hastanın COVID-19 pozitif olarak değerlendirilip, takip sırasında cerrahi girişim yapıldığı bildirilmiştir.

COVID-19 pandemisi sırasında Ortopedi ve Travmatoloji birimini ilgilendiren çalışmalar içerisinde kırık hastalarında geniş çaplı yapılan prevelans çalışması mevcut değildir. COVID-19 + olarak tedavi alan hastaların hangi presedürlerle tedavi edildikleri bilinmemektedir. Bu nedenle favipiravir alan kişilerin kırık iyileşmesine etkisini araştıran bir çalışma mevcut değildir.

Biz bu çalışmamız sonucunda favipiravirin hem radyolojik hem de histolojik olarak kırık iyileşmesi üzerinde olumsuz etkisinin olduğunu gösterirken, bu çalışmanın COVID-19 pozitif ve kırığı olan hastalar üzerindeki etkinliğinin de dikkate alınarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu nedenle favipiravirin kar zarar ilişkisi göz önüne alınarak COVID-19 pozitif kırık hastalarından favipiravir tedavisi alanların erken ve uzun dönem kırık iyileşmeleri yakından incelenmeli ve bu konuda yeni çalışmalar yapılmalıdır.

# SONUÇLAR

Favipiravirin kırık kaynaması üzerinde oluşabilecek etkilerini değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmamızda;

Radyolojik değerlendirmede gruplar arasında 14. gün sonunda; kemik formasyonu, kaynama derecesi, remodalizasyon derecesi ve toplam radyolojik skor ortalamaları bakımından farkın olmadığı,

Radyolojik değerlendirmede gruplar arasında 28. gün sonunda; kemik formasyonu, kaynama derecesi ve toplam radyolojik skor ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu, remodelizayon görülmediğinden bir farkın olmadığı saptandı.

Kırık formasyonu skorunun Grup K2'de Grup F2 ve Grup F4'e göre, Grup F4'ün de Grup F2'ye göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu.

Kaynama derecesinin Grup K2'de Grup F2 ve Grup F4'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken, Grup F2 ile Grup F4'ün kaynama derecesi skorunun benzer olduğu gösterildi.

Toplam radyolojik skor Grup K2'de Grup F2 ve Grup F4'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken, Grup F2 ile Grup F4'ün kaynama derecesi skoru benzer olarak izlendi.

Grupların 14. gün sonunda radyolojik değerlendirme skorlarının dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında;

Gruplar arasında; kaynama derecesi ve remodalizasyon derecesi skor dağılımları bakımından farkın olmadığı, kırık formasyonu skorları dağılımı bakımından gruplar arasında farkın olduğu Grup K1'de yüksek oranda defektin %75'ini kaplayan kemik formasyonu görülürken, Grup F1 ve Grup F3'te yüksek oranda defektin %50'sini kaplayan kemik formasyonun olduğu gözlendi.

Grupların 28. gün sonunda gruplar arasında; remodalizasyon derecesi skor dağılımları bakımından farkın olmadığı, kırık formasyonu ve kaynama derecesi skor dağılımları bakımından gruplar arasında farkın olduğu; kırık formasyonu skorunun 28. gün sonunda Grup K2'de yüksek oranda defektin tamamının kemik formasyonu ile dolması görülürken, Grup F2'de yüksek oranda Kemik formasyonu görülmediği ve Grup F4'te ise yüksek oranda defektin %25'ini dolduran kemik formasyonunun görüldüğü saptandı.

Kaynama derecesi bakımından 28. gün sonunda Grup K2'de tüm ratlarda kısmi kırık hattı izlenirken, Grup F2 ve Grup F4'te ise yüksek oranda tam kırık hattı izlendi.

Grupların 14. gün sonunda kemik iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Grupların 28. gün sonunda kemik iyileşmesinin histolojik skorlarının dağılımları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; Grup K2'de yüksek oranda "yoğun kıkırdak, az olgunlaşmamış kemik", Grup F2'de yüksek oranda "eşit kıkırdak ve fibröz doku" Grup F4'te ise yüksek oranda "az kıkırdak, yoğun fibröz doku" nun görüldüğü bulundu.

Sonuç olarak bu çalışma; favipiravirin hem radyolojik hem de histolojik olarak kırık iyileşmesi üzerinde olumsuz etkisinin olduğunu gösterdi.

# ÖZET

Bu deneysel çalışmada favipiravirin kırık kaynaması üzerinde oluşabilecek etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu deneysel çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma laboratuvarından elde edilen 48 adet Sprague-Dawley cinsi rat üzerinde gerçekleştirildi. Deney grupları; randomize olarak seçilmiş her biri 16'lı 3 grup oluşturuldu. Bu 3 gruptan da sonra radyolojik ve histolojik inceleme için sakrifikasyon zamanlarına göre 8'li 6 alt grup oluşturuldu.

Deneyin ilk günü tüm ratlara (n=48) femur kırık modeli oluşturuldu. Femur kırık modeli oluşturulan Grup K1 ve Grup K2'deki ratlar kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışma protokolü olarak femur kırık modeli oluşturulan Grup K1 ve Grup K2'deki ratlar kontrol grubu olarak belirlendi. K1ve K2 grubundaki ratlara 14 gün boyunca oral gavaj ile serum fizyolojik verildi. Grup F1 ve Grup F2'deki ratlar, 5 gün favipiravir alan grup olarak belirlendi. Grup F1 ve Grup F2'deki ratlara 5 gün boyunca oral gavaj ile favipiravir 100 mg/kg/gün uygulandı. Kalan 9 gün ise ratlara serum fizyolojik verildi. Grup F3 ve Grup F4'deki ratlar 14 gün favipiravir alan grup olarak belirlendi. Grup F3 ve Grup F4'deki ratlara 14 gün boyunca oral gavaj ile favipiravir 100 mg/kg/gün uygulandı. Çalışmanın 14. gününde kırık iyileşmesinin değerlendirilmesi için Grup K1, Grup F1 ve Grup F3'teki ratların, 28. günde ise Grup K2, Grup F2 ve Grup F4'deki ratların mamografi cihazı yardımıyla radyografileri çekilerek radyolojik skorlama yapıldı. Ratlar sakrifiye edildikten sonra femur orta 1/3'ten diseke edilerek alt ekstremitenin distaline ait piyeslerin histolojik evrelemesi yapıldı.

Kırık iyileşmesi bakımından gruplar hem radyolojik hem de histolojik olarak incelendiğinde 14. günde fark bulunmadı. Radyolojik olarak 28. gün sonunda; kırık formasyonu skorunun Grup K2'de Grup F2 ve Grup F4'e göre, Grup F4'ünde Grup F2'ye

göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu. Kaynama derecesinin ve toplam radyolojik skorların Grup K2'de Grup F2 ve Grup F4'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunurken, Grup F2 ile Grup F4'ün kaynama derecesi skorunun benzer olduğu bulundu. Grupların 28. gün sonunda kırık iyileşmesi histolojik olarak incelendiğinde; Grup K2'de yüksek oranda "yoğun kıkırdak, az olgunlaşmamış kemik", Grup F2'de yüksek oranda "eşit kıkırdak ve fibröz doku" , Grup F4'te ise yüksek oranda "az kıkırdak, yoğun fibröz doku" nun görüldüğü bulundu. Bu da en iyi histolojik olarak kırık iyileşmesinin Grup K2 sonra Grup F2'de ve en kötü iyileşmenin de Grup F4'de olduğunu gösterdi.

Sonuç olarak çalışmamızda; favipiravirin hem radyolojik hem de histolojik olarak kırık iyileşmesi üzerinde olumsuz etkisi olduğu bulundu. Bu nedenle COVID-19 hastalığı geçiren ve aynı zamanda kırığı olan hastalarda, favipiravir kullanılacaksa kar zarar ilişkisi göz ardı edilmemelidir. Kırığı olup, COVID-19 hastalığı nedeniyle favipiravir tedavisi alan hastaların erken ve geç dönem kırık iyileşmeleri yakından incelenmeli, bu konuda yeni çalışmalar yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler**: Favipiravir, COVID-19, kırık iyileşmesi

## SUMMARY

In this experimental study, we aimed to evaluate the effects of favipiravir on fracture healing. This experimental study was carried out on 48 Sprague-Dawley rats obtained from Trakya University Medical Faculty Experimental Animals and Research Laboratory. Experimental groups; randomly selected from 3 groups of 16 each. After these 3 groups, 6 subgroups of 8 each were formed according to the sacrefication times for radiological and histological examination.

Femur fracture model was created for all rats (n=48) on the first day of the experiment. The rats in Group K1 and Group K2, for which a femur fracture model was created, were determined as the control group. The rats in the K1 and K2 groups were given normal saline by oral gavage for 14 days. The rats in Group F1 and Group F2 were determined as the group that received Favipiravir for 5 days. Favipiravir 100 mg/kg/day was administered to the rats in Group F1 and Group F2 by oral gavage for 5 days. Last nine days normal saline was given to rats. The rats in Group F3 and Group F4 were determined as the group that received Favipiravir for 14 days. Favipiravir 100 mg/kg/day was administered by oral gavage to the rats in Group F3 and Group F4 for 14 days. In order to evaluate the fracture healing on the 14th day of the study, radiographs of the rats in Group K1, Group F1 and Group F3, and on the 28th day of the rats in Group K2, Group F2 and Group F4 were taken with the help of a mammography device and radiological scoring was performed. After the rats were sacrified, the femur was dissected from the middle 1/3 and histological staging of the distal lower extremity pieces was performed.

In terms of fracture healing, when the groups were examined both radiologically and histologically, there was no difference on the 14th day, while at the end of the 28th day

radiologically; Fracture formation score was significantly higher in Group K2 compared to Group F2 and Group F4, and in Group F4 compared to Group F2. The degree of union and total radiological scores were significantly higher in Group K2 compared to Group F2 and Group F4. It was found that the degree of union of Group F2 and Group F4 was similar. When the fracture healing of the groups was examined histologically at the end of the 28th day; It was found that a high rate of "dense cartilage, less immature bone" was seen in Group K2, a high rate of "equal cartilage and fibrous tissue" in Group F2, and a high rate of "less cartilage, dense fibrous tissue" in Group F4. This shows that the best histological fracture healing is in Group K2, then Group F2, and the worst healing is in Group F4.

As a result, favipiravir was found to have a negative effect on fracture healing, radiologically and histologically. Therefore, if favipiravir is needed to be used in COVID-19 patients, the profit damage relationship should not be ignored . Early and late period of fracture healing of patients receiving favipiravir treatment due to COVID-19 disease should be examined closely and new studies should be carried out on this subject.

**Key words:** Favipiravir, COVID-19, fracture healing

# KAYNAKLAR


1. Us AK. Kırıklar hakkında genel bilgiler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü Ders Notları, Ankara, 2005: s.1-3

2. Kılıçoğlu SS. Mikroskobi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2002;55(2):143-50.

3. Brond AR, Rubin TC. Fracture Healing. In: Surgery of the Musculoskeletal System. New York: Churchill Livingstone, 1990;1: s.93-114.

4. Conradie MM, van de Vyver M, Andrag E, Conradie M, Ferris WF. A Direct Comparison of the Effects of the Antiretroviral Drugs Stavudine, Tenofovir and the Combination Lopinavir/Ritonavir on Bone Metabolism in a Rat Model. Calcif Tissue Int. 2017 Oct;101(4):422–32.

5. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : Avigan (favipiravir) Review Report (2014). https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf

6. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2021 Jan;102:501–8.

7. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res. 2013 Nov;100(2):446–54.

8. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. Nat Rev Rheumatol. 2015 Jan;11(1):45–54.

9. Huss MK, Felt SA, Pacharinsak C. Influence of Pain and Analgesia on Orthopedic and Wound-healing Models in Rats and Mice. Comp Med. 2019 Dec;69(6):535–45.

10. Gurger M, Yilmaz E, Yilmaz S, Once G, Konuk M, Kaya E, et al. Grape seed extract supplement increases bone callus formation and mechanical strength: an animal study. J Orthop Surg Res. 2019 Jul;14(1):206.

11. Du Y-X, Chen X-P. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. Clin Pharmacol Ther. 2020 Aug;108(2):242–7.

12. Aspenberg P. Drugs and fracture repair. Acta Orthop. 2005 Dec;76(6):741–8.

13. Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001:114-82.

14. Miller JD, McCreadie BR, Alford AI, Hankenson KD, Goldstein SA. Form and function of bone. In: Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA (Eds.). Orthopaedic basic science. Foundations of clinical practice. 3rd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2007:129-59.

15. Kalenderer Ö, Turgut A. Kemik dokusu. Korkusuz F (Editör). TOTEK Ortopedi ve Travmatoloji Temel Bilimler ve Araştırma Kitabı'nda. Ankara: Pelin Osfet, 2013:175-7.

16. Brinker MR, O'Connor DP. Basic sciences. In: Miller MD (ed.). Review of orthopaedics. 5 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:1-132.

17. Fawcett DW. Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology. 12th ed. New York: Chapman and Hall, 1994:194-204.

18. Hancox NM. Biology of Bone. Cambridge: Cambridge University Press, 1972:18-35.

19. Brinker MR, O'Connor DP. Basic Science. In: Miller MD, Thompson SR, Hart J (eds.). Miller's Review of Orthopaedics. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012:1-10.

20. Brinker MR. Bone. In: Miller MD (ed.). Review of orthopaedics. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2000:1-39. 71

21. Parfitt AM. The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data. In: Recker RR (Ed.). Bone Histomorphometry: Techniques and Interpretation, Boca Raton FL: CRC Press; 1983:143-244.

22. Eriksen EF, Axelrod DW, Melsen F. Bone Histomorphometry. 15th ed. New York: Raven Press; 1994:1-12.

23. Blair HC, Athanasou NA. Recent advances in osteoclast biology and pathological bone resorbtion. Histol Histopathol 2004:19(1):189-99.

24. Buckwalter JA, Glimcher MM, Cooper RR, Recker R. Bone biology. II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. Instr Course Lect 1996;45:387-99.

25. Phieffer LS, Meyer RA, Gruber HE, Easley M, Wattenbarger JM. Effect of interposed periosteum in an animal physeal fracture model. Clin Orthop Rel Res 2000;376:15-25.

26. Jungueria CLU, Carnerio J, Kelley O. Bone. In: Jungueria CLU (Ed.). Basic Histology. New Jersey; Appleton and Lange, 1995:132-51.

27. Glowacki J. Angiogenesis in fracture repair. Clin Orthop Rel Res 1998;355(Suppl):S82-9.

28. O'Driscoll SWM, Saris DBF, Ito Y, Fitzimmons JS. The chondrogenic potential of periosteum decreases with age. J Orthop Res 2001;19(1):95-103.

29. Zhang X, Naik A, Xie C, Reynolds D, Palmer J, Lin A, et al. Periosteal stem cells are essential for bone revitalization and repair. J Musculoskelet Neuronal Interact 2005; 5(4):360-2.

30. Kılıçoğlu SS. Mikroskobi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2002;55(2):143-50.

31. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. Clin Orthop Rel Res 1989;248:283-93.

32. Marsell R, Einhorn TA. The Biology of fracture healing. Injury 2011;42(6):551-5

33. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Rel Res 1998;355(Suppl):S7-S21.

34. Sayar Ü. Ratlarda kırık iyileşmesinde periost ve çevre dokuların rolü (tez). Bolu:Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi; 2001.

35. Bi LX, Mainous EG, Zeng YP, Buford WL. Osteoformin accelerates fresh fracture healing in rats. J Oral Maxillofac Surg 2007;65(12):2470-4.

36. De Palma AF. The Management of Fractures and Dislocations. 2nd ed. London: WB Saunders, 1970:10-2.

37. Brond AR, Rubin TC. Fracture Healing. In: Surgery of the Musculoskeletal System. New York: Churchill Livingstone, 1990;1: s93-114.

38. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. Clin Orthop Rel Res 1989;248:294-309.

39. Cornell CN, Lane JM. Newest factors in fracture healing. Clin Orthop 1992;277:297-311.

40. Hulth A. Current concepts of fracture healing. Clin Orthop Rel Res 1989;249:265-84.

41. Brighton CT. Principles of fracture healing. Part I. The biology of fracture repair. AAOS Intern Course Lect 1984;33:60-82.

42. Cruess RL Dumont J. Fracture, healing. Can J Surg 1975;18(5):403-13.

43. Bucholz RW, Heckman JD. Healing of the musculoskeletal system. In: Rockwood CA, Green DP (eds.). Fractures in adults. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1996: 267-304.

44. Weiler A, Scheffler S, Apreleva M. Healing of Ligament and Tendon to Bone. In: Walsh WR (ed.). Orthopedic Biology and Medicine: Repair and Regeneration of Ligaments, Tendons, and Joint Capsule. Totowa, NJ: Humana Press Inc., 2005;201-31.

45. Cruess RL. Healing of bone, tendon and ligament In: Cruess RL (ed.). Fractures. 1th ed. Philadelphia: Lippincott Company, 1984;147-67.

46. Sandy C, Marks JR, Steven NP. Bone cell biology: the regulation of development, structure and function in the skeleton. Am J Anatomy 1988;183(1):1-44.

47. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. Angle Orthod 1994;64(3):175-88

48. Reimer BL, Butterfield SL. Comparision of reamed and nonreamed solid core nailing of tibial diaphysis after external fixation. J Orthop Trauma 1993; 7(3):279-85.

49. Samuelson MA, McPherson EJ, Noris L. Anatomic asessment of the proper insertion site for a tibial intramedullary nail. J Orthop Trauma 2003;17(1):75-6.

50. Kocaoğlu M, Yazıcıoğlu Ö, Şen C, Akmehmet M.S, Arıtamur A. Tibia kırıklarında fleksibile ender çivileri ile osteosentez. 13. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı, Nevşehir, Türkiye. 1994:701-3.

51. Olerud S, Karlstrom G. The spectrum of intramedullary nailing of the tibia. Clin Orthop Relat Res 1986;(212):101-12.

52. Whittle AP, Russell TA, Taylor JC, Lavelle DG. Treatment of open fractures of the tibial shaft with the use of interlocking nailing without reaming. J Bone Joint Surg Am 1992; 74(8):1162-71.

53. Klein MP, Rahn BA, Frigg R, Kessler S, Perren SM. Reaming versus non-reaming in medullary nailing: interference with cortical circulation of the canine tibia. Arch Orthop Trauma Surg 1990;109(6):314-6.

54. Yılmaz C, Erdemli E, Selek H, Kınık H, Arıkan M, Erdemli B. The contribution of vitamin C to healing of experimental fractures. Arch Orthop Trauma Surg 2001;121(7):426-8.

55. Grundnes O, Reikeras O. The role of hematoma and periosteal sealing for fracture healing in rats. Acta Orthop Scand 1993;64(1):47-9.

56. Allwöger M, Spiegel PG. Internal fixation of fractures. Clin Orthop 1979;(138):26-9.

57. Schenk RK. Biology of fracture. In: Browner B, Jupiter J, Levine A, Trafton P (Eds.). Skeletal Trauma Vol 1, Philadelphia: Saunders, 2003:29-74.

58. Alturfan A.K. Ortopedik Travmatoloji. Bölüm 1 Genel Bilgiler. s.1-17. Nobel Tıp Kitabevi. (2002)

59. Wilkins KE. Travma (çeviri: Yalçın S). Staheli LT (Ed.). Pediatrik Ortopedi'de. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2005:203-60.

60. Utvag SE, Grundnes O, Reikeras O. Healing of segmental and simple fractures in rats. Acta Orthop Scand 1994;65(5):559-63.

61. Dimitriou R, Kanakaris N, Soucacos PN, Giannoudis PV. Genetic predisposition to non-union: evidence today. Injury 2013;44 Suppl 1:S50-3.

62. Dimitriou R, Giannoudis PV. The genetic profile of bone repair. Clin Cases Miner Bone Metab 2013;10(1):19-21.

63. Dimitriou R, Carr IM, West RM, Markham AF, Giannoudis PV. Genetic predisposition to fracture non-union: a case control study of a preliminary single nucleotide polymorphisms analysis of the BMP pathway. BMC Musculoskelet Disord 2011;12:44.

64. Zeckey C, Hildebrand F, Glaubitz LM, Jurgens S, Ludwig T, Andruszkow H, et al. Are polymorphisms of molecules involved in bone healing correlated to aseptic femoral and tibial shaft non-unions? J Orthop Res 2011;29(11):1724-31.

65. Waters RV, Gamradt SC, Asnis P, Vickery BH, Avnur Z, Hill E, et al. Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. Acta Orthop Scand 2000;71(3):316-21.

66. Hollinger JO, Onikepe AO, MacKrell J, Einhorn T, Bradica G, Lynch S, et al. Accelerated fracture healing in the geriatric, osteoporotic rat with recombinant human platelet-derived growth factor-BB and an injectable beta-tricalcium phosphate/collagen matrix. J Orthop Res 2008;26(1):83-90.

67. Copuroglu C, Calori MG, Giannoudis PV. Fracture non-union: Who is at risk? Injury 2013;44(11):1379-82. 74

68. Giannoudis P, Tzioupis C, Almalki T, Buckley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: is it really different? A basic science perspective. Injury 2007;38 Suppl 1:S90-9.

69. Claiborne AC. General principles of fracture treatment. In: Canale ST (ed.). Campbell's Operative Orthopaedics. 9th ed. Vol 3. Philedelphia: Mosby; 1998:1993-2041.

70. Spanheimer RG, Umpierrez GE, Stumpf V. Decreased collagen production in diabetic rats. Diabetes 1988;37(4):371-6.

71. Simpson CM, Calori GM, Giannoudis PV. Diabetes and fracture healing: the skeletal effects of diabetic drugs. Expert Opin Drug Saf 2012;11(2):215-20.

72. Persson BM, Ekelund L, Lovdahl R. Gunterberg B. Favourable results of acriylic cementation for giant cell tumors. Acta Orthop Scand 1984;55(2):209-14

73. Miller MD. (Çeviri: Yetkin H, Yazıcı M). Miller'ın Ortopedi Kitabı Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi; 2006:24-44.

74. Hernigou J, Schuind F. Smoking as a predictor of negative outcome in diaphyseal fracture healing. Int Orthop 2013;37(5):883-7.

75. Andersen T, Christensen FB, Laursen M, Hoy K, Hansen ES, Bunger C. Smoking as a predictor of negative outcome in lumbar spinal fusion. Spine 2001;26(23):2623-8.

76. Chen Y, Guo Q, Pan X, Qin L, Zhang P. Smoking and impaired bone healing: will activation of cholinergic anti-inflammatory pathway be the bridge? Int Orthop 2011;35(9):1267-70.

77. Calori GM, Albisetti W, Agus A, Iori S, Tagliabue L. Risk factors contributing to fracture non-unions. Injury 2007;38 Suppl 2:S11-8.

78. Trevisiol CH, Turner RT, Pfaff JE, Hunter JC, Menagh PJ, Hardin K, et al. Impaired osteoinduction in a rat model for chronic alcohol abuse. Bone 2007;41(2)175-80.

79. Elmali N, Ertem K, Ozen S, Inan M, Baysal T, Guner G, et al. Fracture healing and bone mass in rats fed on liquid diet containing ethanol. Alcohol Clin Exp Res 2002;26(4):509-13.

80. Drugs. Am J Med. 1998 Mar 30;104(3A):2S-8S.

81. Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ, Smith RM, Furlong AJ, De Boer P. Nonunion of femoral diaphysis. The influence of reaming and no-steroidal anti-inflammatory drugs. J Bone Joint Surg Br 2000;82(5):655-8.

82. Pilbeam CC, Fall PM, Alander CB, Raisz LG. Differential effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on constitutive and inducible prostaglandin G/H synthase in cultured bone cells. J Bone Miner Res 1997;12(8):1198-203.

83. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. Endocrinology 2004;145(4):1835-41.

84. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effect on bone. J Clin Invest 1998;102(2):274-82.

85. Hausman MR, Schaffler MB, Majeska RJ. Prevention of fracture healing in ratsby an inhibitor of angiogenesis. Bone 2001;29(6):560-4.

86. Hazan EJ, Hornicek FJ, Tomford W, Gebhardt MC, Mankin HJ. The effect ofadjuvant chemotherapy on articular allografts. Clin Orthop Relat Res 2001;(385):176-81.

87. Hornicek FJ, Gebhardt MC, Tomford WW, Sorger JI, Zavatta M, Menzner JP, et al. Factors affecting nonunion of the allograft-host junction. Clin Orthop Relat Res 2001;(382):87-98.

88. Mont MA, Mathur SK, Frondoza CG, Hungerford DS. The effects of ciprofloxacin on human chondrocytes in cell culture. Infection 1996;24(2):151-5.

89. Perry AC, Prpa B, Rouse MS, Piper KE, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture-healing. Clin Orthop Relat Res 2003;(414):95-100.

90. Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH. Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis. J Orthop Trauma 2003;17(3):212-6.

91. Simmons DJ, Chang SL, Russell JE, Grazman B, Webster D, Oloff C. The effect of protracted tetracycline treatment on bone growth and maturation. Clin Orthop Relat Res 1983;(180):253-9.

92. Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. J Orthop Res 1996;14(1):74-9.

93. Wood G. General principles of fracture treatment. In: Canale ST (Ed.). Campell's Operative Orthopaedics. 10th ed. Philadephia: Mosby; 2003:2669-724.

94. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracturehealing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. J Bone Joint Surg 1994;76(1):26-34.

95. Li J, Waugh LJ, Hui SL, Burr DB, Warden SJ. Low- intensity pulsed ultrasound and nonsteroidal anti-inflammatory drugs have opposing effects during stress fracture repair. J Orthop Res 2007;25(12):1559-67.

96. Finkemeier CG: Bone-grafting and bone-graft substitutes. J Bone Joint Surg Am 2002; 84-(3):454-64.

97. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirglmaier K, Zange S, W¨olfel R, Hoelscher M. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-1. Epub 2020 Jan 30.

98. National Health Commission of China. [The State Council's joint prevention and control mechanism for pneumonia epidemic in response to new coronavirus infection( (6th edition).] Chinese. Accessed 2020 Mar 7. http://www.nhc.gov.cn/jkj/ s3577/202003/4856d5b0458141fa9f376853224d41d7.shtml

99. National Health Commission of China. [The State Council's joint prevention and control mechanism for pneumonia epidemic in response to new coronavirus infection( (5th edition).] Chinese. Accessed 2020 Feb 21. http://www.nhc.gov.cn/jkj/ s3578/202002/dc7f3a7326e249c0bad0155960094b0b.shtml

100. Liu VX, Rosas E, Hwang J, Cain E, Foss-Durant A, Clopp M, Huang M, Lee DC, Mustille A, Kipnis P, Parodi S. Enhanced recovery after surgery program implementation in 2 surgical populations in an integrated health care delivery system. JAMA Surg. 2017 Jul 19;152(7):e171032. Epub 2017 Jul 19.

101. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K and Zhou Y. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). doi:10.1016;PMID:32634603,PMCID:PMC7334905, 2020.

102. Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, Abdellatif OS, Tharmaratnam T, et al. COVID19:breaking down a global health crisis. Ann Clin Microbiol Antimicro; 20(1), 2021.

103. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res; 100(2): 446–454, 2013.

104. Coomes EA and Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? J Antimicrob Chemother; 75(7): 2013-2014, 2020.

105. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, et al. A review of SARS-CoV-2 andtheongoingclinicaltrials. Int J MolScİ; 21(7): 2657, 2020.

106. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19treatment: a rapid systematic review and metaanalysis. Virol J; 17(1): 141, 2020.

107. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. Antimicrob Agents Chemother; 64(12): e01897-20, 2020.

108. Q QC, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing); 6(10): 1192-1198, 2020.

109. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, Biava G, Ippolito G, et al. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. PLoS Negl Trop Dis; 11(12), 2017.

110. Çap M, Bilge Ö, Işık F, Burak C, Karagöz A, et al. The effect of favipiravir on QTc interval in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. J Electrocardiol: 115-119, 2020.

111. Takoi H, Togashİ Y, Fujimori D, Kaizuka H, Otsuki S, et al. Favipiravir-induced fever in coronavirus disease 2019: A report of two cases. Int J Infect Dis; 101: 188-190, 2020.

112. Kurita T, Ishida K, Muranaka E, Sasazawa H, Mito H, et al. A Favipiravir-induced Fever in a Patient with COVID-19. Intern Med; 59(22): 2951–2953, 2020

113. Lane JM, Harvinder SS. Current approaches to experimental bone grafting. Orthop Clin North Am 1987;18(2):213-225.

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

115. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. Available from: https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39060/0/covid19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetani pdf.pdf. Erişim tarihi: 16 Ekim 2020.

116. Organization WH.Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 2021, Oct 15 Available from: https://covid19.who.int/.

117. https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html.

118. Zhang Y, Geng X, Tan Y, Li Q, Xu C, et al. New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020.

119. Zhou XL, Yang XG, Wang B, Hu L and Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature; 579(7798): 270-273, 2020

120. Li MY, Li L, Zhang Y and Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infectious diseases of poverty; 9: 1-7, 2020.

121. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis GV, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. The Journal of Pathology. A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland; 203(2): 631-637, 2004.

122. Gültekin ZM, Yüksel S, Alagöz E, Özsoy Ş, Avcı A, Güleç MA, Uğur O. Ratlarda opioidlerin ve non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçların kırık iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırılması. Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2018; 1-18.

123. Liu P, Cai M. Leptin influences healing in the sprague dawley rat fracture model. Med Sci Monit 2017;23:258-65.

124. 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;51(12):2840-5.

125. Simpson AHRW, Mills L, Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing. J Bone Joint Surg 2006; 88B(6):701-05.

126. Aurégan JC, Coyle RM, Danoff JR, Burky RE, Akelina Y. The rat model of femur fracture for bone and mineral research: An improved description of expected comminution, quantity of soft callus and incidence of complications. Bone Joint Res. 2013;2(8):149-54.

127. Brinker MR, O'Connor DP. Basic Science. In: Miller MD, Thompson SR, Hart J (eds.). Miller's Review of Orthopaedics. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012:1-10.

128. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Rel Res 1998;355(Suppl):S7-S21.

129. Sayar Ü. Ratlarda kırık iyileşmesinde periost ve çevre dokuların rolü (tez). Bolu:Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi; 2001.

130. Phillips AM. Overview of the fracture healing cascade. Injury 2005;36 Suppl 3:S5-7.

131. Tanrıkulu S, Gönen E. Kırık iyileşmesi, TOTBiD Dergisi 2017;16(6):455-75.

132. Kon T, Cho TJ, Aizawa T, Yamazaki M, Nooh N, Graves D, et al. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-κB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. Journal of Bone and Mineral Research 2001;16(6):1004-14.

133. Mi B, Chen L, Xiong Y, Xue H, Zhou W, Liu G. Characteristics and early prognosis of COVID-19 infection in fracture patients. Journal of Bone and Joint Surgery. J Bone Joint Surg Am 2020;102(9):750-8.

134. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ and Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. JAMA 2020;323:1824-36.

135. Uğuz M ve Eşkut B. Covid 19 enfeksiyon tedavisi. Med Res Rep2020;3(Suppl.1): 17-31.

136. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. Arch Acad Emerg Med 2020 8(1): e17.

137. Sürmelioğlu N ve Demirkan K. COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Akılcı İlaç Kullanımı. Archives Medical Review Journal. 29; 29(Özel Sayı 1): 44-53, 2020.

138. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering (Beijing); 6(10): 1192–1198, 2020.

139. Perry AC, Prpa B, Rouse MS, Piper KE, Hanssen AD, Steckelberg JM, Patel R. Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracturehealing. Clin Orthop Relat Res 2003 ;(414):95-100.

140. Ozçelik D, Hüthüt I, Kuran I, Bankaoğlu M, Orhan Z, Mayda AS. Comparison of accuracy of three-dimensional spiral computed tomography, standard radiography, and direct measurements in evaluating facial fracture healing in a rat model. Ann Plast Surg 2004;53(5):473-80.

141. Schmidhammer R, Zandieh S, Mittermayr R, Pelinka LE, Leixnering M, Hopf R, Kroepfl A, et al. Assessment of bone union/nonunion in an experimental model using microcomputed technology. J Trauma 2006;61(1):199-205.

142. Wehrle E, Tourolle Né Betts DC, Kuhn GA, Scheuren AC, Hofmann S, Müller R. Evaluation of longitudinal time-lapsed in vivo micro-CT for monitoring fracture healing in mouse femur defect models Sci Rep 2019;9(1):17445.

143. Bissinger O, Kreutzer K, Wolff KD, Wexel G, Hapfelmeier A, Pautke C, Vogt S, et al. Does cefuroxime alter fracture healing in vivo? A micro- computertomographic,

biomechanical, and histomorphometric evaluation using a rat fracture model. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2017;105(8):2282-91

144. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. Antiviral Res 2013;100(2):446-54.

145. Ojeda-Thies C, Cuarental-García J, Ramos-Pascua LR. Decreased volume of hip fractures observed during COVID-19 lockdown. Eur Geriatr Med 2021 12(4):759-66.

# EKLER

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

## HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARLARI

**Oturum Sayısı:** 2021/08 **Karar Tarihi**: 31.08.2021
**Karar No:** 2021.08.02
**Hayvan Sayısı ve Cinsi:** Sıçan 48 adet

Yürütücülüğünü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Cem ÇOPUROĞLU'nun yaptığı, Araş. Gör. Dr. Mehmet Ali SABIR'ın uzmanlık tezi olarak planlanan TÜHADYEK-2021/29 protokol no'lu, "**Favipiravir ilaç uygulamasının ratlarda femur cisim kırığı kaynaması üzerine etkisi**" başlıklı çalışma isteği görüşüldü. Araştırmanın amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Hayvan deneyleri etik kurullarının çalışma usul ve esaslarına dair yönetmelik ve Trakya Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulu yönergesinde belirtilen ilke ve kurallara uygun bulunarak, çalışmanın yapılabileceğine mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hakan ERBAŞ
Başkan
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Enis ULUÇAM
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Prof. Dr. Suat ERDOĞAN
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

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

Prof. Dr. Fevfik AKTOZ
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır

Prof. Dr. [illegible]SUT
Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

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

Doç. Dr. Filiz SANAL
Fen Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Dr. Öğr. Üyesi F. [illegible] ÇANAKÇI
Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Vet. Hek. [illegible] SELVİ
Vet. Hek. Üyesi
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Eng. F. [illegible] ÜLER
Sivil Toplum Kuruluşu Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☐ yok
Toplantı Katılım: ☐ evet ☐ hayır

Tarık AYKIZ
Sivil Üye
Araştırma ile İlişki: ☐ var ☑ yok
Toplantı Katılım: ☑ evet ☐ hayır