

## 1.7. GERİATRİK HASTALARDA KIRIK İYİLEŞME BİYOLOJİSİ

### HEDEFLenen NOKTALAR

- ✓ Kırık iyileşmesi ortopedik cerrahların iyi bilmesi gereken kompleks bir süreçtir. Tedavi edilecek kemiğin biyolojik tepkilerinin bilinmesi ve buna en uygun yaklaşımın seçilmesi tedaviyi başarıya götüren ilk adımdır. Yaşlı hastalarda kırık iyileşmesinin zayıf olması bu durumu önemini daha da artırmaktadır. Bu bölümde, asıl öğrenim amacı olarak yaşlanmanın kırık iyileşmesine etkileri değerlendirilmiştir. Ancak, oldukça karmaşık olaylar zincirinden oluşması nedeniyle, konunun daha iyi özümsemesi için öncelikle normal kırık iyileşmesi üzerinde durulmuştur.

### Kırık İyileşmesi

Kırık iyileşmesi primer ve sekonder olmak üzere iki farklı şekilde olur<sup>(1)</sup>. Primer iyileşme ayrışmamış ya da tam anatomik redüksiyon uygulanmış kırıklarda görülür. Direk kortikal temasla kemik köprü oluştuğundan belirgin bir kallus dokusu içermez. Bu tip iyileşme nadirdir. Sekonder kırık iyileşmesi ise yaygın görülenidir ve bir anlamda normal kırık iyileşmesidir. Belirgin kallus oluşumu ile gerçekleşir. Üç safhadan oluşur. Bunlar; **inflamatuar** dönem, **tamir** dönemi ve **remodelizasyon** dönemidir<sup>(2)</sup>. Ancak, bu dönemleri birbirinden ayıran keskin sınırlar yoktur.

### İnflamatuar Dönem

Kırık hematomunun oluşumu ile başlayan bu dönem, genellikle kırık sonrası ilk 4 günü kapsar. İnflamatuar dönemin ana aktörü kırık hematomudur<sup>(3)</sup>. Kırık hematomu kırık uçlarını çevreler ve bir arada tutar. Ama, asıl önemi kırık iyileşmesine sağladığı katkıdır. Fibrin içeriği sayesinde onarım hücrelerine iskelet görevi görür. Ayrıca, kırık hematoma ait inflamatuar süreçte **büyüme faktörleri** ve **medyatörler** [Epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombositlerden üretilmiş büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ), kemikten türetilmiş büyüme faktörü (BDGF), İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), TGF- $\beta$ , kemik morfojenik proteini (BMP), prostoglandinler (PGE1, PGE2, PGI2, PGF2- $\alpha$ ), interlökinler (IL-1, IL-6)] yer alır. Kırık iyileşmesinin kontrolü bu ajanlar tarafından sağlanır<sup>(4)</sup>. Hematomun içinde yer alan bu maddeler, onarım hücrelerinin bölgeye göç etmesini sağlamakla bir-

likte osteoblastik aktivitede de baş rol oynarlar. Açık kırık sonrası ya da cerrahiye bağlı hematoma kaybedilmesi, bu medyatörleri azalttığı için kırık iyileşmesi açısından dezavantajdır.

Kırıktan sonra bölgeye gelen mast hücrelerinden salgılanan histamin vazodilatasyon yapar. Bu da 24 saat içinde eksuda ve ödem oluşumu ile sonuçlanır. Eksudanın içinde savunma hücreleri de yer alır. Ayrıca, dolaşımın bozulmasına bağlı olarak, kırık uçlarında 1-5 mm'lik nekroz meydana gelir. Nekrotik dokular da eksudasyon ve ödem oluşumuna katkıda bulunur. Sonrasında, büyüme faktörleri ve interlökinlerin tetiklemesiyle mezenkimal öncü hücreler harekete geçer ve onarım süreci başlar.

### Onarım Dönemi

Kırık iyileşmesinin en önemli safhasıdır. Hematomun organize olması ile başlar. Daha sonra, bölgeye göç eden mezenkimal öncü hücrelerin **kondrogenez** ve **osteogenez** oluşturması ile devam eder<sup>(5)</sup>. Bu dönemde, beslenme bozukluğuna bağlı ortaya çıkan nekrotik kemik uçları rezorbe olur ve bu alanlar yeni oluşan hücreler tarafından doldurulur. Bu sırada, kırık sahasına gelen fibroblastların ve diğer mezenkimal hücrelerin de içinde bulunduğu granülasyon dokusu oluşur. İlk olay yerine gelen ve granülasyon dokusunda yerini alan hücreler fibroblastlardır. Daha sonra mezenkimal öncü hücrelerin farklılaşması ile kondroblastlar ve osteoblastlar oluşur. Kırık sonrası ilk 1 haftayı kapsayan bu dönem fibröz kallus dönemi olarak isimlendirilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Abd Jalil MA, Shuid AN, Muhammad N. Role of medicinal plants and natural products on osteoporotic fracture healing. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:1-7.
- 2- Hoff P, Maschmeyer P, Gaber T, Schütze T, Raue T, Schmidt-Bleek K, Dziurla R, Schellmann S, Lohanatha FL, Röhner E, Ode A, Burmester GR, Duda GN, Perka C, Buttgerit F. Human immune cells' behavior and survival under bioenergetically restricted conditions in an in vitro fracture hematoma model. *Cell Mol Immunol.* 2013 Mar;10(2):151-8.
- 3- Koga T, Niikura T, Lee SY, Dogaki Y, Okumachi E, Nishida K, Kuroda R, Kurosaka M. In vitro hypertrophy and calcification of human fracture haematoma-derived cells in chondrogenic differentiation. *Int Orthop.* 2013;37(5):961-7.
- 4- Rundle CH, Mohan S, Edderkaoui B. Duffy antigen receptor for chemokines regulates post-fracture inflammation. *PLoS One.* 2013;17(8):1-8.
- 5- Yellowley C. CXCL12/CXCR4 signaling and other recruitment and homing pathways in fracture repair. *Bonekey Rep.* 2013;13(2):1-9.
- 6- Kılıçoğlu SS. Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2002; 55(2): 143-150.
- 7- Quental C, Folgado J, Fernandes PR, Monteiro J. Subject-specific bone remodelling of the scapula. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2014;17(10):1129-43.
- 8- Beckmann R, Tohidnezhad M, Lichte P, Wruck CJ, Jahr H, Pape HC, Pufe T. New from old : Relevant factors for fracture healing in aging bone. *Orthopade.* 2014;43(4):298-305.
- 9- Giannoudis P, Tzioupis C, Almalki T, Buckley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: is it really different? A basic science perspective. *Injury.* 2007;38(1):S90-9.
- 10- Gruber R, Koch H, Doll BA, Tegtmeier F, Einhorn TA, Hollinger JO. Fracture healing in the elderly patient. *Exp Gerontol.* 2006;41(11):1080-93.
- 11- Knight MN, Hankenson KD. Mesenchymal Stem Cells in Bone Regeneration. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2013;2(6):306-316.
- 12- Wang W, Shen H, Xie J, Zhou Q, Chen Y, Lu H. Bioinformatics analysis of time-series genes profiling to explore key genes affected by age in fracture healing. *Mol Biol Rep.* 2014; 14:1-9.
- 13- Li R, Nauth A, Gandhi R, Syed K, Schemitsch EH. BMP-2 mRNA Expression After Endothelial Progenitor Cell Therapy for Fracture Healing. *J Orthop Trauma.* 2014;28(1):24-7.
- 14- Lau KH, Kothari V, Das A, Zhang XB, Baylink DJ. Cellular and molecular mechanisms of accelerated fracture healing by COX2 gene therapy: studies in a mouse model of multiple fractures. *Bone.* 2013;53(2):369-81.
- 15- Yukata K, Xie C, Li TF, Takahata M, Hoak D, Kondabolu S, Zhang X, Awad HA, Schwarz EM, Beck CA, Jonason JH, O'Keefe RJ. Aging periosteal progenitor cells have reduced regenerative responsiveness to bone injury and to the anabolic actions of PTH 1-34 treatment. *Bone.* 2014;62:79-89.
- 16- Zhang M, Ho HC, Sheu TJ, Breyer MD, Flick LM, Jonason JH, Awad HA, Schwarz EM, O'Keefe RJ. EPI(-/-) mice have enhanced osteoblast differentiation and accelerated fracture repair. *J Bone Miner Res.* 2011;26(4):792-802.
- 17- Barnes GL, Kakar S, Vora S, Morgan EF, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Stimulation of fracture-healing with systemic intermittent parathyroid hormone treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(1):120-7.
- 18- Sandberg O, Macias BR, Aspenberg P. Low dose PTH improves metaphyseal bone healing more when muscles are paralyzed. *Bone.* 2014;63:15-9.
- 19- Xiao HY, Lu YH, Gong YP, Pei Y, Cheng XL, Li N, Fang FS, Tian H, Li CL. Correlation of sex hormones and parathyroid hormone with biochemical markers of bone turnover in aged men. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2014;20(3):257-62.
- 20- Wölfl C, Englert S, Moghaddam AA, Zimmermann G, Schmidt-Gayk H, Höner B, Hogan A, Lehnhardt M, Grützner PA, Kolios L. Time course of 25(OH)D3 vitamin D3 as well as PTH (parathyroid hormone) during fracture healing of patients with normal and low bone mineral density (BMD). *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;3(14):14-6.
- 21- Witt F, Duda GN, Bergmann C, Petersen A. Cyclic mechanical loading enables solute transport and oxygen supply in bone healing: an in vitro investigation. *Tissue Eng Part A.* 2014;20(3-4):486-93.
- 22- Könnecke I, Serra A, El Khassawna T, Schlundt C, Schell H, Hauser A, Ellinghaus A, Volk HD, Radbruch A, Duda GN, Schmidt-Bleek K. T and B cells participate in bone repair by infiltrating the fracture callus in a two-wave fashion. *Bone.* 2014;8:1-11.
- 23- Yin G, Sheu TJ, Menon P, Pang J, Ho HC, Shi S, Xie C, Smolock E, Yan C, Zuscik MJ, Berk BC. Impaired angiogenesis during fracture healing in GPCR kinase 2 interacting protein-1 (GIT1) knock out mice. *PLoS One.* 2014 Feb 19;9(2):1-14.
- 24- Colloca M, Blanchard R, Hellmich C, Ito K, van Rietbergen B. A multiscale analytical approach for bone remodeling simulations: Linking scales from collagen to trabeculae. *Bone.* 2014;5:1-12.
- 25- Sheng MH, Lau KH, Baylink DJ. Role of Osteocyte-derived Insulin-Like Growth Factor I in Developmental Growth, Modeling, Remodeling, and Regeneration of the Bone. *J Bone Metab.* 2014;21(1):41-54.
- 26- Sun YQ, Haralabatos SS. Remodeling potential for fracture deformity of the proximal phalanx of the finger in children. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2002;31(9):528-30.