

## Bölüm 2

# KIRIK İYİLEŞME FİZYOLOJİSİ VE SÜRECE ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Levent ADIYEKE<sup>1</sup>

Kırık iyileşmesi yaralanan kemiğin yeni kemikle yer değiştirmesi böylece biyolojik ve mekanik özellikleri önceden zarar görmüş olan dokunun yenilendiği fizyolojik bir işlemdir. Kırık iyileşme süreci, kemik gelişimini özetler bir doku yenilenme biçimidir. Kemik iyileşmesi oldukça sağlam bir onarım sürecini kapsamaktadır. Yaralanma ile birlikte enflamatuar süreç kırık kemiğin yeni kemik matriksi ile yer değiştirilmesi için hücrelerin yaralanma bölgesine çekildiği bir fizyolojik işlemi tetikler. Mezenkimal hücre kökenli progenitör hücrelerin istenen hücre tipine enflamatuar mediatörler aracılığıyla farklılaşması, oksijen gerilimi, besin maddeleri, enerji ve mineraller sağlamak için yeterli bir kan desteğinin kırık bölgesinde hematoma oluşturması iyileşme sürecini başlatır. Bu süreç kemiğin kırılmış uçları arasında mutlak stabilitenin restorasyonu, minimal kallus oluşumu ile intramembranöz ossifikasyon veya primer kemik iyileşmesi yoluyla devam eder. Kemiğin normal şeklini ve gücünü yeniden kazanmasını hipertrofi ve yeniden şekillenme süreci takip eder. Son yıllarda yapılan araştırmalar, onarım sürecini etkileyen çeşitli faktörler ile iyileşme sonucunu ilişkilendirmiştir. Bu çalışma kırık iyileşmesini arttırmak için yeni kavram ve stratejileri daha iyi anlama ve kırık onarımı biyolojisi hakkındaki güncel bilgilerin temel bir özetini sunar.

### Kemik Yapısı

Kemik dokusu primer kemik dokusu ve sekonder kemik dokusu olarak ikiye ayrılır. Primer kemik dokusu intrauterin hayatta şekillenen kemik dokusudur. Kollagen iplikler dağınık yapıda ağlar oluşturur. Temel madde henüz kalsifiye olmamış ve hücreden yana zengindir. Osteositler kemik dokusunda gelişigüzel yerleşmiştir. (11, 12, 38)

Sekonder kemik dokusu lameller bir yapı olup kollagen lifler kemik lamelleri içinde özel biçimde yerleşmiştir. Bir lamelde birbirine paralel seyreden kollagen iplikler komşu lameller ile çapraz ve spiraller yaparak dizilirler. Erişkinlerde sadece sekonder kemik dokusu bulunur. Sekonder kemik dokusu Süngerimsi (spongiyöz) kemik ve Kompakt kemik dokusu olarak farklılaşır. (3, 9, 12)

<sup>1</sup> M.D, Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, leventadiyeke@gmail.com

## **KAYNAKLAR**

1. Aydođan, N. H., Özel, I., Iltar, S., Kara, T., Özmeriç, A., & Alemdarođlu, K. B. (2016). The effect of vitamin D and bisphosphonate on fracture healing: An experimental study. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 7(2), 90-94. doi:10.1016/j.jcot.2016.01.003
2. Best, T. (2006). Basic Biology of Bone Healing. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 38(Supplement), 68. doi:10.1249/00005768-200605001-00662
3. Bigham-Sadegh, A., & Oryan, A. (2014). Basic concepts regarding fracture healing and the current options and future directions in managing bone fractures. *International Wound Journal*, 12(3), 238-247. doi:10.1111/iwj.12231
4. Bolander, M. E. (1992). Regulation of Fracture Repair by Growth Factors. *Experimental Biology and Medicine*, 200(2), 165-170. doi:10.3181/00379727-200-43410a
5. Brighton, C. T., & Krebs, A. G. (1972). Oxygen Tension of Healing Fractures in the Rabbit. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 54(2), 323-332. doi:10.2106/00004623-197254020-00010
6. Brighton, C. T., Shaman, P., Bruce, R., Esterhai, J. L., Pollack, S. R., & Friedenberg, Z. B. (1995). Tibial Nonunion Treated With Direct Current, Capacitive Coupling, or Bone Graft. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, &NA;(321). doi:10.1097/00003086-199512000-00034
7. Calori, G., Albisetti, W., Agus, A., Iori, S., & Tagliabue, L. (2007). Risk factors contributing to fracture non-unions. *Injury*, 38. doi:10.1016/s0020-1383(07)80004-0
8. Cheng, H., Jiang, W., Phillips, F., Haydon, R., Peng, Y., Zhou, L., He, T. (2004). Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 22(1), 79-80. doi:10.1016/j.urolonc.2003.12.008
9. Claes, L., Recknagel, S., & Ignatius, A. (2012). Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nature Reviews Rheumatology*, 8(3), 133-143. doi:10.1038/nrrheum.2012.1
10. Damien, C. J., & Parsons, J. R. (1991). Bone graft and bone graft substitutes: A review of current technology and applications. *Journal of Applied Biomaterials*, 2(3), 187-208. doi:10.1002/jab.770020307
11. Edwards, R. B., Lopez, M. J., & Markel, M. D. (n.d.). Histologic Analysis of Bone Healing. *Handbook of Histology Methods for Bone and Cartilage*, 375-390. doi:10.1385/1-59259-417-4:375
12. Einhorn, T. A. (2005). The Science of Fracture Healing. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 19(Supplement). doi:10.1097/00005131-200511101-00002
13. Eyres, K., Bell, M., & Kanis, J. (1993). New bone formation during leg lengthening. Evaluated by dual energy X-ray absorptiometry. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 75-B(1), 96-106. doi:10.1302/0301-620x.75b1.8421047
14. Gandhi, A., Beam, H. A., Oconnor, J. P., Parsons, J. R., & Lin, S. S. (2005). The effects of local insulin delivery on diabetic fracture healing. *Bone*, 37(4), 482-490. doi:10.1016/j.bone.2005.04.039
15. Gardner, T. N., & Mishra, S. (2003). The biomechanical environment of a bone fracture and its influence upon the morphology of healing. *Medical Engineering & Physics*, 25(6), 455-464. doi:10.1016/s1350-4533(03)00036-5
16. Garrison, K. R., Shemilt, I., Donell, S., Ryder, J. J., Mugford, M., Harvey, I., & Song, F. (2008). Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults. *Cochra-*

- ne Database of Systematic Reviews. doi:10.1002/14651858.cd006950
17. Gennari, C. (2001). Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutrition*, 4(2b). doi:10.1079/phn2001140
  18. Gerstenfeld, L. C. (2006). Assessment of the Genetic Variation in Bone Fracture Healing. doi:10.21236/ada471893
  19. Ghiasi, M. S., Chen, J., Vaziri, A., Rodriguez, E. K., & Nazarian, A. (2017). Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods. *Bone Reports*, 6, 87-100. doi:10.1016/j.bonr.2017.03.002
  20. Giannoudis, P. V., Einhorn, T. A., & Marsh, D. (2007). Fracture healing: The diamond concept. *Injury*, 38. doi:10.1016/s0020-1383(08)70003-2
  21. Goldstein, C., Sprague, S., & Petrisor, B. A. (2010). Electrical Stimulation for Fracture Healing: Current Evidence. *Journal of Orthopaedic Trauma*, 24. doi:10.1097/bot.0b013e3181cdde1b
  22. Graham, S., Leonidou, A., Lester, M., Heliotis, M., Mantalaris, A., & Tsiridis, E. (2009). Investigating the role of PDGF as a potential drug therapy in bone formation and fracture healing. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 18(11), 1633-1654. doi:10.1517/13543780903241607
  23. Jacob, C. G., & Rodeo, S. A. (2019). Orthobiologics for Bone Healing. *Clinics in sports medicine*, 38(1), 79-95.
  24. Jagodzinski, M., & Krettek, C. (2007). Effect of mechanical stability on fracture healing—an update. *Injury*, 38(1). doi:10.1016/j.injury.2007.02.005
  25. Janicki, P., & Schmidmaier, G. (2011). What should be the characteristics of the ideal bone graft substitute? Combining scaffolds with growth factors and/or stem cells. *Injury*, 42. doi:10.1016/j.injury.2011.06.014
  26. Komori, T., Yagi, H., Nomura, S., Yamaguchi, A., Sasaki, K., Deguchi, K., . . . Kishimoto, T. (1997). Targeted Disruption of *Cbfa1* Results in a Complete Lack of Bone Formation owing to Maturational Arrest of Osteoblasts. *Cell*, 89(5), 755-764. doi:10.1016/s0092-8674(00)80258-5
  27. Kostenuik, P., & Mirza, F. M. (2016). Fracture healing physiology and the quest for therapies for delayed healing and nonunion. *Journal of Orthopaedic Research*, 35(2), 213-223. doi:10.1002/jor.23460
  28. Le, A. X., Miclau, T., Hu, D., & Helms, J. A. (2001). Molecular aspects of healing in stabilized and non-stabilized fractures. *Journal of Orthopaedic Research*, 19(1), 78-84. doi:10.1016/s0736-0266(00)00006-1
  29. Lebow, R., Yao, T., Stevenson, C. B., & Cheng, J. S. (2011). Bone Graft Options, Bone Graft Substitutes, and Bone Harvest Techniques. *Youmans Neurological Surgery*, 2992-2998. doi:10.1016/b978-1-4160-5316-3.00295-1
  30. Lips, P., Bouillon, R., Schoor, N. M., Vanderschueren, D., Verschueren, S., Kucuk, N., Boonen, S. (2010). REVIEW ARTICLE: Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clinical Endocrinology*, 73(3), 277-285. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03701.x
  31. Mehta, S., Long, K., Smith, E., Coyle, K., & Dekoven, M. (2014). Non-Invasive Exogen Ultrasonic Treatment Of Non-Healing Fractures Leads To Decreased Costs Compared To Surgery. *Value in Health*, 17(3). doi:10.1016/j.jval.2014.03.266
  32. Mittermayr, R., Antonic, V., Hartinger, J., Kaufmann, H., Redl, H., Téot, L., Schaden, W. (2012). Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing: Technology, mechanisms, and clinical efficacy. *Wound Repair and Regeneration*. doi:10.1111/j.1524-475x.2012.00796.x

33. Oryan, A., Parizi, A. M., Shafiei-Sarvestani, Z., & Bigham, A. S. (2011). Effects of combined hydroxyapatite and human platelet rich plasma on bone healing in rabbit model: Radiological, macroscopical, histopathological and biomechanical evaluation. *Cell and Tissue Banking*, 13(4), 639-651. doi:10.1007/s10561-011-9285-x
34. Ouyang, H., Zou, X., Heng, B. C., & Shen, W. (2013). Mesenchymal Stem Cells for Bone Repair. *Essentials of Mesenchymal Stem Cell Biology and Its Clinical Translation*, 199-205. doi:10.1007/978-94-007-6716-4\_13
35. Pedrotti, L., Bertani, B., & Mora, R. (n.d.). Assessment of Fracture Healing. *Nonunion of the Long Bones*, 15-23. doi:10.1007/88-470-0409-8\_2
36. Peiffer, V., Gerisch, A., Vandepitte, D., Oosterwyck, H. V., & Geris, L. (2010). A hybrid bioregulatory model of angiogenesis during bone fracture healing. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 10(3), 383-395. doi:10.1007/s10237-010-0241-7
37. Peng, H., Wright, V., Usas, A., Gearhart, B., Shen, H., Cummins, J., & Huard, J. (2002). Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4. *Journal of Clinical Investigation*, 110(6), 751-759. doi:10.1172/jci15153
- 38-Phillips, A. (2005). Overview of the fracture healing cascade. *Injury*, 36(3). doi:10.1016/j.injury.2005.07.027
- 39-Sarmiento, A. (2012). Chapter-092 Smoking and Fracture Healing. *Orthopedics: Seeking a Balance*, 233-233. doi:10.5005/jp/books/11546\_92
- 40-Schmidmaier, G., Wildemann, B., Heeger, J., Gäbelein, T., Flyvbjerg, A., Bail, H., & Raschke, M. (2002). Improvement of fracture healing by systemic administration of growth hormone and local application of insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor- $\beta$ 1. *Bone*, 31(1), 165-172. doi:10.1016/s8756-3282(02)00798-6