

MİKROSKOBİ DÜZEYİNDE KIRIK İYİLEŞMESİ

Sibel Serin Kılıçoğlu*

ÖZET

Günümüzde artan trafik ve iş kazaları nedeniyle kırık iyileşmesi toplumun önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. Araştırmacılar kırık iyileşmesini geliştirmek ve hızlandırmak için yöntemler aramıştır. Deneyler daha çok D vitamini, K vitamini ve kalsiyumun ağırlıkta olduğu vitamin ve mineraller, büyüme faktörleri ve elektrik uyarılarına yoğunlaşmıştır. Kırık iyileşmesi üzerine yapılan araştırmaların sayısı hergün artmasına rağmen, tam anlamıyla anlayamayan kırık iyileşmesi mekanizması tüm araştırmacıların hala ilgisini çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hematom, Kallus, Kırık İyileşmesi

SUMMARY

Fracture Healing on Microscopic Level

Fracture healing became a major public health problem because of the rising traffic and industrial accidents. Mankind searched for ways to promote and accelerate fracture healing with nutrition perhaps the most common area to be examined. Experiments have focused on various vitamins and minerals, (the most common being vitamin D, calcium and vitamin K.) growth factors, electric stimulation. Although the number of investigations about the fracture healing is increasing day by day, the completely non-clarified mechanisms of it still take the interest of investigators.

Key Words: Hematoma, Callus, Fracture Healing

Dıştan veya içten gelen zorlamalarla kemiğin anatomik bütünlüğünün bozulmasına kırık denir. Fizyolojik reaksiyonlar, bozulan kemik bütünlüğünün yeniden sağlanmasına yöneliktir. Kemik, skar dokusu oluşturamaz ve yeniden yapılanmayla iyileşir. Kırık iyileşmesi, kırık olduğu andan itibaren başlar, düzenli kemik doku ile kırık uçları birleşinceye kadar devam eder.

Birincil kırık iyileşmesi, sert iç sabitlenmeden (rijit internal fiksasyon) sonra görülen zor bir olaydır. Belirli bir dış kallus oluşmadan sadece iç kallusla devam eden temas(kontakt) iyileşmesidir. İkincil kırık iyileşmesi, kırık kapalı yöntemle, ameliyatsız tedavi edilirse meydana gelir. İkincil kırık iyileşmesi uygun bir şekilde evrelere bölünebilir. Histolojik olarak iyileşme süresindeki evreler birbirinden zaman olarak kesin sınırlarla ayrılamaz

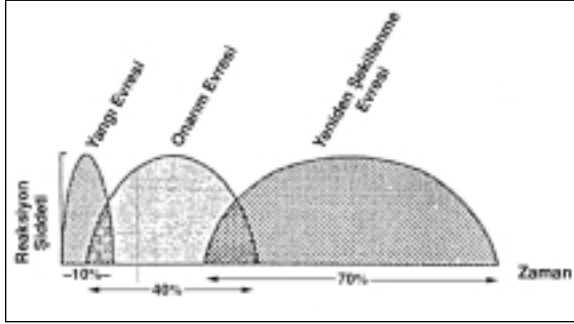
ve her evre daima kendinden bir önceki veya bir sonraki evre içinde bulunur. Histolojik görünüme göre yapılan sınıflamalarda ufak farklılıklar hariç, genel olarak aynı bulgular kabul edilip benzer sınıflamalar yapılmıştır.(1)

De Palma' ya göre kırık iyileşmesi dört fazda incelenir:(2)

- 1- Birincil hücresel kallusun oluşum fazı
 - a-Hematom fazı
 - b-Birincil hücresel kallusun oluşumu
- 2- Birincil hücresel kallusun damarlanma fazı
- 3- Hücresel kallusun kemikleşme fazı
- 4- Kemiğin yeniden şekillenme fazı

Son klinik çalışmalara göre kırık iyileşmesindeki biyolojik dönemler şöyle tanımlanır:(3)

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı



Şekil 1: En uzun evre "yeniden şekillenme", en kısa evreyse "yangı" evresidir.

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

(Şekil 1) Cruess ve Dumont' a göre ikincil kırık iyileşmesinin 3 evresi vardır:(4)

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

1-Yangı(Enflamasyon) Evresi (1-4 gün)

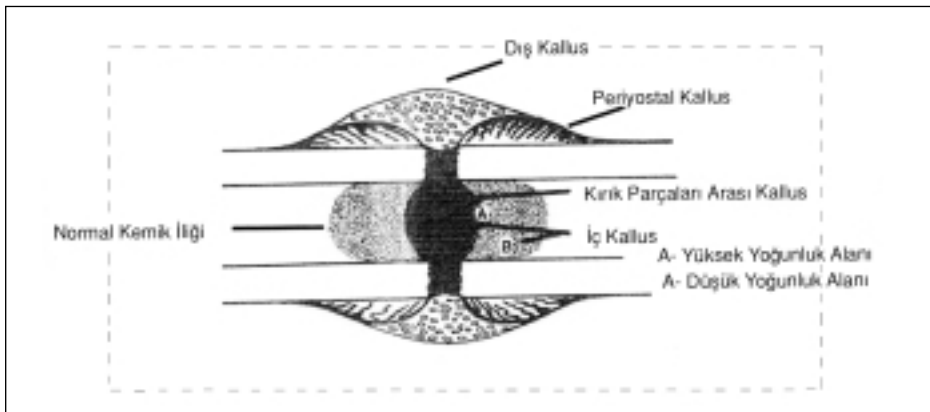
Bir kemik kırığı matrikste hasara, hücrelerde ölüme, periosteum ve endosteumda yırtıklara ve kırık kemik uçlarında yer değişimine neden olur. Tüm doku travmalarında, dolayısıyla kırıklarda, ilk verilen yanıt "enflamasyon" yani "yangı"dır.

(Şekil 3) Travmanın şiddetine bağlı olarak, kırık uçları komşuluğundaki periyoost ve çevre yumuşak dokular yırtılarak, damarlar yaralanır. Kırık uçlarını karşılıklı çaprazlayan kan ve lenf damarlarının

yaralanmasıyla bu uçlar arasındaki kemik iliğinde ve etrafında kan ve lenf sıvısı toplanır. Bu sıvı birikerek periyoostu kaldırır.Kanamamanın durmasını ve pıhtılaşmayı sağlamak için trombosit ve trombotik faktörlerin toplanmasıyla moleküler araçlar yaralanma bölgesine salınır. Kanamanın pıhtılaşması ile kırık uçları arasında, periyoost altında ve periyoost yırtılmışsa bunun etrafında hematom oluşur. Hematom sağlam yumuşak dokular tarafından sarılır.

Kırık hematomunun ikincil kırık iyileşmesinde önemli bir rolü vardır. Hematomun basıncı kırık uçlarının bir arada tutulmasına yardım eder. Açık kırıklarda kırık hematomunun dışarıya boşalması ile kırık iyileşmesi gecikir veya hiç olmaz. Deneysel olarak hematom organize olduktan sonra çıkarıldığında osteojenik uyarının büyük bir kısmının yok olduğu öne sürülmüştür. Olasılıkla, kırık hematomu onarım hücrelerinin gücünü kolaylaştıracak fibrinden bir yapı iskeleti sağlamaktadır. Ayrıca kırık hematomu ortamındaki trombositler ve hücrelerden büyüme faktörü ve diğer proteinler salınır. Bunlar , kırık onarımında yeri olan hücre göçünde, periyoostal hücre çoğalmasında ve onarım dokusu matriksinin sentezinde aracılırlar.(5)

Kırık olduktan sonra geçici bir arteriyoler daralmayı, arteriyol, kılcıl damar ve venüllerin genişlemesi izler. Bunun nedeniyse dokudaki mast hücrelerinin kırık bölgesine histamin salgılamasıdır. Ayrıca kılcıl damar zar geçirgenliği artar. Vazodilatasyon ve plazma eksudasyonuna bağlı olarak, kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem oluşur.Polimorf çekirdekli lökositler, monosit ve lenfositleri içeren akut yangı hücreleri, ödemli bölgeye doğru göç eder.



Şekil 2: İç ve dış kallus oluşumu.

Komşu Haversiyen sistemler arasında fazla anastomoz olmadığından, kırık hattının her iki tarafında belirli bir mesafeye kadar olan bölgede dolaşım durur. Buradaki osteositler piknotik hale gelir ve lizise giderek boş lakunalar bırakırlar. Sonuçta kırık uçlarında, kemik dokuda daha geniş olmak üzere nekroz bölgesi oluşur. Kırık ve çevre dokudan prostoglandinlerin salınımı yanısıra nekrotik materyalin varlığı akut yangının başlatılmasında önemli rol almıştır.(1) Çünkü nekrotik kemik ve damar dokusu kaynaklı kallikrein gibi vazodilatör pirojenler etkilidir.

Kırık bölgesindeki hematoma 48 saat içinde organize olup fibrinden bir yapı oluşturur. Fibrinojen eklenen lizin, fenilalanin, gama globulin ve albuminle fibrine dönüşür. Polimorf çekirdekli lökositler ve makrofajların diyapedezi ile fibrin matriksi oluşur. Makrofaj, histiyosit ve fibroblastların yaptığı kollajen de fibrin matriksi oluşumunda etkilidir. Fibrin ağından da kemik yapımı için hücre çoğalması başlar. Bu dönemde fibrin matriksi içindeki öncü hücreler, lokal biyolojik etkilerle değişik dokuları oluşturmak için farklılaşmaya hazırdır. Kırık bölgesi pH'sı asitken, daha sonra yavaş yavaş nötrale döner ve ılımlı bir alkali seviyede kalır.

Büyük kırıklarda makrofaj monositler, bütün vücudu etkileyen bir sitokin olan IL-1 salgılar. IL-1 yaralanma bölgesinde lenfositlerin göçünü, kemik geri emilimini (rezorpsiyon) sağlar ve orta beyin aracılığıyla ateş meydana getirir. IL-1 ayrıca kaslardan PG-E₂ oluşumunu artırır.(6)

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

Onarım evresi kırık iyileşmesinde en önemli kısımdır. İlk basamağı hematoma organize olmasıdır. Lokal aracılı mekanizmalarla hassaslaşan öncü hücreler, yeni damar, fibroblast, hücreler arası madde, destek hücreleri ve diğer hücreleri oluşturmak üzere farklılaşmaya ve düzenlenmeye başlar. Kırık hattındaki hücrelerin aktivitenin başlaması için gerekli uyum karmaşıktır. Kimyasal, elektriksel ve mekanik faktörler söz konusudur. Tamir için gerekli hücre çoğalmasının oluşumu, muhtemelen travma bölgesindeki elektriksel akımla başlamaktadır (aracı mekanizma). Bu akım kırık alanında en yüksektir ve daha sonraki 2-3 hafta içinde yavaş yavaş azalır.

Onarım evresi, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlasa da yapısal olarak tipik hale gelme-



Şekil 3: Kırık parçaları (K) çevresinde periyosta reaksiyon (P), komşu bölgede kondrosit artışıyla birlikte fibröz kallus (F) görülmektedir. Mallory-Azan

si 7-12 gün sürer. Onarım mekanizmasında rol oynayan hücreler mezanşimal kökenli çok yönlü gelişim gücüne sahip (pluripotent) hücrelerdir. Çoğunlukla kırık bölgesindeki granülasyon dokusunun içinden, ayrıca periyosteumun osteojenik tabakası ve daha az olarak endosteumdan köken alırlar. Bu hücreler farklılaşmaya başladığında, ilk değişikliğe uğrayan hücreler, kılcal damarlarla hematoma içine giren "fibroblastlar"dır. Üçüncü günde karşı kırık uçlarında, yoğun mezanşimal hücre mevcudiyeti vardır. Bu hücreler kırık parçaları arasında yumuşak bir granülasyon dokusu oluşturur. Periyosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle, fibrin matriksteki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla, bu granülasyon dokusu oluşur. Fibroblastlar kollajen sentezlerken, kondroblastlar kollajen ve glikozaminoglikan, osteoblastlar ise osteoidi salgırlar. İyileşen kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı, içerdiği kollajen kapsamıyla yakın ilişkilidir. Kallusun boyutu kırığın hareket derecesiyle doğru orantılıdır. İleri yaşlarda bu hücrelerin farklılaşma kapasiteleri azalır. Periyosteumun hasar görmesi ya da ortamdaki uzaklaştırılması kırık iyileşmesini yavaşlatır.(7)

Kırık bölgesinde mezanşimal hücre çoğalması ilk 16 saatte saptanmıştır. Bu çoğalma, kırık sonrası 32 saatte en üst düzeye çıkar. Oluşmaya başlayan kan damarları 2-3 günde ışık mikroskopik düzeyde görünür hale gelirler ve 1. haftada belirginleşirler. Kırık iyileşmesinin ilk dönemlerinde periyosteal damarlar, geç dönemdeyse besleyici (nutrisyen) damarlar, kılcal damar tomurcuklanmasına yardımcı olur. Fakat kılcal damar gelişimi osteojenik hücre çoğalması kadar hızlı olmadığından,

beslenmenin daha iyi olduğu kemiğe yakın seviyedeki hücreler, osteoblastlara dönüşür. Kemiğe yakın olmayan, yakalığın orta kısmındaki hücreler dolaşım yönünden fakirdir. Bu bölgedeki kılcal damarların gelişim hızı, hücre çoğalmasının hızına uyum gösteremediğinden, hücreler kondroblast ve kondrosite farklanarak kıkırdak dokuyu oluşturur. Osteoblast haline gelen kanlanmanın yeterli olduğu bölgelerdeki hücrelerse trabekülleri oluşturur. Böylece en dış tabakada kıkırdak dokunun üstünü örten periyostun derin tabakasından çoğalan osteojenik hücreler, orta tabakada kıkırdak doku, daha derinde ise kemik trabekülleri bulunur. Zamanla her iki kırık parçası da ucunda oluşan yakalıklı tarzındaki kitle birleşerek, kırığa bütünlük sağlayan dış kallusu oluşturur. Dış kallusun devam eden gelişimi esas olarak kemik hücrelerinin çoğalmasına ve kıkırdak dokudaki (orta tabakada) interstisiyel büyümeye bağlıdır. Aynı şekilde ilik boşluğunda da aynı olaylar birbirini takip eder. Endosteum ve iliğin osteojenik hücresinden gelişen trabeküllerle, iliğin köprülenmesi oluşur ve iç kallus meydana gelir. İlk 7- 12 günün sonrasında yumuşak kallus kitlesi, fibröz doku ve kıkırdaktan oluşmuştur ve kıkırdak sahasını çevreler.(5,7)

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

Mineralizasyon (kalsifikasyon) olayında en ortak teori; osteoiddeki matriks vezikülleri varlığına dayandığıdır. Hücresel düzeyde osteoblast ve kondrositlerden kaynaklanan matriks vezikülleriyle başlayıp devam eder. Bu veziküller, yüksek

konsantrasyonda Ca ve PO₄ iyonları, CAMP, ATP, adenozintrifosfataz, alkalin fosfataz, pirofosfataz, Ca bağlayan protein ve fosfoserin içerirler. Matriks vezikül membranı, Ca iyonlarını veziküle taşıyan çok sayıda Ca pompasına sahiptir. Vezikül içindeki iyon konsantrasyonu arttığında, kristalizasyon oluşur ve büyüyen kalsiyum hidroksiapatit kristal parçaları membranı delip matriks vezikülünü patlatarak içeriğini salar. Pirofosfataz enzimi, kalsifikasyonu önleyen pirofosfatları parçalar. Alkalin fosfataz ise fosfat esterlerinden fosfat iyonunu serbestleştirerek kalsiyumun çökmesini sağlar. Matriks veziküllerinden salınan kalsiyumhidroksiapatit kristalleri kristalizasyon kaynağı olarak hareket eder. Kristalizasyonun çevresindeki iyonların yüksek konsantrasyonu, kalsifikasyon faktörlerinin varlığı ve kalsiyum bağlayan proteinler, matriks kalsifikasyonunu teşvik ederler.(4,5)

Osteoidin mineralizasyonu, sert kallusun oluşumu ve yapısal stabilite için gereklidir. Bu olay, osteoblastlar tarafından tropokollojen oluşturulmasıyla başlar. Tropokollojen, hücrenin iç tarafından dış tarafına hareket eden kollajen tellere polimerize olur. Kollajen teller kendi iç düzenlemelerine sahiptir ve tellerin arasında boşluklar (hole zones) vardır. Değişebilen kalsiyum ve fosfat eriyikleriyle, boşluk içindeki aminoasit zincirlerinin birbirini etkilemesiyle kırık bölgesinde minerallerin görülmeye başlamasının sonucu olarak, kalsiyum hidroksiapatit kristalleri dizili tellerin içinde veya etrafında kümelenir. Kalsifikasyon kemiğin telcikleri üzerine kalsiyum fosfat biriktiği zaman başlar. Bu olayın proteoglikanlar ve Ca bağlayan glikoprotein olan osteonektinle uyarıldığı bilinmektedir. Onarımın bu döneminde kırık uçları arasında kemik miktarı artarak fuziform bir kallus (kemik kallus) kitlesi ile kırık aralığı örtülür.

Kıkırdak dokuda, kondrositler hipertrofiye kondrositlere dönüştüğünde alkalin fosfataz salgılanır. Kondrositlerden kıkırdak matriks vezikülleri de atılmaya başlar. Kıkırdak matriks kalsifiye olur. Kalsifiye doku içinde kalan kondrositler difüzyonla beslendiğinden ölür ve buldukları yerde lakunalar meydana gelir. Kondroplastik faaliyetle geri emilim artar ve lakunalar genişler. Bu süreç devam ederken, lakunar boşluklara kılcal damarlar ve kemik hücreleri girmeye başlar. Zira kalsifikasyon olmaksızın damarlanma ilerleyemez. Parçalanmış kalsifiye kıkırdığın yerini almak için da-

marlı doku ve osteoblastlar gerekli mekanik uyarılarla kemik yapımına başlarlar. En sonunda oluşan trabeküler (süngerli) kemik içindeki trabeküller arasında kalsifiye kırıkta artıkları görülebilir. Kırıkta dokusundan kemik gelişiminde, FGF' ün de rolü olduğu söylenmektedir.(8)

Nekrotik kırık uçları dolaşımdan yoksundur ve ortadan kaldırılması gerekmektedir. Kırık iyileşmesinde gerekli olan bu fonksiyonun nasıl başladığı kesin bilinmemektedir fakat kırık bölgesinde önemli miktarda tespit edilen PG'lerin yeri osteoklast oluşumuyla mevcut osteoklast aktivitesinde artışa neden olduğu düşünülür. Osteoklastlarla meydana gelen geri emilim (rezorpsiyon) boşluklarını osteoblastlar sararak canlı kemik gelişmesini sağlarlar. Neticede nekrotik bölgenin tümü canlı kemikle yer değiştirir.

Kırık kemik uçları, iç ve dış kallus gelişimiyle çok sağlam bir yapıya kavuşur. Kallus oluşumu, yetişkinlerde çocuktan ve kompakt kemikte trabeküler kemikten daha yavaş meydana gelir. Yaralanmadan sonra kallus oluşması ve mineralizasyonu 4-16 hafta arasında zaman gerektirir. Kallus oluşumuyla beraber kaynamanın oluştuğu söylenebilir. Bununla beraber, kaynama henüz son noktasına ulaşmış değildir, onarım evresinin ortasında, kallusun gereksiz ve etkisiz kısımlarının geri emilimi ve trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzanması ile yeniden şekillenme evresi (remodeling) başlar.

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

Kemiğin şekillenmesi en uzun evre olup, aylar yıllar sürebilir. Bu evre güçlü ama düzensiz sert kallusun, normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemiğe dönüşümüdür. Onarım evresinin ortasında başlayıp, normalde insanlarda 4-16 hafta sürerken, yıllar boyunca da devam edebilir.

Yeniden şekillenme evresinde 4 olay gerçekleşir:

- 1- Kalsifiye kırıkta, osteoid dokuyla değişerek bir çeşit birincil trabeküler doku oluşur.
- 2- Lameller kemik bu dokunun yerini alır.
- 3- Kompakt kemik uçlarındaki kallus, lameller kemikten yapılmış ikincil osteonlara değişir.

Lameller kemik, kas kuvveti ve mekanik streslere paralel olarak düzenlenmiş osteonlardan oluşur.

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

1892'de Wolf, iskelet sistemi yapısının, bu sistemin mekanik ihtiyacına uygunluk gösterdiğini, daha sonra kendi adıyla anılan kanun ile tanımlanmıştır. Wolf, işlev yani stres arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Bu kanuna göre kemiğin işlevsel durumundaki değişiklik, dokuda yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Bu kanun günümüzde de kemiğin yeniden şekillenmesinde temel bir kural olarak kabul edilmektedir. Mekanik strese maruz kalan kemiğin konveks yüzü pozitif, konkav yüzü ise negatif elektrikle yüklendiğinden, osteoklastik aktivitenin hakim olduğu konveks yüzde geri emilim ve osteoblastik aktivitenin hakim olduğu konkav yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır. Yani, "kırığın konkav tarafında kemikleşme, konveks tarafında geri emilim" olur.(1,4,7)

Bu evreden sonraki kemiğin tıraşlanıp yeniden eski haline döndüğü "şekillenme evresi" 1-2 yıl sürer ve yalnız çocuklar ve adolesanlarda görülür.

Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler: (1,5,7,8,9)

Yerel ve genel faktörler olarak iki grup halinde incelenir.

Yerel faktörler:

1. Travmanın derece ve etkisi
2. Kırık uçlarının birbirine göre konumu
3. Kırık yerinin kanla beslenmesi
4. Kırılan kemiğin türü
5. Kırık çizgisinin özelliği
6. Cilt ve yumuşak doku yaralanması
7. Yerel bir enfeksiyon
8. Yerel patolojik koşullar
9. Hatalı tedavi
10. Elektrik akımı
11. Denervasyon

Genel faktörler:

1-Yaş: Azalan yaşla orantılı olarak mezaşimal hücre farklılaşması, yeni kemik dokusu gelişmesi ve kırığın yeniden şekillenmesi hızlanır.

2-Genel durum : Diyabet, anemi, tüberküloz, raşitizm gibi hastalıklar ve beslenme bozuklukları kırık iyileşmesini geciktirir. İltihabi olaylar (tüberküloz, kronik hastalıklar), hiperemi nedeniyle kalsiyum tuzlarının çözünmesini etkiler. Artan lökositlerin proteolitik enzimleri, matriksin bozulmasına neden olur ve osteoid oluşumunu engeller. Dolaşım sistemi hastalıklarındaki hiperemi kemikleşmenin azalmasına ve osteoporozuza neden olur.

3-Hormonlar: PTH'nun, osteoklast sayısını artırıcı, kemiğin yeniden şekillenmesini uyarıcı ve osteositleri uyararak osteolizi hızlandırıcı etkileri vardır. Osteoblastların üzerine dolaylı etkisi olsa da, net sonuç kemik kaybı ve kırık iyileşmesinin yavaşlamasıdır. Kalsitonin PTH'nun antagonistidir. Hem kompakt, hem de trabeküler kemik yapımını artırır. Kalsitonin dozu ve yeni kemik oluşumu arasında doğru orantı vardır fakat iyileşmeyi olumlu yönde etkileme mekanizması henüz açıklanamamıştır.

İnsülin ve büyüme hormonu gibi anabolizan hormonlar kırık iyileşmesini hızlandırmaktadır. Büyüme hormonu ve diğer anabolizan hormonlar, proteine bağlı Ca artışını etkileyerek kırık iyileşmesine yardımcı olur. Büyüme hormonu, kallus hacminde artışa sebep olur.

Tiroid hormonu da paratiroid hormonu gibi kemiğin yeniden şekillenmesine yardım eder. Kırık iyileşmesine yardım ettiği ileri sürülmüştür.

Kortizon kırık iyileşmesini yavaşlatır. Mezaşimal hücrelerden osteoblast gelişimi ve matriks oluşumu için gerekli yapı taşlarının sentezini yavaşlattığından, kırık iyileşmesini geciktirir. Kortizon kallus oluşumunu azaltır. FDGF, EGF, ve PDGF üzerine antagonist etki yaparak kırık iyileşmesini olumsuz yönde etkiler.

4-Vitaminler: A vitamini normal dozda mezaşimal hücre farklılaşmasını uyararak kırık iyileşmesine yardım eder. Eksikliğinde osteoblast düzenlenmesinde ve osteoklast aktivitesinde bozulma olur ve kemik oluşumu engellenir. A vitamini fazlalığındaysa hücre çoğalmasının olmamasıyla birlikte kırıkta kolonlarında erozyon meydana

gelir. Osteoklastlara farklanma fazla uyarılır ve kırık iyileşmesi gecikir. C Vitamini, dolaylı yoldan kemik iyileşmesini olumlu etkiler.(9) D Vitamini, normal dozlarda kırık iyileşmesini hızlandırır. D Vitamini eksikliğinde Ca düzeyi düşer ve kemik kalsifikasyonu zayıflar. Kalsiyumun kemikten kana geçişi yanında, kemik hücrelerinde sitrat üretimini artırır. Ayrıca kemiğin yeniden şekillenme evresinde rol oynar. Sonuç olarak; D Vitamini normal dozda kırık iyileşmesini hızlandırırken, toksik dozda olumsuz etki eder.

B₆ Vitamini eksikliği ve K Vitamini antagonistleri kırık iyileşmesine olumsuz etki ederler.

5-İlaçlar: Kondroitin sülfat, hiyalüronidaz ve dikumaryl kırık iyileşmesine yardım eder. Deneysel çalışmalarda L-Dopa ve klonidin büyüme hormonunu arttırarak kırık iyileşmesini olumlu etkilemiştir. İndometazin yüksek dozlarda kırık iyileşmesini durdurduğu bilinmektedir. Lazer tedavisinin deneysel kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir.

6-Hiperbarik oksijen: Günde 2 saat kadar 2-3 atmosfer basıncında uygulanan oksijen uygulamasının kırık iyileşmesine yardım ettiği gözlenirken, 6 saat/gün dozda uygulamaların kırık iyileşmesini geciktirdiği izlenmiştir.

7-Kırık bölgesi egzersiz ve stresleri: İyi redükte ve tespit edilmiş kırık kemiklere erkenden fonksiyon ve kontrollü yük verilir veya yürütülürse kemik gelişimi uyarılarak iyi sonuç alınmaktadır. Bunun nedeni PGE₂ miktarının artması ve bu bölge dolaşımına olumlu bir etkisi olmasındandır.

Kırık İyileşmesinin Kontrolü:(6,7,8,9,10)

Kırık oluşumu sırasında osteoblast ve osteoklastlar iyileşme için yeterli miktarlarda değildir. Bu dönemde kırık iyileşmesi öncü ve destek hücreleri, kılcal damar, lenf ve sinir sistemi ve yerel aracılı mekanizmalarla sağlanır. Kırık sahasında yerel olarak üretilen ya da kan dolaşımıyla gelen, bölgesel seviyelerde kemik dengesini koruyabilen kenetleyici "coupling" faktörlere ihtiyaç vardır. Bu faktörler arasında prostoglandinler ve kemik uyarıcı faktörler, sayılabilir.

1-Prostoglandinler: Hücre membranında bulunan araşidonik asitten meydana gelen yağ asitleridir. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi yardımıyla herbiri doymamış bağlantıya sahip iki yan

zincirle birlikte bir veya iki halka yapıdan meydana gelen değişik PG'ler oluşur. Hücre duvarının ve kollajenin yaralanmalarında sentezlenir. İltihap hücrelerine kemotaktik etkiye sahiptir ve akut iltihabi reaksiyonun önemli araçlarıdır. Güçlü vazodilatatördürler. Hücre çoğalmasını hızlandırırlar. Lenfositlerin antikor yapımını düzenlerler (immüdüzenleyici özellik). Hücre içine ve dışına Ca hareketini kolaylaştırır. PGE₂ ve PGI₂'nin kemik geri emilim (rezorpsiyon) gücü fazladır. PGE₁ ve PGE₂ yeni kemik yapımını artırır. PGF₂α, kondrogenesis ve kondroliziste etkilidir. Kemik geri emiliminde yer alan ajanlardan; EGF, TGF-α, PDGF, bradikinin ve trombin etkilerini PGE₂ aracılığıyla göstermektedir. PGF'nin de kemik gelişimini hızlandırdığı hakkında görüşler vardır.

2-Kemik Uyarıcı Faktörler: Farklanmamış mezanşimal hücrelerin mitozunu destekler ve yeni kemik hücrelerinin oluşumuna yol açarlar.

TGFβ: Dönüştürücü büyüme faktörüdür. İltihap ve doku tamirinden sorumludur. Tüm hücreler moleküler formlarının birinde TGFβ oluştururlar ve tüm hücreler bu faktörün reseptörüne sahiptir. En önemli kaynağı kemiğin hücre dışı matriksi ve trombositlerdir. TGFβ kondrosit ile osteoblastlarda sentezlenir ve enkontral kemikleşme sırasında hücre dışı matrikste birikir. Onarım zincirinde rol almak üzere trombositlerden de salınır. Makrofajlardan salınan en güçlü kemotaktik ajandır. Hücrenin integrin reseptörlerini uyarmak yoluyla hücre dışı matriks bileşenlerinden olan kollajen, fibronektin ve proteoglikanların oluşumunu artırır. Bağ dokusunda hasara yol açan proteolitik enzimleri baskılar. Sonuç olarak granülasyon dokusu oluşumuna etki eder.

BMP: Yaralanan kemik kaynaklı morfojenetik proteindir. Mitojenik ve dönüştürücü bir faktördür. Mezanşimal hücrelerin kırıkta ve kemik hücrelerine farklılaşmasına, ektopik kemik uyarımının artmasına neden olduğu ileri sürülmüştür. BMP 1-10 olmak üzere 10 alt grubu vardır. Bunlardan BMP-

1, TGFβ ailesinin alt grubuna bağlı değildir. BMP-7 osteojenik protein 1, BMP-8 ise osteojenik protein 2 olarak bilinir.

FGF: Fibroblast kaynaklı büyüme faktörüdür. Kırıkta ve fibroblastlar için mitojeniktir. Kırıkta oluşumu aşamasında kallusu genişletir. Yüksek dozda kemik gerilimini artırır.

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörüdür. Fibroblast ve kemik hücreleri için mitojeniktir. Kırıkta yerel olarak bulunabildiği gibi kan dolaşımında da bulunmaktadır. Bağ dokusunda kollajen sentezini artırır. Fibroblast çoğalmasını, mezanşimal hücre mitozunu, monosit ve makrofajların kırık bölgesine göçünü artırır. PDGF uygulamasıyla kallus yoğunluğu ve hacmi artmıştır.

İnterlökinler: Makrofaj ve monosit kökenlidir. IL-1 fibroblast çoğalmasında, kollajenaz ve PGE₂ üretilmesiyle ilgilidir. Ayrıca osteoklastlar üzerine etkiyle kemik geri emilimini de etkiler.

Plazma Fibronektini: Yeni damar oluşumu için mitojeniktir.

Somatomedin C: İskelet sistemi üzerinde büyüme hormonunun arasındadır. Kondroblastların bölünme ve farklılaşmalarını, ayrıca kemik matriksi oluşumunu hızlandırır.

EGF: Epidermal büyüme faktörüdür. Kemik geri emilimini hızlandırır.

CDGF: Kondroblast kökenli büyüme faktörüdür. 2 tipi vardır ve Tip II kollajen ve hiyaluronik asit için düzenleyicidir.

MDGF: Makrofaj kaynaklı büyüme faktörüdür. Sıçanlarda osteoblast benzeri hücreler ve kondrositler için mitojeniktir.

ECGF: Epidermal hücre kaynaklı büyüme faktörüdür. Kırıkta ve kemik için mitojeniktir.

ECDGF: Endotelial hücre kaynaklı büyüme faktörleridir. Yeni damar oluşumu için mitojeniktir.

KAYNAKLAR

1. Brond AR, Rubin TC. Fracture Healing. Surgery of the Musculoskeletal System. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1990:1: 93-114
2. De Palma. The Management of Fractures and Dislocations. 2nd ed. London: W. B. Saunders, 1970: 1:10-2
3. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. part 1-2. Clin Orthop 1989: 248: 283-309
4. Cruess RL. Healing of bone,tendon and ligament : Fractures. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Co, 1984: 1:147-167
5. Gartner Leslie P, Hiatt James L. Color Textbook of Histology. 1997: 114-130
6. Ozaki A.Role of fracture hematoma and periyosteum during fracture healing in rats. Interaction of fracture hematoma and the periyosteum in the initial step of the healing process. J. Orthop. Sci 2000: 5(1):64-70
7. Miller Mark D. Review of Orthopaedics. 2nd edition. 1996: 1-22
8. Khan SN. Bone growth factors:Orthop. Clin. North Am. 2000: 31(3):375-388
9. Yılmaz C, Erdemli E, Selek H, Kınık H, Arıkan M. The Contribution of Vitamin C to Healing of Experimental Fractures. Arch Trauma Surg 2001: 121: 426-8
- 10.Douglas J, Pritchard MD. Instructional Course Lectures. 1st ed. 1996: 371-413