



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

1. ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi; Prof. Dr. İrfan ESENKAYA

SEGMENTER

TİBİA KIRIĞI MODELİNDE

N-BÜTİL SİYANOAKRİLATIN

KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN

SIÇANLARDA İNCELENMESİ

(Deneysel Çalışma)

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Akif AKÇAL

İstanbul, 2011



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

1. ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi; Prof. Dr. İrfan ESENKAYA

**SEGMENTER
TİBİA KIRIĞI MODELİNDE
N-BÜTİL SİYANOAKRİLATIN
KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
SIÇANLARDA İNCELENMESİ
(Deneysel Çalışma)**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Akif AKÇAL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Oğuz Şükrü POYANLI

İstanbul, 2011

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
GRAFİK LİSTESİ	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KEMİK DOKUSU ve FONKSİYONU	3
2.2. KEMİK DOKUSU ÖZELLİKLERİ	3
2.2.1. Makroskopik Özellikler.....	3
2.2.2. Mikroskopik Özellikler	4
2.2.3. Kemik Dokusu Hücreleri	6
2.3. KEMİK MATRİKSİ.....	7
2.4. KEMİK HİSTOGENEZİ.....	7
2.5. KEMİK KAN DOLAŞIMI.....	9
2.6. KIRIK TANIMI ve TİPLERİ.....	10
2.6.1. Kırığın Tanımı	10
2.6.2. Kırık Tipleri ve Sınıflandırılması	10
2.7. KIRIK İYİLEŞMESİ.....	12
2.7.1. Kırık İyileşmesinin Tipleri	12
2.7.2. Kırık İyileşmesinin Evreleri	12
2.8. DOKU YAPIŞTIRICILARIN KEMİK FİKSASYONUNDA KULLANIMI	15
2.8.1. Siyanoakrilat Kullanımı	15
2.8.2. Hayvan Çalışmaları	16

2.8.3. Klinik Çalışmalar	16
2.8.4. Kompozit ve Fibrin Karışımların Kullanımı	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. KULLANILAN DENEKLER	18
3.2. KULLANILAN ALET ve MALZEMELER	18
3.3. SIĞAN TIBİASINDA, SEGMENTER KIRIK MODELİNİN OLUŞTURULMASI	19
3.3.1. Anatomi	19
3.3.2. Cerrahi Teknik	20
3.4. DENEY PROTOKOLÜ ve DENEKLERİN GRUPLANDIRILMASI	22
3.5. N-BÜTİL SİYANOAKRİLAT'IN KIRIK HATLARINA UYGULANMASI	22
3.6. HAYVANLARIN BAKIMI	22
3.7. DEĞERLENDİRMELER	23
3.7.1. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme	23
3.7.2. Histolojik Değerlendirme	24
3.7.3. İstatistiksel Değerlendirme	24
4. SONUÇLAR	25
4.1. KLİNİK ve RADYOLOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	25
4.2. HİSTOLOJİK VERİLERİN ANALİZİ	28
4.3. İSTATİSTİKSEL VERİLERİN ANALİZİ	29
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	38
KAYNAKLAR	39

TEŞEKKÜR

İhtisas eğitimine başladığım an itibariyle, yetişmemde büyük emekleri bulunan ve haklarını ödeyemeyeceğim öğretmenlerim, eğitmenlerim ve değerli aile büyüklerim Prof. Dr. İrfan Esenkaya'ya, Dr. Erol Turhan'a, Dr. Bahattin Ünsaç'a, Dr. Can Demirçay'a, Dr. Oğuz Poyanlı'ya, Dr. Kaya Akan'a ve Dr. Koray Ünay'a

Ailemin diğer bireyleri, sevgili yol arkadaşlarım; Dr. Nadir Aydemir'e, Dr. Levent Berkem'e, Dr. İsmail Türkmen'e, Dr. Yavuz Yıldız'a, Dr. Fatih Türkmensoy'a ve Dr. Bahattin Kemah'a

Eğitimim sırasında bana ilgi ve alakalarını esirgemeyen uzman ağabeylerim; Dr. Zafer Yıldırım'a, Dr. Abdullah Bilge'ye, Dr. Yusuf İyetin'e, Dr. Mustafa Çakır'a ve Dr. Bahadır Gökçen'e

Bu zorlu yolda beraber çalıştığımız; kliniğimiz ve ameliyathane hemşire ve personeline tek tek teşekkürü borç bilirim.

Bu günlere gelebilmemde en büyük emeği olan, sevgi ve özveri ile bana her zaman yardım eden sevgili annem, babam ve kardeşime,

İyi ve kötü gün ayırt etmeden yanımda olan, desteği ve sevgisi ile bana güç veren sevgili eşim Dr Arzu Akçal'a sonsuz sevgilerimi sunarım...

Dr. Mehmet Akif AKÇAL

01.02.2011

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Frontal planda, femur boyuna kesit. Kortikal ve trabeküler kemik yapısı izlenmektedir.	4
Şekil 2: Havers sisteminde dış dairesel, iç dairesel ve ara lamellerden oluşan lameller mevcuttur.....	5
Şekil 3: Uzun kemiklerin encondral kemikleşmesi şekilde görülmektedir. F,G,H,I,J fazları genellikle doğumdan sonra görülür.....	8
Şekil 4: Uzun kemik gelişimi; Büyüme plağının gelişimi ve sekonder kemikleşme merkezleri	9
Şekil 5: Sıçan tibiasında üç osteotomi hattının oluşturulması.....	20
Şekil 6: Sıçan sol alt ekstremitesi; cerrahi örtüm ve insizyon planlanması.....	21
Şekil 7: Sıçan tibiasının cerrahi müdahaleye hazırlanması	21
Şekil 8: Segmenter kırık oluşturulmuş ve K-teli uygulanmış sıçan tibiası	22
Şekil 9: Kontrol grubu 1. gün lateral grafisi.....	25
Şekil 10: Siyanoakrilat grubu 1. gün lateral grafisi.....	26
Şekil 11: Kontrol grubu 6. hafta lateral grafisi.....	26
Şekil 12: Siyanoakrilat grubu 6. hafta lateral grafisi.....	26
Şekil 13: Kontrol grubunun patoloji skarlama ortalaması 9 iken siyanoakrilat grubunun 8 olarak saptandı.....	28

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Radyografik skarlama sistemi.....	23
Tablo 2: Klinik olarak kallus dokusu değerdendirilmesi.....	23
Tablo 3: Kallus dokusunu skarlama sistemi.....	24
Tablo 4: Cerrahi işlem sonrası radyolojik skarlama sonuçları	27
Tablo 5: Makroskopik ve iki planda muayene ile kırık kaynamasının skarllanması	27
Tablo 6: Kontrol ve siyanoakrilat gruplarında kallus dokusunun Huo ve ark.larının önerdiği skarlama sistemine göre patolojik skarlması.....	28
Tablo 7: Bağımsız araştırmacıların radyolojik bulguları yorumlamalarında birbirleri arasındaki istatistiksel uyumları.....	29
Tablo 8: Radyolojik verilerin analizi.....	31
Tablo 9: Manuel değerdendirme sonuçları.....	32
Tablo 10: Patolojik skarlama sonuçlarının istatistiksel analizi	32

GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa No
Grafik 1: Kontrol ve siyanoakrilat grubunun radyolojik değerlendirme verilerinin dağılımı.....	30
Grafik 2: Gruplar arasında manuel değerlendirme sonuçları.....	32



ÖZET

SEGMENTER TİBİA KIRIĞI MODELİNDE N-BÜTİL SİYANOAKRİLATIN KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN SIÇANLARDA İNCELENMESİ

Segmenter kemik kırıkları, şiddetli travmalar sonucu oluşabilir. Hastalarda ciddi morbidite ve bazen mortaliteye neden olabilen kırıkların tedavisi hastanın yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. Kırıklar konservatif veya cerrahi tedavi yöntemleriyle, büyük oranda sorunsuz olarak iyileşirler. Kırıkların sadece %5-10'luk bir bölümü tedavi gerektirecek şekilde kaynamama veya geç kaynama gibi iyileşme sorunları gösterirler. Tekrarlayan tedavi gereksinimleri, işgücü kaybı, morbidite artışı ve tedavi maliyetlerinin artması nedeniyle kırık iyileşme sürecini hızlandırmak, kaynama oranlarını en üst düzeye çıkararak kişiyi en kısa sürede normal hayatına döndürmek için birçok yöntem denenmektedir.

N-bütıl siyanoakrilat maksillofasyal ve plastik cerrahide doku yapıştırıcısı olarak yaygın kullanılmaktadır. Ayrıca radyologlar ve gastroenterologlar embolizan ajan olarak kullanılmaktadırlar. Son çalışmalarda N-bütıl siyanoakrilatın minimal yan etkiler ile kemik fiksasyonunda başarılı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca osteotomize kırık parçalarının fiksasyonunda kemik iyileşmesi için yeterli rijit fiksasyonu sağladığı kanıtlanmıştır.

Çalışmamıza, segmenter kırıkların siyanoakrilat ile tedavisinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak amacı ile 16 adet erişkin erkek Sprague-Dawley sıçan araştırmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 16 adet sıçan, kontrol grubu (n=8) ve çalışma grubu (n=8) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda segmenter kırık oluşturuldu. Çalışma grubunda ise segmenter kırık modeli oluşturulmasının ardından 0,1 gr.lık 2 damla N bütıl siyanoakrilat kırık hattının anteromedial yüzüne uygulandı.

Cerrahi işlem sonrası 1. günde ve 1.haftada yapılan radyolojik incelemede hem kontrol grubunda hem de çalışma grubunda radyolojik olarak iyileşme gözlenmedi. 3. haftada kontrol grubu ve siyanoakrilat grubunun radyolojik değerlendirme dağılımlarının aynı olduğu gözlemlendi. 6. haftada kontrol grubunda 1 denekte kallus formasyonu, 2 denekte kemiksel kaynama başlangıcı ve 5 denekte kırık hattının kaybolmaya başlaması saptandı. Siyanoakrilat grubunda ise deneklerin hiçbirinde kallus formasyonu saptanmazken 3 denekte kemiksel kaynama başlangıcı ve 5 denekte kırık hattının kaybolmaya başlaması saptandı. 6.haftada kontrol grubu ve siyanoakrilat grubunun radyolojik değerlendirme dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Manuel değerlendirmede kontrol grubunda deneklerin 3'ünde kaynamama, deneklerin 5'inde tam füzyon görülürken orta dereceli füzyon deneklerin hiçbirinde görülmedi. Siyanoakrilat grubunda 4 denekte orta dereceli füzyon ve yine 4 denekte tam füzyon görüldü. Grupların patolojik skorları değerlendirildiğinde kontrol grubunun patolojik skora ortalamaları siyanoakrilat grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda immatür kemik ile iyileşme görülürken siyanoakrilat grubunda ise immatür kemik dokusu ile birlikte kırık varlığı görülmüştür.

Çalışmamızda segmenter tibia kırığında fiksasyonu arttırmak amacı ile kullandığımız siyanoakrilat düşük viskozitesi ile kullanım sırasında uygulama kolaylığı sağlaması yanında takipler sonunda alınan biyopsilerde de kırık iyileşmesini olumsuz etkilemediği saptanmıştır. Segmenter kırık modelimizde siyanoakrilat grubunda benzer kemik iyileşme skorları elde edilse de kırık hatlarının stabilizasyonu çevre dokulara zarar vermeden hızlı ve kolaylıkla sağlanmıştır.

N-bütül-2 siyanoakrilat kullanımı kırık iyileşmesini olumsuz etkilemedi ve kortikal kemik rezorpsiyonuna neden olmadı. Bu olumlu etkilerinin yanında kırık redüksiyonunun ve fiksasyonunun hızlı, kolay ve uygun dizilimde yapılmasını sağladı.

ABSTRACT

EFFECT OF N-BUTYL CYANOACRYLATE ON FRACTURE HEALING IN SEGMENTAL RAT TIBIA FRACTURE MODEL

Comminuted fractures can occur as a result of severe traumas. The treatment of these fractures that may cause serious morbidity and sometimes mortality directly affects the quality of patient's life. Fractures heal with conservative or surgical interventions without any problem. Only 5% or 10 % of the fractures might show some healing problems like nonunion or delayed union that requires retreatment. Because of the repetitious treatment requirements, labour loss, increasing morbidity and rising treatment costs, several methods are being tried to accelerate the fracture healing process and to get the Patient back to normal life as soon as possible by maximizing the rate of fracture union.

N-butyl cyanoacrylate has been widely used as tissue adhesive in maxillofacial and plastic surgery. It has also been used by radiologists and gastroenterologists as an embolizing agent. In recent studies it has been reported that N-butyl cyanoacrylate is successful at bone fixation with minimal side effects. It has also been proven that this adhesive provides sufficient rigid fixation for bone healing of surgically osteotomized fragments.

Sixteen adult male Sprague-Dawley rats were included in our study to investigate the effects of segmental fracture treatment with cyanoacrylate on the bone healing of comminuted fractures. Sixteen rats were divided in two groups as control group (n=8) and experimental group (n=8). In control group, segmental fractures made. In experimental group, after making segmental fractures, 2 drops of 0,1 gr. N-butyl cyanoacrylate were applied to anteromedial surface of the fracture line.

On the postoperative first day and week, radiological healing was not observed both in control and experimental groups. On the postoperative third week, the distributions of the scores of the radiological evaluations were similar in control and experimental groups. On the sixth week, callus formation in one rat, onset of bone

union in 2 rats and disappearance of fracture lines in 5 rats were seen in the control group. In cyanoacrylate group, while callus formation was not observed in any of rats, onset of bone union in 3 rats and disappearance of fracture lines in 5 rats were seen. On the sixth week we did not see any statistically significant difference in the distribution of radiological scoring between control and experimental groups on the sixth week. In manual evaluation, while nonunion was seen in 3 rats and complete fusion was seen in 5 rats in control group, moderate fusion was not seen in any of the test subjects. In cyanoacrylate group moderate fusion was seen in 4 rats and complete fusion was seen in 4 rats.

In pathologic evaluation, mean values of the pathologic scores of control group were statistically higher than cyanoacrylate group. While immature bone healing was seen in control group, presence of cartilage along with immature bone tissue was seen in cyanoacrylate group.

In our study, it has been determined that cyanoacrylate that we used in order to increase fixation of segmental tibial fractures provided easy application with its low viscosity and taht it did not have any negative effects on bone healing as seen in biopsies conducted after trackings. Whereas similar healing scores were obtained in cyanoacrylate group in our model of segmental fracture, stabilization of fracture lines was provided quickly and easily without damaging the surrounding tissues.

The use of N-butyl cyanoacrylate did not affect bone healing negatively and did not cause cortical bone resorption. In addition to these positive impacts, it also enabled reduction and fixation of fractures to be fast, easy and with a proper sequence.

1. GİRİŞ

Günümüzde kemik kırıklarının iyileşmesi artan trafik kazaları, iş kazaları ve yaşlı nüfusunun artması nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu konu ile ilgili çalışmalar kırık iyileşmesini hızlandırmak ve kemiğe eski formasyonunu kazandırmak üzere yoğunlaşmaktadır. Güncel ortopedi ve travmatoloji pratiğinde, hastanın sosyal hayatına ve tam aktiviteye olabildiğince hızlı dönüşünün sağlanması kırığın tedavisinin bir an önce konservatif ya da cerrahi olarak yapılması amaçlanmaktadır. Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler arasında kırık hattını stabilizasyonu ve kırık hattının fiksasyonu gibi fiziksel faktörlerin varlığı yerleşik bir genel ortopedik travma bilgisidir¹.

Posttravmatik, çok parçalı kırık tedavisinde; kırık fragmanların yapısı, çokluğu, boyutları ve benzeri nedenleri ile fiksasyon ve stabilizasyon zafiyeti oluşabilir ve bu da iyileşmeyi olumsuz etkileyebilir¹. Çok parçalı kırıkların anatomik rekonstrüksiyonu özellikle intraartiküler kırıklarda önem kazanmaktadır. Osteokondral kırık fragmanlarının fiksasyonu için sütür materyalleri, vida, dart ve multipl pinleme gibi seçeneklerin kullanılmasına rağmen tatmin edici bir yöntem geliştirilememiştir².

N-bütül siyanoakrilat uzun zincirli bir siyanoakrilat bileşiğidir³. Literatürde cilt, yumuşak doku ve kemik için polimerik, güçlü, emilebilen bir yapıştırıcı olduğu ve ciddi inflamatuvar bir yanıtı neden olmadığı ve iyileşmeyi bozmadığı belirtilmektedir^{3,4}. Siyanoakrilat klinik ve deneysel olarak vasküler cerrahi, plastik ve rekonstrüktif cerrahi ve oftalmoloji gibi alanlarda kullanım yeri bulmuştur^{3,4,5}.

Siyanoakrilatın kraniomaksillofasyal kırıklarında ve talus osteokondral kırıklarının tedavisinde plak vida ile rijit fiksasyona alternatif olarak kullanılabileceği bildirilmiş ve histotoksisiteye yol açmadığı gösterilmiştir^{1,4}.

Bir doku yapıştırıcısı olan siyanoakrilat güncel tıpta kullanılmaktadır^{3,4}. Çalışmamızda siyanoakrilatı segmenter kırık modelinde kullanmamızın nedeni çok parçalı ve sabitlenmesi güncel ortopedik implantlarla mümkün olmayan kırıklarda kullanarak yeterli iyileşmenin sağlanıp sağlanamadığını anlamak ve hastanın sosyal hayatına tam kapasite ile dönebilmesinin mümkün olup olmadığını değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KEMİK DOKUSU ve FONKSİYONU

Kemik, hücresel yapısı ve iyi organize olmuş, vasküler yapısı olan kas iskelet sistemi dokusudur. Kas iskelet sistemi dokularının mezenşimal hücre ve ekstrasellüler matriks oluşumlarından farklı olarak, kemik doku matriksi mineralizedir⁶.

Kemik; kafa ile göğüs boşluğundaki hayati organları koruyan ve çevre yumuşak dokuları destekleyen iskelet sisteminin yapıtaşdır. Çevre yumuşak dokuların başlıcası iskelet kaslarıdır. İskelet kaslarının kasılmalarının ekstremitelerde harekete dönüşmesini kemik doku, yani iskelet sistemi sağlar. Vücuttaki kalsiyum ve fosfat iyonlarının başlıca deposudur. Kalsiyum ve fosfat metabolizmasında rol alır. Kemik iliğini içinde bulundurur ve kan hücrelerinin yapımında görevlidir^{7,8}.

2.2. KEMİK DOKUSU ÖZELLİKLERİ

2.2.1. Makroskopik Özellikler

Kemik kesit yüzeyi; kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kortikal kemik, kompakt kemik olarak da isimlendirilir ve kesit yüzeyinin dış kısmında bulunur. Trabeküler kemik ise kansellöz kemik olarak da isimlendirilmektedir. Kansellöz kemik, kesit yüzeyinin iç kısmında bulunmaktadır. Kortikal kemik ve trabeküler kemik aynı kompozisyona sahiptir fakat kortikal kemik daha yoğundur (Şekil 1). Her iki kemik tipi, kemiğin yerleşimi, yük dağılımı ve

hormonal faktörlere bağılı olarak farklı kemiklerde, farklı oranlarda bulunur. Kortikal kemik, trabeküler kemiğe göre daha yüksek kompresif güce sahiptir ve dönme ve bükülmeye karşı daha dirençlidir. Kansellöz kemik ise kortikal kemiğe nispeten daha elastiki bir yapıya sahiptir^{6,8}.



Şekil 1: Frontal planda, femur boyuna kesit. Kortikal ve trabeküler kemik yapısı izlenmektedir.

(Thibodeau GA, Patton KT, Anatomy and Physiology, “Skeletal Tissues”. 5th ed., Mosby, Missouri, 2003:189-209)

2.2.2. Mikroskopik Özellikler

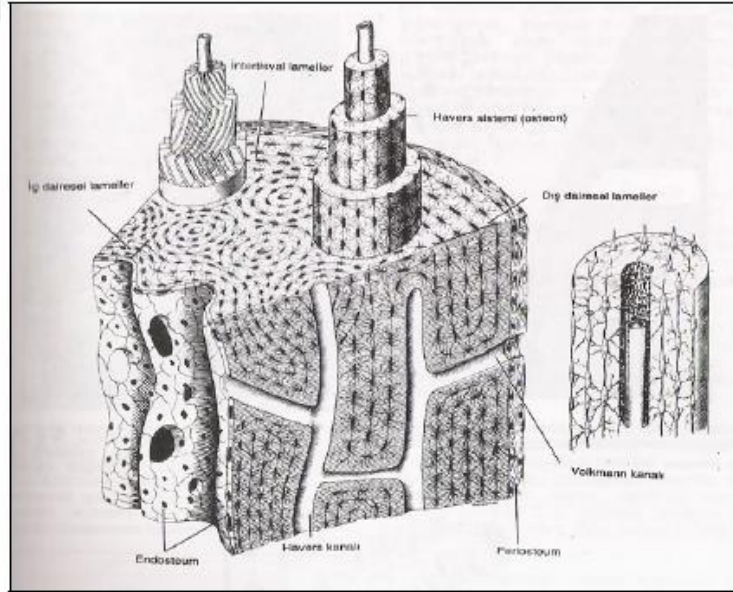
Kemik matriks mineralize olan ve mineralize olmayan iki farklı tipe ayrılır. Normal kemik çok az miktarda mineralize olmamış matriks içerir. İskelet büyümesi esnasında kemiğin yetersiz mineralizasyonu iskelet deformiteleri ve kırıklara sebep olabilir. Çocuklarda oluşan raşitizm ve erişkinlerde görülen osteomalazi buna örnekler⁶.

Mineralize kemik ikiye ayrılır⁶:

- 1) Örgümsü (lifsi, “woven”, primer) kemik
- 2) Lamellar (olgun, ikincil) kemik

Örgümsü kemik dokusu, büyüme plaklarının metafizinde ve embriyonik iskelette bulunur. İskelet geliştikçe lamellar kemik örgümsü kemiğin yerini alır. İskelet olgunluğu tamamlandığında örgümsü kemik; kranial kemiklerin birleşim yerlerinde, içkulak kemiklerinde, tendon ve ligamentlerin kemik insersiyolarında görülebilir. Bu bölgelerin dışında 4-5 yaşlarından sonra örgümsü kemik nadiren görülmektedir. Ancak; neoplastik süreçlerde, metabolik hastalıklarda, enfeksiyöz ve inflamatuvar olgularda ve kırık iyileşmesinin ilk kemikleşmesinde örgümsü kemik dokusu görülebilir⁶.

Lamellar kemik dokusunun hücre yoğunluğu örgümsü kemiğe göre daha azdır. Birim hacmine göre dört kat daha az osteosit içerir. Lamellar kemik doku kollajen fibrilleri çapları daha küçüktür. Kollajen lifler; örgümsü kemik dokudaki karmaşık, düzensiz yerleşimlerinin aksine, lamellar kemik dokuda paralel düzenli tabakalar halindedirler. Bu paralel düzenli tabakalar vasküler kanal etrafında dairesel olarak yerleşip Havers sistemini oluşturur (Şekil 2). Lamellar kemiğin su içeriği düşük, mineralizasyonu düzenlidir. Bu özelliklerinden dolayı örgümsü kemik lamellar kemiğe göre daha esnektir ancak daha çabuk deforme olur ve daha zayıftır^{6,7,8}.



Şekil 2: Havers sisteminde dış dairesel, iç dairesel ve ara lamellerden oluşan lameller mevcuttur.

(Junqueira LC, Carneiro S, Kelley RO. Çev.edit. Aytekin Y, Çev. Arda O: Kemik, Temel Histoloji, Barış Kitabevi, İstanbul, 1992;170-196)

Lakünalar lamellerin arasında, nadiren de lamellerin içinde bulunur. Osteositler de lakünalar içerisinde bulunurlar. Havers sistemlerinin etrafı yapıştırıcı madde

(“cementing substance”) ile çevrilidir. Yapıştırıcı madde kollajen lifler ve mineralize amorf matriksten oluşur. Havers kanalları arasında transvers veya oblik olarak seyreden kanallara Volkmann kanalları adı verilir. Volkmann kanalları ve Havers kanalları, endosteum, kemik iliği, periost arasında iletişimi de sağlamaktadır⁷.

Dışta fibröz yapılardan zengin fibröz tabaka ile içte hücresel yapılardan ve damardan zengin iç tabakadan oluşan sert, ince, membranöz dokuya periost adı verilir. Periost kemiğin dış yüzeyini kaplamaktadır. Kemiğin iç yüzeyini kaplayan, kemiği oluşturan hücrelerden ve bağ dokusundan oluşan, kemiğin medüller kavitesine bakan osteojenik özellikli hücre dokusuna endosteum denilir. Periost ve endosteum kemik dokusunun beslenmesi, büyümesi ve onarımını sağlarlar⁷.

2.2.3. Kemik Dokusu Hücreleri

Kemik hücreleri fonksiyon, morfoloji ve özelliklerine göre dört gruba ayrılır⁶.

- 1) Osteoprogenitör hücreler (Farklılaşmamış hücreler)
- 2) Osteoblastlar
- 3) Osteositler
- 4) Osteoklastlar

Osteoprogenitör hücrelere farklılaşmamış hücreler de denilebilir. Kemikten başka dokularda da bulunabilirler ve gerekli uyarı gelene kadar farklılaşmamış olarak kalırlar⁶.

Osteoblastlar uyarıldıklarında yeni kemik organik matriksini oluştururlar. Ayrıca kemik matriksinin mineralizasyonunun kontrolünde de rol alırlar. Osteoblastlar kemik matriksini oluşturmak için uyarı aldıklarında iki yoldan birine yönelirler. Bu yollardan birincisi sentetik aktivitelerini düşürüp, düzgün kemik yüzeyini oluşturmak için kemik yüzeyinde kalmaktır. Diğer yol ise çevrelerinde matriks oluşturarak osteosit halini almaktır^{6,7,8}.

Osteositler lakünalar içerisinde yerleşmişlerdir ve olgun iskelet hücrelerinin %90'ını oluştururlar. Osteositlerin uzun sitoplazmik uzantıları mevcuttur ve bunlar aracılığı ile birbirleri ve osteoblastlar ile temas halindedirler. Kemik yüzeyi ve matriksi arasında oluşan bu ağsı yapı mineralize matriksin mineral alışverişinin ve dengesinin ayarlanmasında yardımcı olmalarını sağlar. Kalsitonin ile stimüle edilirken parathormon ile inhibe edilirler^{6,7,8}.

Osteoklastlar kemik rezorpsiyonunu sağlayan hücrelerdir. Kemik rezorpsiyonu için gerekli enerjiyi sitoplazmalarını dolduran mitokondrileri ile sağlarlar. Havers sisteminde, periostal ve endosteal yüzeylerde kemik matriksine karşı yerleşirler. Kemik iliği kaynaklı mononükleer hücrelerin birleşmesi ile meydana gelirler. Tartarat dirençli asit fosfataz üretebilirler. Bu  zellikleri ile makrofajlardan ayrılırlar^{6,7,8}.

2.3. KEMİK MATRİKSİ

Kemik matriksini matriks sıvısı, organik makromoleküller ve inorganik matriks oluşturur. Organik makromoleküller kemiğin yaş ağırlığının yaklaşık %20'sini oluşturur. İnorganik matriks ise yaklaşık olarak yaş ağırlığın %70-80'ini oluşturur. Kemiğin %8-10'u ise sudan meydana gelmektedir^{6,7,8}.

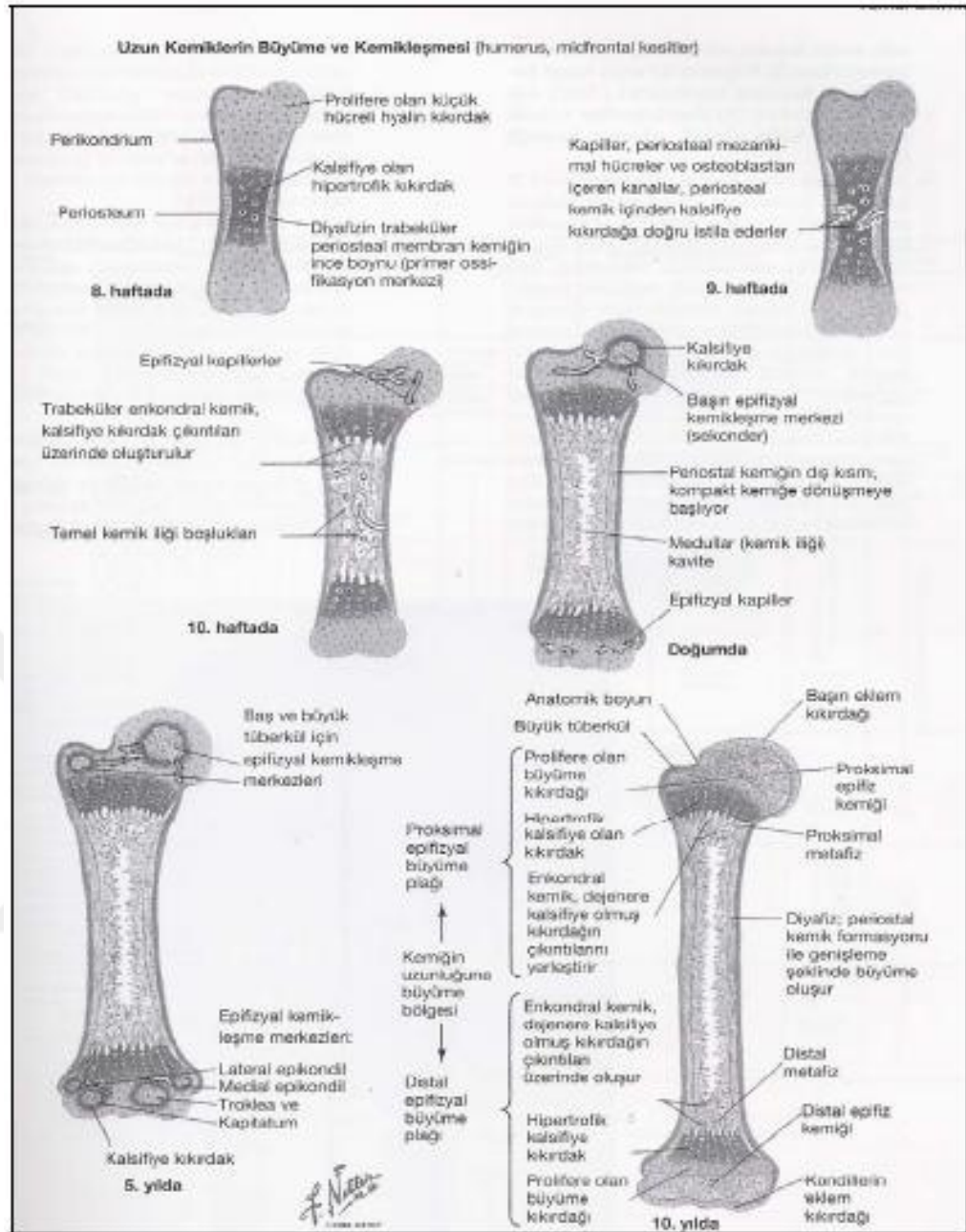
Organik matriks; kollajenler, proteoglikanlar, nonkollajen z matriks proteinleri, sitokinler ve büyüme faktörlerinden oluşur. Kollajenin hemen hemen tamamı Tip 1 kollajendir ve kemik matriksinin yaklaşık olarak %90'ını oluřturur⁸.

Kemik kuru ağırlığının büyük kısmını inorganik matriks oluşturur. İnorganik kemik matriksi; vücuttaki kalsiyumun %99'unu, fosfatın %80'ini, magnezyum, sodyum ve karbonatın çoğunu i erir⁸.

2.4. KEMİK HİSTOGENEZİ

Kemik şekillenmesi iki yolla olur⁷.

- 1) İntramembranöz kemikleşme
- 2) Enkondral kemikleşme



Şekil 4: Uzun kemik gelişimi; Büyüme plağının gelişimi ve sekonder kemikleşme merkezleri

(The Ciba Collection of Medical Illustrations 1987)

2.5. KEMİK KAN DOLAŞIMI

Uzun kemiklerin kanlanması üç yoldan gerçekleşir⁸.

- 1) Periosteal sistem
- 2) Metafizo-Epifizer sistem
- 3) Besleyici arter sistemi

Besleyici arterler medüller kanala ulaştıktan sonra inen ve çıkan dallarına ayrılırlar.

Bu dallar endosteal korteksi arteryoller halinde penetre ederler ve havers sistemi aracılığı ile diyafizer korteksin en az iç 2/3'ünü besler. Metafizyo-epifizer sistem eklem çevresi vasküler pleksustan köken alır. Periostal sistem ise diyafizin dış 1/3'ünün beslenmesinden sorumludur^{7,8}.

Kemik arteryel kan akımı içten dışa doğrudur. Bu mekanizmanın oluşumunda besleyici arter sisteminin en yüksek basınca sahip olması ve periostal akımın daha düşük basınç ile beslenmeyi sağlaması sorumludur. Deplase kırıklarda besleyici arter sistemi çalışmaz. Periostal sistem kanlanmanın başlıca sorumlusu haline gelir. Bu nedenle deplase kırıklarda kemik arteryel kan akımı dıştan içe doğrudur⁸.

Kemik venöz kan akımı ise dıştan içeri doğrudur. Kortikal kapillerler venöz sinuzoidlere drene olur. Venöz sinuzoidler ise venöz sisteme drene olur⁸.

Kırık oluşması itibariyle vaskülarizasyon bozulur ve akut nekroz ve hipoksi başlar. İnflamatuar fazın başlaması ile birlikte kırık iyileşmesi başlar ve oluşacak inflamatuvar cevap ile birlikte kemiğin kanlanmasının tekrar düzenlenmesini sağlayacak basamaklar da başlamış olur. Bu basamakların başlangıcında endosteal sistem ve medüller kanaldan salınan sitokinler, büyüme faktörleri ve bunların aktive ettiği mezenşimal hücrelerin önemi büyüktür⁹.

Kırık hattının stabilizasyonunu takiben anjiogenez ve kanlanma tekrar başlar ancak kemiğin normal kanlanmaya tam dönüşü kallusun küçülmesi ve yeniden şekillenme ile oluşur⁹.

2.6. KIRIK TANIMI ve TİPLERİ

2.6.1. Kırığın Tanımı

Kemiğin anatomik bütünlüğünün bozulmasına kırık denilir. Kırık oluşumu içten veya dıştan kuvvetlere bağlı oluşabilir ve kemik doku ile birlikte çevre yumuşak dokular da etkilenmektedir^{10,11}.

2.6.2. Kırık Tipleri ve Sınıflandırılması

Kırıkların sınıflandırılması, kırılan kemiğin ismi ile başlar. Takip eden tanımlamalar kırığın diğer özelliklerine göre yapılabilir¹¹.

1- Kırığın oluştuğu anatomik bölgeye göre

- Diyafiz (şaft) kırığı
- Metafiz kırığı
- Epifiz kırığı

2- Kırığın morfolojisine göre

- Transvers kırık
- Oblik kırık
- Spiral kırık
- Spiral oblik kırık
- Kelebek fragmanı mevcut kırık
- Parçalı kırık
- Kemik kaybı (defekt) mevcut kırık
- Segmenter (çok seviyeli) kırık
- Çok parçalı kırık

Kırık eklem yüzeyini ilgilendiriyorsa intrartiküler kırık şeklinde tarif edilebilir. Tam olmayan bükölme tipi kırıklara yeşil ağaç (“greenstick”) kırığı adı verilir. Yeşil ağaç kırıkları genellikle çocuklarda görölür. Yine çocuklarda görölabilen, genellikle metafizyel bölgede oluşan, kompresyona bağlı gelişen ayrışmamış kabartı şeklindeki kırıklara “torus” kırığı adı verilir¹¹. Yine kırıklar:

3- Çevre yumuşak doku ve cilt hasarına göre

- Açık kırık
- Kapalı kırık

4- Kemik uçlarının dizilimine göre

- Deplase (ayrışmış) kırık
- Non-deplase (ayrışmamış) kırık

5- Kemik dokusunun fizyolojik yapısına ve mekanizmaya göre

- Travmatik kırık
- Patolojik kırık
- Stres kırığı

şeklinde sınıflandırılabilir. Ayrıca oluşabilecek tüm kırıklar için sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Sınıflandırma sistemi geliştirilmesindeki amaçlardan bazıları; kırıklardaki çeşitliliklerin vurgulanması, araştırma amaçlı, hekimlerin aralarında anlaşabilmeleri için ve tedavi yöntemine karar verilmesi içindir. En sık kullanılan iki genel kırık sınıflandırma sistemi AO/ASIF ve OTA (Ortopedik Travma Birliği “Orthopaedic Trauma Association”) sınıflandırma sistemleridir¹¹.

2.7. KIRIK İYİLEŞMESİ

2.7.1. Kırık İyileşmesinin Tipleri

Kırık iyileşmesi, kırık olduğu anda başlar. Kırık uçlarının düzenli kemik dokusu ile birleşmesine kadar devam eder. Kırık iyileşmesi temel olarak 2 tipe ayrılır¹².

- 1) Birincil (Direk / Primer) kırık iyileşmesi
- 2) İkincil (İndirek / Sekonder) kırık iyileşmesi

Kırık hattına anatomik redüksiyon ve rijit tespit uygulanması halinde birincil kemik iyileşmesi görülür. Anatomik redüksiyon elde edilemezse ya da rijit tespit uygulanamazsa ikincil kemik iyileşmesi görülür. Birincil kemik iyileşmesi, ikincil kemik iyileşmesine göre daha nadir görülür¹².

2.7.2. Kırık İyileşmesinin Evreleri

Kırık iyileşmesi Cruess ve Dumont’a göre 3 evreye ayrılır¹³.

- 1) Yangı (İnflamasyon) evresi
- 2) Onarım (Reperasyon) evresi
- 3) Yeniden şekillenme (Remodelasyon) evresi

En uzun evre yeniden şekillenme evresidir. En kısa evre ise yangı evresidir. De Palma’ya göre kırık iyileşmesi dört evrede incelenir¹⁴.

- 1) Birincil hücrel kallusun oluşum fazı
 - a- Hematom fazı
 - b- Birincil hücrel kallusun oluşumu

- 2) Birincil hücresel kallusun damarlanma fazı
- 3) Hücresel kallusun kemikleşme fazı
- 4) Kemiğin yeniden şekillenme fazı

Histolojik olarak iyileşme evreleri kesin sınırlarla birbirinden ayrılamaz. Kendi içlerinde gerçekleşen hücresel aşamalara göre;

- Hematom oluşumu
- İnflamasyon Anjiogenez
- Yumuşak kallus gelişimi
- Sert kallus gelişimi
- Yeniden şekillenme

şeklinde de daha ayrıntılı basamaklar halinde de tanımlanabilir¹².

İnflamatuvar (Hematom, Yangı) Evresi (1 - 4 gün):

Kırık oluşumu kemik dokuya izole bir yaralanma değildir. Kırık ile beraber periost ve çevre yumuşak doku da yaralanır. Kırık kemik uçları arasında ve etrafında kan ve lenf sıvısı toplanır. Bu sıvı birikintisine kırık hematomu denilir. Hematom basıncı kırık uçlarının bir arada tutulmasını sağlar ve sekonder kırık iyileşmesi için çok önemlidir. Kırık bölgesindeki hematom 48 saat içinde organize olup fibrin bir iskelet oluşturur¹⁴.

Kırık iyileşmesinde inflamatuvar sitokinlerin ciddi rol oynadığı da bilinmektedir. Yaralanmayı takiben oluşan sitokin salınımı da inflamatuvar evrede gerçekleşmektedir ve özellikle ilk 24 saat içinde meydana gelmektedir¹⁵.

Onarım (Reperasyon) Evresi (2 - 40 gün)

Onarım evresi kırık iyileşmesinin en önemli kısmıdır. Fibroblastlar tamir dönemini başlatırken, inflamatuvar hücreler nekrotik materyali rezorbe eder. Hücre proliferasyonu ve yeni damar oluşumu bu evrede gerçekleşmeye başlar. Onarım evresinde esas rol oynayan hücreler; mezenşimal kökenli, pluripotent hücrelerdir^{8,14}.

Kırık kemik uçlarında ve arasında oluşan organize doku birleşerek, kırığa bütünlük sağlayan dış kallusu oluşturur. Aynı şekilde medüller kanalda da iyileşme devam eder, endosteum ve pluripotent hücrelerden meydana gelen trabeküllerin

köprüleşmesi ile iç kallus oluşur. Böylece, kırık oluşumunun İlk 7-12 günü sonrasında yumuşak kallus meydana gelir^{8,14}. De Palma'ya göre kallusun damarlanmasından sonra kemik gelişimi başlar. Yapılan hücresel çalışmalarda; damar endoteli siyalik asit nedeni ile kırık hattındaki kıkırdak doku ise proteoglikanlar nedeni ile negatif yüklüdür. Damarlanma karşılıklı negatif yükler nedeni ile engellenmekte iken Ca^{++} çökmesi ile negatif yüklenme sona erer. Yeni damarların kıkırdak dokuya yönelimi ve osteoidin mineralizasyonu bu şekilde gerçekleşir. Böylece sert kallus meydana gelir^{8,14}.

Özet olarak hematoma oluşumunu takiben, makrofajlar ve osteoklastlar hematoma içerisindeki nekrotik materyali ortadan kaldırırlar. Osteoblastlar ise kemik oluşumunu sağlar. Kırık hematoma 48 saat içerisinde organize olur ve hematoma çevresindeki damarlardan fibroblast infiltrasyonu gerçekleşir. Bu şekilde geç vaskülarize granülasyon dokusu oluşur. İlk yedi günlük süreyi içeren bu döneme fibröz kallus dönemi denilir^{8,14}.

Fibröz kallus dönemini kıkırdak kallus dönemi takip eder. Kıkırdak kallusun kanla beslenmesi yeterli olursa, osteoblastlar kallus içinde normal kemik gelişimine elverişli matriksi oluştururlar. Sert (kemik) kallus oluşumuna geçiş için kıkırdak kallusa Ca^{++} yönelimi gereklidir. Kısaca sert kallus gelişimi için damarlanma, bunun sağlanabilmesi için osteoidin mineralizasyonu gereklidir. Osteoidin mineralizasyonu ve sert kallusun oluşumu yapısal stabilite için şarttır^{8,14}.

İç ve dış kallus oluşumu sonrası kırık hattı çok sağlam bir yapıya kavuşur. Çocuklarda kallus oluşumu yetişkinlere göre daha hızlıdır. Yine trabeküler kemikte kallus oluşumu, kompakt kemiğe göre daha hızlıdır. Kemik kallus oluşumu ile beraber kaynama olduğu söylenebilir ancak kırık kaynaması henüz son noktasına ulaşmış değildir. Onarım evresinin ortasında en uzun evre olan yeniden şekillenme evresi başlar^{8,14}.

Yeniden Şekillenme (Remodelasyon) Evresi (25 - 100 gün):

Yeniden şekillenme evresi en uzun evredir. Onarım evresinin ortalarında başlar. Kemik kallusun gereksiz ve etkisiz kısımlarının rezorbe edildiği ve trabeküler kemik stres çizgileri boyunca uzanmasının sağlandığı daha düzenli olan lamellar kemiğe dönüşümü olarak tarif edilebilir. Normal insanda 25-100 gün sürerken yıllar boyunca da devam edebilir^{14,16}.

Yeniden şekillenme evresinde kalsifiye kıkırdak osteoid doku ile yer değiştirir. Bir çeşit trabeküler kemik dokusu oluşur ve lamellar kemik dokusu bu dokunun yerini alır. Kompakt kemik çevresindeki kallus; kas kuvveti ve mekanik streslere paralel olarak düzenlenmiş lamellar kemiğe dönüşür. Bunu dereceli olarak medüller kanal yeniden şekillenmesi izler¹⁶.

Wolf kanununa göre kemiğin mekanik strese maruz kalan konveks yüzü pozitif, konkav yüzü ise negatif elektrikle yüklenir. Bu nedenle konveks yüzde ostoklastik aktivite, konkav yüzde ise osteoblastik aktivite hakimdir ve konveks yüzde kemik geri Emilimi, konkav yüzde ise kemik yapımı olmaktadır. Yeniden şekillenme evresi çocuklarda ve adölesanlarda daha aktif olarak gözlenebilir^{14,16}.

2.8. DOKU YAPIŞTIRICILARIN KEMİK FİKSASYONUNDA KULLANIMI

İdeal bir doku yapıştırıcısı güvenli ve biyo-uyumlu olmalıdır. Günlük kullanımda yer bulabilmesi için, yapıştırıcı hızlı etki etmelidir ve tensil gücünü uygulanan dokunun iyileşme süresince devam ettirmelidir. Maliyeti ise alternatif tedavi yöntemleri ile yarışabilmelidir¹⁷.

Kemik fiksasyonunda doku yapıştırıcıların kullanımı 1930'ların başında yer bulmuştur. Kullanılan bileşiklere; kollajen, fibröz doku proteinleri, epoksi, akrilik, poliüretan ve polistiren köpükler ilave edilmiştir. Ancak bu bileşiklerin kullanımı; iyileşme sürecini kötü etkilemeleri, kaynamama, enfeksiyon ve alerjik reaksiyonlar oluşturma benzeri etkiler nedeni ile durmuştur¹⁷.

Doku yapıştırıcıların kemik fiksasyonunda kullanılması ek zorluklar getirmektedir. Bu etkenlerin en önemlilerinden birisi doku yapıştırıcısının intraoperatif kullanılacağı için nemli yüzeylerde de yapıştırıcı özelliğinin devam etmesi gerekliliğidir. Ayrıca diğer kemik fiksasyon yöntemlerine nispeten yapıştırıcının kullanımı teknik olarak kolay olmalıdır¹⁸.

2.8.1. Siyanoakrilat Kullanımı

Siyanoakrilat, günümüzde kemik fiksasyonu için en sık kullanılan yapıştırıcıdır. Bu bileşikler yapışma gücü açısından oldukça kuvvetlidirler ve ıslak zeminde de yapışkan özelliklerini devam ettirmektedirler. Siyanoakrilatın ilk zamanlarda kullanılan iki esterinin örneklerinde formaldehitin de bulunduğu toksik yan ürünlerine hızlıca çözündüğü gözlenmiştir. Metil ve etil siyanoakrilat deriveleri

bu tip toksik maddelerin yüksek miktarda açığa çıkmasına sebep olabilmektedir. Güncel klinik çalışmalarda bütıl-2-siyanoakrilat daha sık kullanılmaktadır. Bu yapıştırıcı ucuz ve kolay uygulanabilir olmasının yanında nemli alanlarda hızlı bir şekilde polimerize olabilmesi açısından da kullanışlıdır¹⁷.

Siyanoakrilatın başlıca özellikleri¹⁷:

- 1) İskelet stabilitesi,
- 2) Steril edilebilir olması,
- 3) Kullanım kolaylığı,
- 4) Doku üzerinde yayılabilirliği,
- 5) Nemli ortamda hızlı polimerize olması,
- 6) Minimal inflamatuvar reaksiyon ile ilişkili olması,
- 7) Yeterli güçte bağ oluşturmaları,
- 8) Minimum ısı açığa çıkarmaları,
- 9) Biyolojik çözünebilir olması ,
- 10) Bilinen karsinojen özelliği olmamasıdır.

2.8.2. Hayvan Çalışmaları

Literatürde bütıl-2-siyanoakrilatın kemik fiksasyonunda kullanımına yoğunlaşan çalışmalar mevcuttur. Domuz yüz kemiklerinde (frontal kemik, supraorbital rim ve zigomatik ark) yapılan bir çalışmada, yüz kemiklerinde osteotomiler yapılmış, ardından tekrar anatomik pozisyonda repoze edilmiştir. Fiksasyon siyanoakrilat ve plak-vida kullanılarak sağlanmıştır. 6 hafta sonra deney hayvanları sakrifiye edilerek biyomekanik testler yapılmış ve her iki taraf arasında maksimum tork açısından fark saptanmamıştır. Histolojik incelemede ise tüm örneklerde kemik köprülerinin oluştuğu saptanmıştır ve siyanoakrilat kullanımına sekonder bozulmuş kemik iyileşmesine rastlanmamıştır¹⁷.

2.8.3. Klinik Çalışmalar

Doku yapıştırıcıların kemik fiksasyonunda kullanımına yönelik klinik çalışmalar literatürde sınırlı sayıdadır. Kim'in 1997 yılındaki çalışmasında, yüz travması sonrası ince kemiklerin fiksasyonunda bütıl-2-siyanoakrilat 10 hastada kullanılmış ve bu doku yapıştırıcısının maksilla ön duvar, orbita tabanı ve çatısı ile frontal sinüs kırıklarında faydalı olduğunu bildirilmiştir¹⁹. Ayrıca ameliyat sonrası 3

boyutlu BT incelemelerinde mükemmel rekonstrüksiyon elde edildiği bildirilmiştir. Mehta ve ark.ları ise mandibula kırıklarının fiksasyonunda bütıl-2-siyanoakrilat kullanmışlar ve bu yöntemle operasyon sonrasında maksillomandibuler fiksasyon süresini 6 hafta yerine 48-72 saate indirmişlerdir. Yine Mehta ve ark.larının çalışmasına dahil olan 10 hastanın 9'unda, klinik ve radyolojik olarak iyi derecede kemik iyileşmesi saptanmıştır²⁰.

2.8.4. Kompozit ve Fibrin Karışımların Kullanımı

Fibrin yapıştırıcılar, en sık kullanım yeri olan yumuşak doku yapıştırıcısı olarak kullanılmalarının yanında, kemik defektlerinde de kemik büyümesi için kullanılmışlardır. Hidroksiapatit granülleri ile karıştırılmış fibrin yapıştırıcıların kemik defektlerinde kemik oluşumu ve iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir²¹. Tayapongsak ve ark.ları fibrin yapıştırıcıyı spongiöz kemikte bulunan otolog partiküller için yapışkan bir taşıyıcı olarak tanımlamışlardır. Bu yazarlar benzer bileşikleri kemik büyüme defektleri ve mandibular defektlerin rekonstrüksiyonunda kullanmışlardır²².

Benzer rekonstrüksiyon yöntemleri, trombosit jeller aracılığı ile yine otolog kemik partikülleri için oral ve maksillofasyal iskelette kullanılmıştır¹⁷. Buna karşın fibrin yapıştırıcı ve trombosit jeller zayıf bağlar oluştururlar. Ayrıca ameliyat sonrası kemik fragmanların yük taşımayacaklarına dahi tahminler nedeni ile kemik fiksasyonu açısından klinik kullanımda değerli değildirler¹⁸.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, segmenter kırıkların siyanoakrilat ile tedavisinin kemik iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla planlandı. Kırık iyileşmesinin, hemen tüm memelilerde aynı biyolojik mekanizmalarla geliştiği ve ilaç etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda ya da hücresel düzeyde incelemelerde kobay, sıçan ya da fare modeli önerildiğinden çalışmada, segmenter kırık modeli, sıçanlarda oluşturuldu^{23,24}.

Bu çalışmanın etik kurul onayı Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan ve AKÜHADYEK-03-11 protokol numarası ile alınmıştır. Çalışmamızın cerrahi bölümü Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında; histolojik araştırma bölümü İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji kliniği laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. KULLANILAN DENEKLER

Ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 16 adet erişkin erkek Sprague-Dawley sıçan araştırmaya dahil edilmiştir.

3.2. KULLANILAN ALET ve MALZEMELER

Çalışmada kullanılan alet ve malzemeler aşağıda belirtilmiştir:

Anestezi verme işleminde kullanılan malzemeler:

Tartı aleti

Ketamin HCL (Ketalar)

Enjektör 5ml

İnsülin iğne ucu (26 G)

Cerrahi işleme hazırlık aşamasında kullanılan malzemeler:

Elektrikli tıraş makinesi

Çizim kalemi

Cetvel

Bant

Povidon-iodin

Cerrahi işlem sırasında kullanılan malzemeler:

15 numara bisturi

Adson penset

Steven's doku makası

Portegü

2 mm.lik osteotom

0,8 mm.lik Kirshcner teli (K-teli)

4/0 ipek

Steril gazlı bez

N-bütül siyanoakrilat (Liquiband, Medlogic, United Kingdom)

Segmenter kırık oluşumunun kaydı için kullanılan malzemeler:

Dijital fotoğraf makinesi (Nikon, D80)

3.3. SIÇAN TİBİASINDA, SEGMENTER KIRIK MODELİNİN OLUŞTURULMASI

3.3.1. Anatomi

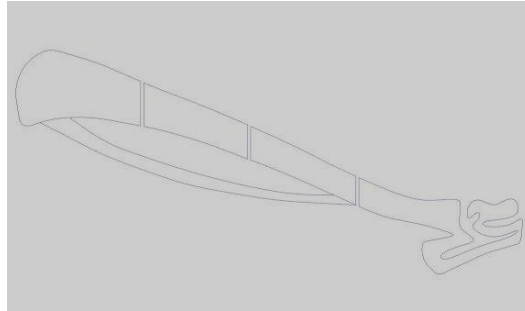
Sıçan tibia ve fibula kemiklerinin anatomik yapısı insandakinden biraz farklıdır. Aslında anatomik olarak tibia ve fibulayı sıçanda tek bir kemik olarak ele almak da mümkündür. Çünkü tibia ve fibula distalde ve proksimalde birleşen tek bir kemik halindedir. Çok genç hayvanlarda bile en azından kısmi bir kemikleşme ile olan bu birleşme yaş ilerledikçe tam bir kemikleşme ile tek bir yapıya dönüşür ancak

dikkatle incelenirse iki kemik arasındaki demarkasyon çizgisi yaşlı hayvanlarda bile görülebilir. Birleşme kranialde fibröz eklemleşme biçimindeyken kaudalde tam füzyon mevcuttur. Ortalama 200-250 gram ağırlığındaki sıçanlarda ortalama tibia uzunluğu 30-35 mm arasındadır²⁵.

Sıçanların diz altı kaslarının anatomisi incelendiğinde; tarsal eklem ekstansiyon yaptıran ve birlikte triseps surae olarak da anılan gastroknemius ve soleus kasları buna karşıt olarak da dorsifleksiyon yaptıran tibialis kranialis, peroneus longus ve brevis kasları sayılır. Diz yerleşimli olarak tibia ve fibuladan çıkan ayak parmaklarının uzun ekstansör ve fleksörlerinin dışında tarsus distalinde lokalize olan fleksör ve ekstansör digitorum brevisler, kuadratus plantae, interosseözler ve 1., 2. ve 5. parmakların fleksör, abduktör ve adduktörleri intrinsek kas grupları olarak parmak hareketlerine katılır²⁵.

3.3.2. Cerrahi Teknik

Anestezi kas içi ketamin enjeksiyonu (10 mg/kg) ile sağlandı. Sıçanlar supin pozisyonda iken ekstremiteleri zemine bant ile tespit edildi. Sıçan sol alt ekstremitesi tıraş edildikten sonra povidon iodin emdirilmiş steril gazlı bez ile temizlendi. Deneklerde alt ekstremitte eksternal rotasyona ve abduksiyona getirilerek fibulanın süperior yer değiştirilmesi sağlanarak diz eklemi ile tarsal eklem arasında bulunan tibia palpe edildi. Diz altında tibia palpe edilerek anteromedial insizyonla girildi. Deri ve kutaneous maksimus kas katları geçildikten sonra tibialis kranialis ile peroneus longus ve brevis kasları arasından tibiaya ulaşıldı. Diz ekleminin kaudalinde tuberositas tibia palpe edilerek tarsal eklem kadar ilerletilen intramedüller 0,8 mm.lik K-teli uygulandı. Diz ekleminin yaklaşık 10 mm kaudalinde başlayan ve tarsal eklem 10 mm kranialinde sonlanan alanda 2 mm.lik osteotom kullanılarak, üç osteotomi hattı aracılığıyla eşit aralıklı dört farklı parça oluşacak şekilde tibia diyafiz alanında, segmenter kırık oluşturuldu.(Şekil 5)



Şekil 5: Sıçan tibiasında üç osteotomi hattının oluşturulması

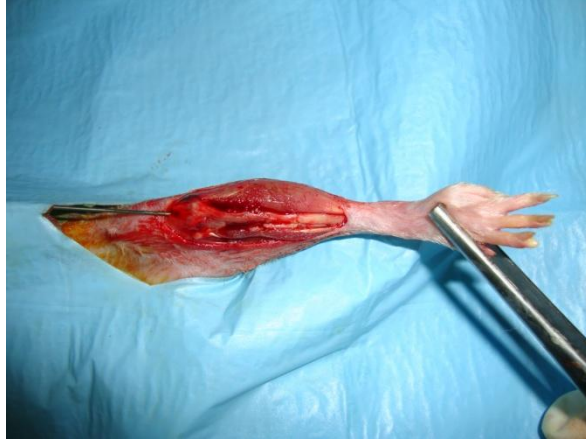
Kontrol grubunda kırık oluşturulmasının ardından, K-telinin stabilizasyon için yeterli olup olmadığı kontrol edildi. Cilt 4/0 ipek ile suture edilerek cerrahi işlem sonlandırıldı. Çalışma grubunda ise her kırık hattına 0,1 g. N-butil siyanoakrilat uygulandı.



Şekil 6: Sıçan sol alt ekstremitesi; cerrahi örtüm ve insizyon planlanması



Şekil 7: Sıçan tibiasının cerrahi müdahaleye hazırlanması



Şekil 8: Segmenter kırık oluşturulmuş ve K teli uygulanmış sıçan tibiası

3.4. DENEY PROTOKOLÜ ve DENEKLERİN GRUPLANDIRILMASI

Çalışmaya dahil edilen 16 adet sıçan, kontrol grubu (n=8) ve çalışma grubu (n=8) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Her iki grupta da tibia öncelikle 0,8 mm.lik K-teli ile intramedüller olarak tespit edildi. Kontrol grubunda yukarıda tariflendiği gibi segmenter kırık oluşturulmasının ardından ek bir işlem uygulanmadı. Çalışma grubunda ise segmenter kırık modeli oluşturulmasının ardından 0,1 gr.lık 2 damla N bütül siyanoakrilat kırık hattının anteromedial yüzüne uygulandı.

3.5. N-BÜTİL SİYANOAKRİLAT'IN KIRIK HATLARINA UYGULANMASI

Her bir denekte çok parçalı kırık hatlarının K-teli ile fiksasyonun yeterli olduğunun kontrol edilmesi sonrası N-bütül siyanoakrilat uygulanmadan önce uygun hemostaz yapıldı. N-bütül siyanoakrilat kırık hatlarına üretici firmanın akım kontrollü özel aparatı ile her bir damla yaklaşık 0,1 gr olacak şekilde uygulandı. Kırık hatları uygun anatomik pozisyonda tutularak 10 saniye beklenmesinin ardından cilt 4/0 ipek ile sütüre edilerek kapatıldı.

3.6. HAYVANLARIN BAKIMI

Sıçanlar sabit oda sıcaklığında (20 santigrat derece), 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ritmi uygulanan ortamda, su ve standart laboratuvar yemine istedikleri zaman ulaşabildikleri kafesler içinde tek tek yerleştirilerek barındırıldılar. Deney süresince sıçanlar musluk suyu ad libitum ve standart kemirgen yemi ile beslendi. Deney sonuna kadar hiçbir hayvan ölmedi.

3.7. DEĞERLENDİRMELER

3.7.1. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Tüm deneklere günlük yara yeri bakımı uygulandı ve tüm denekler yara yeri enfeksiyonu, yara ayrışması açısından günlük olarak değerlendirildiler.

Denklere cerrahi işlem uygulanmasının ardından 1. gün, 1. hafta, 3. hafta ve 6. haftada olmak üzere 4 defa konvansiyonel radyolojik tetkik uygulandı. Grafilere Akman ve arkılarının kullandığı radyolojik skorum sistemi ile sayısal olarak puanlandırıldı²⁶ (Tablo 3.1.).

Tablo 1: Radyografik skorum sistemi

Skor	Radyolojik Bulgular
0	İyileşme yok
1	Kallus formasyonu
2	Kemiksel kaynama başlangıcı
3	Kırık hattının kaybolmaya başlaması
4	Tam kemiksel kaynama

Kontrol ve çalışma grubundaki sıçanlar 6 hafta takip edildikten sonra yüksek doz ketamin anestezisi ile sakrifiye edildikten sonra sol tibialarındaki K-teli çıkarıldı. Kallus dokusuna zarar vermeden tüm tibia etraf yumuşak dokularından ayrılarak çıkarıldı. Tibialardaki kaynama dokusu çalışmaya katılan iki kişi tarafından, birbirinden bağımsız olarak makroskopik ve iki planda muayene ile subjektif olarak değerlendirildi. Kırık hattında iki planda (antero-posterior / lateral) hiç hareket olmaması tam füzyon (2 puan), bir planda hareket olması orta derecede füzyon (1 puan), her iki planda hareket olması kaynamama (0 puan) olarak yorumlandı²⁶ (Tablo 2).

Tablo 2: Klinik olarak kallus dokusu değerlendirilmesi

Skor	Kırık Bölgesinde Klinik Bulgular
0	Kaynamama (her iki planda hareket mevcut)
1	Orta derecede füzyon (tek planda hareket olması)
2	Tam füzyon (hiç hareket olmaması)

3.7.2. Histolojik Değerlendirme

6. haftada konvansiyonel radyolojik tetkik yapıldıktan sonra tibialar % 10'luk formol solüsyonunda fikse edildi, daha sonraki gün yumuşak dokular temizlenerek %10'luk nitrik asite alındı. İki gün bu ortamda bekletildi, arada asitten çıkartılarak kontrol edildi. Dekalsifikasyon işlemi tamamlandıktan sonra dokular akarsuda bir saat kadar yıkanıp asitten arındırıldı. Her doku lezyon alanını içine alacak şekilde uzunlamasına kesildi. Rutin doku takip işlemi yapıldı. Son aşamada parafine gömülen dokular 4-5 mikron kalınlıkta kesildi ve hematoksilen eosin ile boyandı. Işık mikroskobu altında incelendi. Kallus dokusu Huo ve arkadaşlarının önerdiği sistem ile skorlandı²⁷ (Tablo 3).

Tablo 3: Kallus dokusunu skorlama sistemi

Skor	Kırık iyileşmesinin histolojik bulguları
1	Fibröz doku
2	Ağırlıklı fibröz doku ve az miktarda kıkırdak doku
3	Eşit miktarda fibröz ve kıkırdak doku
4	Ağırlıklı kıkırdak doku ve az miktarda fibröz doku
5	Kıkırdak doku
6	Ağırlıklı kıkırdak doku ve az miktarda immatür kemik doku
7	Eşit miktarda kıkırdak ve immatür kemik doku
8	Ağırlıklı immatür kemik ve az miktarda kıkırdak doku
9	İmmatür kemik ile kırık iyileşmesi
10	Matür kemik ile kırık iyileşmesi

3.7.3. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (median ve kartiller arası değişim aralığı) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında Ki-kare ve Fisher gerçeklik testi, nitel verilerin tekrarlayan ölçümlerinde Mc Nemar's testi kullanılmıştır. Gözlemciler arası uyumluluğu belirlemede ağırlıklı Kappa (κ_w) testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

4. SONUÇLAR

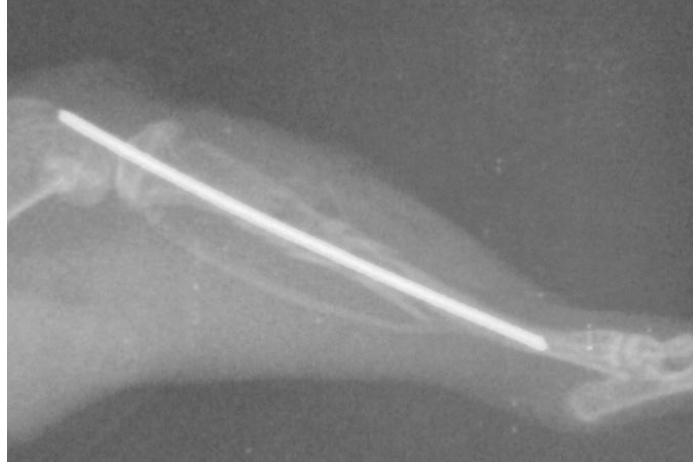
4.1. KLİNİK ve RADYOLOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kontrol ve siyanoakrilat çalışma grubundaki denekler yara yeri enfeksiyonu ve yara yeri ayrışması açısından cerrahi işlem sonrası günlük gözlemlendi. Kontrol grubunda 8 deneğin 1'inde yara yeri ayrışması ve yara yeri enfeksiyonu gözlemlendi. Siyanoakrilat çalışma grubunda 8 deneğin 2'sinde yara yeri ayrışması ve yara yeri enfeksiyonu gözlemlendi.

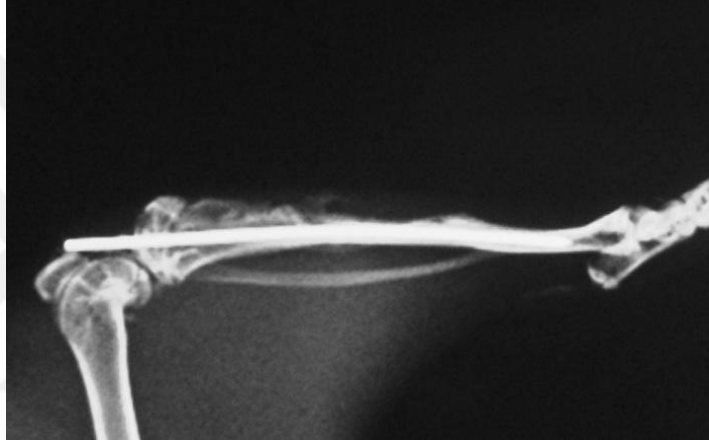
Cerrahi işlem sonrası 1. günde, 1.haftada, 3.haftada ve 6. haftada kontrol grubunda ve siyanoakrilat çalışma grubunda anteroposterior ve lateral yönde olmak üzere radyolojik inceleme yapıldı



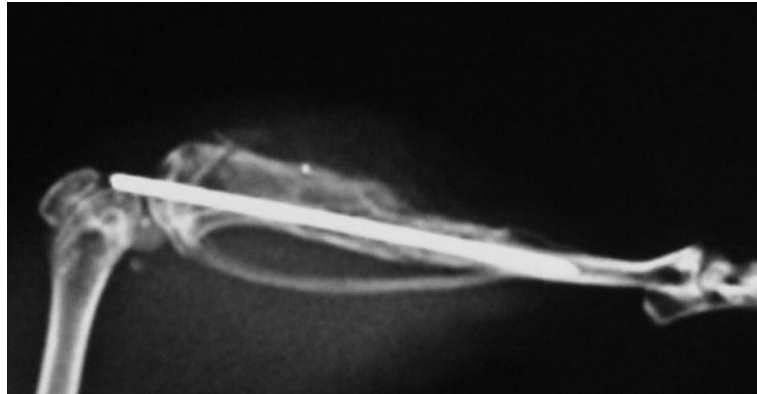
Şekil 9: Kontrol grubu 1. gün lateral grafisi



Şekil 10: Siyanoakrilat grubu 1. gün lateral grafisi



Şekil 11: Kontrol grubu 6. hafta lateral grafisi



Şekil 12: Siyanoakrilat grubu 6. hafta lateral grafisi

Radyolojik skorum sistemi ile 1. günde, 1.haftada, 3.haftada ve 6. haftada, üç bağımsız araştırmacının değerlendirmeleri sonrası elde edilen radyolojik skorum sonuçlarının ortalamaları tablo 4’de gösterilmektedir.

Tablo 4: Cerrahi işlem sonrası radyolojik skorum sonuçları

Denek No	Kontrol Grubu			Siyanoakrilat Grubu		
	1. BA	2. BA	3. BA	1. BA	2. BA	3. BA
1.gün	0	0	0	0	0	0
1.hafta	0	0	0	0	0	0
3.hafta	2	2	3	2	1	2
6. hafta	3	3	3	3	2	2

BA: Bağımsız araştırmacı. Skorum 4 üzerinden yapılmıştır.

6 haftalık takip sonrası radyolojik tetkiklerin tamamlanması sonrasında insizyon skar hattından girilerek tibiya ulaşıldı ve K-teli çekildi. Tibia kallus oluşumuna zarar verilmeden çevre dokulardan ayrılarak çıkarıldı. Tibialardaki kaynama dokusu çalışmaya katılan iki kişi tarafından, birbirinden bağımsız olarak makroskopik ve iki planda muayene ile subjektif olarak değerlendirildi ve yukarıda belirtilen şekilde puanlandırıldı. Elde edilen skorum sonuçları tablo 5’de gösterilmektedir.

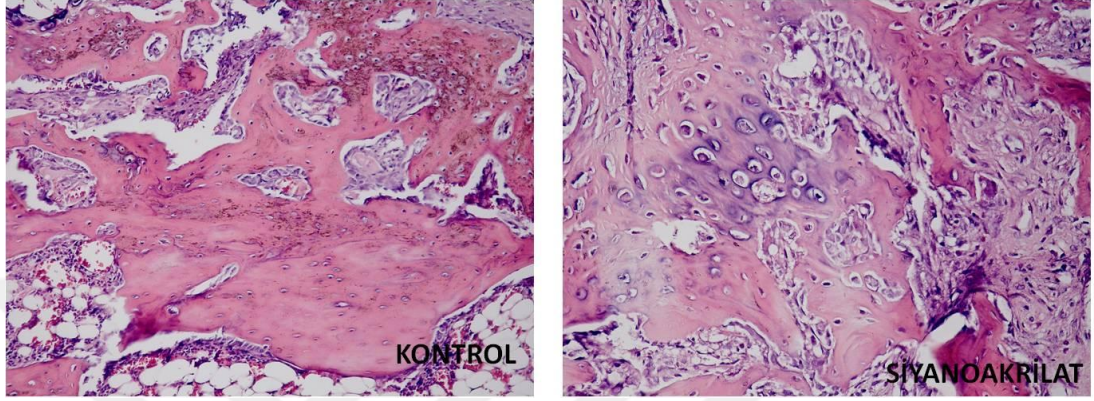
Tablo 5: Kırık kaynamasının; iki planlı, manuel muayene skorumlanması

Sıçan No	Kontrol Grubu		Siyanoakrilat Grubu	
	1. Araştırmacı	2. Araştırmacı	1. Araştırmacı	2. Araştırmacı
1.	0	0	1	1
2.	0	0	0	0
3.	2	2	1	2
4.	2	2	2	2
5.	1	1	2	2
6.	2	2	1	1
7.	0	0	1	2
8.	2	2	2	1

Skorum 2 üzerinden yapılmıştır.

4.2. HİSTOLOJİK VERİLERİN ANALİZİ

Histolojik inceleme hematoksilin-eozin boyaması ile ışık mikroskopunda yapılmıştır. Yapılan incelemede kontrol grubunda ve siyanoakrilat grubunda yabancı cisim reaksiyonu, histotoksisite, inflamasyon ve kortikal kemik nekrozu görülmedi (Şekil 13.).



Şekil 13: Kontrol grubunun patoloji skorlama ortalaması 9 iken siyanoakrilat grubunun 8 olarak saptandı.

İncelemede örneklerde kırık hatlarında fibröz doku varlığı, kırık doku varlığı ve immatür kemik varlığı değerlendirildi. Huo ve ark. larının²⁷ önerdiği skorlama sistemine göre veriler incelendi. Tablo 6’da elde edilen skorlama puanları gösterildi.

Tablo 6: Kontrol ve siyanoakrilat gruplarında kallus dokusunun Huo ve ark.larının önerdiği skorlama sistemine göre patolojik skorlanması

Sıçan No	Kontrol Grubu	Siyanoakrilat Grubu
1.	9	8
2.	8	8
3.	9	8
4.	8	8
5.	8	8
6.	9	8
7.	9	8
8.	9	8

4.3. İSTATİSTİKSEL VERİLERİN ANALİZİ

Cerrahi işlem sonrası 1. günde ve 1.haftada yapılan radyolojik incelemede hem kontrol grubunda hem de çalışma grubunda radyolojik olarak iyileşme gözlenmedi. 3. ve 6. haftalarda tüm bağımsız araştırmacılar radyolojik olarak iyileşme olduğunu belirttiler ve bunların kendi aralarında istatistiksel olarak uyumu değerlendirildiğinde her üç bağımsız araştırmacının uyumlu olduğu görüldü (tablo 7). 3. hafta da 1. bağımsız araştırmacı (BA) ve 2. bağımsız araştırmacı, 1. bağımsız araştırmacı ve 3. bağımsız araştırmacı, 2. bağımsız araştırmacı ve 3. bağımsız araştırmacı değerlendirmeleri istatistiksel olarak uyumlu bulunmuştur ($\kappa_w=0,698$ - $\kappa_w=0,784$ $p=0,0001$). 6. haftada 1. bağımsız araştırmacı ve 2. bağımsız araştırmacı, 1. bağımsız araştırmacı ve 3. bağımsız araştırmacı, 2. bağımsız araştırmacı ve 3. bağımsız araştırmacı değerlendirmeleri istatistiksel olarak uyumlu bulunmuştur ($\kappa_w=0,481$ - $\kappa_w=0,443$ $p=0,01$, $p=0,001$).

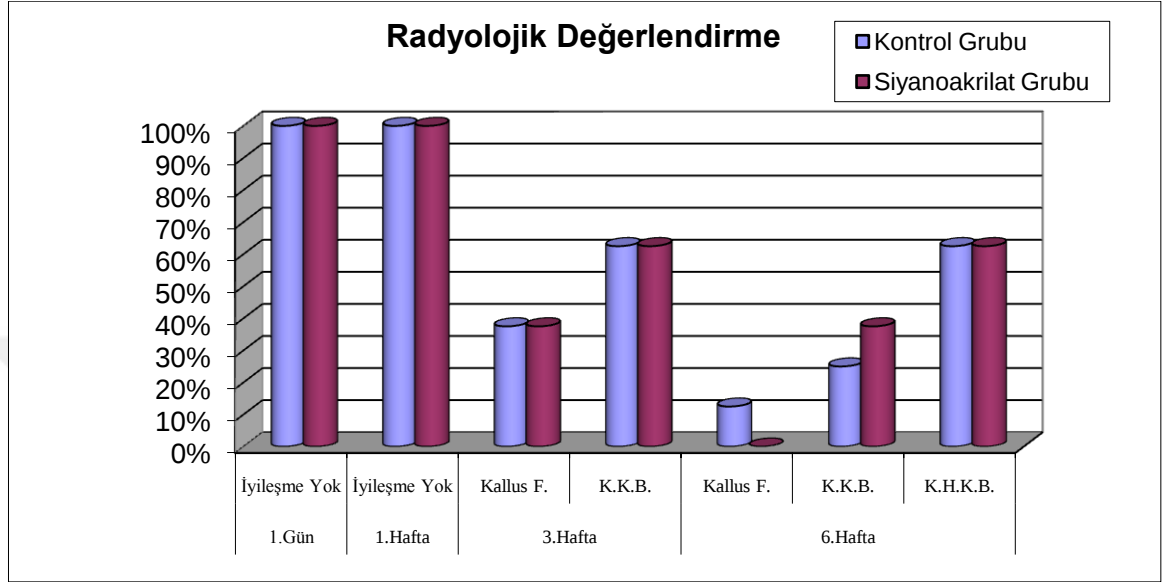
Tablo 7: Bağımsız araştırmacıların radyolojik bulguları yorumlamalarında birbirleri arasındaki istatistiksel uyumları

		1.BA/2.BA	1.BA/ 3.BA	2.BA// 3.BA
1.Gün	κ_w	-	-	-
	p	-	-	-
1.Hafta	κ_w	-	-	-
	p	-	-	-
3.Hafta	κ_w	0,717	0,784	0,698
	p	0,0001	0,0001	0,001
6 Hafta	κ_w	0,487	0,481	0,443
	p	0,002	0,001	0,01

BA: Bağımsız araştırmacı, κ_w : Ağırlıklı Kappa istatistiki değerlendirme

Radyolojik değerlendirmenin analizi tablo 4.5.'te gösterilmiştir. 1. günde ve 1. haftada kontrol ve siyanoakrilat gruplarında tüm deneklerde iyileşme gözlenmedi. 3. haftada kontrol grubunda 3 denekte kallus formasyonu saptanırken 5 denekte

kemiksel kaynama başlangıcı saptandı (tablo 8). Siyanoakrilat grubunda da 3 denekte kallus formasyonu saptanırken 5 denekte kemiksel kaynama başlangıcı saptandı. 3. haftada kontrol grubu ve siyanoakrilat grubunun radyolojik değerlendirme dağılımlarının aynı olduğu gözlemlendi ($p=1$).



Kallus F.: Kallus Formasyonu, K.K.B: Kemiksel kaynama başlangıcı,
K.H.K.B.: Kırık hattının kaybolmaya başlaması

Grafik 1: Kontrol ve Siyanoakrilat grubunun radyolojik değerlendirme verilerinin dağılımı

6. haftada kontrol grubunda 1 denekte kallus formasyonu, 2 denekte kemiksel kaynama başlangıcı ve 5 denekte kırık hattının kaybolmaya başlaması saptandı. Siyanoakrilat grubunda ise deneklerin hiçbirinde kallus formasyonu saptanmazken 3 denekte kemiksel kaynama başlangıcı ve 5 denekte kırık hattının kaybolmaya başlaması saptandı (Şekil 4.1). 6. haftada kontrol grubu ve siyanoakrilat grubunun radyolojik değerlendirme dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,549$).

Tablo 8: Radyolojik verilerin analizi

Radyolojik Değerlendirme		Kontrol Grubu		Siyanoakrilat Grubu		Sonuç
Süre	Skor	a d e t	%	a d e t	%	
1.Gün	İyileşme Yok (0)	8	100,00	8	100,00	
1.Hafta	İyileşme Yok (0)	8	100,00	8	100,00	
3.Hafta	Kallus Formasyonu (1)	3	37,50	3	37,50	$\chi^2:0$ p=1
	Kemiksel Kaynama Başlangıcı(2)	5	62,50	5	62,50	
6.Hafta	Kallus Formasyonu (1)	1	12,50	0	0,00	$\chi^2:1,20$ p=0,549
	Kemiksel Kaynama Başlangıcı (2)	2	25,00	3	37,50	
	Kırık Hattının Kaybolmaya Başlaması (3)	5	62,50	5	62,50	

Kontrol grubunun 1. gün ve 1. hafta, 3. hafta ve 6. hafta radyolojik değerlendirmelerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir. Kontrol grubunun 3. hafta ve 6. hafta radyolojik değerlendirmelerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,293).

Siyanoakrilat grubunun 1. gün ve 1. hafta, 3. hafta ve 6. hafta radyolojik değerlendirmelerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir. Siyanoakrilat grubunun 3. hafta ve 6. hafta radyolojik değerlendirmelerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir (p=0,018).

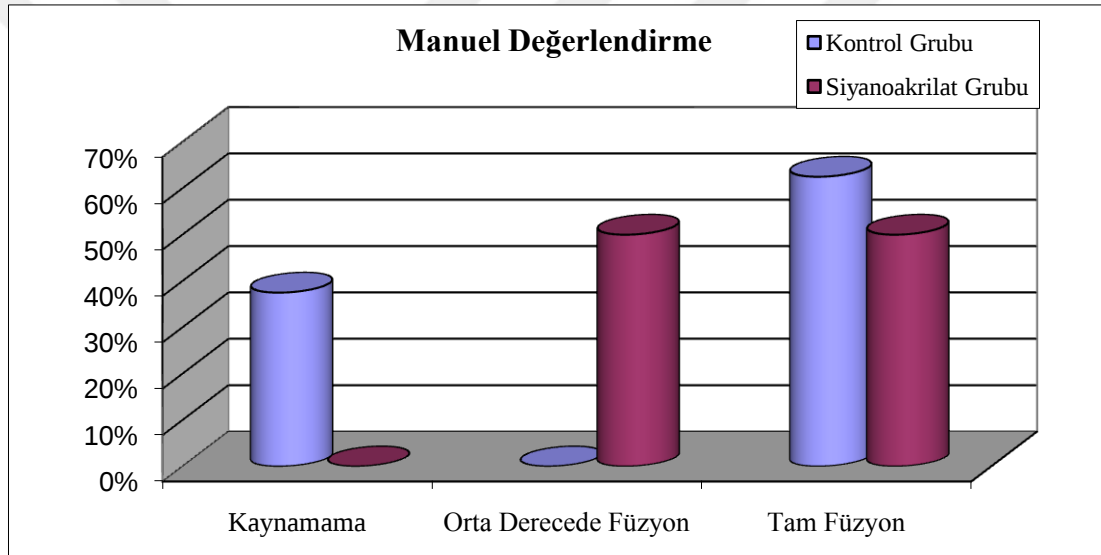
6. haftada her iki grupta patoloji alınmadan önce 2 bağımsız araştırmacı (BA) tarafından yapılan manuel değerlendirmede 1. BA ve 2. BA manuel değerlendirmeleri istatistiksel olarak uyumlu bulunmuştur ($\kappa_w=0,686$ p=0,0001). Manuel değerlendirmede kontrol grubunda deneklerin 3'ünde kaynamama, deneklerin 5'inde tam füzyon görülürken orta dereceli füzyon deneklerin hiçbirinde görülmedi. Siyanoakrilat grubunda 4 denekte orta dereceli füzyon ve yine 4 denekte tam füzyon görüldü. Kontrol grubu ve siyanoakrilat grubunun manuel değerlendirme dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,028). (tablo 9).

Tablo 9: Manuel değerlendirme sonuçları

Manuel Değerlendirme	Skor	Kontrol Grubu		Siyanoakrilat Grubu		$\chi^2:7,11$ $p=0,028$
		RS	%	RS	%	
	Kaynamama (0)	3	37,50	0	0,00	
	Orta Derecede Füzyon (1)	0	0,00	4	50,00	
	Tam Füzyon (2)	5	62,50	4	50,00	

RS: Rat sayısı

Kontrol grubunda kaynamama 3 (%37,5), siyanoakrilat grubundan yüksek bulunmuştur

**Grafik 2:** Gruplar arasında manuel değerlendirme sonuçları

Grupların patolojik skorları değerlendirildiğinde kontrol grubunun patolojik skorlama ortalamaları siyanoakrilat grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,046$). Kontrol grubunda immatür kemik ile iyileşme görülürken siyanoakrilat grubunda ise immatür kemik dokusu ile birlikte kıkırdak varlığı görülmüştür (Tablo 10.).

Tablo 10: Patolojik skorlama sonuçlarının istatistiksel analizi

	Kontrol Grubu	Siyanoakrilat Grubu	MWU	P
Patolojik Skorlama	9 (8-9)	8 (8-8)	16	0,046
MWU: Mann Whitney U testi.				

5. TARTIŞMA

Kemik; vücudun iskelet desteğini oluşturan, hayat boyunca sürekli kendini yenileyen, metabolik olarak aktif ve dinamik bir dokudur⁶. Uzun kemik kırıkları, şiddetli travmalar sonucu oluşabilir. Hastalarda ciddi morbidite ve bazen mortaliteye neden olabilen kırıkların tedavisi hastanın yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. Travmanın şekli ve şiddeti, çevre yumuşak dokularda oluşan hasarın derecesi, kapalı ya da açık tedavi edilmesi, kırığın tespit biçimi, sistemik sorunlar gibi birçok faktörün kırık iyileşme süreci üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir^{12,28}.

Kırıklar konservatif veya cerrahi tedavi yöntemleriyle, büyük oranda sorunsuz olarak iyileşirler. Kırıkların sadece %5-10'luk bir bölümü tedavi gerektirecek şekilde kaynamama veya geç kaynama gibi iyileşme sorunları gösterirler. Tekrarlayan tedavi gereksinimleri, işgücü kaybı, morbidite artışı ve tedavi maliyetlerinin artması nedeniyle kırık iyileşme sürecini hızlandırmak, kaynama oranlarını en üst düzeye çıkararak kişiyi en kısa sürede normal hayatına döndürmek için birçok yöntem denenmiş ve bir kısmı klinikte kullanım alanı bulmuştur^{13,29}.

Kırık iyileşmesi üzerine çeşitli yöntemlerin etkilerinin araştırıldığı hayvan çalışmalarında sıçanlar, fareler, tavşanlar, köpekler, koyunlar, babunlar ve domuzlar gibi çok geniş yelpazede hayvan çeşidinin kullanılabileceği literatürde belirtilmiştir. Klinik çalışmalara göre maliyet düşüklüğü, etik sorunlar, gruplar arası değişkenliğin daha az olması ve yüksek sayıda denek kullanılabilmesi gibi nedenlerden dolayı hayvan deney modelleri temel kemik biyolojisi ve kırık iyileşmesinin biyolojik temellerinde birçok problemin çözümüne yardımcı olmuştur³⁰. Bu çalışmada kolay

üretilebilen, diğer hayvan modellerine göre daha dayanıklı, izogenetik oldukları düşünülen sıçanlar deney hayvanı olarak kullanıldı.

Kırık iyileşmesi ile ilgili çalışmalarda, oluşturulan kırık modelinin de oldukça önemli olduğu belirtilmiştir. Kapalı basit kırık, açık osteotomi şeklinde oluşturulan kırık, kaynamama modeli ve segmenter kırık modelleri kullanılabilir. Kapalı kırık modeli literatürde birçok çalışmada kullanılmış olmasına rağmen açık osteotomi ile oluşturulan kırıkta kaynamanın geç olması ve kaynamamaya yatkınlık oluşturması nedeniyle kullanılacak tedavi yönteminin etkinliğini göstermede daha başarılı olabileceği belirtilmiştir^{30,31}. Literatürde kırıktan önce intramedüller çivi kullanımı ve sonra osteotomi yapılmasının sık kullanılan bir model olduğu görülmektedir³¹. Bu çalışmada kırık oluşturmada önce intramedüller tespit ve ardından cerrahi diseksiyon sonrası osteotomi ile kırık oluşturuldu. Hem temin etme ve uygulama kolaylığı açısından, hem de rijit olmayan tespit yapıp kallus dokusu ile sekonder kırık iyileşmesi sağlamak amacıyla bu yöntem tercih edildi.

Uzun kemik kırıklarının, tarihsel gelişim içinde temel tedavi yöntemi eksternal immobilizasyon olmuştur. 1900'lü yıllara kadar uzun kemik kırıkları alçı, traksiyon, breys ve diğer eksternal immobilizasyon yöntemleri ile tedavi edilmiştir ancak başarısı oldukça düşüktür. Tedavi sonucu geç kaynama, eklem sertliği, kısalık gibi komplikasyonlar sık görülmüştür. Hastaların da iş hayatına dönmeleri gecikmiştir. Özellikle femur ve tibia gibi yük taşıyan kemiklerde bu sorunlar daha ciddidir. Uzun süre yatağa bağımlılık, eklem sertlikleri, açısal ve rotasyonel deformitelerin oluşma riskinin yüksekliği cerrahi tedaviyi daha tercih edilir hale getirmektedir. Cerrahi tedavide ise, eksternal fiksator, plakla tedavi, klasik intramedüller çivileme ve kilitli intramedüller çivileme yapılmaktadır. Cerrahi tedavi yöntemlerinin her birinin diğerine göre birtakım üstünlükleri vardır.³²

Plak ile fiksasyon, daha çok metafiz bölgesi ve eklem içi kırıklarda tercih edilmektedir³³. Bu tip kırıklarda plakla internal tespit için kırık bölgesinin açılması ve periostun sıyrılması gerekir. Bu yaklaşım, periostal dolaşımın iyice bozulmasına neden olur^{28,33}. Clifford ve ark. açık tibia kırıklı hastalarda erken dönemde plakla internal tespit uygulamışlar ve 77 hastayı 30 haftada desteksiz yürütmeyi başarmışlardır. İyileşmenin ortalama 7,5 ayda sağlandığı bu çalışmada enfeksiyon oranı tip I açık kırıklarda %5.4, tip II açık kırıklarda ise %7.8 olarak bildirilmiş ve tüm hastalarda ekstremit fonksiyonları tam olarak düzelmiştir³⁴.

Son yıllarda açık kırıklarda intramedüller çiviler de kullanılmaktadır. Özellikle tip I ve tip II açık kırıklarda başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte, intramedüller çivi kullanımı aşırı kontamine yaralarda önerilmemektedir³⁵. Oymalı intramedüller çivilerin endosteal dolaşımı bozarak komplikasyonları artırabileceği bildirilmesine rağmen³⁵ yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada oymalı çivilerin açık kırıklarda komplikasyon oranını artırmadığı görülmüştür³⁶.

Segmenter kırıklar sıklıkla yüksek enerjili ciddi travmalar ile ilişkilidir³⁶. Segmenter kırıklarda proksimal ve distaldeki bağlantılarını kaybetmesi nedeni ile aradaki parçaların longitudinal kan dolaşımı bozulmaktadır ve eklenen ciddi yumuşak doku yaralanması da dolaşımı olumsuz etkilemekte ve yetersiz kırık iyileşmesi riskini arttırmaktadır³⁷. Biz bu çalışmada parçalı kırıkları bir arada tutmanın teknik güçlüğünü yenmek amacı ile kırık hattı parçalarının redüksiyon sonrası bir arada tutabilecek bir yapıştırıcı madde olan N-bütül siyanoakrilatı kullanarak, kırık iyileşmesi üzerine etkilerini değerlendirdik.

Siyanoakrilat 1949 yılında Airdiss tarafından sentezlenmiştir ve cerrahide yapıştırıcı olarak kullanımı 1959 yılından Coover tarafından keşfedilmiştir. Yara yeri ayrışması için uygulanması gereken güç açısından karşılaştırıldığında 5-7. günde dikiş materyalleri ile aynı güçte olduğu gösterilmiştir².

Siyanoakrilat formaldehitin alkil ile reaksiyona girmesi sonucu prepolimer olarak elde edilir ve ısı ile muamele edildiğinde depolimerize olarak sıvı formda monomer oluşturur. Bu monomer alkoksikarbonil (-COOR) ile modifiye edilerek farklı zincir uzunluklarında bileşikler elde edilir. N-bütül-siyanoakrilat doku yapıştırıcısı olarak Amerikan Gıda ve İlaç Enstitüsünün onayına sahiptir². Siyanoakrilat genel cerrahi, beyin cerrahisi, baş-boyun cerrahisi, oftalmoloji ve diş hekimliği alanlarında birçok araştırmacı tarafından yumuşak ve sert doku yapıştırıcısı olarak kullanılmıştır^{17,38}. Bu araştırmacıların sonuçları kullandıkları siyanoakrilat monomerlerin farklı olması nedeni ile farklılık gösterse de siyanoakrilatın kemik yapıştırıcısı olarak yararlı özellikleri olduğu gösterilmiştir^{17,38}.

Kemik fragmanlarının yapıştırıcı bir ajan tarafından uzun süreli bir arada tutulması bu ajanın kırık hatları arasında mekanik bariyer oluşturacağı için kırık iyileşmesini olumsuz etkileyebileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle kullanılan yapıştırıcı ajanın geçici özellikte olması ve kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkilememesi gerekmektedir^{17,38}. Köpeklerde yapılan bir çalışmada isobütül-2-siyanoakrilat, osteokondral parçaların fiksasyonunda kullanılmış ve siyanoakrilatın

kemik dokusuna toksik etki göstermediği ve kırık iyileşmesini olumsuz etkilemediği gösterilmiştir. Ayrıca siyanoakrilatın düşük viskozitesi olduğu bu nedenle tavşan modelinde osteotomi yüzleri arasında oluşan defektleri doldurmada düşük viskozitesi nedeni ile yeterli olmadığı gösterilmiştir³⁸. Çalışmamızda segmenter tibia kırığında fiksasyonu arttırmak amacı ile kullandığımız siyanoakrilat düşük viskozitesi ile kullanım sırasında uygulama kolaylığı sağlaması yanında takipler sonunda alınan biyopsilerde de kırık iyileşmesini olumsuz etkilemediği saptanmıştır.

Siyanoakrilat monomeri canlı dokulara uygulandığında ekzotermik reaksiyonla polimerizasyon sürecine girer ve kırılğan hale gelir. Bu durumda siyanoakrilat ve formaldehite çözünür. Siyanoakrilatın etil ve metil türevleri gibi düşük zincirli homologları dışında degradasyonu sırasında histotoksitesisi gösterilmemiştir. Daha yüksek zincirli homologlarının degradasyon hızının düşük zincirliye göre daha yavaş olmaları çevre dokuların bu degradasyon ürünlerini metabolize etmelerine izin verdiği için histotoksitelerini azaltmaktadır^{17,38,39}.

Siyanoakrilatın düşük zincirli homologlarının subkutanöz olarak uygulandığında inflamasyona, doku nekrozuna ve granülasyon oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. Bu durum muhtemelen degradasyon ürünlerine ve degradasyon hızına bağlıdır^{2,17,39}.

Toriumi ve ark.ları siyanoakrilatın toksisitesini araştırdıkları çalışmalarında bütıl-2 siyanoakrilatın minimal toksik etkiye sahip olduğunu ve etil siyanoakrilatın ciddi histotoksiteye neden olduğunu bildirmişler³⁹. Bizim çalışmamızda da N-bütıl siyanoakrilat ile kemik veya yumuşak doku nekrozu ve kortikal kemik rezorpsiyonu görülmedi.

Bütıl-2-siyanoakrilat maksillofasyal ve plastik cerrahide üst göz kapağı blefaroplastisi, yüz cildi kapatılması ve skalpte yara kapatımı ameliyatlarında yaygın olarak doku yapıştırıcısı olarak kullanılmıştır. Ayrıca radyologlar ve gastroenterologlar embolizan ajan olarak kullanılmaktadırlar^{40,41}.

Bütıl-2-siyanoakrilatın kemik fragmanlarının tespitinde kullanımı halen araştırılmaktadır. Gul ve ark.ları da dizde osteokondral fragmanların tespitinde bir vakada siyanoakrilatı kullanmışlar ve sorunsuz iyileşme elde etmişlerdir. Ayrıca Yılmaz ve Kuyurtar'ın çalışmasında da talar osteokondral fragmanların tespitinde siyanoakrilatın başarı ile kullanıldığı belirtilmiştir⁴.

Amarante ve ark.ları kırık kemik fragmanlarının iyileşmesini ve stabilitesini değerlendirdikleri hayvan çalışmalarında osteotomize kranial kemik fragmanlarının

rijiditesinin ve iyileşmesinin siyanoakrilat ile metalik plaklar kullanımı kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir⁴².

Siyanoakrilatın kullanım kolaylığı ve hızlı stabilizasyon sağlayıp sağlamadığı Gonzalez ve ark.larının çalışmasında değerlendirilmiş ve kranial kemik flebi modelinde uygulama kolaylığı, hızlı stabilizasyon ve iyi kozmetik sonuçlar sağladığı bildirilmiştir⁴⁰. Segmenter kırık modelimizde siyanoakrilat grubunda benzer kemik iyileşme skorları elde edilse de kırık hatlarının stabilizasyonu çevre dokulara zarar vermeden hızlı ve kolaylıkla sağlanmıştır.

Siyanoakrilat kullanımının getirdiği maliyet yükü tavşan kulak kıkırdığının fiksasyonunda 0 naylon dikişe göre değerlendirilmiş ve siyanoakrilat kullanımının güvenli, hızlı, kolay ve ucuz bir metod olduğu bildirilmiştir⁴³.

Bizim çalışmamızda segmenter kırık modelinde uygulanma olanağı araştırılmıştır. Siyanoakrilatın segmenter kırıklarda kullanımının güvenilir, hızlı ve kolay olduğu görülmüştür fakat maliyet analizi yapılmasına gerek görülmemiştir.

Literatürde siyanoakrilat kullanımı genellikle yük taşımayan kraniyofasyal iskelette tanımlanmıştır fakat yük taşıyan segmenter kırıklarda kullanımı ile ilgili deneysel çalışma bulunmamaktadır. Talar osteokondral fragmanların tespitinde başarı ile siyanoakrilat kullanması ve dizde osteokondral fragmanların tespitinde bir vakada siyanoakrilatın kullanılması çalışmaları olgu sunumlarıdır². Siyanoakrilatın klinik pratikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmadan önce gerekli deneysel çalışmaları tamamlanmalıdır. Histotoksisite ve biyouyumluluk deneyleri yeterlidir. Fakat uzun kemiklerin sorunlu kırıkları olarak tanımlanabilecek segmenter kırıklarda kullanımı ile ilgili çalışmamız tıbbi literatüre önemli katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Yüksek enerjili ciddi travmalar ile meydana gelen segmenter kırıklar fragmanların birbirinden uzaklaşması ve kan dolaşımının bozulması nedeni ile kırık iyileşmesi zor olan kırıklardır. Çalışmamızda segmenter kırıkların tedavisinde intramedüller çivilemeye ek olarak siyanoakrilat kullanımının kırık iyileşmesini etkileyip etkilemediğini ve olumlu katkılar sağlayıp sağlamadığını araştırdık. N-bütıl-2 siyanoakrilat kullanımı kırık iyileşmesini olumsuz etkilemedi ve kortikal kemik rezorpsiyonuna neden olmadı. Bu özelliklerinin yanında, kırık redüksiyonunun ve fiksasyonunun hızı, kolay ve uygun dizilimde yapılmasını sağladı. Biz de, belirli kırık türlerindeki zorlu redüksiyon sürecinde, redüksiyonun kolay sağlanabilmesi için siyanoakrilatın kullanabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Helfet DL, Haas NP, Schatzker J, et al. AO philosophy and principles of fracture management-its evolution and evaluation. J Bone Joint Surg [Am] 2003;85:1156-60.
2. Gul R, Khan F, Maher Y, O'Farrell D. Osteochondral fractures in the knee treated with butyl-2-cyanoacrylate glue. A case report. Acta Orthop Belg. 2006;72:641-3.
3. Reckers LJ, Fagundes DJ, Cohen M, Raymundo JL, Moreira MB, Paiva VC. Medial meniscus transplantation using cyanoacrylate in rabbits. Acta Cir Bras. 2006;21:92-6.
4. Yilmaz C, Kuyurtar F. Fixation of a talar osteochondral fracture with cyanoacrylate glue. Arthroscopy 2005;21:1009e1-e3.
5. Becker R, Pufe T, Kulow S, Giessmann N, Neumann W, Mentlein R, Petersen W. Expression of vascular endothelial growth factor during healing of the meniscus in a rabbit model. J Bone Joint Surg [Br]. 2004;86:1082-7.
6. Buckwalter JA. Kas-İskelet sistemi ve dokuları. Ed: Weinstein SL, Buckwalter JA., Turek Ortopedi İlkeler ve Temel Uygulamalar, Çev Edit Alpaslan AM., 6. Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2009;3-50.
7. Thibodeau GA, Patton KT. Anatomy and Physiology, "Skeletal Tissues". 5th edition, Mosby, Missouri, 2003:189-209.
8. Brinker MR, O'Connor DP. Basic sciences, Ed: Miller MD, Review of Orthopaedics, 4th ed., Saunders, Philadelphia, 2006;1-43.

9. Kanczler JM, Oreffo RO. Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone. *Eur Cell Mater.* 2008;15:100-14.
10. Wilkins K Travma. In: Lynn Staheli (Ed) *Pediyatrik Ortopedi*. Çev. Edit. Yalçın S, Avrupa Tıp Kitapçılık, İstanbul, 2005;203-60.
11. Prokuksi L. Kırık prensipleri. ed: Weinstein SL, Buckwalter JA., Turek Ortopedi İlkeler ve Temel Uygulamalar, Çev Edit Alpaslan AM., 6. Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2009;89-92.
12. Phillips AM. Overview of the fracture healing cascade. *Injury* 2005;36:5-7.
13. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;355:7-21.
14. Kilicoglu SS. Mikroskobi düzeyinde kırık iyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*.2002;55:143-50.
15. Ai-Aql ZS, Alagl AS, Graves DT, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Molecular mechanisms controlling bone formation during fracture healing and distraction osteogenesis. *J Dent Res.* 2008;87:107-18.
16. Cruess RL. Buckwalter JA, Einhorn TA, Marsh JL, Kemik ve eklem iyileşmesi. Ed: Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown CM. Rockwood ve Green Erişkin Kırıkları, Çev. Ed.: Şaylı U, 6. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2011;297-311.
17. Gosain AK. The current status of tissue glues: I. For bone fixation. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:2581-3.
18. Weber SC, and Chapman MW. Adhesives in Orthopaedic surgery. *Clin. Orthop.* 1984;191:249-60.

19. Kim YO. Use of cyanoacrylate in facial bone fractures. J. Craniofac. Surg. 1997;8:229-34.
20. Mehta MJ, Shah KH, and Bhatt RG. Osteosynthesis of mandibular fractures with N-butyl cyanoacrylate: A pilot study. J. Oral Maxillofac. Surg. 1987;45:393-6.
21. Fortunato G, Marini E, Valdinucci F, and Bonucci E. Long-term results of hydroxyapatite-fibrin glue implantation in plastic and reconstructive craniofacial surgery. J. Craniomaxillofac. Surg. 1997;25:124-35.
22. Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, and Arceo-Diaz LY. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. J. Oral Maxillofac. Surg. 1994;52:161-5.
23. Hiltunen A, Vuorio E, Aro HT. A standardized experimental fracture in the mouse tibia, Journal Of Orthopaedic Research, 1993;11:305-12.
24. Roach HI, Shearer JR, Archer C. The choice of an experimental model, J Bone Joint Surg [Br], 1989;71:549-53.
25. Bayramiçli M. Deneysel mikrocerrahi, Laboratuvar sıçanının anatomisi. 1.baskı, ARGOS, İstanbul, 2005:119-84.
26. Akman Ş, Göğüş A, Şener N, Bilgiç B, Aksoy B. Sıçan tibia kırıkları sonrası uygulanan diklofenak sodyumun kırık kaynaması üzerine etkileri. Haccettepe Ortopedi Dergisi 2001;11:55-60.
27. Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic and histomorphometric parameters in rats. J Orthop Res 1991;9:383-90.

28. McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. J Bone Joint Surg [Br] 1978;60:150-162.
29. Hannouche D, Petite H, Sedel L. Current trends in the enhancement of fracture healing. J Bone Joint Surg [Br] 2001;83:157-164.
30. Öztuna V. Ortopedi ve travmatolojide kullanılan deneysel hayvan modelleri. Totbid Dergisi 2007;6:47-55.
31. Nunamaker DM. Experimental models of fracture repair. Clin Orthop Relat Res. 1998;355:56-65.
32. Arpacioğlu MO, Akmaz I, Mahiroğulları M, Kiral A, Rodop O. [Treatment of femoral shaft fractures by interlocking intramedullary nailing in adults]. Acta Orthop Traumatol Turc. 2003;37:203-12.
33. Court-Brown CM, McQueen MM, Quaba AA, Christie J. Locked intramedullary nailing of open tibial fractures. J Bone Joint Surg [Br] 1991;73:959-64.
34. Clifford RP, Beauchamp CG, Kellam JF, Webb JK, Tile M. Plate fixation of open fractures of the tibia. J Bone Joint Surg [Br] 1988;70:644-8.
35. Whittle AP, Russell TA, Taylor JC, Lavelle DGV. Treatment of open fractures of the tibial shaft with the use of interlocking nailing without reaming. J Bone Joint Surg [Am] 1992;74:1162-71.
36. Finkemeier CG, Schmidt AH, Kyle RF, Templeman DC, Varecka TF. A prospective randomized study of intramedullary nails inserted with and without reaming for the treatment of open and closed fractures of the tibial shaft. J Orthop Trauma 2000;14:187-93.

37. Alho A, Ekeland A, Stromsoe K, Folleras G, Thoresen BO. Locked intramedullary nailing for displaced tibial shaft fractures. *J Bone Joint Surg [Br]* 1990;72:805-9.
38. Harper MC. Stabilization of osteochondral fragments using limited placement of cyanoacrylate in rabbits. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;231:272-6.
39. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy ME. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. A comparative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*1990;116:546–55.
40. Gonzalez E, Orta J, Quero C, Niemshik L, Galera R, Onay D, Rojas O. Ethyl-2- cyanoacrylate fixation of the cranial bone flap after craniotomy. *Surg Neurol* 2000;53:288–9.
41. Quinn JV, Osmond MH, Yurack JA, Moir PJ. N-2-butylcyanoacrylate: risk of bacterial contamination with an appraisal of its antimicrobial effects. *J Emerg Med* 1995;13:581-5.
42. Ahn DK, Sims CD, Randolph MA, O'Connor D, Butler PE, Amarante MT, Yaremchuk MJ. Craniofacial skeletal fixation using biodegradable plates and cyanoacrylate glue. *Plast Reconstr Surg.* 1997;99:1508-15.
43. Brown PN, McGuff HS, Noorily AD. Comparison of N octyl- cyanoacrylate vs suture in the stabilization of cartilage grafts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:873–877.