



Tekrarlayan sempatik blokların kemik büyümesi üzerine etkisi

The effect of repeated sympathetic blocks on bone growth

Cengiz Yılmaz,¹ Metin M. Eskandari,¹ Şebnem Atıcı,² Necat Yılmaz,³ Savaş Aktaş³

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, ²Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ³Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Çocuklardaki uzun kemik kırıklarından sonra aynı ekstremitede normal tarafa oranla uzama bilinen bir komplikasyondur. Bunun, kırık kaynaması sırasında artan kan akımının büyüme kırıkdağı üzerindeki etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, tekrarlayan sempatik bloklar ile alt ekstremitede dolaşımı artırmanın uzama sağlayıp sağlamayacağı araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Ortalama ağırlığı 50 gr olan, 21 günlük 20 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan, deney ve kontrol grubu olmak üzere 10'arlık iki gruba ayrıldı. Deney grubuna 24. gün ile 75. günler arasında her gün tek taraflı lomber sempatik blok yapıldı. Ekstremitte sıcaklığı her hafta ölçülerek alt ekstremitede dolaşım artışı doğrulandı. Kontrol grubuna herhangi bir işlem uygulanmadı. Deney sonunda tüm hayvanların yaşamı sonlandırıldı ve femur ve tibiaları çıkarılarak boyları ölçüldü ve fizis plağı, proliferatif alan ve endosteal kan damarları histolojik olarak incelendi.

Bulgular: İki grup arasında çalışma öncesi ve çalışma bitimindeki ağırlıklar açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Enjeksiyon sonrasında ilgili ekstremitede ortalama 0.4 °C (dağılım 0.3-0.6 °C) ısı artışı saptandı. Deney grubunun kendi içinde ve kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmalarda, her iki femur ve tibia uzunlukları açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). Histolojik ölçümlerde femur ve tibiaların fizis kalınlıkları, proliferasyon bölgesi kalınlıkları ve endosteal kan damarı sayımları benzerlik gösterdi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, alt ekstremitenin uzun kemik kırıkları sonrası göreceli uzamasının kan akımındaki artışa bağlı olduğu görüşünü doğrulamamıştır.

Anahtar sözcükler: Otonom sinir bloğu; hastalık modeli, hayvan; kırık; büyüme plağı; bacak uzunluğu eşitsizliği/etioloji; sıçan; bölgesel kan akımı; sempatektomi.

Objectives: Relative overgrowth of the extremity following fractures of the long bones is a well-known complication in children. It is thought to be induced by the stimulating effect of fracture hyperemia on the growth plate. This study sought to determine whether increased blood flow in the lower extremity by repeated sympathetic blocks would result in overgrowth.

Materials and methods: Twenty 21-day old Sprague-Dawley rats with a mean weight of 50 g were divided into two groups equal in size. The experimental group was applied unilateral lumbar sympathetic blocks once daily between the 24th and the 75th days. Increase in the blood flow was confirmed by weekly temperature measurements of the lower extremities. The control animals remained untreated. At the end of the experiment, all animals were sacrificed, and all tibias and femurs were excised to measure their lengths and to assess the growth plate, proliferative zone, and endosteal vasculature histologically.

Results: The two groups did not differ significantly with respect to pre- and post-treatment weights ($p>0.05$). A mean of 0.4 °C increase (range 0.3 to 0.6 °C) was documented in the affected extremities following injections. The lengths of the femurs and tibias did not differ significantly compared to the contralateral and control counterparts ($p>0.05$). Histologic measurements yielded similar results with respect to thickness of the growth plate and proliferative zone, and the number of endosteal vessels ($p>0.05$).

Conclusion: Our results do not corroborate the notion that relative extremity overgrowth following fractures of the long bones is induced by an increase in the blood flow.

Key words: Autonomic nerve block; disease models, animal; fractures; growth plate; leg length inequality/etiology; rats; regional blood flow; sympathectomy.

• Geliş tarihi: 05.01.2004 Kabul tarihi: 30.05.2005

• Correspondence: Dr. Cengiz Yılmaz, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Zeytinlibahçe Mah., 33079 Mersin. Tel: 0324 - 337 43 00 / 1161 Faks: 0324 - 337 43 05 e-posta: cyilmaz@doctor.com

• (Yılmaz C, Eskandari, Atıcı) Doç. Dr.; (Yılmaz N) Yrd. Doç. Dr.; (Aktaş) Asist. Dr.

Çocuklardaki femur ve tibia diyafiz kırıklarından sonra aynı ekstremitede normal tarafa oranla uzama bilinen bir komplikasyondur. Olguların %32-46'sında uzama görüldüğü bildirilmiştir.^[1,2] Bir meta-analiz çalışmasında, çocuklardaki tüm femur kırıklarının %25'inde 2 cm ve daha fazla uzama olduğu görülmüş^[3] ve uzama nedeni olarak, kırık kaynaması sırasında artan kan akımının büyüme kıkırdağı üzerindeki etkisi öngörülmüştür.^[1,2]

Lomber sempatik blok, alt ekstremitte dolaşımının artırılması için sık kullanılan bir yöntemdir. Sempatik sinir sisteminin devreden çıkmasıyla, aynı taraf alt ekstremitte arterleri üzerindeki vazokonstriktör tonus ortadan kalkmakta ve geçici bir dolaşım artışı sağlanabilmektedir.^[4]

Bu çalışmada tekrarlayan sempatik bloklar ile devam ettirilen alt ekstremitte dolaşım artışının, büyüme kıkırdağı üzerine etki yoluyla diğer ekstremitteye oranla uzama sağlayıp sağlamayacağı araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

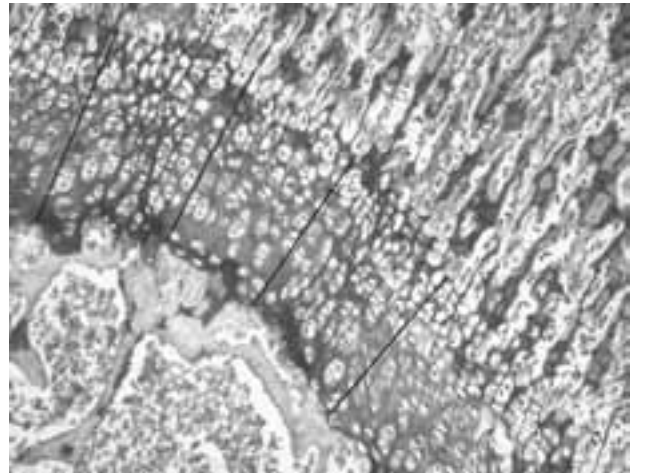
Deney, kurum etik kurul izni ile, ortalama ağırlığı 50 gr (dağılım 45-54 gr) olan, 21 günlük 20 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan üzerinde yürütüldü. Sıçanlar deney ve kontrol grubu olmak üzere 10'arlı iki gruba ayrıldı. İki grup ayrı birer kafeste, 12 saat ışık, 12 saat karanlık döngüsünde, 23 derece sıcaklıkta laboratuvar ortamında yaşatıldı. Hayvanların sürekli yiyecek ve suya ulaşımı sağlandı. Denekler 21. günde süttten kesilerek kafeslerine yerleştirildi. Üç gün ortama uyum sağlamaları için beklendi ve deney grubundaki tüm hayvanların sol tarafına 24. gün ile 75. gün arasında her gün sempatik blok yapıldı. Sempatik blok, sırtta L₂₋₃ hizasında, spinöz proçeslerin 1 cm lateralinde, iğne ucunu 45 derece kaudale ve 15-20 derece mediale doğrultularak yapıldı. Blok için toplam 1 ml hacim içinde 25 mg/kg bupivakain HCl enjekte edildi. Ağırlık ölçümü haftada bir kez tekrarlanarak dozaj ayarlandı. Haftada bir kez, enjeksiyon öncesi ve sonrasında, sempatik bloğun doğrulanması amacıyla iki ekstremitte arasındaki plantar sıcaklık farkı ölçüldü. Ölçümler plantar cilt üzerinden hassas termometre (Omega Microprocessor Thermometer HH21 ve Type J-K-T Thermocouple, Connecticut, ABD) ile gerçekleştirildi. Kontrol grubu ise enjeksiyonlar sırasında diğer hayvanlarla beraber laboratuvar ortamına çıkarıldı; ancak, herhangi bir işlem yapılmaksızın diğer grupla birlikte yaşam yerlerine taşındı. Yetmiş altıncı günde tüm deneklerde or-

talama ağırlık 185 gr (174-207 gr) idi. Aynı gün yüksek doz anestetik madde verilerek tüm hayvanların yaşamı sonlandırıldı ve her iki tibia ve femurları çıkarıldı. Femur boyu için, başın en üst noktası ile lateral kondilin en distal noktası arasındaki mesafe 0.5 mm aralıklı kompas yardımıyla ölçüldü. Tibialarda ölçüm eminensia ile medial malleol arasından yapıldı.

Distal femoral ve proksimal tibial fizis plakları histolojik olarak incelendi. Her fizis için 100 adet ölçüm alınarak ortalama hesaplandığından histolojik karşılaştırma sadece karşı ekstremitteyle yapıldı. Dokular %10'luk formalinde tespit edilerek rutin doku takibine alındı. Her kemik için 100 mikrometre aralıklarla alınan 10'ar koronal kesit toluidin mavisiyle boyandı. Her kesitte fizis plağı üzerinden oküler mikrometreyle eşit aralıklı 10 ölçüm yapıldı. Bu sayede tüm fizis plağında 10x10'luk bir alan tarandı ve ölçüm ortalamaları hesaplandı (Şekil 1). Fizis plağında, proliferasyon bölgesinin kalınlığı aynı yöntem kullanılarak ayrıca değerlendirildi. Histolojik inceleme sırasında fizis plağı komşuluğunda yer alan endosteal damarların sayısını belirleyebilmek için, fizis plağını takibeden 1.5 mm'lik bölgedeki endosteumda damarlar sayıldı.

BULGULAR

Deney grubu ile kontrol grubu arasında çalışma öncesi ve çalışma bitimindeki ağırlıklar açısından anlamlı fark görülmedi (Student t-testi, p=0.6). Tekrarlanan plantar sıcaklık farkı ölçümlerinde, enjeksiyon öncesi her iki ekstremitede ölçülen sıcaklıklar aynı iken, enjeksiyon sonrasında ilgili ekstremitede ortalama 0.4 °C (dağılım 0.3-0.6 °C)



Şekil 1. Bir tibia büyüme plağı. Siyah çizgiler ölçümlerin yapıldığı şeklini gösteriyor (H-E x 100).

TABLO I
Çalışma sonunda yapılan ölçümlerin ortalamaları

	Uzunluk (mm)	Dağılım	Fizis kalınlığı (mm)	Dağılım	Proliferatif bölge kalınlığı (mm)	Dağılım	Endosteal damar sayısı	Dağılım
Deney grubu								
Sol femur	30.6	30.0-31.5	0.32	0.27-0.37	0.18	0.15-0.21	6	5-7
Sağ femur	30.8	30.5-32.0	0.32	0.29-0.39	0.19	0.14-0.22	7	4-7
Sol tibia	34.4	33.5-35.0	0.32	0.24-0.41	0.20	0.16-0.25	5	4-6
Sağ tibia	34.1	33.0-34.5	0.35	0.25-0.47	0.20	0.18-0.26	6	5-8
Kontrol grubu								
Sol femur	30.1	29.5-31.5	–	–	–	–	–	–
Sağ femur	30.5	30.0-31.0	–	–	–	–	–	–
Sol tibia	34.5	33.5-35.5	–	–	–	–	–	–
Sağ tibia	34.4	33.5-35.0	–	–	–	–	–	–

ısı artışı saptandı. Deney sonrasında yapılan ölçümlerin ortalamaları Tablo I'de verildi. Sonuçlar ANOVA ve *post hoc* Tukey testleriyle karşılaştırıldı. Deney grubunun kendi içinde ve kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmalarda, her iki femur ve tibia uzunlukları açısından fark bulunmadı (femurlar için $p=0.85$, tibialar için $p=0.55$). Histolojik ölçümlerde femur ve tibiaların fizis kalınlıkları da anlamlı değişiklik göstermedi (femurlar için $p=0.89$, tibialar için $p=0.18$). Proliferasyon bölgesi kalınlık ölçümlerinde ve endosteal kan damarı sayımlarında da benzer sonuçlar elde edildi ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Femur cisim kırıklarından sonra aynı ekstremitede karşı tarafa oranla uzama bilinen bir komplikasyondur.^[5] Femur kırıklarından sonra, ilgili ekstremitede uzamaya hastaların %38'inde, femur ve tibia kırıkları birlikte değerlendirildiğinde ise hastaların %46'sında rastlanmaktadır.^[1,2] Uzama miktarı ortalama 0.5 cm ile 1.5 cm arasında değişmektedir.^[1,2] Femur cisim kırıklı olguların %3'ünde 2 cm'den fazla uzama görülmektedir.^[3] Lorenzi ve ark.^[6] bu komplikasyonun 5-9 yaş arası çocuklarda daha sık olduğunu ve özellikle femur ve tibia diyafiz orta 1/3 kırıklarında ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Di Leo ve ark.^[2] ise daha çok 3-8 yaşlar arasında ve tibia üst 1/3 kırıklarında rastlandığını bildirmişlerdir. Kırıkların cerrahi olarak tedavi edilmeleri uzama miktarını artırmaktadır.^[3]

Kırık sonrasında ortaya çıkan bu göreceli uzamanın, fizis plağı yakınındaki uzun süreli dolaşım artışı ve buna bağlı fiziel aktivitede artıştan kay-

naklandığı ileri sürülmüştür.^[7] Bu düşünceden yola çıkarak, alt ekstremitte dolaşımında uzun süreli artışla kemikte kontrollü uzama sağlayabileceğimizi düşündük. Lomber sempatik blokların alt ekstremitte dolaşımını artırdığı bilinmektedir.^[4] Önceki çalışmalarda sempatektomi sonrası dolaşımın arttığı; ancak, etkisinin sürekli azalarak altıncı haftada diğer ekstremitte ile aynı seviyeye geldiği gösterilmiştir.^[8] Sempatektomi sonrası femoral kan akımında %24-41, tibial kan akımında ise %37-59'luk bir artış sağlanabilmektedir.^[8] Cerrahi sempatektomi alt ekstremitte kan akımında belirgin, ancak geçici artış sağlamaktadır.^[8] Buna karşın, kırık iyileşmesi sırasındaki hiperemi uzun sürer.^[7] Çalışmamızda uzun süreli bir dolaşım artışı yaratılmak amacıyla tekrarlayan sempatik bloklar uyguladık. Enjeksiyonlar sonrasında ekstremitede sıcaklık artışını ölçerek ve karşı taraf ile kıyaslayarak sempatik blokların dolaşımında artışa neden olduğunu doğruladık. Sıçanlar 21. günde süttten kesilebilmekte ve 50-72. günler arasında puberteye girerek yetişkin duruma ulaşmaktadır. Bu nedenle, bu dönem içinde her gün bloğu tekrarladık. Ancak, sıçanların tüm büyüme dönemi boyunca tek taraflı alt ekstremitte dolaşımını artırdığımız halde, ne kemik uzunluğunda ne de histolojik olarak büyüme plağı veya endosteal kan damarlarında bir fark gelişmedi. Tekrarlayan bloklar ile sempatik sinir sisteminin kemik remodelasyonu üzerindeki olası etkisinin değiştiği düşünülebilir. Sempatektomi mandibula ve maksillada osteoklast artışı ve uyarılmasına, dolayısıyla kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır.^[9] Ancak, sempatektomi sonra-

sında benzer etkiye tibia ve radiusta rastlanmamıştır. Bu, sempatik sistemin intramembranöz kemik remodelasyonunu etkilediği; ancak, endokondral remodelasyonla ilişkisi olmadığı şeklinde yorumlanmaktadır.^[6,9,10]

Sonuç olarak, alt ekstremitenin uzun kemik kırıkları sonrası göreceli fazla uzaması kan akımındaki artışla ilişkilendirilmesine karşın, çalışmamızın sonuçları bu etkinin sadece kan akımındaki artışa bağlı olmadığını düşündürmektedir. Kırık kaynaması sırasında büyüme plağının aktivitesini artıran ek mekanizmaların saptanması için ileri araştırmaların gerektiği inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Eren OT, Kucukkaya M, Tezer M, Yılmaz C, Kuzgun U. Open reduction and plate fixation of femoral shaft fractures in children aged 4 to 10. *J Pediatr Orthop* 2003; 23:190-3.
2. Di Leo P, Lispi A, Marciano R. Growth disturbances following fractures of the femur and tibia in children. *Ital J Orthop Traumatol* 1985;11:127-31.
3. Wright JG. The treatment of femoral shaft fractures in children: a systematic overview and critical appraisal of the literature. *Can J Surg* 2000;43:180-9.
4. Onda A, Yabuki S, Iwabuchi M, Anzai H, Olmarker K, Kikuchi S. Lumbar sympathectomy increases blood flow in a dog model of chronic cauda equina compression. *J Spinal Disord Tech* 2004;17:522-5.
5. Di Gennaro GL, Valdiserri L. Femoral shaft fractures during childhood. *Chir Organi Mov* 1999;84:299-307.
6. Lorenzi GL, Rossi P, Quaglia F, Parenti G, De Guidi G, Pelilli E. Growth disturbances following fractures of the femur and tibia in children. *Ital J Orthop Traumatol* 1985;11:133-7.
7. Kocher W, Kiefler I. Sympathectomy and bone circulation (animal experiments). *Zentralbl Chir* 1981;106: 862-72. [Abstract]
8. Davis RF, Jones LC, Hungerford DS. The effect of sympathectomy on blood flow in bone. Regional distribution and effect over time. *J Bone Joint Surg [Am]* 1987; 69:1384-90.
9. Haug SR, Heyeraas KJ. Effects of sympathectomy on experimentally induced pulpal inflammation and periapical lesions in rats. *Neuroscience* 2003;120:827-36.
10. Ligier JN, Metaizeau JP, Prevot J, Lascombes P. Elastic stable intramedullary nailing of femoral shaft fractures in children. *J Bone Joint Surg [Br]* 1988;70:74-7.