

**T.C.BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**STELLAT GANGLİON BLOKAJININ SIÇANLARDA KIRIK
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hasan KIZILAY

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Haziran 2018

BOLU



T. C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL

ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ

**STELLAT GANGLİON BLOKAJININ SIÇANLARDA KIRIK
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Hasan KIZILAY

Danışman: Doç. Dr. Hüsamettin ÇAKICI

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje numarası: 2017.08.17.1255)

Haziran 2018

BOLU

ETİK KURUL ONAYI

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : 180

08/...5./2017

Konu : Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Stelat ganglion blokajının sıçanlarda kemik iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Hüsamettin ÇAKICI
	DiĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Araş.Gör. Hasan KIZILAY, Yard.Doç.Dr. Erkan KILINÇ, Prof.Dr. Aysel KÜKNER Doç.Dr.Kutay Engin ÖZTURAN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	AİBÜ Deney Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No):2017/18	Tarih (Date): 19.04.2017
	Doç.Dr.Hüsamettin ÇAKICI'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın 48 adet Sıçan ile gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık Alanı	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Aysel KÜKNER (Başkan)	Histoloji ve Embriyoloji AD. Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	Gölmaya dahil
Prof. Dr. Erol AYAZ (Üye)	Tıbbi Parazitoloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL (İn vivo Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Ali Rıza GEZİCİ (Üye)	Beyin Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Fatih ULAŞ (Üye)	Göz Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Orçun TOPTAŞ (Üye)	Cerrahi AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Diş Hek. Fakültesi	
Doç. Dr. Yeşim YENER (Üye)	İlköğretim Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Eğitim Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Eray KEMAHLI (Üye)	Üroloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Serdar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Hayriye ORALLAR (Üye)	Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü	AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Ayhan KÇETİNKAYA (Üye)	Fizyoloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Vet. Hek. Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLU BEYPİLİÇ AŞ.	
Av. Cihan KARAGÖZ (Sivil Toplum Kuruluşu üyesi)	Avukat	Tabaklar Mahallesi Hürriyet cad.No.47/7Merkez/ BOLU	

ÖZET

STELLAT GANGLİON BLOKAJININ SIÇANLARDA KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Stellat gangliyonun blokajı veya çıkarılması bu bölgelerde vazodilatasyon ile sonuçlandığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen aşırı sempatik aktivitenin kemik oluşumunu baskıladığı ve osteoklastik aktiviteyi artırdığı, ayrıca refleks sempatik distrofi hastaların kemik mineral yoğunluğu ve içeriğinin düşük olduğu yönündeki bulgular, stellat gangliyon blokajının sempatik aktivite azalması ve üst ekstremiteleri besleyen kan damarlarında dilatasyon sonucu kemik kırıklarının iyileşmesini hızlandırabileceği ve kemik yoğunluğu ve mineral içeriğini de artırabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda, stellat ganglion blokajının sıçanlarda kırık iyileşmesi üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Deneysel tipteki çalışmamızda, toplam 42 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar rastgele 2 gruba ayrılarak bir gruba Stellat ganglion blokajı yapılmış diğer grup kontrol grubu olmuştur. Her 2 gruba da kapalı ön kol kırığı oluşturularak X ray de görüntülendi ve ardından atel uygulanarak stabilize edilmiştir. Aynı günlerde X ray görüntüleri alınan ön kol kemikleri daha sonra dekalsifiye edilmiştir. Dekalsifiye işleminin ardından Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı tarafından skorlandı.

Kırık bölgesi histolojik bulgularına bakıldığında 7'sinde (%16,67) ağırlıklı olarak kıkırdak ve az miktarda immatür (woven) kemik, 14'ünde (%33,33) eşit oranda kıkırdak ve immatür kemik ve 21'inde (%50,00) ağırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kıkırdak oluşumu görülmüştür. Kontrol grubunda kemik oluşumunun radyolojik değerlendirilmesinde 1. ve 2. Ortopedist arasında orta derecede ($k:0,478$) uyum olduğu görülmüştür ($p:0,001$).

Anahtar Kelimeler; Stellat gangliyon blokajı, kırık iyileşmesi, histoloji

ABSTRACT

INVESTIGATION ON THE FRACTURE IMPLANTATION OF STELLAT GANGLINE BLOCK IN RATS

Blockage or removal of the stellate ganglion is known to result in vasodilatation in these regions. Findings suggest that excessive sympathetic activity from established studies suppresses bone formation and promotes osteoclastic activity and that bone mineral density and content of reflex sympathetic dystrophy patients are low, that stellate ganglion blockade may reduce sympathetic activity and accelerate healing of dilatation resulting bone fractures in blood vessels feeding upper extremities, density and mineral content. In our study, it was aimed to investigate the possible effects of stellate ganglion blockade on fracture healing in rats.

A total of 42 Winstar Albino female rats were used between December 2017 and March 2017 in our experimental study. The rats were randomly divided into 2 groups and one group was treated with Stellat ganglion and the other group was control group. In each of the 2 groups, a closed forearm fracture was created and the X-ray was displayed and then stabilized by splint application. The forearm bones, which received X-ray views on the same days, were then decalcified. After decalcification, results were scored by Department of Histology and Embryology

When histological findings of the fracture region were taken into account, 7 (16.67%) were predominantly cartilage and less woven bone, 14 (33.33%) were equally distributed cartilage and immature bone, and 21 (50.00%) were predominantly of imitation bone and little cartilage formation. In the control group, the radiological evaluation of bone formation was found to be moderate ($k: 0,478$) between the 1st and 2nd orthopedists ($p: 0.001$).

Keywords; Stellate ganglion blockade, fracture healing, histology

TEŞEKKÜR

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Kutay Engin Özturan olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Fuat Akpınar, Doç. Dr. Hüsamettin Çakıcı, Doç. Dr. Cengiz Işık ve Yard. Doç. Dr. Yasin Emre Kaya'ya

Cerrahi becerilerimin gelişmesinde çok büyük katkıları olan değerli uzman abilerim Uzm. Dr. Recai Özkılıç, Uzm. Dr. Tolgahan Kuru'ya

Ortopedi ve Travmatoloji eğitiminin her aşamasını birlikte öğrendiğim, mutluluğu ve üzüntüyü birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarım Abdullah Alper Şahin, Yasin Durukan, Mehmet Boz, Metin Çelik, Emre Atmaca, Emre Arıkan, Mahmut Kurtboğan, Murat Bala, Abdurrahim Polat, İlhan Çelik ve Ömer Faruk

Tezimin hazırlama aşamasında rehberlik eden danışman hocam Doç. Dr. Hüsamettin Çakıcı'ya, stellat ganglion eksizyonu için çaba gösteren Yard. Doç. Erkan Kılınç'a, histopatolojik değerlendirmeler için emek sarfeden Yard. Doç. Dr. Tülin Fırat'a

Hastanede her an beraber çalıştığımız bütün yardımcı sağlık personeline;

Bizleri yetiştirip bugünlere getiren annem ve babam olmak üzere bütün aileme;

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Hasan KIZILAY

BOLU 2018

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAYI	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	iv
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
RESİMLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kemığın Yapısı (Histolojisi)	3
2.2. Kırık iyileşmesi	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Deney Hayvanlarının Bakımı	30
3.2. Gruplar	30
3.3. Hazırlık Ve Operasyon	30
3.4. Postoperatif Takip	32
3.5. Deney Hayvanlarının Sakrifiye Edilmesi	33
3.6. Radyolojik Değerlendirme	33
3.7. Histopatolojik Değerlendirme	34
3.8. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	45

6.	SONUÇ.....	52
7.	KAYNAKLAR	53



TABLULAR

Tablo 1. Radyoloji skorlama sistemi Radyolojik verileri değerlendirmek için Lane-Sandhu sınıflaması	34
Tablo 2. Histolojik verileri değerlendirmek için Huo ve ark. 'nın kullandığı skorlama sistemi	35
Tablo 3. Kontrol ve Deney grupları arasında Kırık Bölgesi Histolojik Bulguları	36
Tablo 4. Kontrol grubunda kemik oluşumu sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserver uyumu.....	38
Tablo 5. Deney grubunda kemik oluşumu sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin uyumu.....	39
Tablo 6. Kontrol grubunda kaynama sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin uyumu..	40
Tablo 7. Deney grubunda kaynama sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin uyumu....	40
Tablo 8. Kontrol grubunda yeniden yapılanma sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin uyumu.....	41
Tablo 9. Deney grubunda yeniden yapılanma sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin uyumu.....	42
Tablo 10. 1.İnterobserverin kemik oluşumu, kaynama ve yeniden yapılanma sonuçlarının kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırılması.....	43
Tablo 11. 2. İnterobserverin kemik oluşumu, kaynama ve yeniden yapılanma sonuçlarının kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırılması.....	44

ŞEKİLLER

Şekil 1. Kemiğin kesitsel anatomisi (10)	4
Şekil 2. Kemik Doku Histolojisi	5
Şekil 4. Kemikte Kalsiyum ve Fosfat Mekanizması (10)	9
Şekil 5. Endokondral Kemik Formasyonu(Picture courtesy Gwen Childs, PhD)	11
Şekil 8. Kırık İyileşmesine Etki Eden Faktörler (10).....	14
Şekil 9. Kırık iyileşmesindeki biyolojik dönemler	14
Şekil 10. Kırık İyileşmesinde Enflamasyon Aşaması (10)	16
Şekil 11. Histolojik olarak kırık iyileşme süreci.....	18
Şekil 12. Onarım Evresinde Kemiğin Kesitsel Şematizasyonu	19
Şekil 13. Kırık iyileşmesinde remodelizasyon evresi	22
Şekil 14. Stellat ganglion anatomisi.....	25
Şekil 15. Stellat Ganglion Bloğu.....	28

RESİMLER

Resim 1. Deneklerin Hazırlanışı	31
Resim 2:Deneklerden Stellat Ganglion Eksizyonu	31
Resim 3:Cerrahi Sonrası Deneklere Atel Uygulanması.....	32
Resim 4:Deneklerde Oluşan Ptozis.....	33
Resim 5:Sakrifiye Deneklerin Kırık Üst Ekstremitte Kemiklerinin Eksizyonu	33
Resim 6. Kırık uçları arasında ağırlıklı olarak kıkırdak dokusu ve az miktarda immatür (woven) kemik trabekülleri(H&E)	37
Resim 7. Masson's Trikrom boyamada mavi ile boyanmış immatür kemik trabekülleri ve kıkırdak doku	37
Resim 8. Kontrol grubu deneklerin 6.hafta sonrası çekilen xray görüntü örnekleri ..	38
Resim 9. Deney grubu deneklerin 6.hafta sonunda çekilen xray görüntüleri	39

SİMGELER ve KISALTMALAR

1.25 –(OH)2D: 1.25 dihidroksi D

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AMP: Adenozin monofosfat

ATP: Adenozin trifosfat

BAP: Bilimsel Araştırma Projesi

Ca: Kalsiyum

C°: Santigrat

IL 1: İnterlokın-1

OH: Hidroksil

PG: Prostaglandin

PO₄: Fosfat

ss: Standart Sapma

TNF: Tümör Nekroz Faktör

1. GİRİŞ

Dıştan ve içten gelen kuvvetlerin oluşturduğu etki ile bir kemiğin anatomik bütünlüğünün bozulmasına kırık adı verilir. Fizyolojik reaksiyonlar ve metabolik olaylar zinciri, bozulan kemik bütünlüğünün yeniden sağlanmasına ve işlevselliğini kazanmasına yöneliktir.

Kırık iyileşmesi, yeni kemik oluşumu ile gerçekleşen özel bir yara iyileşmesi cevabıdır. Birbirini takip eden ve iç içe geçmiş üç aşamadan oluşur. Enflamatuar cevap aşaması kırık oluşumundan hemen sonra başlar ve kısa süre sonra uzun bir süre olan re-modelling dönemi başlar. Bu devrelerin hepsinde hücresel ve moleküler düzeyde oldukça karmaşık mekanizmalar görev almaktadır (1).

Kırık, Ortopedi ve Travmatoloji pratiğinde en sık karşılaşılan yaralanma tipi olup, bu yaralanmaların birçoğuna cerrahi girişim uygulanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) istatistiklerine göre 87 milyon Amerikalının yılda 590,193 ü üst ekstremité kırığı geçirmekte olup, bunların en sık görülen kısmı distal radius ve ulna kırıkları, daha sonra el kemikleri kırıkları, proksimal humerus kırıkları ve klavikula kırıkları şeklinde görülmektedir (2). Bu yüksek oranlar ortopedistlerin hem kırık tanısı ve tedavisi hakkında bilgi ve birikime sahip olması gerektiğini gösterirken ne yazık ki kırık komplikasyonları ve bu komplikasyonları ortaya çıkaran sebepler hakkında bilgi sahibi olmayı deontolojik ve hukuksal açıdan şart koşmuştur.

Kırık iyileşmesinde bir diğer konu ise hastanın cerrahi işlem ile duyduğu ağrının en az düzeyde olması ve konforuna yönelik işlemlerdir. Hasta konforunun artması ve ağrı şikayetinin azalması hastanın ortopedistde olan güvenini artırmakla beraber tedaviye olan uyum ve yanıtı da arttırmaktadır. Bu sebeple anestezi uzmanları ve ortopedistler hastalardaki ağrı düzeyini minimuma indirmek için yoğun uğraş ve araştırmalar girişmişlerdir (2-4).

Sempatik trunkusun selektif bloğu ilk olarak Sellheim ve daha sonra Kappis tarafından 1923'te, Brumm ve Mandl tarafından 1924 yılında bildirilmiştir. 1930'dan sonra Birleşik Devletlerde White ve Smith ve Avrupa'da Leriche ve Fontaine teknik ve endikasyonları tanımlamışlardır. Ağrı bilimciler tarafından Refleks sempatik distrofi, kozalji, herpes zoster ve postherpatik nevralji (yüz, alt

servikal ve üst torakal dermatomlar), fantom ağrısı, Paget hastağı neoplazmlar, radyasyon nöriti, santral sinir sistemi kaynaklı ağrı, inatçı anjina pektoris gibi rahatsızlıklar için kullanılırken diğler taraftan Raynaud hastağı, donma, vazospazm, tıkaçıcı damar, embolik damar hastalıkları, skleroderma gibi vaskuler rahatsızlıklarda da etkin bir biçimde kullanılmaktadır (5).

Kemik metabolizmasının ve turn-overinin sağlıklı ve yeterli olması için yeterli kan dolaşımının olması hayati önem taşır. Stellat gangliyon (ganglion stellatum) baş, boyun, serviko-torasik bölge ve üst ekstremitelerin sempatik innervasyonunu sağlamaktadır. Stellat gangliyonun blokasyonu veya çıkarılması bu bölgelerde vazodilatasyon ile sonuçlanmaktadır. Vazodilatasyon sonucu ise bu bölgelere olan kan akımı artmaktadır. Özellikle üst ekstremitenin Suddeck atrofisi gibi kronik ağırlı hastalıklarda stellat ganglionun blokajı vazodilatasyon sağlamak ve oluşan sempatik hiperaktiviteye bağılı vazospazmın etkilerini ortadan kaldırmak amacı ile kullanılır. Deneysel bir çalışmada, subaraknoid hemoraji oluşturulan sıçanlarda, basiler ve middle serebral arterlerin vazokonstriksiyona uğradığı ve servikal sempatektominin (Stellat gangliyon blokajı) bu vazospazmı azalttığı ve ayrıca vazokonstriktör madde endotelin-1' in serum konsantrasyonunu azalttığı ve vazodilatör CGRP' nin serum konsantrasyonunu ise artırdığı bulunmuştur (6).

Yukarıda bahsedildiğı gibi önceki çalışmalardan elde edilen aşırı sempatik aktivitenin refleks sempatik distrofil hastaların kemik mineral yoğunluğu ve içeriğinin düşük olduğu yönündeki bulgular, stellat gangliyon blokajının sempatik aktivite azalması ve üst ekstremiteleri besleyen kan damarlarında dilatasyon sonucu oluşan kan göllenmesi ile kemik kırıklarının iyileşmesini hızlandırabileceğı ve kemik yoğunluğu ve mineral içeriğini de artırabileceğı yönünde bir hipotez geliştirmemize yol açmıştır. Yapılan literatür taraması sonucunda; üst ekstremitede, stellat ganglion blokajı yapılarak kemiğın beslenmesi, yoğunluğu, damarlanması ve kemik metabolizması üzerine etkilerinin araştırıldığı yönünde bir çalışmaya rastlanmamış olması sunulan çalışmanın özgün yönünü oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kemiğin Yapısı (Histolojisi)

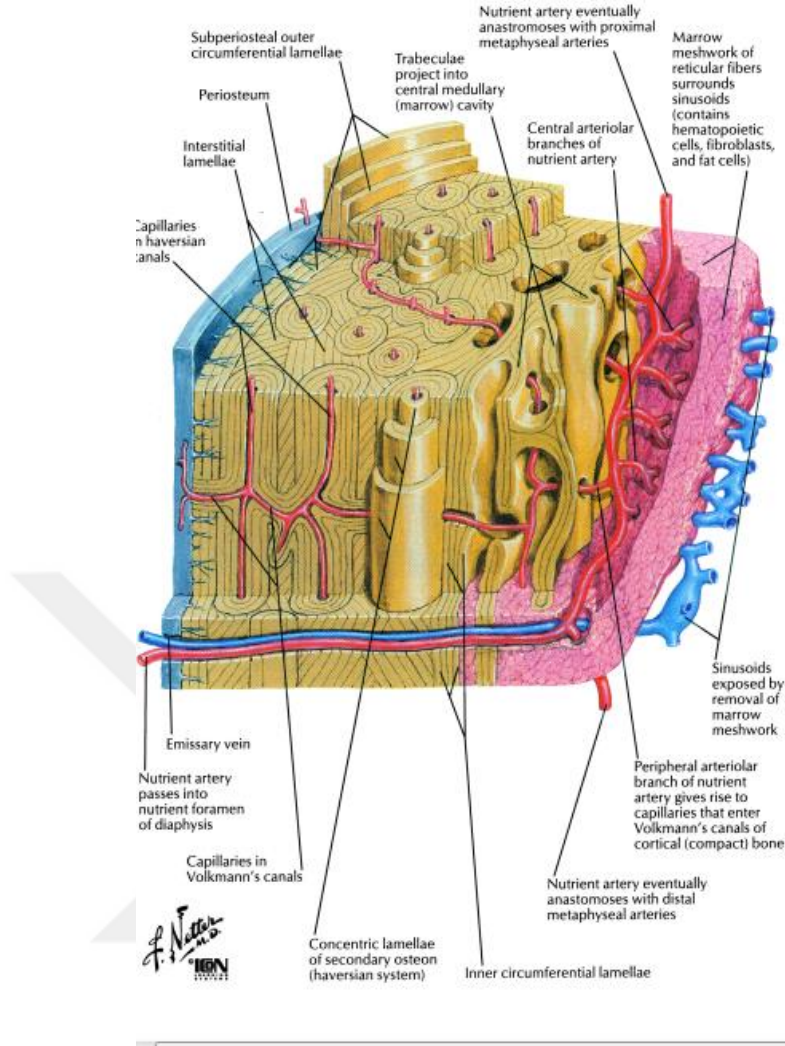
Kemik insan vücudunda bulunan en sert dokularından biridir. En önemli iki görevi dengeyi sağlayan bir destek doku olması ve metabolik olarakta vücutta kalsiyum (Ca^{+2}) dengesi için bir depo görevi görmesidir. Kıkırdak dokudan sonra darbelere en çok dayanıklı olan dokudur (4, 7).

Yetişkin bir insanda sesamoid kemikler hariç 213 kemik bulunur. Apendüküler iskeletin 126, aksiyel iskeletin 74 ve işitsel sistemin 6 kemiği bulunur. Değişen biyomekanik kuvvetlere ve yeniden yapılanmaya uyum sağlamak amacıyla her kemik yaşam boyunca remodelinge uğrar. Kemik doku gücünü korumak için eski, mikrohasarlı dokuyu çıkarır ve yerine yeni, mekanik olarak daha güçlü olan kemik doku ile değiştirir (7, 8).

İnsan vücudunda kemikler uzun, kısa, düz ve düzensiz kemikler olmak üzere 4 kategoriye ayrılırlar. Uzun kemiklere klavikula, humerus, radius, ulna ,metakarp, femur , tibia, fibula, metatars ve falanksları içerir. Kısa kemikler ise karpal ve tarsal kemikler, patella ve sesamoid kemiklerdir. Düz(flat) kemikler ise kafatası kemikleri, mandibula, sternum ve kaburgayı içerir. Düzensiz kemikler ise omurga, sakrum, coccyx ve hyoid kemiklerdir. Düz kemikler membranöz kemikleşme yolu ile gelişirken uzun kemikler ise endokondral kemikleşme yoluyla oluşur (7-9).

İskelet sisteminin vücutta birçok fonksiyonu vardır. İskeleti oluşturan kemikler kaslara yapışma yeri sağlayarak duruş ve lokomasyonu sağlarken aynı zamanda hayati iç organları korur, mineral ve homeostazise yardımcı olur, büyüme faktörleri ve sitokinler için rezarvuar görevi görür. Uzun kemikler içi boş bir şaftta ve ya diafize, büyüme plağı altında konik şekilde bir metafize ve büyüme plağı içeren bir epifize sahiptir (4).

Yetişkin bir insan iskeleti %80 kortikal kemikten ve %20 trabekuler kemikten meydana gelir. Fakat bu oran kemikler içerisinde farklılık gösterebilir. Örneğin omurga %25/%75 trabeküler kemiğe kortikal kemik oranı varken, femur başında bu oran %50/%50 ,radial diyafizde %95/%5 tir (4, 7).

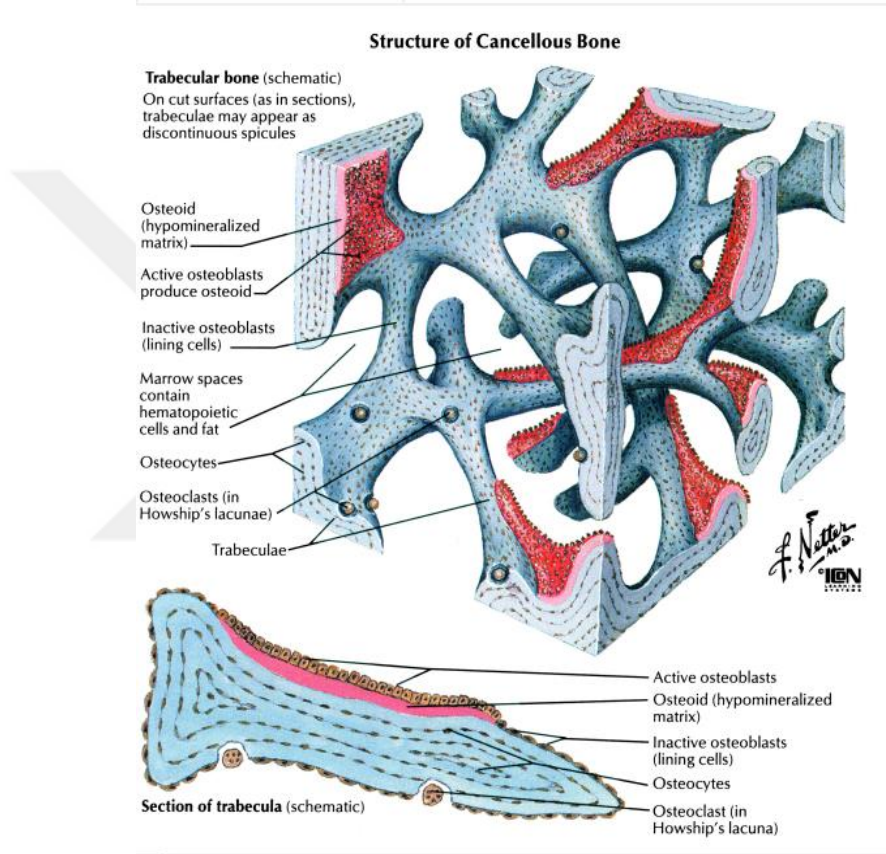


Şekil 1. Kemiğin kesitsel anatomisi (10)

Kortikal kemik yoğun ve solid bir yapıdır, kemik iliğini çevreler. Trabeküler kemik ise petek benzeri bir yapıya sahiptir, trabekuler plaklar ağı benzeri serpiştirilmiş çubukların bir arada olmasına benzer aralarında kemik iliği için hücre bölmeleri içeren bir yapıdır. Kortikal ve trabekuler kemikler birlikte osteonları oluştururlar.

Kortikal osteonlara Haversian sistemide denir. Haversian sistemin duvarları konsantrik lameller formasyondadır. Kortikal kemikler tipik olarak trabeküler kemikten daha az aktiftir. Haversian kanallar, kemiği besleyen damar ve sinirleri içerir. Volkmann kanalları olarak adlandırılan lateral dalları, bir osteondan diğerine kan damarlarını taşır. Kortikal kemik remodolizasyonu, periosteal, endosteal ve haversian kanal yüzeyindeki kemik hücreleri tarafından yapılır (7, 8).

Trabeküler osteonlara pakette denir. Trabeküler kemikler 50 ila 400 mm kalınlığında plaka ve rodlardan oluşurlar. Trabeküler osteonlar normalde 35 mm kalınlıkta semilunar yapıda eş merkezli lamellerden oluşurlar. Trabeküler kemik, tipik olarak kemik uç kısmında yerleşir ve mekanik stresi uygun şekilde dağıtır. Trabeküler kemiğin metabolik aktivitesi, kortikal kemikten 8 kat fazladır. Trabeküldeki bir dizi osteoblastlar, yeni kemik birikimi oluştururken, karşı kenardaki osteoklastlar tarafından remodeling sağlanır.



Şekil 2. Kemik Doku Histolojisi

Kortikal ve trabeküler kemikler lamellar paternde kollojen fibrillerinin alternatif oryantasyonu ile bir arada bulunurlar. Kortikal kemik, eğici, bükücü, torsiyonel kuvvetlere karşı dirençlidir. Kemik korteksinin kalınlığını, periosteum ve endosteum belirler. Periosteum eklemler hariç ,kemiğin dış kortikal yüzeyinin çevreleyen lifli bir bağ doku kılıfıdır. Periosteum, kemik dokunun beslenebilmesi, büyüebilmesi ve onarımı için gerekli olan yeni osteoblastları aralıksız sağlar. Bu nedenle kemik cerrahisinde bu yapıların korunmasına dikkat edilir (7, 8).

İskelet sistemi vücut kardiyak akımının yaklaşık %5 ila %10'unu alır. Uzun kemiklerin beslenmesi üç ana kaynaktan sağlanır (4, 8, 9).

-metafizyoepiziyal dolaşım

-periosteal dolaşım

-besleyici arteryal sistem

- a) Besleyici arter sistemi: Büyük sistemik arterlerin dalı olan besleyici arterler, nutrisient foramenlerden diafiz korteksine girerler. Medullar kanal içinde antegrad ve retrograd olarak küçük arterler halinde seyrederek Havers kanalındaki arterioller ile bu sistem diafizdeki kortikal alanın 2/3'ünü besler. Bu sistem yüksek basınçlıdır.
- b) Metafizodiafizel sistem: Periartiküler vasküler plexustan kaynaklanır.
- c) Periosteal sistem: Diafiz korteksinin dıştaki 1/3 lük kısmını primer olarak kapiller sistem ile besler. Düşük basınçlıdır.

Kemik, vücutta özel görevleri olan bir bağ dokusudur. Kemik doku protein yapısı %85 ile %90 oranında kollejen dokudan oluşur (9). Kemik matriksi çoğunluğunu tip 1 kollejen oluşturur. Eser miktarda tip 3 ve 5 kollejen, FACIT proteinleri ve diğer kollejen dokularda yapısında yer alır. FACIT kollejenler fibril ilişkili protein ailesine ait olup, üçlü helikal yapıda sahip organizasyon ve stabilitede görevli protein grubudur. Bu ailenin üyeleri kollejen 9,12,14,19,20 ve 21 i içerir (4, 8, 9).

Non kollejenöz proteinler total kemik proteinlerinin %10 ile %15 ini içerir. Yaklaşık %25 i eksojenöz halde üretilirken serum albuminine ve α_2 -HS-glycoprotein içerisinde yer alır ve asidik yapılarından dolayı hidroksiapatite bağlı bulunur. Serum kaynaklı nonkollejenöz yapılar matrix minerilizasyonuna yardımcı olur ve α_2 -HS-glikoprotein kemik hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde görev alır. Eksojen olarak üretilmiş nonkollejenöz proteinlerin yapısında büyüme faktörleri ve diğer çeşitli moleküllerden eser miktarda bulunur, kemik hücrelerinin aktivasyonunda çeşitli görevler alırlar (4, 9, 11).

Osteoblastlar molar bazda çok miktarda nonkollejen üretir ve salgırlar. Non kollejenöz proteinler proteoglikanlar, glikolize proteinler, potansiyel hücre aktivitesi sağlayan glikolize proteinler ve P-karboksile proteinler (gla) gibi birkaç kategoriye ayrılırlar.

Kemik yapı proteinlerinin görevleri bugün için tam olarak belirlenemesede başta kemik yapı depolarizasyonunda, mineralizasyonda ve hücrel regülasyonunda önemli fonksiyonları olduğu bilinmektedir. Serum osteokalsin osteoblastlar tarafından üretilir, nidus ile kollojen fibrillerin uçları arasında bulunmasından dolayı kemik yapı oluşumunda başlatıcı ve kalsiyum depolarizasyonu sağladığı düşünölmektedir. Bu sebeple kemik yapı oluşumunun başlatıcı proteini olarak kabul edilimektedir (4).

Kemik yapıda bulunan ana glikolize protein alkalın fosfatazdır. Alkalın fosfataz mineralize matriks içerisinde serbest bulunabildiğı gibi fosfoinozitol bağlantı yolağı ile hücre yüzeylerine bağılı olarakta bulunabilir. Alkalın fosfataz kemik mineralizasyonunda henüz tanımlanamamış bir rol oynar.

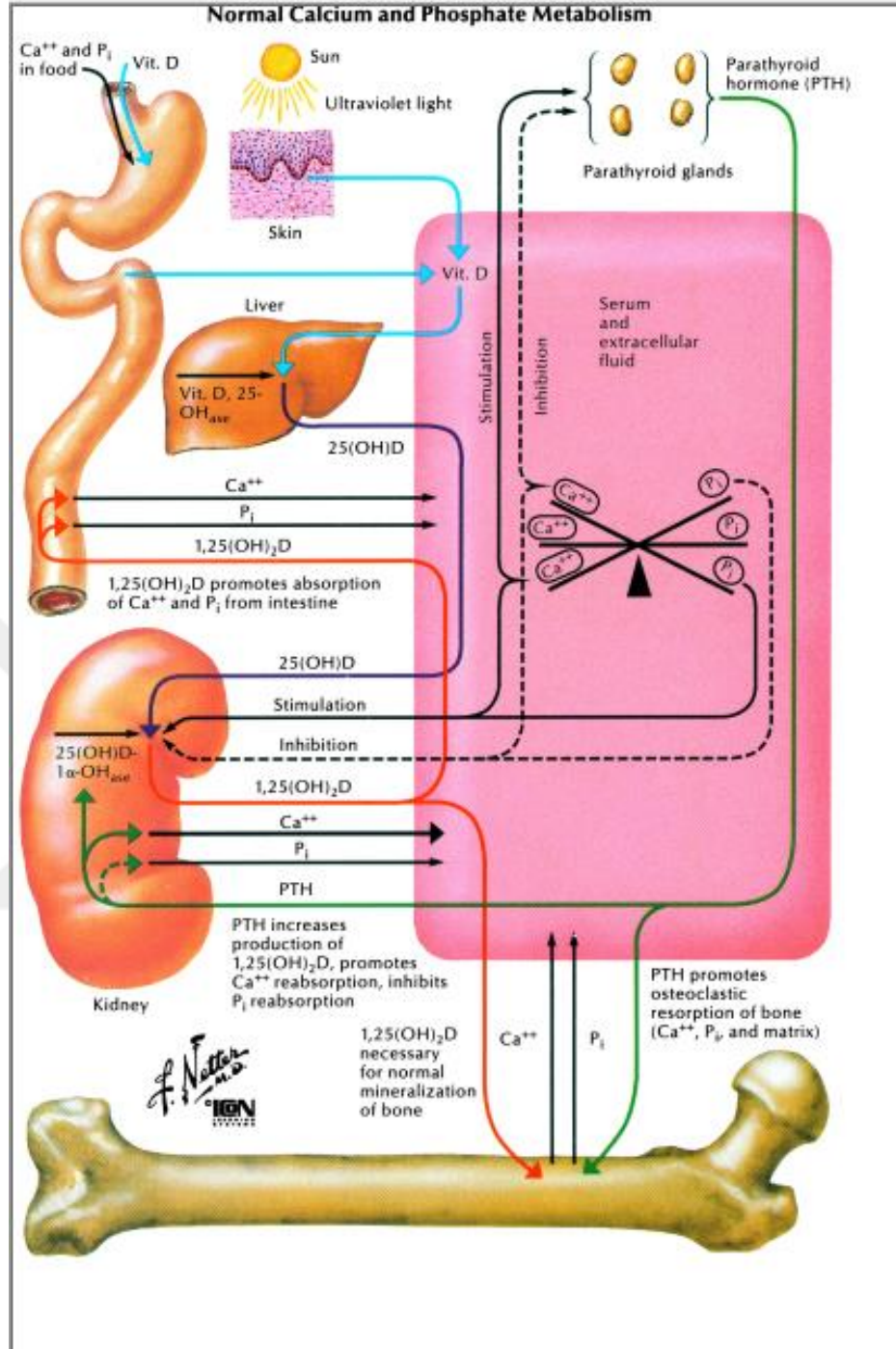
Kemikte en yaygın bulunan non kollejenöz yapıda protein osteonektindir. Osteonektin total kemik proteinlerinin %2 sini oluşturur. Osteonektinin osteoblast büyümesini ve/ve ya proliferasyon ve matriks mineralizasyonunda görev aldığı düşünölmektedir (11).

Kemik %50 ile %70 arasında mineral,%20 ila %40 oranında organik matriks,%5 ila %10 oranında su ve %3 oranında lipitten oluşur. Kemik mineral içeriğın çoğunluğu hidroksiapatittir $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, eser miktarda hidroksil grupları taşıyan karbonat, magnezyum ve asid posfatta yapısında bulunmaktadır. Jeolojik hidroksiapatitlere kıyasla kemik hidroksiapatitleri çok daha küçük yapıda olup çok daha çözünür yapıya sahiptirler, böylelikle kemik mineral metaobolizmasının desteklenmesine izin verirler.

Matriks maturasyonu alkalın fosfataz maturasyonu ve osteokalsin, osteopontin ve kemik sialoprotein gibi nonkollejenöz proteinlerle ilişkilidir. Bu kalsiyum ve fosfat bağlayıcı proteinlerin mineral depoysonunu etkileyerek hidroksiapatit kristallerinin büyüklüğünü etkiledikleri düşünölmektedir.

Kemik mineral yapısı, mekanik sertlik ve kemiğin yüke karşı mukavemetini sağlarken organik matriks elastikiyet ve esneklik sağlar. Kemik mineral başlangıçta kollojen fibrillerin uçları arasına yuvarlak bir şekilde depolanmaya başlar. Hidroksiapatit ekstraselüler sıvıda normalde supersatüre değildir, bu nedenle kendiliğinden çökelmez. Kristalize olmayan kalsiyum fosfatın kümelerinin(amorf kalsiyum fosfat) hidroksiapatite dönüştürülmenden önce kemikte oluştuğuna dair bir kanıt yoktur. Kemik maturasyonu gibi hidroksiapatit kristalleri ekstraselüler matriks saflığını artırır ve azaltır. Kristallerin büyümesi ve agregasyonu ile kristaller genişler. Kristallerin nukleasyonu ile beraber kemik matrikste kalsiyum ve fosfor iyonları yerel konsantrasyonları artar. Makromoleküller ayrıca büyüyen kristallerin yüzeyine bağlanır ,kristallerin büyüklüğü sayısı ve şekli bu sayede belirlenmiş olur.

Vitamin D kemik matriksinin mineralizasyonunu uyarmada indirekt rol oynar. D vitamini absorpsiyon ve ya ciltte üretilmesi sonrası karaciğerde 25- hidroksi D vitaminine dönüştürülür, daha sonra böbreklerde biyolojik olarak aktif hale gelen 1.25 dihidroksi D haline getirilir. Serum 1.25 $-(OH)_2D$ mineralsiz kemik matriksinin pasif mineralizasyonuna sağlamak için serumda yeterli kalsiyum ve fosfor konsantrasyonunun bulunmasından sorumludur. 1.25 $-(OH)_2D$ bunu öncelikle kalsiyumun ve fosforun bağırsak emilimini arttırarak yapar.Serum 1.25 $-(OH)_2D$ ayrıca osteoblastların farklılaşması için stimüle eder ,aynı zamanda osteoblastlardan alkalın fosfataz ,osteokalsin,osteonektin ,OPG ve çeşitli başka sitokinlerin ekspresyonunu uyarır.Serum 1.25 $-(OH)_2D$ hipertrofik kondrositlerde dahil olmak üzere diğer iskelet hücrelerinin proliferasyonunu ve apoptozunuda etkiler.



Şekil 3. Kemikte Kalsiyum ve Fosfat Mekanizması (10)

Kemik dokuda; osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlar olmak üzere üç ayrı hücre izlenir. Osteoklastlar kemiği rezorbe edebilen tek hücrelerdir. Aktif çok çekirdekli osteoklastlar monositomakrofaj ailesinin mononükleer hücrelerinden üretilir. RANKL ve makrofaj CSF(M-CSF) osteoklast formasyonu için iki önemli

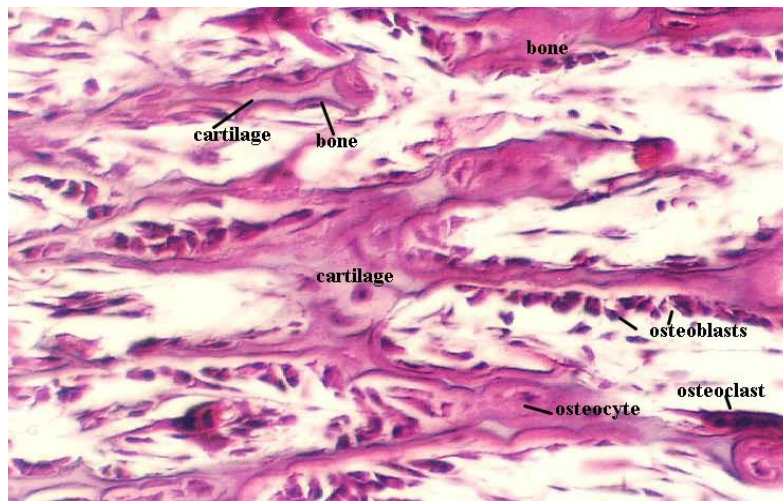
sitokindir. Hem RANKL hem M-CSF esas olarak kemik iliği stromal hücreleri ve osteoblastlar tarafından üretilir ve osteoklastogenez için stromal hücreler ve osteoblastların varlığını gerektirir. RANKL, TNF süper ailesine aittir ve osteoklast formasyonu için kritiktir. Osteoklast sağkalımı, proliferasyonu ve diferansiyasyonu için M-CSF gereklidir, kemik rezorpsiyonu ve hücre iskeleti oluşumunda öncülük etmektedir. Kemik rezorpsiyonu, hidrojen iyonları ve Katepsin K enziminin osteoklast sekresyonuna bağlıdır. Hidrojen iyonları osteoklast etrafındaki bölümü asidifiye ederken Katepsin K ise çoğunlukla tip 1 kollojenin sindiriminde rol oynar. Osteoklastlar kemik matriks peptitlerine bağlanarak osteoklast membranında integrin reseptörleri vasıtasıyla kemik matriksi ile bağlantı kurar. Osteoklastlarda B1 integrin reseptör ailesi osteoklastlara kollojen, fibronektin ve laminin ile bağlar, fakat kemik rezorpsiyonunu osteopontin ve kemik sialoprotein yardımı ile sağlayan ana integrin alfa-3 integrindir. Kemik matriksi teması sonrası osteoklastların çevresi sızdırmaz seviyede sağlam bir aktin halkasına dönüşür. Bu bölge asitlendirilmiş bir biçimde bulunur ve etrafı izole eder. Sınırın bozulması ve ya halkanın bozulması kemiğin erimesini engeller. Aktif rezorpsiyon sırasında çoğu hücrenin oluşturduğu fokal adezyonlardan farklı olarak kemik matriksine yapışan podozomlar oluştururlar. Podozomlar alfa 3 Beta integrinle ve ilişkili sitoskeletal proteinlerle çevrili bir çekirdekten oluşur.

Osteoprogenitör hücreler yeni kemik oluşumu sağlaması amacıyla osteoblastları oluşturur. Osteoblastlar alt populasyon hücreler olup çeşitli hormon, mekanik ve ya sitokinlere farklı hücresel yanıtlar verirler. Kendini yenileyici pluripotent kök hücreler doğru çevre koşullarının etkisi ile çeşitli dokularda osteoprogenitör hücrelere dönüşürler. Kemik iliği, kan hücrelerinden farklı olarak kemik, bağ doku, kartilaj, yağ ve fibröz doku sağlayan mezenkimal bir kök hücre popülasyonuna sahiptir. Özellikle karakteristik olan mezenkimal kök hücreleri hücreler yetişkin periferik kanda, fetal kordon kanında ve diş pulpasında bulunmaktadır. Bu mezenkimal kök hücreler farklı fenotiplere sahip olduklarından yerel doku ortamında farklı doku hücrelerine farklılaşabilirler.

Osteoblastlar düz yapıda kemik sınırı hücreleri olup trabekular ve endosteal oluşturur ve periosteumun altında sessiz bir biçimde beklerler. Osteoblastlar preosteoblastların proliferasyon evresinin sonlanması ile kemik matriks yüzeyinde

büyük küboidal osteoblast öncüllerini oluşturur. Kemik remodalizasyonunu sağlayan osteoblastların yakınında bulunan bu preosteoblastlar , alkalik ekspresyonu nedeniyle genellikle fark edilebilirler. Osteoblastlar, kemik matriksinin organik kısımlarını oluşturan Tip 1 kollajen, proteoglikan ve glikoprotein sentezi yaparlar. İnorganik kısımların da yapılabilmesi için osteoblasta ihtiyaç vardır. Salgıladıkları büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığı ile osteoklastların rezorbsiyonuna aracılık ederler. Osteoblastalar komşu sınır hücrelerine adheren bağlantı proteinleri ile bağlanırlar. Desmozomlar ile hücre isketleri birbirine bağlı bu iki hücre grubu kendi etraflarında matriksle sarmaya başlayarak osteositleri oluştururlar.

Osteositler terminal olarak farklılaşmış osteoblastları temsil ederler, kemik yapıyı ve metabolizmasını desteklerler. Osteositler mineralize kemik içinde yer alırlar ve kaniliküller içerisinde geniş filipodial ayakçıklara sahip özelleşmiş bir yapıya sahiptirler. Osteositler normal olarak alkalik fosfotaz eksprese etmezler ,fakat osteokalsin, galektin 3 ,hyeluronat için hücre adezyon reseptörü ve CD34 gibi birçok kemik matriks proteinini eksprese ederler. Osteositler hücre adezyonunu destekleyen bir takım matriks proteinlerinin eksprese ederler ve kanilüküler kemik içerisinde kemik doku mineral değişimini düzenlerler. Osteoliz sürecinde fagositik özellikleri ve lizozomları barındırmalarından dolayı aktiftirler. Osteositler çoklu filipodial uzantıları sayesinde birbirleriyle ve kemik yüzeyi ile bağlantıyı sürdürürler.



Şekil 4. Endokondral Kemik Formasyonu(Picture courtesy Gwen Childs, PhD)

Osteosit-osteoblast/sınır hücrelerinin primer fonksiyonu mekanik sağlamlıktır. Osteositler kemiğin biyolojik aktivite sırasında gerilme ve bükülme kuvvetlerinin transdüksiyonunu sağlar. Mekanik transformasyonda yer alan sinyal mekanizmaları arasında prostoglandin E2 , siklooksijenaj 2 , çeşitli kinazlar, Runx2 ve azot oksit rol oynar.

Osteositler insan kemiğinde turn over sürecine uğramadan yıllarca yaşayabilirler. Yaşlanan kemikte boş lakünlerin varlığı , hücreler arası matriksin ve bağlantıların bozulmasından dolayı osteositlerin apoptozis sürecine maruz kalmasından dolayı olduğu düşünülmektedir. Östrojen eksikliği ve glukokortikoid tedavisi osteosit apoptozuna sebep olurken , östrojen ve bifosfonat tedavisi kemiğin fizyolojik yüklenmesinin sağlayarak apoptozun önlenmesine yardımcı olabilir.

2.2.Kırık iyileşmesi

Dünya genelinde insan nüfusu içinde devam eden demografik değişimler insanlarda kırık oluşumunun görülmesini ve artmasına sebep olmuştur. Kemik dokunun kırık gelişimi sonrası yanıt olarak oluşan, büyüme faktörleri ve hücre dışı matriksin karmaşık entegrasyonunu içeren bir onarım mekanizması vardır. Kırık onarımı hasar görmüş kemik dokunun sürekliliğinin sağlanmasını ve işlevlerinin yeniden sağlanması amacıyla kemik hacmini artırmadan oluşan bir inflamatuvar süreçtir (12).

Kemik doku fonksiyonel yüklenmeye ve kırılmaya direnç gösteren , sert ve hiyerarşik bir yapı gösterir. En küçük yapısal seviyede ,tropokollojen molekülleri ve mineralize kollojen fibrilleri ,(intrinsik)katılaştırma ve plastisite içerir. Daha makro seviyede ,fibril dizilerinde mikro aralıklar ve fibriller kayma sayesinde plastisite mekanizmaları sağlar ve harekete ek olarak sert bir doku olarak bulunması amaçlanır. Mikrometre düzeyinde bu fibril dizileri ve mikro aralıklar köprü şeklinde birbirlerine bağlı bulunmalarından dolayı kemik doku üzerinde artan enerjinin yayılımını sağlar (13).

Dıştan veya içten gelen zorlamalarla kemiğin anatomik bütünlüğünün bozulmasına kırık denir. Fizyolojik reaksiyonlar, bozulan kemik bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yöneliktir. Kemik, skar dokusu oluşturmaz ve yeniden

yapılanmayla iyileşir. Kırık iyileşmesi, kırık oluştuğu andan itibaren başlar, düzenli kemik doku ile kırık uçları birleşinceye kadar devam eder.

Birincil kırık iyileşmesi, sert iç sabitlenmeden (rijit internal fiksasyon) sonra görülen fizyolojik bir durumdur. Belirli bir dış kallus oluşmadan sadece iç kallusla devam eden temas(kontakt) iyileşmesidir. İkincil kırık iyileşmesi, kırık kapalı yöntemle, ameliyatsız tedavi edilirse meydana gelir. İkincil kırık iyileşmesi uygun bir şekilde evrelere bölünebilir. Histolojik olarak iyileşme süresindeki evreler birbirinden zaman olarak kesin sınırlarla ayrılamaz ve her evre daima kendinden bir önceki veya bir sonraki evre içinde bulunur. Histolojik görünümüne göre yapılan sınıflamalarda ufak farklılıklar hariç, genel olarak aynı bulgular kabul edilip benzer sıralamalar yapılmıştır (14).

De Palma' ya göre kırık iyileşmesi dört fazda incelenir:

1-Birincil hücresele kallusun oluşum fazı

a-Hematom fazı

b-Birincil hücresele kallusun oluşumu

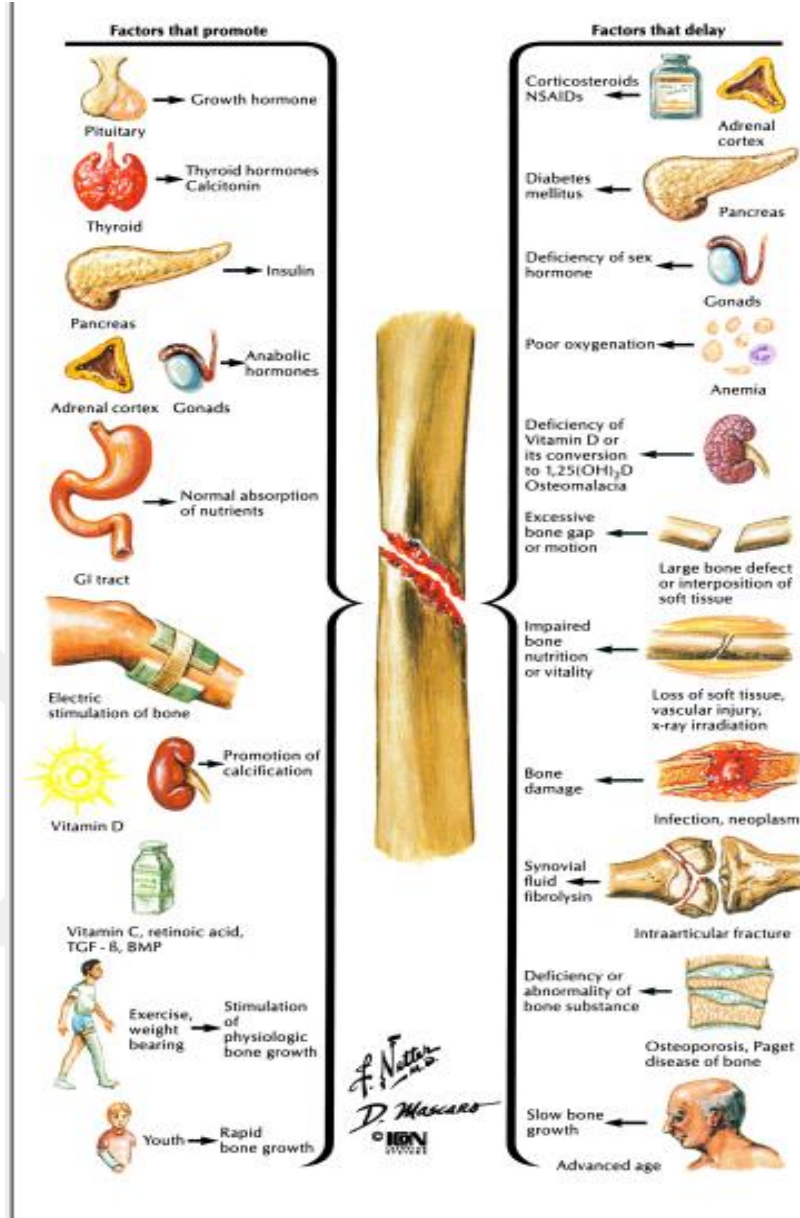
2-Birincil hücresele kallusun damarlanma fazı

3-Hücresele kallusun kemikleşme fazı

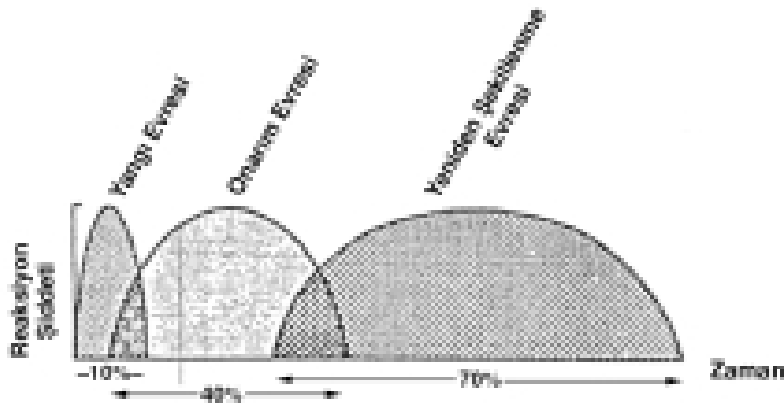
4- Kemiğin yeniden şekillenme fazı

Son klinik çalışmalara göre kırık iyileşmesindeki biyolojik dönemler şöyle tanımlanır:

- 1- Kırığın kendisi
- 2- Granülasyon dokusu dönemi
- 3- Kallus dönemi
- 4- Yeniden şekillenme dönemi



Şekil 5. Kırık İyileşmesine Etki Eden Faktörler (10)



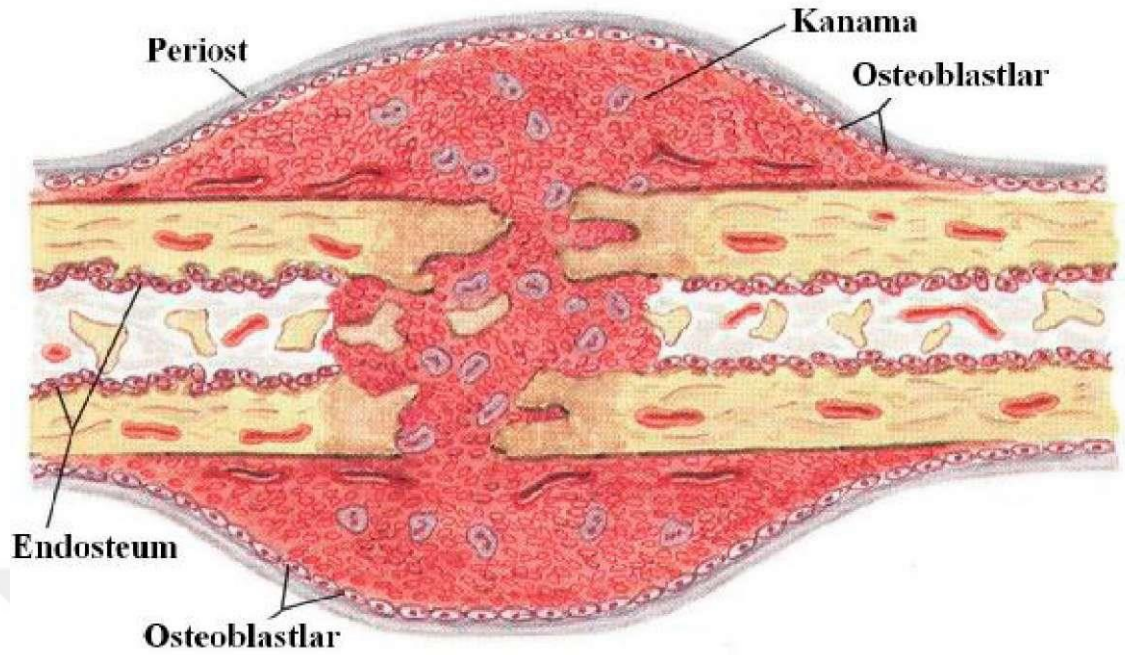
Şekil 6. Kırık iyileşmesindeki biyolojik dönemler

Cruess ve Dumont' a göre ikincil kırık iyileşmesinin 3 evresi vardır:

- 1- Yangı (Enflamasyon) evresi,
- 2- Onarım(Reperasyon) evresi,
- 3- Yeniden şekillenme(Remodeling) evresi

1-Enflamasyon Evresi (1-4 gün)

Bir kemik kırığı matrikste hasara, hücrelerde ölüme, periyosteum ve endosteumda yırtıklara ve kırık kemik uçlarında yer değişimine neden olur.Tüm doku travmalarında, dolayısıyla kırıklarda, ilk verilen yanıt enflamasyondur. Travmanın şiddetine bağlı olarak, kırık uçları komşuluğundaki periyost ve çevre yumuşak dokular yırtılarak, damarlar yaralanır. Kırık uçlarını karşılıklı çaprazlayan kan ve lenf damarlarının yaralanmasıyla bu uçlar arasındaki kemik iliğinde ve etrafında kan ve lenf sıvısı toplanır. Bu sıvı birikerek periyostu kaldırır.Kanamamanın durmasını ve pıhtılaşmayı sağlamak için trombosit ve trombotik faktörlerin toplanmasıyla moleküler aracılar yarananma bölgesine salınır. Kanamanın pıhtılaşması ile kırık uçları arasında, periyost altında ve periyost yırtılmışsa bunun etrafında hematom oluşur. Hematom sağlam yumuşak dokular tarafından sarılır. Kırık hematomunun ikincil kırık iyileşmesinde önemli bir rolü vardır. Hematomun basıncı kırık uçlarının bir arada tutulmasına yardım eder. Açık kırıklarda kırık hematomunun dışarıya boşalması ile kırık iyileşmesi gecikir veya hiç olmaz. Deneysel olarak hematom organize olduktan sonra çıkarıldığında osteojenik uyarının büyük bir kısmının yok olduğu öne sürülmüştür. Olasılıkla, kırık hematomu onarım hücrelerinin gücünü kolaylaştıracak fibrinden bir yapı iskeleti sağlamaktadır. Ayrıca kırık hematomu ortamındaki trombositler ve hücrelerden büyüme faktörü ve diğer proteinler salınır. Bunlar, kırık onarımında yeri olan hücre göçünde, periyostal hücre çoğalmasında ve onarım dokusu matriksinin sentezinde aracıdırlar.



Şekil 7. Kırık İyileşmesinde Enflamasyon Aşaması (10)

Kırık olduktan sonra geçici bir arteriyoller daralmayı,arteriyol, kılcal damar ve venüllerin genişlemesi izler. Bunun nedeniyse dokudaki mast hücrelerinin kırık bölgesine histamin salgılamasıdır.Ayrıca kılcal damar zar geçirgenliği artar. Vazodilatasyon ve plazma eksudasyonuna bağlı olarak,kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem oluşur.Polimorf çekirdekli lökositler, monosit ve lenfositleri içeren akut yangı hücreleri, ödemli bölgeye doğru göç eder. Komşu Haversiyen sistemler arasında fazla anastomoz olmadığından, kırık hattının her iki tarafında belirli bir mesafeye kadar olan bölgede dolaşım durur. Buradaki osteositler piknotik hale gelir ve lizise giderek boş lakunalar bırakırlar. Sonuçta kırık uçlarında, kemik dokuda daha geniş olmak üzere nekroz bölgesi oluşur. Kırık ve çevre dokudan prostoglandinlerin salınımı yanısıra nekrotik materyalin varlığı akut yangının başlatılmasında önemli rol almıştır. Çünkü nekrotik kemik ve damar dokusu kaynaklı kallikrein gibi vazoaktif pirojenler etkilidir (15).

Kırık bölgesindeki hematoma 48 saat içinde organize olup fibrinden bir yapı oluşturur. Fibrinojen eklenen lizin, fenilalanin, gama globulin ve albuminle fibrine dönüşür. Polimorf çekirdekli lökositler ve makrofajların diyapedezi ile fibrin matriksi oluşur. Makrofaj, histiyosit ve fibroblastların yaptığı kollajen de fibrin matriksi oluşumunda etkilidir. Fibrin ağından da kemik yapımı için hücre çoğalması başlar.Bu

dönemde fibrin matriksi içindeki öncü hücreler, lokal biyolojik etkilerle değişik dokuları oluşturmak için farklılaşmaya hazırdır. Kırık bölgesi pH'sı asitken, daha sonra yavaş yavaş nötrale döner ve ılımlı bir alkali seviyede kalır.

Büyük kırıklarda makrofaj monositler, bütün vücudu etkileyen bir sitokin olan IL-1 salgılar. IL-1 yaralanma bölgesinde lenfositlerin göçünü, kemik geri emilimini (rezorpsiyon) sağlar ve orta beyin aracılığıyla ateş meydana getirir. IL-1 ayrıca kaslardan PG-E2 oluşumunu artırır.

2-Onarım (Reperasyon) Evresi (2-40 gün)

Onarım evresi kırık iyileşmesinde en önemli kısımdır. İlk basamağı hematoma organize olmasıdır. Lokal aracılı mekanizmalarla hassaslaşan öncü hücreler, yeni damar, fibroblast, hücreler arası madde, destek hücreleri ve diğer hücreleri oluşturmak üzere farklılaşmaya ve düzenlenmeye başlar. Kırık hattındaki hücrelerin aktivitenin başlaması için gerekli uyarım karmaşıktır. Kimyasal, elektriksel ve mekanik faktörler söz konusudur. Tamir için gerekli hücre çoğalmasının oluşumu, muhtemelen travma bölgesindeki elektriksel akımla başlamaktadır (aracı mekanizma). Bu akım kırık alanında en yüksektir ve daha sonraki 2-3 hafta içinde yavaş yavaş azalır. Onarım evresi, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlasa da yapısal olarak tipik hale gelmesi 7-12 gün sürer. Onarım mekanizmasında rol oynayan hücreler mezansimal kökenli çok yönlü gelişim gücüne sahip (pluripotent) hücrelerdir. Çoğunlukla kırık bölgesindeki granülasyon dokusunun içinden, ayrıca periosteumun osteojenik tabakası ve daha az olarak endosteumdan köken alırlar. Bu hücreler farklılaşmaya başladığında, ilk değişikliğe uğrayan hücreler, kılcal damarlarla hematoma içine giren fibroblastlardır. Üçüncü günde karşı kırık uçlarında, yoğun mezansimal hücre mevcudiyeti vardır. Bu hücreler kırık parçalar arasında yumuşak bir granülasyon dokusu oluşturur. Periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle, fibrin matriksteki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla, bu granülasyon dokusu oluşur. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoidi salgırlar. İyileşen kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı, içerdiği kollajen kapsamıyla yakın ilişkilidir (16).

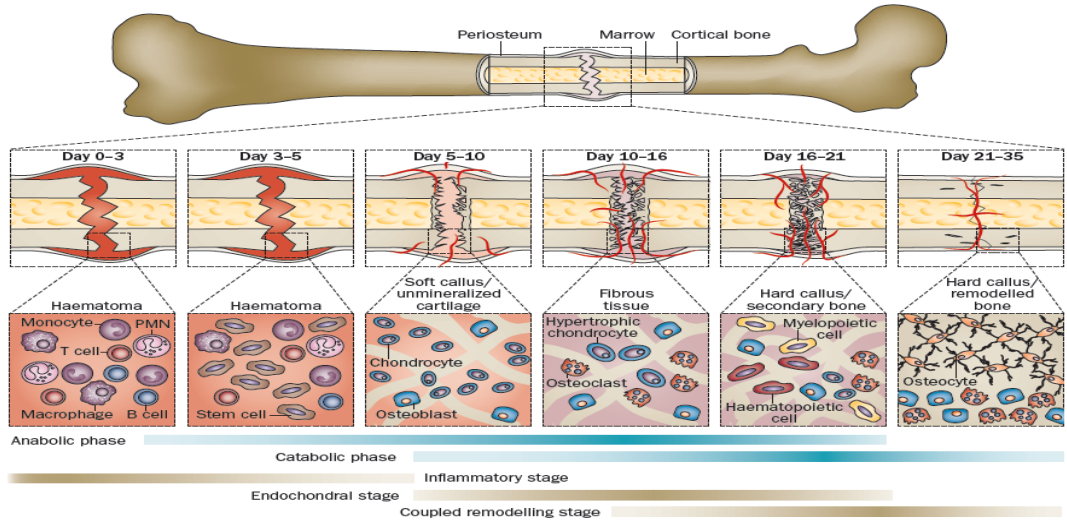
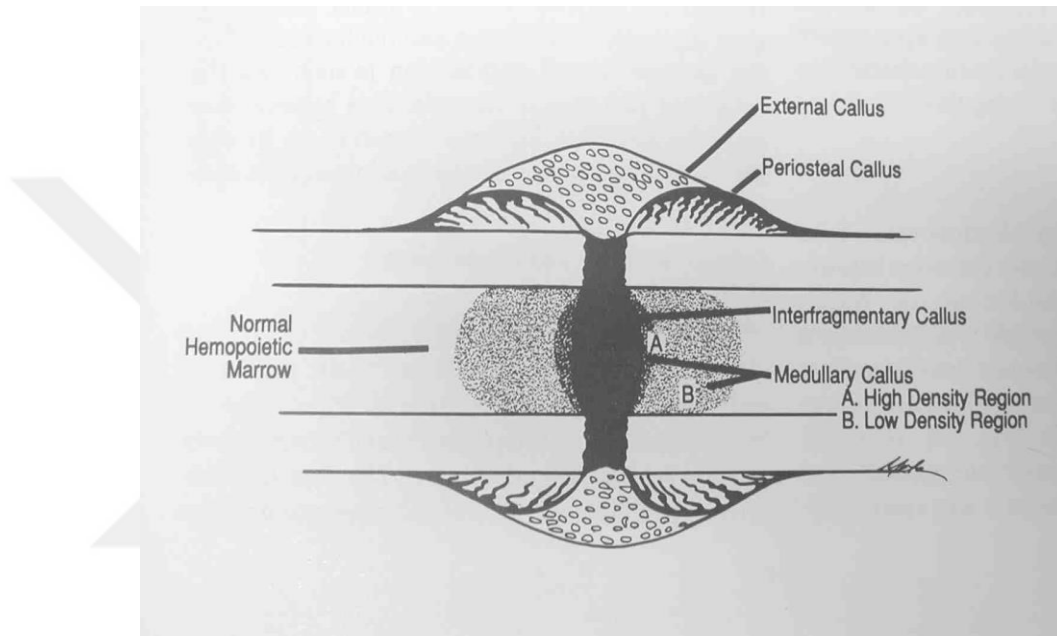


Figure 2 | Femur fracture repair. The major metabolic phases (blue bars) of fracture healing overlap with biological stages (brown bars). The primary metabolic phases (anabolic and catabolic) of fracture healing are presented in the context of three major biological stages (inflammatory, endochondral bone formation and coupled remodelling) that encompass these phases. The primary cell types that are found at each stage, and the time span of their prevalence in each stage, are denoted. The time scale of healing is equivalent to a mouse closed femur fracture fixed with an intramedullary rod. Abbreviations: BMP, bone morphogenetic protein; BMPR, bone morphogenetic protein receptor; DKK1, Dickkopf-related protein 1; LRP, LDL-receptor-related protein; MSC, mesenchymal stem cell; PMN, polymorphonuclear leukocyte; PTH, parathyroid hormone; PTHrP, parathyroid-hormone-related protein; RANKL, receptor activator of nuclear factor κ B ligand.

Şekil 8. Histolojik olarak kırık iyileşme süreci

Kallusun boyutu kırığın hareket derecesiyle doğru orantılıdır. İleri yaşlarda bu hücrelerin farklılaşma kapasiteleri azalır. Periosteumun hasar görmesi ya da ortamdaki uzaklaştırılması kırık iyileşmesini yavaşlatır. Kırık bölgesinde mezansimal hücre çoğalması ilk 16 saatte saptanmıştır. Bu çoğalma, kırık sonrası 32 saatte en üst düzeye çıkar. Oluşmaya başlayan kan damarları 2-3 günde ışık mikroskopik düzeyde görünür hale gelirler ve 1. haftada belirginleşirler. Kırık iyileşmesinin ilk dönemlerinde periyosteal damarlar, geç dönemdeyse besleyici (nutrisyen) damarlar, kılcal damar tomurcuklanmasına yardımcı olur. Fakat kılcal damar gelişimi osteojenik hücre çoğalması kadar hızlı olmadığından, beslenmenin daha iyi olduğu kemiğe yakın seviyedeki hücreler, osteoblastlara dönüşür. Kemiğe yakın olmayan, yakalığın orta kısmındaki hücreler dolaşım yönünden fakirdir. Bu bölgedeki kılcal damarların gelişim hızı, hücre çoğalmasının hızına uyum gösteremediğinden, hücreler kondroblast ve kondrosite farklanarak kırık dokuyu oluşturur. Osteoblast haline gelen kanlanmanın yeterli olduğu bölgelerdeki hücrelerse trabekülleri oluşturur. Böylece en dış tabakada kırık dokunun üstünü örten periyostun derin tabakasından çoğalan osteojenik hücreler, orta tabakada kırık dokuyu, daha derinde ise kemik trabekülleri bulunur. Zamanla her iki kırık parçası da ucunda oluşan

yakalık tarzındaki kitle birleşerek, kırığa bütünlük sağlayan dış kallusu oluşturur. Dış kallusun devam eden gelişimi esas olarak kemik hücrelerinin çoğalmasına ve kıkırdak dokudaki (orta tabakada) interstisiyel büyümeye bağlıdır. Aynı şekilde ilik boşluğunda da aynı olaylar birbirini takip eder. Endosteum ve iliğin osteojenik hücresinden gelişen trabeküllerle, iliğin köprülenmesi oluşur ve iç kallus meydana gelir. İlk 7- 12 günün sonrasında yumuşak kallus kitlesi, fibröz doku ve kıkırdaktan oluşmuştur ve kıkırdak sahasını çevreler (17).



Şekil 9. Onarım Evresinde Kemik Kesitsel Şematizasyonu

Onarım evresinin ilk zamanlarında, kıkırdak oluşumu (kıkırdak kallus) belirginleşir. De Palmo'ya göre kallusun damarlanmasından sonra kemik gelişimi başlar. Damar yenilenmesi, mevcut kan damarlarında tomurcuklanmayla olur ve kanla beslenme yeterli olursa, osteoblastlar kallus içinde normal kemik gelişimine elverişli matriksi sağlamış olurlar. Hücre düzeyinde yapılan çalışmalara göre; damar endoteli sialik aside bağlı olarak, kıkırdak doku da proteoglikanlardan zengin olduğu için negatif yüklüdür. Yeni damarlanmayla kıkırdak doku arasındaki bu itme kuvveti nedeniyle, damarlanma engellenmektedir. Ca bu negatif yükü pozitif çevirerek, yeni damarların kıkırdak dokuya yönelimini sağlamaktadır. Dolayısıyla sert kallus (kemik kallus) dokusu gelişimi için damarlanma, bunun sağlanabilmesi içinse osteoidin mineralizasyonu gereklidir. Mineralizasyon (kalsifikasyon) olayında en ortak teori;

osteoiddeki matriks vezikülleri varlığına dayandığıdır. Hücresel düzeyde osteoblast ve kondrositlerden kaynaklanan matriks vezikülleriyle başlayıp devam eder. Bu veziküller, yüksek konsantrasyonda Ca ve PO₄ iyonları, CAMP, ATP, adozintrifosfataz, alkale fosfataz, pirofosfataz, Ca bağlayan protein ve fosfoerin içerirler. Matriks vezikül membranı, Ca iyonlarını veziküle taşıyan çok sayıda Ca pompasına sahiptir. Vezikül içindeki iyon konsantrasyonu arttığında, kristalizasyon oluşur ve büyüyen kalsiyum hidroksiapatit kristal parçaları membranı delip matriks vezikülünü patlatarak içeriğini salar. Pirofosfataz enzimi, kalsifikasyonu önleyen pirofosfatları parçalar. Alkale fosfataz ise fosfat esterlerinden fosfat iyonunu serbestleştirerek kalsiyumun çökmesini sağlar. Matriks veziküllerinden salınan kalsiyumhidroksiapatit kristalleri kristalizasyon kaynağı olarak hareket eder. Kristalizasyonun çevresindeki iyonların yüksek konsantrasyonu, kalsifikasyon faktörlerinin varlığı ve kalsiyum bağlayan proteinler, matriks kalsifikasyonunu teşvik ederler. Osteoidin mineralizasyonu, sert kallusun oluşumu ve yapısal stabilite için gereklidir. Bu olay,osteoblastlar tarafından tropokollojen oluşturulmasıyla başlar. Tropokollojen, hücrenin iç tarafından dış tarafına hareket eden kollajen tellere polimerize olur. Kollajen teller kendi iç düzenlemelerine sahiptir ve tellerin arasında boşluklar (hole zones) vardır. Değişebilen kalsiyum ve fosfat eriyikleriyle,boşluk içindeki aminoasit zincirlerinin birbirini etkilemesiyle kırık bölgesinde minerallerin görülmeye başlamasının sonucu olarak, kalsiyum hidroksiapatit kristalleri dizili tellerin içinde veya etrafında kümelenir. Kalsifikasyon kemiğin telcikleri üzerine kalsiyum fosfat biriktiği zaman başlar. Bu olayın proteoglikanlar ve Ca bağlayan glikoprotein olan osteonektinle uyarıldığı bilinmektedir (18).

Onarımın bu döneminde kırık uçları arasında kemik miktarı artarak fuziform bir kallus (kemik kallus) kitlesi ile kırık aralığı örtülür.

Kıkırdak dokuda, kondrositler hipertrofiye kondrositlere dönüştüğünde alkale fosfataz salgılanır. Kondrositlerden kıkırdak matriks vezikülleride atılmaya başlar. Kıkırdak matriks kalsifiye olur. Kalsifiye doku içinde kalan kondrositler difüzyonla beslendiğinden ölür ve buldukları yerde lakunalar meydana gelir. Kondroklastik faaliyetle geri emilim artar ve lakunalar genişler. Bu süreç devam ederken, lakunar boşluklara kılcal damarlar ve kemik hücreleri girmeye başlar. Zira kalsifikasyon olmaksızın damarlanma ilerleyemez. Parçalanan kalsifiye kırıkdağın

yerini almak için da marlı doku ve osteoblastlar gerekli mekanik uyarılarla kemik yapımına başlarlar. En sonunda oluşan trabeküler (süngersi) kemik içindeki trabeküller arasında kalsifiye kırık artıkları görülebilir. Kırık dokusundan kemik gelişiminde, FGF' ün de rolü olduğu söylenmektedir. Nekrotik kırık uçları dolaşımdan yoksundur ve ortadan kaldırılması gerekmektedir. Kırık iyileşmesinde gerekli olan bu fonksiyonun nasıl başladığı kesin bilinmemektedir fakat kırık bölgesinde önemli miktarda tespit edilen PG'lerin yeri osteoklast oluşumuyla mevcut osteoklast aktivitesinde artışa neden olduğu düşünülür. Osteoklastlarla meydana gelen geri emilim (rezorpsiyon) boşluklarını osteoblastlar sararak canlı kemik gelişmesini sağlarlar. Neticede nekrotik bölgenin tümü canlı kemikle yer değiştirir.Kırık kemik uçları, iç ve dış kallus gelişimiyle çok sağlam bir yapıya kavuşur. Kallus oluşumu, yetişkinlerde çocuktan ve kompakt kemikte trabeküler kemikten daha yavaş meydana gelir. Yaralanmadan sonra kallus oluşması ve mineralizasyonu 4-16 hafta arasında zaman gerektirir. Kallus oluşumuyla beraber kaynamanın olduğu söylenebilir.Bununla beraber, kaynama henüz son noktasına ulaşmış değildir, onarım evresinin ortasında, kallusun gereksiz ve etkisiz kısımlarının geri emilimi ve trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzanması ile yeniden şekillenme evresi (remodeling) başlar (19).

1- Kemiğin Yeniden Şekillenme (Remodeling) Evresi (25-100)

Kemiğin şekillenmesi en uzun evre olup, aylar yıllar sürebilir. Bu evre güçlü ama düzensiz sert kallusun, normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemiğe dönüşümüdür. Onarım evresinin ortasında başlayıp, normalde insanlarda

4-16 hafta sürerken, yıllar boyunca da devam edebilir.

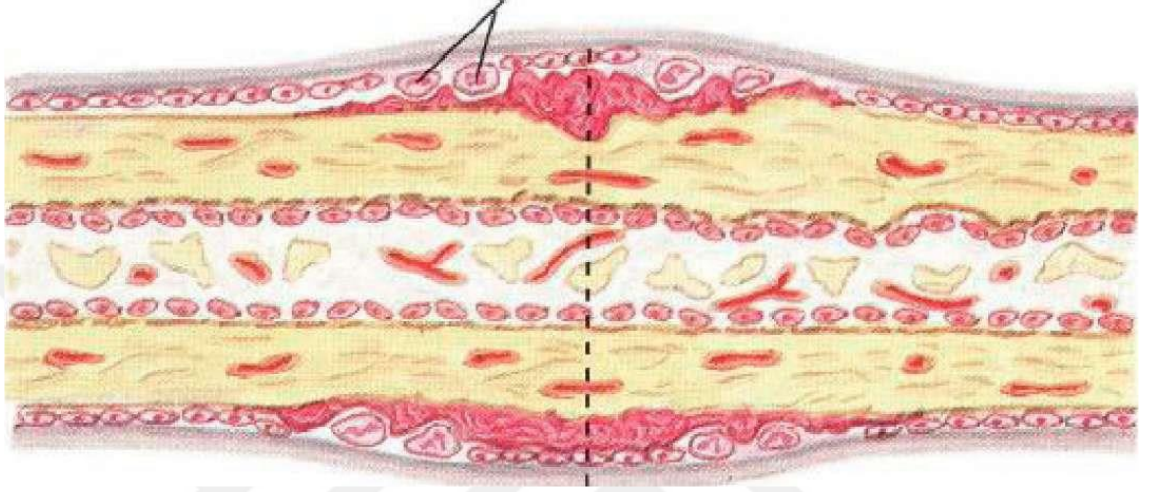
Yeniden şekillenme evresinde 4 olay gerçekleşir:

1- Kalsifiye kırık dokuyu, osteoid dokuyla değiştirerek bir çeşit birincil trabeküler doku oluştur.

2- Lameller kemik bu dokunun yerini alır.

3- Kompakt kemik uçlarındaki kallus, lameller kemikten yapılmış ikincil osteonlara değişir. Lameller kemik, kas kuvveti ve mekanik streslere paralel olarak düzenlenmiş osteonlardan oluşur.

4- İlık kanalı dereceli olarak yeniden şekillenir. Kanal içindeki kallus, osteoklastlar tarafından geri emilir ve boşluklar yeniden düzenlenir.



Şekil 10. Kırık iyileşmesinde remodelizasyon evresi

1892’de Wolf, iskelet sistemi yapısının, bu sistemin mekanik ihtiyacına uygunluk gösterdiğini, daha sonra kendi adıyla anılan kanun ile tanımlanmıştır. Wolf, işlev yani stres arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Bu kanuna göre kemiğin işlevsel durumundaki değişiklik, dokuda yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Bu kanun günümüzde de kemiğin yeniden şekillenmesinde temel bir kural olarak kabul edilmektedir. Mekanik strese maruz kalan kemiğin konveks yüzü pozitif, konkav yüzü ise negatif elektrikle yüklendiğinden, osteoklastik aktivitenin hakim olduğu konveks yüzde geri emilim ve osteoblastik aktivitenin hakim olduğu konkav yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır. Yani, “kırığın konkav tarafında kemikleşme, konveks tarafında geri emilim” olur. Bu evreden sonraki kemiğin tıraşlanıp yeniden eski haline döndüğü “şekillenme evresi” 1-2 yıl sürer ve yalnız çocuklar ve adolesanlarda görülür.

Kırık iyileşmesini olumsuz etkileyen faktörler (20, 21)

1-Yüksek enerjili travmalar ve geniş yumuşak doku hasarı,

2-Kırık uçların birbirinden ayrılması, araya yumuşak dokuların girmesi(interpozisyon),

3-Besleyici damarların hasar görmesi,

4-Yapılan cerrahi redüksiyon sırasında aşırı disseksiyon ve yumuşak doku hasarı yapılması,

5-Kırığın transvers, parçalı veya segmenter olması (spiral ve oblik kırıklar daha çabuk kaynar),

6-Açık kırık (hematomun boşalması, kontaminasyon ve enfeksiyon olasılığı ve aşırı yumuşak doku hasarı nedeniyle),

7- Redüksiyonun başarısızlığı ve yetersiz stabilizasyon,

8-Yetersiz immobilizasyon,

9- Enfeksiyon, İleri yaş,

10- Eklem içi kırıklar (sinovyal sıvının kırık iyileşmesini bozucu etkisi nedeniyle),

11- Kırık öncesi patolojik durum varlığı,

12-Spongioz kemik içermeyen veya kortikal kemik içeriği yüksek kırıklar,

13-Beslenme ve Sağlıklı metabolizmayı etkileyen her türlü sistemik hastalık (diabet, maligniteler, sistemik enfeksiyonlar, anemiler vb),

14-Kemoterapi,

15- Radyoterapi,

16- Sigara bağımlılığı (nikotin),

17- Kortikosteroidler.

Kırık iyileşmesini olumlu etkileyen faktörler

1-Elektrik akımları,

2-Manyetik alan,

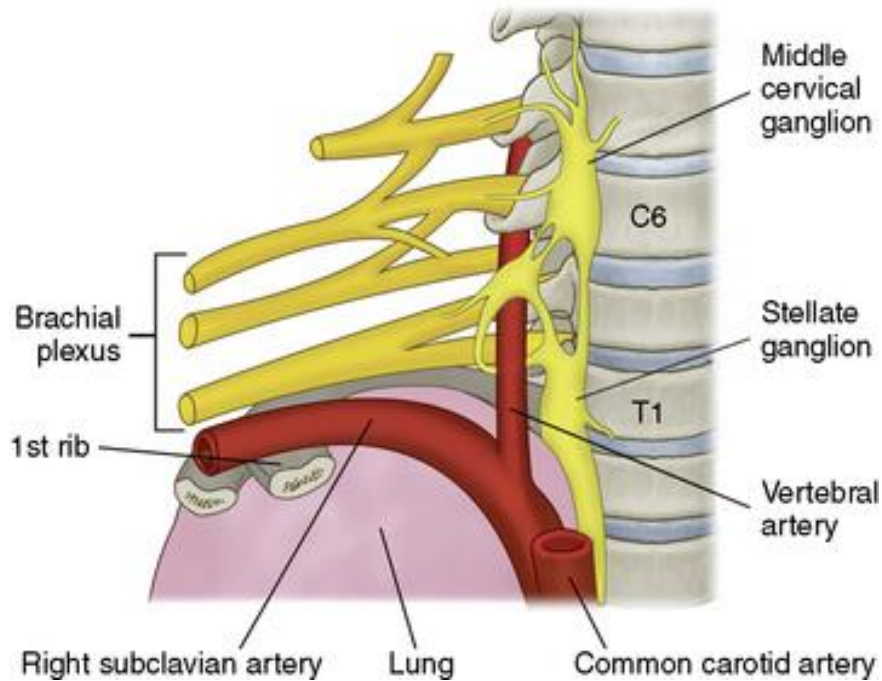
3-Ultrason,

- 4-Hiperbarik oksijen uygulamaları,
- 5-Düşük kuvvette lazer uygulaması,
- 6- Anabolik steroidler,
- 7- D vitamini,
- 8- Kalsitonin,
- 9-Parathormon,
- 10-Prostoglandinler,
- 11-BMP (Bone morphogenetic protein),
- 12-Büyüme hormonu ve Büyüme faktörleri,
- 13-Kafa travması,
- 14-Ameliyat sırasında uygulanan kemik grefti ve Demineralize kemik matriksi,
- 15-Gen tedavisi,
- 16-PRP uygulaması

Stellat Ganglion

1. Anatomi

Sempatik trunkusun selektif bloğu ilk olarak Sellheim ve daha sonra Kappis tarafından 1923'te, Brumm ve Mandl tarafından 1924 yılında bildirilmiştir. 1930'dan sonra Birleşik Devletlerde White ve Smith ve Avrupa'da Leriche ve Fontaine teknik ve endikasyonları tanımlamışlardır (22, 23). İnfirior servikal ganglion ile birinci torasik ganglionun birleşmesiyle stellat ganglion oluşur. Boyutları değişken olmakla birlikte genellikle 2,5 cm boyunda, 1 cm eninde ve 0,5 cm kalınlığındadır. Genellikle C7-T1 arasında uzanır. Uzun olması durumunda genellikle C7'nin anterior tüberkülü boyunca yerleşiktir. Ganglionun birleşmediği durumlarda inferior servikal ganglion C7'den daha üst bir seviyede ve ilk torasik ganglion ise ilk kotun boyun kısmının üstünde yer alır. Üç boyutlu değerlendirecek olursak stellat ganglion medialde longus kolli kası, lateralde skalen kas ve anteriorda subklavian arter, posteriorda transvers proçes ve prevertebral fasiya ve inferiorda plevranın posterior kısmı ile sınırlıdır. Stellat ganglion seviyesinde vertebral arter subklaviyan arterden dal alarak anteriorda yer alır. Arter ganglionun üstünden geçtikten sonra vertebral foramene girer ve C6'nın tüberkülünün posteriorundan anterioruna doğru lokalize olur (24, 25).



Şekil 11. Stellat ganglion anatomisi

2.Stellat Ganglion Blokajı

Stellat ganglionun blokajında klasik yaklaşımın C6 (Chassagniac tüberküli) seviyesinden olması nedeniyle, iğne anteriordan yönlendirilir. Stellat ganglionun posteriorunda yer alan diğer oluşumlar C8 ve T1 sinirlerinin (brakiyal pleksusun inferior kısmı) anterior divizyonlarıdır. Stellat ganglion C7, C8, T1 ve nadiren C5 ve C6'nın gri kominikan dalları yoluyla üst ekstremitenin sempatik innervasyonunu sağlar. Üst ekstremiteye giden diğer değişken dallar T2 ve T3'ün gri kominikan dalları olup, bu dallar stellat ganglion ile bağlantısı olmayan ancak brakiyal pleksusa katılan ve üst ekstremitenin oldukça distalini innerve eden dallardır. Bu lifler, başarılı stellat ganglion bloğu sağlanmasına rağmen sempatik kaynaklı ağrının giderilemediği bazı durumlarda akla getirilmelidir (26).

Endikasyonlar

1-Ağrı:

- Refleks sempatik distrofi
- kozalji
- herpes zoster ve postherpatik nevralji (yüz, alt servikal ve üst torakal dermatomlar),
- fantom ağrısı,
- Paget hastalığı,
- neoplazmlar,
- radyasyon nöriti,
- santral sinir sistemi kaynaklı ağrı,
- inatçı anjina pektoris.

2-Vasküler yetmezlik:

- Raynaud hastalığı,
- donma

- vazospazm, tıkaçıcı damar hastalıkları, embolik damar hastalıkları,
- skleroderma.

3-Diğer:

- Hiperhidrozis,
- Meniere hastalığı,
- omuz kol sendromu,
- inme,
- ani körlük,
- vasküler baş ağrısı

Kontrendikasyonları:

Mutlak kontrendikasyonlar:

- Antikoagülan tedavi,
- karşı tarafta varolan pnömotoraks veya pnömonektomi (işlem tarafında oluşabilecek pnömotoraks ihtimali),

- yakın zamanda geçirilmiş miyokardiyal enfarktüs (sempatik-akseleratör liflerin blokajına bağlı bradikardi riski)

Göreceli kontrendikasyonlar:

- Glokom,
- kardiyak ileti bozuklukları

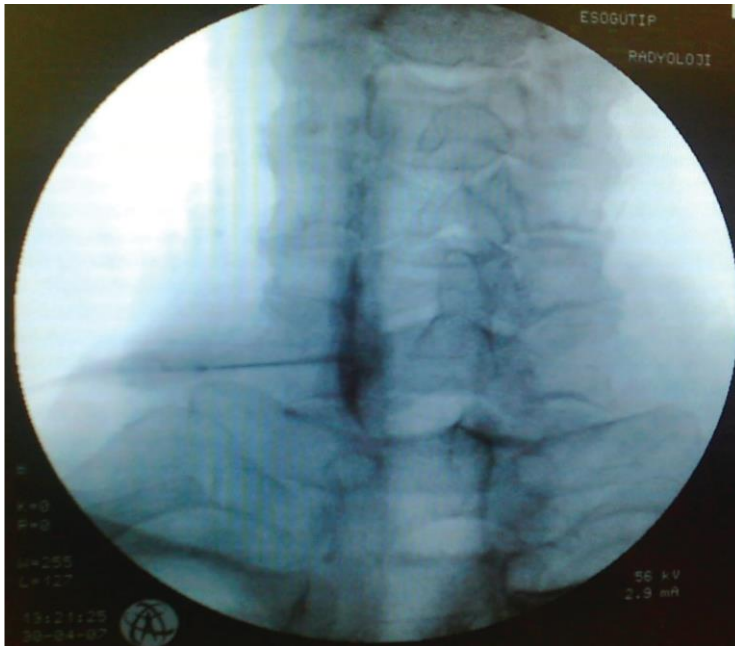
Ganglion blokajı

Anterior, lateral ve posterior yaklaşımlar söz konusu olmakla birlikte anterior paratrakeal yöntem en sık uygulanan yöntemdir.

Hasta işlem öncesinde boyun ekstansiyon kısıtlılığı, geçirilmiş radikal boyun veya tiroid cerrahisi, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon varlığı ve cerrahi ile ilişkili anatomik farklılıklar yönünden değerlendirilmelidir. İşlem esnasında iğne yerinin

değişebilir olası nedeniyle hastaya öksürmemesi, yutkunmaması, konuşmaması ve başını oynatmaması mutlaka hatırlatılmalıdır (27).

Anterior yaklaşımda hasta sırt üstü yatırılarak başı altına ince bir yastık konur ve baş ekstansiyona getirilir. Krikoid kartilaj hizasında C6'nın transvers çıkıntısı palpe edilir ve uygulayıcının dominant olmayan elinin ikinci ve üçüncü parmakları ile sternokleidomastoid kas ve karotis kılıfı laterale çekilerek dominant elde tutulan iğne bu noktadan dik olarak transvers çıkıntıya yönlendirilir. Transvers çıkıntıya temas edildikten sonra longus kolli kasına enjeksiyondan kaçınmak amacıyla iğne yaklaşık 0.5 cm kadar çekilerek 10 ml lokal anestetik titre edilerek ve dikkatli aspirasyonla enjekte edilir. Eğer iğne transvers çıkıntıya değmiyorsa transvers çıkıntılar arasından posteriora doğru yönlendiği düşünülmelidir, vertebral arter veya dura delinebilir. Şüpheli bir durum söz konusu ise lokal anestetik madde veya nörolitik ajan kesinlikle verilmemelidir. Yerin doğrulanması amacıyla radyokontrast ajan veya bilgisayarlı tomografi yöntemlerinden faydalanılabilir. Nörolitik ajan ve RFT uygulamaları mutlaka radyolojik görüntüleme altında yapılmalıdır. C7 seviyesinden yapılacak girişimlerde pnömotoraks riski akılda tutulmalıdır. Bloktan yaklaşık 1-2 dakika sonra Horner Sendromu belirtileri (pitozis, myozis, enoftalmi, baş ve yüzde anhidroz) gözlenmesi bloğun başarılı olduğunu gösterir. Aynı zamanda el sırtı venlerinde genişleme ve cilt ısısında artma gözlenir (28)



Şekil 12. Stelat Ganglion Bloğu



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi (AİBÜTF) Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu'na verilen tez projesinin onayının ardından AİBÜTF Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) Koordinasyon Müdürlüğü'ne destek amacıyla başvuruldu. Projenin TTU-2017.08.17.1255 numaralı proje kodu ile BAP desteğinin alınmasının ardından bu çalışma Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı ve Histoloji ve Embrioloji Anabilim Dalı, imkanları kullanılarak Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvar'ında yürütüldü.

3.1. Deney Hayvanlarının Bakımı

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından önerilen laboratuvar hayvanı kullanım kılavuzunda belirtilen şartlarda bakımı yapılan ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanı Araştırmaları Laboratuvarı'ndan temin edilen 48 adet, oniki aylık (398-510 g), erkek Wistar-Albino cinsi rat kullanıldı. Deney süresince aydınlık/karanlık (10-14 saat) ışık döngüsünde normal oda sıcaklığı ve neminde tutulan ratlar, standart pellet yem ve musluk suyu ile beslendi. Ratlar her grupta 24 denek olacak şekilde 2 gruba ayrıldı.

3.2. Gruplar

GRUP 1: Stellat ganglion eksizyonu uygulanmayan ve ön kol kırığı oluşturulan grup(n:24)

GRUP2: Stellat ganglion eksizyonu uygulanan ve ön kol kırığı oluşturulan grup(n:24)

3.3. Hazırlık Ve Operasyon

Denekler rastgele her grupta 24 rat olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Deneklerin anestezisi 90 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar®, Eczacıbaşı) ve ksilazin klorür (Rompun®, Bayer) ile sağlandı. Deneklerin boyun bölümleri çene kısmından göğüs kafesine kadar kadar traş edildi ve operasyon masasına alındı. (Resim1) Operasyon sahası polivinil piroolidon-iyot (Batticon®, Adeka) ile dezenfekte edilerek operasyon sahası açıkta kalacak şekilde steril kompreslerle örtüldü. Grup 2 deki ratlara sol juguler insizyon ile (Resim 2) cilt, ciltaltı dokular ve kas yapılar geçilerek stellat

ganglion eksizyonu yapıldı. Bu operasyonların uygulanması sırasında 7 denek karotis bifurkasyonu etrafındaki damarların yaralanması sonucu yaşamını yitirdi. Grup 1 deki ratlara ise sol juguler insizyon uygulanarak stellat ganglion eksizyonu uygulanmadan insizyon hatları suture edildi.



Resim 1. Deneklerin Hazırlanışı



Resim 2:Deneklerden Stellat Ganglion Eksizyonu

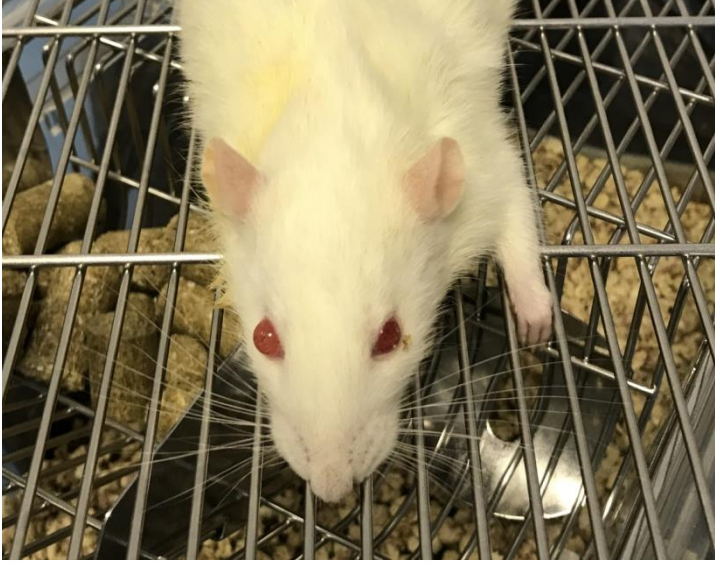
Stellat ganglion eksizyonu sonrası operasyon sahaları suture edilerek kapatıldı. Daha sonra 4 nokta prensibi uygulanarak deneklerin sol ön kollarına ön kol ikili kırık modeli oluşturuldu. Kırık oluşumu radyografik olarak tespit edilmesinin ardından atel uygulanarak gruplar oluşturuldu.(resim 3)



Resim 3:Cerrahi Sonrası Deneklere Atel Uygulanması

3.4.Postoperatif Takip

Postoperatif dönemde kontrol grubuna (Grup I) herhangi bir ajan verilmeden 6. Haftanın sonunda sakrifiye edilene kadar takip edildi. 2. gruptaki ratlara (Grup II) ise postoperatif 1. günde ptozis oluşumu gözlenmesi sonrası(resim 4)tek doz her hayvana postoperatif analjezi maksadı ile günde tek doz subkutan 1cc/gr Parol flakon(bayern) uygulandı. Ratlar 6 grup ve her bir kafeste 7 hayvan olacak şekilde laboratuvar ortamında izlendi.



Resim 4:Deneklerde Oluşan Ptozis

3.5.Deney Hayvanlarının Sakrifiye Edilmesi

Altıncı hafta bittiğinde tüm denekler genel anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen hayvanların işlem yapılan sol ön kolları üzerindeki yumuşak dokular sıyrılmadan dirsek ve bilek eklemlerinden dezartiküle edilerek ampute edildi.(resim 5) Elde edilen piyesler inceleme tarihine kadar saklanmak üzere ıslak gazlı beze sarılarak %10 luk formaldehit çözeltisi içerisinde ayrı ayrı kaplarına konarak etiketlendirildiler.



Resim 5:Sakrifiye Deneklerin Kırık Üst Ekstremitte Kemiklerinin Eksizyonu

3.6.Radyolojik Değerlendirme

Tüm deneklere 6. haftanın sonunda Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvar'ındaki sakrifikasyonun tamamlanmasının ardından numaralandırılarak

ön-arka (AP) ve yan düzlemlerde direkt grafi çekilmesi amacıyla AİBÜTF Radyoloji Bölümü'ne götürüldü.

Önceden numaralandırılmış olan deneklerin ön kolları ilk olarak AP ve daha sonra ise yan pozisyonda yatırılarak lateral grafileri çekildi. Görüntüleme işlemi yüksek çözünürlüklü dijital radyografi sistemi (Siemens Multix C, Japonya) ile yapıldı.

Görüntüleme 110 cm uzaklıktan 66 kV, 1.82 msn, 1.20 mAs ve X1 büyütme kullanılarak standardize edildi. Değerlendirme çalışmayı bilmeyen bir radyoloji uzmanı ve bir ortopedi uzmanı tarafından farklı zamanlarda Lane ve Sandhu Skorlama Sistemi kullanılarak uygulandı (29).

Tablo 1. Radyoloji skorlama sistemi Radyolojik verileri değerlendirmek için Lane-Sandhu sınıflaması

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

3.7.Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik inceleme için her bir gruptan yirmişer deneğin ön kol kemikleri sıyrılmasından sonraysol ön kol kırık kaynama sahasını içeren kemik doku örnekleri %10'luk tamponlanmış nötral formaldehit solüsyonunda tesbit edildi. Kemik doku örnekleri daha sonra %10'luk tamponlu formalinle %20 oranında formik asitle (UN 1779, Merck, Darmstadt, Almanya) karıştırılarak hazırlandı. İçeren asit solüsyonunda 24 saat bekletilerek dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon sonrasında osteotomi sahasını ortalayacak şekilde kemik parçası kesilerek sagittal düzlemde 2'ye ayrıldı. Elde edilen parçalar dehidratasyon amacıyla sırasıyla %70, %80 ve %96'lık etil alkol serilerinde 20'şer dakika; ardından dört farklı aseton serisinde 20'şer dakika tutuldu. Şeffaflaştırma amacıyla 30'ar dakika iki farklı ksilene tabi tutuldu. Birer

saatlik iki kez parafin ile immersiyonu sağlandıktan sonra dokular parafin bloklar içerisine gömüldü.

Parafin bloklardan alınan 4-6 mikron kalınlığında kesitler hemotoksilen eozin (HE), nuclear fast red ve alcian blue ile boyandıktan sonra Nikon Optiphot-2 marka ışık mikroskopunda Hua ve ark.'nın tarif ettiği histolojik skorlama sistemi kullanılarak değerlendirildi (30) (tablo 2).

Tablo 2. Histolojik verileri değerlendirmek için Huo ve ark. 'nın kullandığı skorlama sistemi

Derece 1	Fibröz doku
Derece 2	Ağırlıklı fibröz doku, az miktarda kıkırdak
Derece 3	Eşit oranda fibröz ve kıkırdak doku
Derece 4	Ağırlıklı kıkırdak, az miktarda fibröz doku
Derece 5	Kıkırdak doku
Derece 6	Ağırlıklı kıkırdak, az miktarda immatür kemik
Derece 7	Eşit oranda kıkırdak ve immatür kemik doku
Derece 8	Ağırlıklı immatür kemik, az miktarda kıkırdak doku
Derece 9	İmmatür kemik ve kırık iyileşmesi
Derece 10	Matür kemik ile kırık iyileşmesi

3.8.İstatistiksel Analiz

Çalışmada opere edilen ratlardan elde edilen radyolojik değerlendirme sonuçları ve histopatolojik değerlendirme sonuçları için SPSS 17.0 Windows programı (SPSS Inc Chicago, Illinois) kullanılmıştır. Veriler sunulurken n ve yüzde kullanılmıştır. Kümesel (nominal) değişkenler birbirleri ile karşılaştırılırken Ki-kare ve Fisher exact testlerinden yararlanılmıştır. Ortopedistlerin birbirleri arasındaki tutarlılık incelenirken Kappa analizinden faydalanılmıştır. $p < 0,005$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

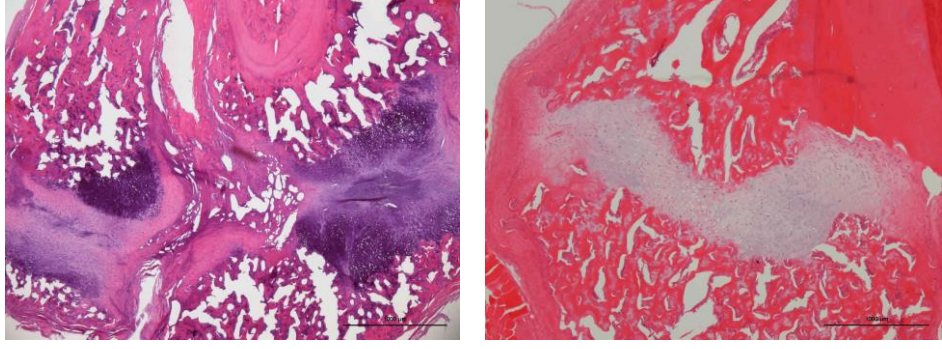
4. BULGULAR

Çalışma 20'si kontrol 22'si deney grubunda olmak üzere toplam 42 rat üzerinde yapılmıştır. Kırık bölgesi histolojik bulgularına bakıldığında kontrol grubunda 6 ve deney grubunda 1 olmak üzere örneklerin 7'sinde ağırlıklı olarak kırık ve az miktarda immatür (woven) kemik, kontrol grubunda 9 ve deney grubunda 5 olmak üzere örneklerin 14'ünde eşit oranda kırık ve immatür kemik ve kontrol grubunda 5 ve deney grubunda 16 olmak üzere 21'inde ağırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kırık oluşumu görülmüştür.

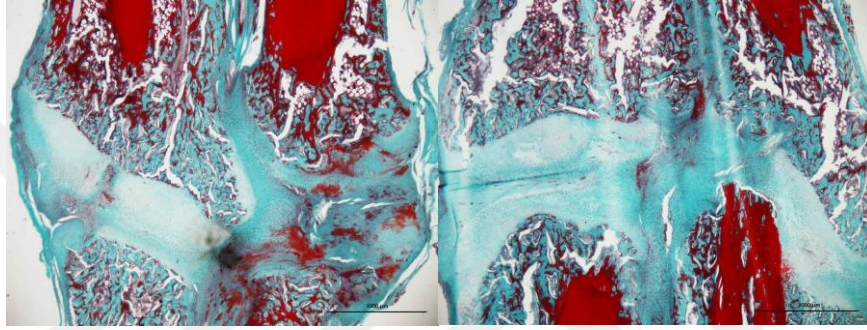
Kırık bölgesi histolojik bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığında; deney grubundaki ağırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kırık oluşumu oranı (%72,73) kontrol grubuna göre (%25,00) daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 3)

Tablo 3. Kontrol ve Deney grupları arasında Kırık Bölgesi Histolojik Bulguları

Kırık Bölgesi Histolojik Bulguları	Kontrol		Deney		p
	n	%	n	%	
Ağırlıklı olarak kırık ve az miktarda immatür (woven) kemik	6	(30,00)	1	(4,55)	0,006
Eşit oranda kırık ve immatür kemik	9	(45,00)	5	(22,73)	
Ağırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kırık	5	(25,00)	16	(72,73)	



Resim 6. Kırık uçları arasında ağırlıklı olarak kıkırdak dokusu ve az miktarda immatür (woven) kemik trabekülleri(H&E)



Resim 7. Masson's Trikrom boyamada mavi ile boyanmış immatür kemik trabekülleri ve kıkırdak doku

Kontrol grubunda kemik oluşumu sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserver arasında orta derecede ($k:0,478$) uyum olduğu görülmüştür ($p:0,001$). 1.interobserverin Kallus formasyonu var dediği 3 ratın 2'sine 2. İnterobserver da Kallus formasyonu var demiştir. 1.interobserverin Tam kemiksel kaynama var dediği 1 rata 2. İnterobserver Kırık hattının görülmemesi demiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol grubunda kemik oluşumu sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserver uyumu

Kemik oluşumu 1. İnterobserver	Kemik oluşumu 2. İnterobserver				Total
	Kallus Formasyonu var	Kemiksel Kaynama başlangıcı	Kırık Hattının görülmemesi	Tam Kemiksel kaynama	
Kallus formasyonu var	2	1	0	0	3
Kemiksel kaynama başlangıcı	0	5	2	0	7
Kırık hattının görülmemesi	0	0	6	3	9
Tam kemiksel kaynama	0	0	1	0	1
Total	2	6	9	3	20



Resim 8. Kontrol grubu deneklerin 6.hafta sonrası çekilen xray görüntü örnekleri

Deney grubunda kemik oluşumu sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserver arasında orta derecede ($\kappa:0,434$) uyum olduğu görülmüştür ($p:0,004$). 1. İnterobserverin Kallus formasyonu var dediği 3 ratın 2'sine 2. Ortopedist de Kallus formasyonu var demiştir. 1. İnterobserverin kemiksel kaynama başlangıcı var dediği 11 ratın 6'sına 2. İnterobserver da Kemiksel kaynama başlangıcı var demiştir. 1. İnterobserverin kırık

hattının görülmemesi dediği 8 ratın 6'sına 2. İnterobserverin da kırık hattının görülmemesi demiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Deney grubunda kemik oluşumu sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin uyumu

Kemik oluşumu 1. İnterobserver	Kemik oluşumu 2. İnterobserver			Total
	Kallus formasyonu var	Kemiksel kaynama başlangıcı	Kırık hattının görülmemesi	
Kallus formasyonu var	2	1	0	3
Kemiksel kaynama başlangıcı	4	6	1	11
Kırık hattının görülmemesi	0	2	6	8
Total	6	9	7	22



Resim 9. Deney grubu deneklerin 6.hafta sonunda çekilen xray görüntüleri

Kontrol grubunda kaynama sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin arasında düşük orta düzeyde ($k:0,302$) uyum olduğu görülmüştür ($p:0,007$). 1. İnterobserverin Kallus yok dediği rata 2. İnterobserver kallus formasyonu var demiştir. 2. İnterobserverin tam kemiksel kaynama dediği 6 ratın 4'üne 1. İnterobserver da tam kemiksel kaynama demiştir. (Tablo 6)

Tablo 6. Kontrol grubunda kaynama sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin uyumu

Kaynama 1. interobserver	Kaynama 2. İnterobserver					Total
	Kallus yok	Kallus formasyonu var	Kemiksel Kaynama başlangıcı	Kırık Hattının görülmemesi	Tam kemiksel kaynama	
Kallus yok	0	1	0	0	0	1
Kallus formasyonu var	1	1	1	0	0	3
Kemiksel kaynama başlangıcı	0	2	2	4	0	8
Kırık hattının görülmemesi	0	0	0	2	2	4
Tam kemiksel kaynama	0	0	0	0	4	4
Total	1	4	3	6	6	20

Deney grubunda kaynama sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin arasında uyum incelendiğinde; interobserverin arasında anlamlı bir uyum olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). (Tablo 7)

Tablo 7. Deney grubunda kaynama sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin uyumu

Kaynama 1. İnterobserver	Kaynama 2. İnterobserver					Total
	Kallus yok	Kallus formasyonu var	Kemiksel Kaynama başlangıcı	Kırık Hattının görülmemesi	Tam kemiksel kaynama	
Kallus yok	0	1	1	0	0	2
Kallus formasyonu var	1	1	1	0	0	3
Kemiksel kaynama başlangıcı	0	4	4	2	0	10
Kırık hattının görülmemesi	0	0	2	1	4	7
Total	1	6	8	3	4	22

Kontrol grubunda yeniden yapılanma sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserver arasında düşük orta düzeyde ($k:0,381$) uyum olduğu görülmüştür ($p<0,001$). 1. İnterobserverin kallus yok dediği 3 ratın 2'sine 2. İnterobserverin de kallus yok demiştir. 1. İnterobserverin kemiksel kaynama başlangıcı dediği 3 ratın 2'sine 2.

İnterobserverin de kemiksel kaynama başlangıcı demiştir. 1. İnterobserverin tam kemiksel kaynama dediği 4 ratın 3'üne 2. İnterobserverin de tam kemiksel kaynama demiştir (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol grubunda yeniden yapılanma sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin uyumu

Yeniden yapılanma 1. interobserver	Yeniden yapılanma 2. İnterobserver					Total
	Kallus yok	Kallus formasyonu var	Kemiksel Kaynama başlangıcı	Kırık Hattının görülmemesi	Tam kemiksel kaynama	
Kallus yok	2	1	0	0	0	3
Kallus formasyonu var	1	1	2	0	0	4
Kemiksel kaynama başlangıcı	0	1	2	0	0	3
Kırık hattının görülmemesi	0	0	2	2	2	6
Tam kemiksel kaynama	0	0	0	1	3	4
Total	3	3	6	3	5	20

Deney grubunda yeniden yapılanma sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin arasında düşük orta düzeyde ($k:0,432$) uyum olduğu görülmüştür ($p<0,001$). 2. İnterobserverin kallus yok dediği 5 ratın 4'üne 1. İnterobserverin da kallus yok demiştir. 1. İnterobserverin kemiksel kaynama başlangıcı dediği 7 ratın 3'üne 2. İnterobserverin de kemiksel kaynama başlangıcı demiştir. 1. İnterobserverin tam kemiksel kaynama dediği 3 ratın 1'ine 2. İnterobserverin da tam kemiksel kaynama demiştir.(Tablo 9).

Tablo 9. Deney grubunda yeniden yapılanma sonuçlarında 1. ve 2. İnterobserverin uyumu

Yeniden yapılanma 1. İnterobserver	Yeniden yapılanma 2. İnterobserver					Total
	Kallus yok	Kallus formasyonu var	Kemiksel Kaynama başlangıcı	Kırık Hattının görülmemesi	Tam kemiksel kaynama	
Kallus yok	4	0	0	0	0	4
Kallus formasyonu var	1	4	0	0	0	5
Kemiksel kaynama başlangıcı	0	1	3	3	0	7
Kırık hattının görülmemesi	0	0	1	0	2	3
Tam kemiksel kaynama	0	0	0	2	1	3
Total	5	5	4	5	3	22

1.interobserverin kemik oluşumu, kaynama ve yeniden yapılanma sonuçları kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür (hepsi için $p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. 1.İnterobserverin kemik oluşumu, kaynama ve yeniden yapılanma sonuçlarının kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırılması

1. İnterobserver		Kontrol		Deney		p
		n	%	n	%	
Kemik oluşumu	Kallus formasyonu var	3	(15,00)	3	(13,64)	0,603
	Kemiksel kaynama başlangıcı	7	(35,00)	11	(50,00)	
	Kırık hattının görülmemesi	9	(45,00)	8	(36,36)	
	Tam kemiksel kaynama	1	(5,00)	0	(,00)	
Kaynama	Kallus yok	1	(5,00)	2	(9,09)	0,259
	Kallus formasyonu var	3	(15,00)	3	(13,64)	
	Kemiksel kaynama başlangıcı	8	(40,00)	10	(45,45)	
	Kırık hattının görülmemesi	4	(20,00)	7	(31,82)	
	Tam kemiksel kaynama	4	(20,00)	0	(,00)	
Yeniden yapılanma	Kallus yok	3	(15,00)	4	(18,18)	0,573
	Kallus formasyonu var	4	(20,00)	5	(22,73)	
	Kemiksel kaynama başlangıcı	3	(15,00)	7	(31,82)	
	Kırık hattının görülmemesi	6	(30,00)	3	(13,64)	
	Tam kemiksel kaynama	4	(20,00)	3	(13,64)	

2. İnterobserverin kemik oluşumu, kaynama ve yeniden yapılanma sonuçları kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (hepsi için $p>0,05$). (Tablo 11)

Tablo 11. 2. İnterobserverin kemik oluşumu, kaynama ve yeniden yapılanma sonuçlarının kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırılması

2. İnterobserver		Kontrol		Deney		p
		n	%	n	%	
Kemik oluşumu	Kallus formasyonu var	2	(10,00)	6	(27,27)	0,123
	Kemiksel kaynama başlangıcı	6	(30,00)	9	(40,91)	
	Kırık hattının görülmemesi	9	(45,00)	7	(31,82)	
	Tam kemiksel kaynama	3	(15,00)	0	(,00)	
Kaynama	Kallus yok	1	(5,00)	1	(4,55)	0,408
	Kallus formasyonu var	4	(20,00)	6	(27,27)	
	Kemiksel kaynama başlangıcı	3	(15,00)	8	(36,36)	
	Kırık hattının görülmemesi	6	(30,00)	3	(13,64)	
	Tam kemiksel kaynama	6	(30,00)	4	(18,18)	
Yeniden yapılanma	Kallus yok	3	(15,00)	5	(22,73)	0,679
	Kallus formasyonu var	3	(15,00)	5	(22,73)	
	Kemiksel kaynama başlangıcı	6	(30,00)	4	(18,18)	
	Kırık hattının görülmemesi	3	(15,00)	5	(22,73)	
	Tam kemiksel kaynama	5	(25,00)	3	(13,64)	

5. TARTIŞMA

Bu deneysel çalışmamızda, sıçanlarda ön kolda oluşturulan kapalı kırık modelinde stellat gangliyon blokajının kırık iyileşmesi üzerine olan etkisinin araştırılması ve sonuçlarımızın güncel literatür bulgularıyla tartışılması amaçlanmıştır. Ayrıca kallus formasyonu, kaynama başlangıcı ve kırık hattının radyografik değerlendirilmesi açısından da ortopedistler arası uyum değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre stellat gangliyon blokajı yapılan grupta immatür kemik oranı daha fazla ve kırıkta oranı daha az bulunurken, kontrol grubunda ağırlıklı olarak kırıkta ve az miktarda immatür kemik bulunmuştur. Ortopedistler arasında ise orta düzeyde uyum olduğu görülmüştür.

Kırık sonrası bozulan kemik bütünlüğünün tekrar sağlanması amacıyla birtakım fizyolojik reaksiyonlar oluşur. Buradaki reaksiyonlar skar dokusu oluşumundan ziyade yeniden yapılanma süreciyle ilişkilidir. Primer kırık iyileşmesinde (ör. rijid bir internal fiksasyon sonrası) dış kallus oluşmadan sadece iç kallus ile devam eden iyileşme görülür. Sekonder kırık iyileşmesinde ise kırık opere edilmeden kapalı yöntem ile tedavi edildiğinde görülür (23). Bizim çalışmamızda sıçanlara kapalı kırık modeli oluşturulduğu için sekonder iyileşme sürecine bırakılmıştır.

Kırık iyileşme sürecinde görülen histopatolojik değişikliklerin ve iyileşme sürecinden bahsedilmesi çalışmamızın histopatolojik ve radyolojik sonuçlarının daha iyi anlaşılması açısından önemlidir. Kırık iyileşmesi ve iskelet dokusu onarımı, iskelet ve vasküler dokuları oluşturan kök hücrelerin farklılaşması ve de novo olarak üretilmesine bağlı olarak doku hacmindeki artışla karakterize bir başlangıç anabolik fazı içerir. Hemen kırık hattına bitişik, kırıkta bir kallus oluşacaktır. Yeni kırıkta dokuların kenarlarında, bu merkezi bölgeye periferik olarak, periostum kabarıkları ve primer kemik oluşumu başlatılır (31, 32). Kırıkta dokusu gelişimi ile birlikte, yeni kemiği tedarik eden, yeni kan damarlarını oluşturacak hücreler alınır ve çevreleyen kas kılıfında farklılaşır (33, 34). Dokuları çevreleyen ve daha sonra kallus içine doğru ilerleyen vasküler yataktaki artışlar, doku onarımı alanına artan kan akışıyla daha fazla yansıtılır. Kondrosit farklılaşması ilerledikçe, kırıkta hücre dışı matriksi mineralleşmeye uğrar ve kırık onarımının anabolik fazı kondrosit apoptozis ile son

bulur (35, 36). Anabolik fazın ardından uzun bir faz takip edilir. Bu fazda katabolik aktiviteler baskındır ve kallus dokularının hacminde bir azalma ile karakterizedir. Kıkırdak rezorpsiyonu gibi baskın olarak katabolik aktivitenin bu fazı sırasında, spesifik anabolik süreçler de aynı zamanda devam eder; kıkırdak rezorbe edildiğinde ikincil kemik oluşumu başlatılır ve ortaya çıkan kemik dokuları kıkırdağın yerini alırken birincil anjiyogenez devam eder. Daha sonra, kemik yeniden modellemesi başladığında, primer kemik oluşumu sırasında üretilen ilk mineralize matriks osteoklastlar tarafından yeniden emilir ve daha sonra kıkırdak rezorpsiyonu sırasında ortaya konan ikincil kemik de rezorbe edilir. Kemik kallus dokusu emilmeye devam ederken, bu uzamış periyot, osteoblast ve osteoklast aktivitesinin, kallus dokularının kemiğin orijinal kortikal yapısına (burada "birleştirilmiş yeniden biçimlenme" olarak adlandırılır) yeniden düzenlendiği eşleşmiş döngüler ile karakterize edilir. Bu dönemde ilik boşluğu yeniden kurulur ve hematopoetik doku ve kemiğin orijinal kemik iliği yapısı yenilenir. Katabolik fazın son döneminde, artmış vasküler yatağın gerilediği ve yüksek vasküler akış hızının ön yaralanma seviyesine geri döndüğü kapsamlı bir vasküler yeniden yapılanma meydana gelir (37, 38). Bu süreçler ardışık olarak gerçekleşse de, bunlar büyük ölçüde üst üste biner. Yani evreler keskin sınırlarla birbirinden ayrılamaz.

Bizim çalışmamızda sıçanlar 6. haftada sakrifiye edilmiştir. Temel histolojik evrelere baktığımızda kontrol grubunda 6 ve deney grubunda 1 olmak üzere toplam 7 sıçanda ağırlıklı olarak kıkırdak dokusunun ve az miktarda immatür (woven) kemik dokusunun olduğu evre görülmüştür. Bunun yanında kontrol grubunda 9 ve deney grubunda 5 olmak üzere toplam 14 sıçanda immatür kıkırdak oranı ve immatür kemik oranı benzer oranlarda gelmiştir. Kontrol grubunda 5 ve deney grubunda 16 olmak üzere toplam 21 sıçanda ise ağırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kıkırdak görülmüştür. Ayrıca radyolojik olarak kallus formasyonu, kemiksel kaynama başlangıcı, kırık hattının görülmemesi ve tam kaynama evreleri görülmüştür. Genel olarak radyolojik ve patolojik evrelere baktığımız zaman bulgularımız birbirini destekler niteliktedir, yani uyumludur. Patolojik olarak hemen kırık sonrası ortalama 1. ila 4. günler arası görülen inflamasyon evresini görmedik çünkü bizim çalışmamızda sıçanlar kırık sonrası 6. haftada sakrifiye edildi. Biz bulgularımızda daha çok onarım yani reperasyon ve remodeling evrelerini gördük.

Reperasyon evresinde özellikle ikinci haftadan sonra çoğunlukla granülasyon dokusu içinden ve periosttan köken alan pluripotent hücreler aracılığıyla iyileşme oluşur. Bu hücreler diferansiye olarak fibroblastlar ve diğer hücreleri oluştururlar. Öncelikle kondroblastlar ve sonrasında kondrositler oluşur. Yeterli kanlanma sağlanması ile birlikte osteoblastlar gelişir ve kemik doku oluşur (23). Radyolojik karşılığı olarak da birinci hafta sonu, özellikle de ikinci haftada yumuşak doku olarak fibröz doku ve kondrositleri çevreleyen kallus dokusu görülür. Ancak bizim çalışmamızda sıçanlar biraz daha ilerleyen süreçte sakrifiye edildiği için kemikleşme daha belirgin görülmüştür. Remodeling süreci ise daha çok üçüncü hafta sonrası başlar. Kondrositlerin osteoid dokuya diferansiasyonu gerçekleşerek artık lameller kemik dokusu oluşur. Lameller kemik walkman ve haversian kanallarını içeren organize dokudur (23). Ancak insandaki iskelet sistemi yapısı ile hayvanlardaki iskelet yapısının farklı olduğu da akılda bulundurulmalıdır. Örneğin kemirgenlerde haversian kanalları yoktur. Dolayısı ile remodeling işlemleri farklı süreçlerden geçmektedir. Hatta ratların bile farklı tiplerinde farklı kemik morfolojisi vardır (39). Dolayısı ile 6. haftada sıçanlarda elde ettiğimiz bulgular insan modellerinde farklı seyredebilir. Yine de sonuçlarımızın kırık iyileşmesinde temel prensipler ve ana hatlar açısından geçerli ve güvenilir olduğu kanaatindeyiz.

Kırık iyileşmesi klinik, mekanik, biyolojik, biyokimyasal, moleküler ve nörohümorale birçok faktörün etkili olduğu kompleks bir süreçtir ve bu konuda yapılmış çok sayıda klinik ve eksperimental çalışmalar mevcuttur (37, 38, 40-47). Genel olarak yüksek enerji ile oluşan travmalar, ayrılmış kırıklar, vasküler damar problemlerinin eşlik etmesi, çok parçalı kırıklar, açık kırıklar, redüksiyon başarısızlığı, iyi tespit yapılamaması, ileri yaş, eklem yüzeyindeki kırıklar, beslenme, sistemik hastalıklar (diabetes mellitus, maligniteler, enfeksiyonlar, anemi, endokrinolojik bozukluklar), sigara, kullanılan ilaçlar gibi birçok faktörler kırık iyileşmesini olumsuz etkilemektedir (37, 38, 40-45). Diğer yandan bazı fizik tedavi ajanları (manyetik alan stimülasyonu, terapötik ultrason, elektroterapi), büyüme hormonu faktörleri, prostaglandinler kırık iyileşmesini olumlu yönde etkileyen faktörler olarak belirtilmiştir (45-47). Biz de çalışmamızda kırık üzerinde oluşabilecek diğer etkileri minimize etmek veya ekarte etmek için grupları mümkün olduğunca standardize ettik. Aynı cins ve aynı yaşta sağlıklı sıçanlar

kullanılmış olup, tüm sıçanlara aynı kırık modeli oluşturulmuştur. Sıçanların fizyolojik sirkadyen ritmi yakalayabilmeleri için 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık siklusü uygulanmıştır. Kafes sıcakları optimal düzeyde tutmak için 20-24 C° arasında ortam sıcaklığı sağlanmıştır. Tüm sıçanlar aynı yem ile beslenmiş, istedikleri kadar yem ve su almaları sağlanmıştır. Ayrıca kırık hattı radyografik görüntülemeler ile kontrol edilerek değerlendirilmesi ve iyileşmesi için uygun immobilizasyon sağlanmıştır. Hem deneysel hem de kontrol gruplarının tüm özelliklerinin benzer olması nedeniyle çalışma sonuçlarımızı güvenilir olduğu kanaatindeyiz.

Kemiğin sinirsel innervasyonunun gösterilmesiyle birlikte son yıllarda sinir sistemi ve kemik remodeling süreci arasındaki ilişki daha fazla ilgi odağı olmuştur ve bu konuda yapılmış çok fazla klinik ve deneysel çalışmalar vardır (48-51). Kafa travması sonrası artmış kallus dokusu oluşumu ve hızlı iyileşme süreci gösterilmiştir (49). Santral sinir sistemi hasarı sonrası bu iyileşme süreci tam olarak aydınlatılamamış olsa da artmış kallus doku oluşumunun özellikle heterotopik ossifikasyon etiyopatogenezinde önemli bir rolü olduğu vurgulanmıştır (48). Periferik sinir sisteminde ise periferik sinir rezeksiyonları veya nöropatiler kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkiler göstermiştir. Aro ve ark. (50) tarafından yürütülen bir rat modelinde periostal nöral mekanoreseptörlerin çıkarılması sonrası fibula kırıklarının iyileşmediği görülmüştür. Madsen ve ark (51) 34 rat üzerinde tibia kırığı modeli oluşturduktan sonra ratları sinir rezeksiyon grubu ve kontrol grubu olarak iki gruba randomize etmiştir. Birinci gruba siyatik ve femoral sinir rezeksiyonu diğer gruba ise yalancı operasyon uygulanmıştır. Sinir rezeksiyonu yapılan grupta yetersiz bir kallus dokusu oluşmuştur. Yine otonom sinir sisteminin, özellikle de sempatik sinir sisteminin kemik remodeling modülasyonunda yer alması gösterilmiştir. Hem deneysel hem de klinik kanıtlar, kemik metabolizmasında otonom sinir sistemi regülasyonunun rolünü göstermiştir (48). Leptine bağımlı merkezi kontrol ve kemik hücreleri arasında bağlantı gösterilmiştir (48). Sağlam bir otonom sinir sistemi, sağlıklı kemik dokusunun korunmasına ve kırık iyileşme sürecinde katkıda bulunur. Tersine, otonom sinir sistemi rahatsızlığı anormal kemik yeniden modellemeye neden olabilir (48). Osteoblastik ve osteoklastik hücrelerde beta adrenerjik ve nöropeptid reseptörleri saptanmıştır. Adrenerjik reseptörler aracılığıyla direkt bir nöral ve osteoklast hücre iletişimi de gösterilmiştir (48). Stellat gangliyon

servikotorasik bölgede bulunan ve üst ekstremiteye sempatik innervasyon sağlayan bir anatomik yapı olup artmış sempatik hiperaktivite vazokonstrüksiyona ve serbest oksijen radikallerinin salgılanmasına neden olmaktadır. Sudeck atrofisi gibi kırık sonrası görülen bu komplikasyonların etiyopatogenezinde yine bu sempatik hiperaktivasyon yer almaktadır (48). Bu açıdan yola çıkarak stellat gangliyon blokajının sempatik sinir sistemi aracılığıyla oluşan bu hiperaktivite sürecinin baskılanmasına, vazokonstrüksiyonun önlenmesine ve sonuç olarak kırık iyileşmesine yardımcı olabileceği hipotezinden yola çıkarak deneysel grubumuza stellat gangliyon eksizyonu uyguladık ve sonuç olarak deneysel grubumuzda kontrol grubuna göre histopatolojik olarak daha iyi bir iyileşme gözlemledik. Ağırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kırık oluşumu oranı (%72,73) kontrol grubuna göre (%25,00) daha yüksek bulunmuştur. Burada tartışılması ve net olarak belirtilmesi gereken bir konu ise inaktive edilen ya da baskılanan kısmın sempatik sinir sistemi olmasıdır. Yani stellat gangliyon blokajında üst ekstremiteye giden sinirlerde lokal bir sempatik blokaj oluşturulmakta, santral sinir sistemi hasarı oluşturulmamaktadır ve periferik sinir bütünlüğü korunmaktadır. Kısacası denervasyon oluşturulmamaktadır çünkü denervasyonun iyileşmeye olumsuz etkileri olduğu daha önce belirtilmiştir. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla bu konuda yapılan ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır ve sonuçlarımız özgündür. Ancak çalışmamızın daha büyük örneklem grupları, farklı kırık modelleri ve uzun dönem takipler sonuçları ile birlikte doğrulanması gerektiği kanaatindeyiz.

Stellat ganglion blokajında sempatik trunkusun selektif bloğu uygulanmaktadır. Boyutları ve seyri değişken olmak ile birlikte C7-T1 arasında uzanır. Bu nedenle stellat ganglion blokajında farklı teknikler belirlenmiştir. Klasik yaklaşımda C6 seviyesinden yapılır ve iğne ile anterior girişim uygulanır. Stellat ganglionun posteriorunda yer alan yapılar örneğin C8 ve T1 sinir köklerinin anterior divizyonları bazen stellat ganglion blokajına rağmen sempatik kaynaklı ağrıya rol almaktadır (28). Ancak farklı hayvan modellerinde anatomik varyasyon ve seyirler insandakilerden çok farklı olabilmektedir. Dolayısı ile daha önce insanlarda geçerli ve güvenilir bir şekilde uygulanmış olan klasik yaklaşımın ratlarda geçerli ve güvenilir bir şekilde uygulanması mümkün olmayabilir. Bu bağlamda, tam bir sempatik ganglion blokajının oluşturulması sempatik etkilerin ortadan kalkması

açısından ve çalışma sonuçlarının güvenilir olması açısından önemlidir. Bu nedenle bizim oluşturduğumuz deneysel modelde enjeksiyon yöntemi yerine ganglion rezeke edilerek sempatik blokaj oluşturulmuştur. Yani tam bir sempatik blokaj oluşturulmuştur ve daha önce literatürde gösterildiği gibi uygulanmıştır (52). Yine ön kol kırık modelleri sıçanlarda daha önce çalışılmış ve uygulanabilirliği açısından göreceli olarak kolay uygulanabilir bir modeldir (53). Ayrıca ön kol kırıkları insanlarda sık görüldüğünden bizim de çalışmamızda ön kol kırık modeli oluşturulmuştur. İleriki çalışmalarda farklı kemik modelleri ile farklı blokajların etkisinin değerlendirildiği çalışmalar açısından sonuçlarımız ışık tutacaktır.

Direkt grafiler kırık tanısında ve kaynamanın değerlendirilmesinde ilk basamak olarak en sık kullanılan yöntemdir. Kolay ulaşılabilir olması, diğer görüntüleme yöntemlerine göre ucuz olması ve hızlı sonuç vermesi, takip açısından eski grafiler ile karşılaştırma olanaklarının olması en önemli avantajıdır. Ancak değerlendirmelerin kişiler arası değişiklik göstermesi, yani subjektif olması, ve iyonize radyasyon içermesi en önemli dezavantajlarıdır. Bilgisayarlı tomografiler ise direkt grafiler ile kıyaslandığında iyileşmede erken dönem değişiklikleri göstermede daha erken ve daha iyi bulgular vermiştir. Grigoryan ve arkadaşlarının çalışmasında ön kol kapalı kırıklarında iyileşme sürecinde BT'nin direkt grafiye göre bazı avantajları vurgulanmıştır. BT'nin daha çok iyonize radyasyon içermesi ve pahalı olması, değerlendirme süresinin uzun olması başlıca dezavantajlarıdır. Bu nedenle kırık iyileşmesinin değerlendirmesinde rutin olarak direkt grafiler kullanılmaktadır (54).

Corrales ve ark. (55) ortopedistler arasında kırık iyileşmesinin değerlendirilmesinde ortak bir konsensus olmaması nedeniyle 1996 ve 2006 yılları arasında yayımlanan 123 çalışmayı retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu çalışmada kırık iyileşmesinde %62 oranda klinik + radyografik kriterler, %37'sinde sadece radyografik kriterler ve %1'inde sadece klinik kriterler kullanıldığı sonucuna varılmıştır. Yazarlar literatürde kırık kaynamasının kullanılmasında sık kullanılan direkt grafinin güvenilirlik çalışmaları konusunda eksikliğini vurgulamışlardır. Ayrıca bu çalışmalarda kişiler arasındaki subjektif değerlendirmeler olabileceğinden bahsetmişlerdir. Bu durumun değerlendiren kişilerin radyografilere yeterince aşina olmamalarından, farklı erişilebilirlik ve kullanılabilirlikten kaynaklandığı

düşünülmüştür. Yine de, limitasyonlarına rağmen direkt grafiler kırık iyileşmesinin değerlendirilmesinde oldukça önemli role sahiptir (56). Bunun yanında direkt grafilerin daha objektif olması, geçerli ve güvenilir yöntem olması amacıyla farklı skalalar ve indeksler geliştirilmiştir (Ör. Maksimum Kallus İndeksi). Subjektif yorumlamalardan ziyade kuantifikasyon yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Bizim de çalışmamızda kırık hattının ve kallus formasyonunun değerlendirmesinde literatürde önerildiği gibi direkt grafiler kullanılmıştır. Kemik oluşumu, kaynama ve yeniden yapılanma süreçlerine yönelik değerlendirmeler yapılmıştır. Ayrıca bu değerlendirmeler iki ayrı ortopedist tarafından yapılarak ortopedistler arası uyum değerlendirilmiştir. Kemik oluşumu başlangıcı hem 1. Ortopedist (%50 vs. %35) hem de 2. Ortopedist tarafından yapılan değerlendirmelerde (%40 vs. %30) deney grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemiştir. Yine kallus oluşumu, kallus formasyonu ve kırık hattının görülmemesi yönünden yapılan değerlendirmelerde de ortopedistler arası farklı değerlendirmeler yapılmıştır ve bulguları orta derecede uyumlu sonuç vermiştir. Bu durum çalışmamızda kuantifikasyon yapılmaması ve sadece nitel değerlendirme yapılmasından kaynaklanmış olabilir. Çalışmamızın deneysel hayvan modeli olması nedeniyle klinik değerlendirme yapılmamış olması da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ek olarak, farklı boyut ve anatomik özellikleri nedeniyle insan kırıkları üzerinde bir değerlendirme yapılmış olsaydı ortopedistlerin uyumları daha farklı olabilirdi. Kliniğimiz üçüncü basamak bir sağlık merkezi olup ayrıca eğitim kliniğidir. Her ne kadar yerleşmiş, ortak bir ekol bulunsa da asistan, uzman ve hoca düzeyinde hekimlerin olması, tecrübelerinin farklı olması grafi sonuçları ve iyileşme periyotlarının farklı yorumlanmasına neden olmuş olabilir. Nitekim bizim çalışmamızda direkt grafiyi değerlendiren hekimler uzman hekimler olup aradaki uyumu etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ

- Kırık iyileşmesi klinik, mekanik, biyolojik, biyokimyasal, moleküler ve nörohümorale birçok faktörün etkili olduğu kompleks bir süreçtir.
- Kemik dokusunun sinir innervasyonu olmakla birlikte sinir sistemi ile kemik remodeling ve iyileşmesi arasında ilişki vardır.
- Stellat gangliyon servikotorasik bölgede bulunan ve üst ekstremiteye sempatik innervasyon sağlayan bir anatomik yapı olup, artmış sempatik hiperaktivite vazokonstriksiyona ve serbest oksijen radikallerinin salgılanmasına neden olmaktadır.
- Stellat gangliyon blokajının sempatik sinir sistemi aracılığıyla oluşan bu hiperaktivite sürecinin baskılanmasına, vazokonstriksiyonun önlenmesine ve sonuç olarak kırık iyileşmesine yardımcı olabilir.
- Stellat gangliyon blokajı yapılan deneysel grubumuzda ağırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kıkırdak oluşumu oranı (%72,73) kontrol grubuna göre (%25,00) daha yüksek bulunmuştur.
- İyileşme sürecinde kontrol grubunda 6 ve deney grubunda 1 olmak üzere toplam 7 sıçanda günde ağırlıklı olarak kıkırdak dokusunun ve az miktarda immatür (woven) kemik dokusunun olduğu evre görülmüştür.
- Kontrol grubunda 9 ve deney grubunda 5 olmak üzere toplam 14 sıçanda immatür kıkırdak oranı ve immatür kemik oranı benzer oranlarda gelmiştir.
- Kontrol grubunda 5 ve deney grubunda 16 olmak üzere 21 sıçanda ise ağırlıklı olarak immatür kemik ve az oranda kıkırdak görülmüştür.
- Altıncı haftada sakrifiye edilen sıçanlarda kıkırdak oranı göreceli olarak daha düşük, kemik oranı ise daha fazladır.
- Stellat gangliyon blokajı yapılan grupta kırık iyileşmesi daha belirgin görülmüştür.
- Kırık, kaynama ve kallus dokusunun değerlendirilmesine yönelik yapılan radyografik görüntülemelerde ise ortopedistler arasında orta derecede uyum görülmüştür, yani ortopedistler farklı sonuçlara varmışlardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ömerođlu H. Kas iskelet sisteminde temel anatomik oluşumların yapısı,işlevi, iyileşmesi ve kemik metabolizması. TOTBİD Dergisi. 2010;9(2):78-84.
2. William J, Warrender M, Christopher J, Lucasti B, Talia Chapman M, Asif Ilyas M. Antibiotic Management and Operative Debridement in Open Fractures of the Hand and Upper Extremity: A Systematic Review.
3. Axel Somersalo JP, Hannu Kautiainen, Eija Lönnroos, Mikko Heinänen and Ilkka Kiviranta Increased mortality after upper extremity fracture requiring inpatient care. Acta Orthopaedica. 2015;86 (5).
4. Ege R. Kırıkların etyopatolojisi ve biomekaniği. 5 ed. Ankara Bizim Büro Basımevi; 2001.
5. Elmacıoğlu M. NEURALTHERAPY APPROACH TO THE HYPERTENSION AND PAIN EXACERBATION AFTER STELLATE GANGLION BLOCKADGE. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi. 2014;8(2).
6. Elefteriou F, Ahn J, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. Nature. 2005;434:514–20.
7. Bart C. Normal Bone Anatomy and Physiology. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:131–9.
8. Palmer S, Graaff K, Rhees R. Human Anatomy and Physiology. 2010.
9. Shier D, Butler J, Lewis R. Hole's Human Anatomy Physiology. 2007.
10. Netter H. Healing of Fracture. In: The Netter Collection of Medical İllustrations. Novartis, New Jersey. 1999;8:25-7.
11. Rizzo DC. Fundamentals of Anatomy and Physiology,cengage learning. 2016.

12. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. 2015.
13. Wiesel SW, Delahay JN. Essentials of Orthopedic Surgery. Springer Science Business Media.
14. Miller M. Miller'in Ortopedi Kitabı. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi; 2006.
15. Tachdjian M. Congenital convex pes valgus. The Orthopedic clinics of North America. 1972;3(1):131.
16. Cottrell JA, Turner JC, Arinze TL, O'Connor JP. The biology of bone and ligament healing. Foot and ankle clinics. 2016;21(4):739-61.
17. Jha S, Blau J, Bhattacharyya T. Normal and delayed fracture healing: symphony and cacophony. Hormone and Metabolic Research. 2016;48(11):779-84.
18. Loi F, Córdova LA, Pajarinen J, Lin T-h, Yao Z, Goodman SB. Inflammation, fracture and bone repair. Bone. 2016;86:119-30.
19. Mow VC, Huiskes R. Basic orthopaedic biomechanics & mechano-biology: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
20. AK U. Kırıklar hakkında genel bilgiler. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü Ders Notları. 2005:1-3.
21. JA B, AJ G. Loading of healing bone, fibrous tissue, and muscle: implications for orthopaedic practice. J Am Acta Orthop Surg. 1997;7:291-9
22. Yorgancıgil H. Kırık iyileşmesi. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 2001;8(2).
23. Kılıçoğlu SS. ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASI Cilt 55, Sayı 2, 2002 143-150 MİKROSKOBİ DÜZEYİNDE KIRIK İYİLEŞMESİ.

24. Xavier TVH, Oliveira TRd, Mendes TCBS. Treatment of patients with painful blind eye using stellate ganglion block. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2016;66(1):75-7.
25. Kakazu CZ, Julka I. Stellate ganglion blockade for acute postoperative upper extremity pain. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;102(6):1288-9.
26. Nho SJ, Reiff SN, Verma NN, Slabaugh MA, Mazzocca AD, Romeo AA. Complications associated with subpectoral biceps tenodesis: low rates of incidence following surgery. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2010;19(5):764-8.
27. Datta R, Agrawal J, Sharma A, Rathore VS, Datta S. A study of the efficacy of stellate ganglion blocks in complex regional pain syndromes of the upper body. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2017;33(4):534.
28. Ekemen S, Güleç S. Ağrı tedavisinde sempatik blok uygulamaları. *Klinik Gelişim*. 2017:176-82.
29. Lane JM, Sandhu H. Current approaches to experimental bone grafting. *The Orthopedic clinics of North America*. 1987;18(2):213-25.
30. 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. *Journal of orthopaedic research*. 1991;9(3):383-90.
31. Phillips A. Overview of the fracture healing cascade. *Injury*. 2005;36(3):S5-S7.
32. Marsh J, Saltzman C, Bucholz R, Heckman J. Rockwood and Green's fractures in adults. *Rockwood and Green's Fractures in Adults*. 2001.
33. Hausman M, Schaffler M, Majeska R. Prevention of fracture healing in rats by an inhibitor of angiogenesis. *Bone*. 2001;29(6):560-4.

34. Kurdy N, Weiss J, Bate A. Endothelial stimulating angiogenic factor in early fracture healing. *Injury*. 1996;27(2):143-5.
35. Lee FYI, Choi YW, Behrens FF, DeFouw DO, Einhorn TA. Programmed removal of chondrocytes during endochondral fracture healing. *Journal of orthopaedic research*. 1998;16(1):144-50.
36. Gerstenfeld L, Cho TJ, Kon T, Aizawa T, Tsay A, Fitch J, et al. Impaired Fracture Healing in the Absence of TNF- α Signaling: The Role of TNF- α in Endochondral Cartilage Resorption. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003;18(9):1584-92.
37. Melnyk M, Henke T, Claes L, Augat P. Revascularisation during fracture healing with soft tissue injury. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2008;128(10):1159-65.
38. Holstein JH, Karabin-Kehl B, Scheuer C, Garcia P, Histing T, Meier C, et al. Endostatin inhibits Callus remodeling during fracture healing in mice. *Journal of Orthopaedic Research*. 2013;31(10):1579-84.
39. Öztuna V. Ortopedi ve Travmatolojide Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri (Temel ilkeler, Etik unsurlar ve Modeller).
40. Fontaine JL, Hunt NA, Curry S, Kearney T, Jupiter D, Shibuya N, et al. Fracture healing and biomarker expression in a diabetic Zucker rat model. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2014;104(5):428-33.
41. Hauser M, Siegrist M, Keller I, Hofstetter W. Healing of fractures in osteoporotic bones in mice treated with bisphosphonates—A transcriptome analysis. *Bone*. 2018;112:107-19.
42. Cheung WH, Miclau T, Chow SK, Yang FF, Alt V. Fracture healing in osteoporotic bone. *Injury*. 2016;47 Suppl 2:S21-6.

43. Urakawa H, Tsukushi S, Hosono K, Sugiura H, Yamada K, Yamada Y, et al. Clinical factors affecting pathological fracture and healing of unicameral bone cysts. *BMC musculoskeletal disorders*. 2014;15(1):159.
44. Watanabe Y, Arai Y, Takenaka N, Kobayashi M, Matsushita T. Three key factors affecting treatment results of low-intensity pulsed ultrasound for delayed unions and nonunions: instability, gap size, and atrophic nonunion. *Journal of Orthopaedic Science*. 2013;18(5):803-10.
45. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015;11(1):45.
46. Salem KH. Critical analysis of tibial fracture healing following unreamed nailing. *International orthopaedics*. 2012;36(7):1471-7.
47. Yin Z, Yin J, Huo Y, Yu J, Sheng L, Dong Y. Rapamycin facilitates fracture healing through inducing cell autophagy and suppressing cell apoptosis in bone tissues. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2017;21(21):4989-98.
48. Ji-Ye H, Xin-Feng Z, Lei-Sheng J. Autonomic control of bone formation: its clinical relevance. *Handbook of clinical neurology*. 117: Elsevier; 2013. p. 161-71.
49. Madsen J, Aune A, Falch J, Hukkanen M, Konttinen YT, Santavirta S, et al. Neural involvement in post-traumatic osteopenia: an experimental study in the rat. *Bone*. 1996;18(5):411-6.
50. Aro H, Eerola E, Aho A. Development of nonunions in the rat fibula after removal of periosteal neural mechanoreceptors. *Clinical orthopaedics and related research*. 1985(199):292-9.
51. Madsen JE, Hukkanen M, Aune AK, Basran I, Møller J, Polak JM, et al. Fracture healing and callus innervation after peripheral nerve resection in rats. *Clinical orthopaedics and related research*. 1998(351):230-40.

52. Atsumi M, Sunada K. The effect of superior cervical ganglion resection on peripheral facial palsy in rats. *Journal of anesthesia*. 2016;30(4):677-83.
53. Lu Y, Thiagarajan G, Nicoletta DP, Johnson ML. Load/strain distribution between ulna and radius in the mouse forearm compression loading model. *Medical engineering & physics*. 2012;34(3):350-6.
54. Grigoryan M, Lynch JA, Fierlinger AL, Guermazi A, Fan B, MacLean DB, et al. Quantitative and qualitative assessment of closed fracture healing using computed tomography and conventional radiography¹. *Academic radiology*. 2003;10(11):1267-73.
55. Corrales LA, Morshed S, Bhandari M, Miclau III T. Variability in the assessment of fracture-healing in orthopaedic trauma studies. *The Journal of Bone and Joint Surgery American volume*. 2008;90(9):1862.
56. Morshed S. Current options for determining fracture union. *Advances in medicine*. 2014;2014.