



# Kırık iyileşmesinde güncel moleküler tedavi yöntemleri

## Current molecular treatment methods in fracture healing

Barış Can Kuzuca<sup>1</sup>, Mahmut Nedim Doral<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çerkezköy Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Tekirdağ

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Emekli Öğretim Üyesi, Ankara

Kırık iyileşmesi doğrudan yeni kemik oluşumuyla veya dolaylı olarak kallus dokusunun oluşumu ile gerçekleşmektedir. İyileşme süresince kemik dokunun öncül hücreleri ile osteosit, osteoblast ve osteoklastlar görev almaktadır. Güncel teknolojik gelişmelerin ışığında, bu süreç boyunca hücrelerin oluşumunu, aktivitelerini ve birbirleriyle olan ilişkilerini sağlayan çeşitli mikro moleküller tanımlanmıştır. Bu moleküller; mezenkimal kök hücreler, kemik morfogenetik proteinler, hyalüronik asit, prostaglandinler ve büyüme faktörleri olarak tanımlanabilir. Başta yangısal dönem olmak üzere, kırık iyileşmesinin tüm safhalarında bu moleküllerin etkilerini gözlemlemek mümkündür. Kemik hücreleri üzerinde de bu moleküllerin etkilerini düzenleyen reseptörler mevcuttur ve bu reseptörlerin sayısı kırık döneminde artmaktadır. Bu moleküller aracılığıyla kırık bölgesindeki yangı kontrol edilir, başta osteoblastlar olmak üzere yeni hücreler sentezlenir, kırık bölgesinde kıkırdak, yeni kemik ve yeni damar oluşumları uyanılır. Bu moleküllerden bazıları klinik olarak kullanıma girmiş olmakla beraber, bazı moleküllerin etkileri ve olası faydaları, güncel literatürde deneysel çalışmalarda kullanılmakta ve araştırılmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** kırık iyileşmesi; mezenkimal kök hücre; hyalüronik asit; büyüme faktörleri

Fracture healing occurs primarily as new bone formation or secondary as callus formation. During the healing process, progenitor cells, osteocytes, osteoblasts and osteoclasts are formed. Under the enlightenment of new technologic advances, new micromolecules that responsible from proliferation, activities and connection of bone cells are defined. These micromolecules are mesenchymal stem cells, bone morphogenetic proteins, hyaluronic acid, prostaglandins and growth factors. These molecules are active in all phases of fracture healing especially in inflammatory phase. On bone cells, there are receptors of these micromolecules and highly expressed in fracture. With the help of these micromolecules, inflammation in fracture region is controlled, new cells especially Osteoblasts are synthesized, new cartilage and bone tissue are formed, and angiogenesis is inducted. Some of these micromolecules are clinically approved and applied and some others are still investigating in experimental studies.

**Key words:** fracture healing; mesenchymal stem cell; hyaluronic acid; growth factors

**K**emik doku, çevresindeki diğer dokularla sürekli ilişkide olan ve fiziksel ihtiyaçlara uyum sağlayabilen metabolik olarak aktif bir dokudur.<sup>[1]</sup> Özelleşmiş bir bağ doku oluşumu olan kemik doku, kalsifiye hücre dışı matriksi ve temelde osteosit, osteoblast ve osteoklast olarak adlandırılan üç ana hücreden oluşmaktadır.

Osteositler kemiğin daimî hücreleridir. Kemik hücrelerinin yaklaşık olarak %90-95'ini oluştururlar.

Mezenkimal kök hücrelerden köken alan osteoblastlar kemik dokunun yapımından sorumlu hücrelerdir. Osteoblast aktivitesi birtakım hormonlar ve sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Osteoblastların hücre zarlarında parathormon, tiroid hormonu, büyüme hormonu, insülin, progesteron ve prolaktin reseptörleri bulunmaktadır. Bu hormonlar aracılığı ile hem osteoblast aktivitesi hem de fizyolojik homeostaz mekanizmaları endokrin olarak düzenlenmektedir. Ek olarak; insülin benzeri büyüme faktörü (İBBF), platelet

**İletişim / Contact:** Uzm. Dr. Barış Can Kuzuca • **E-posta / E-mail:** dr.bariskuzuca@gmail.com

**ORCID iD:** Barış Can Kuzuca, 0000-0002-3117-9037 • Mahmut Nedim Doral, 0000-0003-1380-7500

**Geliş / Received:** 9 Ekim 2022 • **Revizyon / Revised:** 17 Kasım 2022, 2 Aralık 2022 • **Kabul / Accepted:** 4 Aralık 2022

kökenli büyüme faktörü (PKBF), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (DBF- $\beta$ ) gibi büyüme faktörlerinin reseptörleri de bulunmaktadır ve aktiviteleri bu faktörler aracılığıyla otokrin ve parakrin olarak düzenlenmektedir.<sup>[2]</sup>

Osteoklastlar, kemik rezorpsiyonundan sorumlu hücrelerdir. Osteoklast işlevi de diğer hücreler gibi çeşitli hormonlar ve sitokinlerle kontrol edilir. Osteoklastlar, kalsiyum metabolizmasında görevli olan kalsitonin reseptörlerini içermektedirler. Ayrıca osteoklastlar üzerinde androjen, tiroid hormonu, insülin, parathormon, insülin benzeri büyüme faktörü (*Insulin-like growth factor-1*, IGF-1), interlökin 1 (IL-1), PKBF reseptörlerinin varlığı da gösterilmiştir.

Kemik ve çevre yumuşak dokunun anatomik bütünlüğünün tam veya kısmi olarak bozulması durumuna kırık adı verilir. Kırık iyileşmesi doğrudan (primer) veya dolaylı (sekonder) olarak gerçekleşir. Doğrudan iyileşme osteoblast ve osteoklast aktivitesiyle gerçekleşirken, dolaylı iyileşme, çeşitli mikromoleküler aktivitenin daha sık görüldüğü kallus dokusu oluşumuyla gerçekleşmektedir.<sup>[3]</sup>

Dolaylı kemik iyileşmesi temel olarak üç ana fazdan oluşur. Bunlar sırasıyla yangısal dönem, onarım dönemi ve yeniden şekillenme dönemidir.

Kemik kırığını takiben, kırık çevresiyle periosteal damarların yaralanmasından ve medüller kanaldan kaynaklanan kanamayı takiben kırık bölgesinde hematoma oluşur. Oluşan hematoma içerisinde kemik iliği hücreleri de mevcuttur. Hematom içerisinde, hematomu sınırlandırmakla görevli olan koagülatör hücrelerle koagülasyon sonucunda oluşan fibrin, onarıcı hücreler için çatı görevi görür ve bu hücrelerin bölgeye yerleşmesini uyarır. Ek olarak trombositlerden de çeşitli büyüme faktörleri salgılanarak lokal etkiyle kırık iyileşmesi uyarılır. Sonuç olarak, hematoma, hematopoietik kök hücrelerin ve büyüme faktörlerinin kaynağını oluşturur.<sup>[4]</sup>

Bu bölgedeki hasarlı osteositler ve matris dokusu nedeniyle birtakım yangısal mediatörler oluşur. Bu mediatörlerin başında gelen tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), dönüştürücü büyüme faktörü beta (DBF- $\beta$ ), çeşitli interlökinler; enflamasyondan sorumlu hücreler olan lökositler, lenfosit ve özellikle makrofajların bölgeye göçüne sebep olur.<sup>[5]</sup>

Travmadan sonra gözlenen vazokonstriksiyon sonrasında kırık bölgesinde hipoksi oluşur ve kırık uçlarındaki osteositlerde nekrotik değişiklikler görülür.<sup>[4]</sup> Makrofajlar, nekrotik yapıları fagosite eder ve birtakım sinyal molekülleri olan kemik morfogenetik protein (KMP) 2, KMP-7, fibroblast büyüme faktörü (FBF), DBF- $\beta$ , PKBF ve insülin benzeri büyüme faktörü (İBBF) gibi büyüme faktörleri ile rejenerasyonu başlatır. Bu büyüme faktörleri; mezenkimal kök hücrelerin göçü, toplanması ve çoğalmasında rol

oynamaktadır ve bu kök hücrelerden anjioblast, kondroblast, fibroblast ve osteoblast oluşumundan sorumludurlar.<sup>[4]</sup>

Endotelial hücreler, fibroblastlar ve osteoblastlar; granülasyon dokusu oluşturarak kırık uçları arasındaki boşluğu doldururlar. Yangısal dönem sırasında, ilkel bir kallus oluşur ve kırık uçları arasındaki kontrolsüz hareketi bir miktar da olsa sınırlandırır.<sup>[6]</sup>

Akut yangısal yanıt, ilk 24 saatte en yüksek seviyeye çıkar ve yedinci güne kadar devam eder. Başlangıç evresinde TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-11 ve IL-18 düzeyinde artış görülür. TNF- $\alpha$  ilk 24 saatte en yüksek seviyeye ulaşır ve 72. saatte tekrar normal seviyeye iner ve kemotaktik etkiyle ikincil yangısal etki yaratır.<sup>[4]</sup>

Hasarlı dokunun yerini granülasyon dokusuna bırakmasının ardından, artan hücre sayısı ve matris üretimi ile kırık hematomunun organizasyonu başlar. Onarım dönemi ile, kallus dokusu oluşmaya başlar ve damarsal oluşum, osteoid salgılanması ve kollajen fibrillerin oluşumuyla karakterizedir.<sup>[7]</sup> İyileşme sürecinde KMP-2 aracılığı ile mezenkimal hücre çoğalması, farklılaşması ve hücre göçü görülmektedir. Mezenkimal kök hücreler, hipoksik ortamda, kondrositlere farklılaşırlar ve kondrositler aracılığıyla yumuşak kallus dokusu oluşur. Kondrositlerin farklılaşması, *transforming growth factor- $\alpha$*  (TGF- $\alpha$ ), PKBF, IGF-1 ve KMP-2 aracılığıyla uyarılmaktadır.<sup>[8]</sup>

İyileşme sürecinin başarılı olması için yeniden kanlanmanın sağlanması gerekir. Damarlanma hem anjiyo-poetin ile hem de vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEBF)'ye bağlı olarak gerçekleşir. Vasküler endotelial büyüme faktörü endotelial mezenkimal hücre çoğalmasını uyarır ve damar invazyonu ile avasküler kırık dokusunun vasküler kemik dokusuna dönüşümünü uyarır.<sup>[4]</sup>

Yumuşak kallusun, sert kallusa dönüşümünde de pek çok mediatör rol oynamaktadır. Bu mediatörlerin etkisiyle mineralize kırık dokusu rezorpsiyonu başlar. Ayrıca bu mediatörlerin osteoklast ve osteoblastlar üzerine etkileri de mevcuttur. TNF- $\alpha$ 'nın hem kondrosit apoptozunda hem de mezenkimal kök hücrelerin uyarılmasında etkisi mevcuttur.<sup>[5]</sup>

Kallus dokusunda oluşan kondrositlerin sitoplazmasında mineral depolanmasıyla hidroksiapatit kristalleri oluşur. Sert kallus oluşumu arttıkça, mineralize kırık dokunun yerini örgü kemik almaya başlar ve iyileşme dokusu daha katı bir hâle gelir.<sup>[5]</sup>

Sert kallus dokusu, stabiliteyi sağlayan daha katı bir yapı olmasına rağmen, biyomekanik olarak yeterli değildir. Bunun için sert kallusun santral kavitesi olan lameller kemiğe dönüşmesini gerektiren bir sürece ihtiyaç vardır.

Yeniden şekillenme döneminde bu yapı oluşmaktadır. Kırık onarımı esnasında 3. ve 4. haftalardan itibaren başlayan bu süreç, yıllarca devam edebilmektedir.<sup>[6]</sup>

Diğer iki dönemde de olduğu gibi, bu dönemde de birtakım sitokinler rol oynamaktadır. Öncül yangısal sitokinlerden olan IL-1, IL-6, IL-11 ile artmış TNF- $\alpha$ , IL-12 ve interferon-gama seviyeleri temel rol oynamaktadır. Ek olarak, bu dönemde, büyüme hormonu ile parathormon (PTH)'da anahtar rol oynamaktadır.<sup>[8]</sup>

### KIRIK İYİLEŞMESİNİN DÜZENLENMESİ

Kırık oluşumu sonrasında, kırık iyileşmesinde görevli olan başta osteoblastlar ve osteoklastlar olmak üzere, hücrelerin toplanması ve bir düzen içerisinde görevlerini yapabilmesi için birtakım düzenleyicilerin rol oynaması esastır (Şekil 1). Hüresel ve moleküler biyoloji alanında araştırmaların gelişmesiyle birlikte, bu mekanizmalar da daha anlaşılabilir hâle gelmiştir. Kırık iyileşmesinin erken döneminde, hücre döngüsü ve hücre-hücre etkileşimi ile ilgili genlerin ekspresyonunda artış olduğu saptanmıştır.<sup>[9]</sup>

### Hiyalüronik Asit (HA)

Yüksek molekül ağırlıklı ve lineer bir polisakkarit olan hiyalüronik asit (HA), hidrofilik yapısıyla vücutta bulunan ve immünojenik olmayan bir glikozaminoglikandır.<sup>[10]</sup> Hiyalüronik asit, hücre zarında üretilmekte ve tüm dokuların

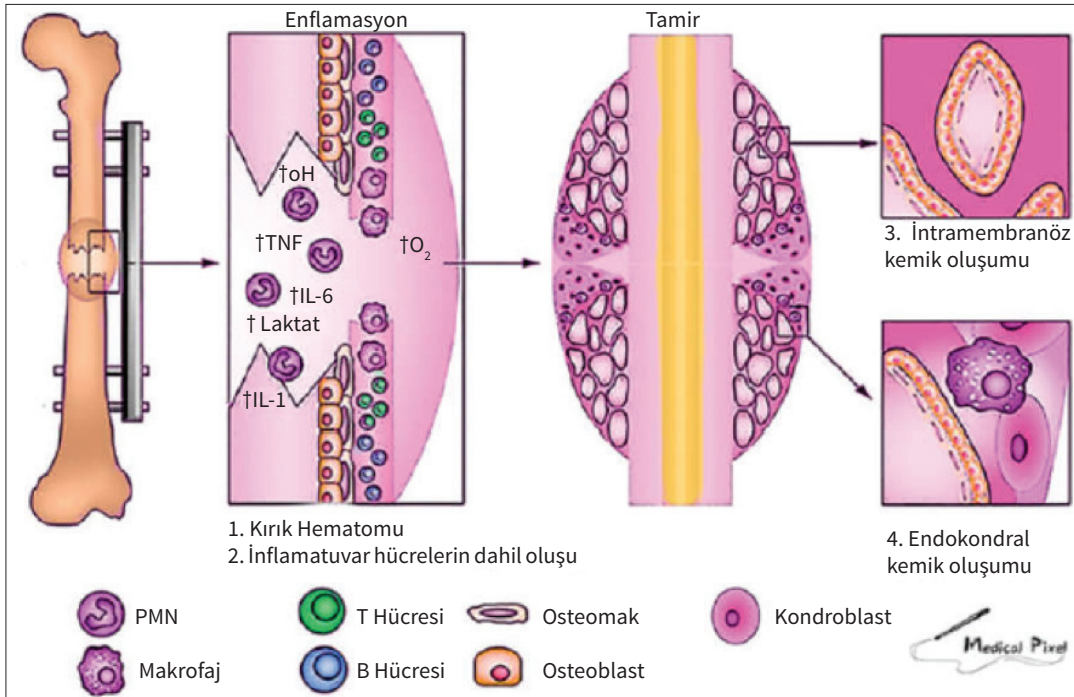
hücre dışı boşluklarında bulunmaktadır. Tip 1 kollajen içeren ve doğal polimer bir matris olan HA, osteoindüksiyon ve osteokondüksiyon için mükemmel bir ortam oluşturmaktadır. Hiyalüronik asitin uygulandığı cerrahi bölgede hücre göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını arttırdığı ve hücre dışı matrisin oluşumunu uyardığı bildirilmiştir.<sup>[11]</sup>

İn-vitro yapılan çalışmalarda, HA'nın artmış mezenkimal hücre farklılaşması ve göçünü uyarak osteoblastik aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir. Ek olarak, deneysel çalışmalarda HA'nın anjiogenez üzerine etkisi olduğu da bildirilmiştir. Hiyalüronik asit, kemik dokuya uygulandığında, erken osteogenik olaylarda etkisini göstermektedir. Hiyalüronik asit, başta FGF-2, VEGF olmak üzere çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkilerini artırmaktadır.<sup>[11]</sup>

Hiyalüronik asit içeren çeşitli biyoaktif ajanlar kırık iyileşmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan deneysel bir çalışmada, HA'nın hidrojel formu, gentamisin ile kombine edilerek açık kırıklarda hem kırık fiksasyonunu artırdığı hem de enfeksiyonu önleyici özellik gösterdiği bildirilmiştir.<sup>[12]</sup> Günümüzde HA, psödoartroz cerrahisinde, kemik defektlerini doldurmak amacıyla da uygulanmaktadır.<sup>[13]</sup>

### Mezenkimal Kök Hücre (MKH)

Mezenkimal kök hücreler (MKH) hematopoietik olmayan, stromal kök hücrelerdir ve erişkin insan vücudunun tüm dokularında az miktarda da olsa mevcuttur. Mezen-



**Şekil 1.** Dolaylı kırık iyileşmesi sırasında görülen düzenleyiciler (Tanrıku S, Gönen E. Kırık İyileşmesi. TOTBİD Dergisi. 2017.16:455-475, izni ile kullanılmıştır).<sup>[5]</sup>

kimal kök hücreler hem normal dokuların hayat döngülerinde hem de hasarlı dokunun tedavisinde bölgesel olarak görülmektedir. Kırık iyileşmesinde ise, kırık bölgesinde kemik iliği kökenli olarak bulunmakta ve sitokinler ve kemokinler sayesinde kırık bölgesine göç etmektedir.<sup>[14]</sup>

Mezenkimal kök hücreler, kırık iyileşmesi üzerine etkilerini doğrudan ve dolaylı yollarla gösterirler. Doğrudan etkilerini osteoblastlara farklılaşarak göstermektedirler. Yapılan bir çalışmada, MKH elde edildikten sonra radyoterapi uygulanan ratlarda, MKH'lerin kemik ve kırık dokusu öncülü olarak beş ay kadar bir süre etki edebildiği gösterilmiştir.<sup>[15]</sup> Mezenkimal kök hücreler dolaylı etkilerini ise kırık bölgesindeki IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  değerlerini düşürerek kallus stabilitesini artırarak gösterirler. Başka bir deneysel çalışmada ise, ratlara sistemik olarak enjekte edilen işaretlenmiş MKH'lerin, kırık bölgesine göç ederek, KMP-2 üzerinden kırık iyileşmesini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>[16]</sup>

Mezenkimal kök hücre tedavisi, güncel kırık tedavisinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Mezenkimal kök hücreler üzerine ilk klinik çalışma 2001 yılında yayımlanmıştır. Kaynamama gelişen üç hasta üzerinde yapılan çalışmada, 15-27 ayda kallus dokusu oluşumu ve 6. ve 7. yılda ise tam kaynama gösterilmiştir.<sup>[17]</sup> İnsan umbilikal korddan elde edilen MKH'lerin kullanıldığı başka bir deneysel çalışmada ise, 14. günde VEBF ekspresyonunun arttığı ve kırık bölgesinde anjiyogenezin arttığı da gösterilmiştir.<sup>[18]</sup> Güncel klinik çalışmalarda, kırık bölgesine uygulanan MKH'lerin kırık iyileştirmesini arttırdığı ve güvenilirliği ve etkinliği konusunda herhangi olumsuz bir faktöre rastlanmadığı gösterilmiştir. Ek olarak, yapılan takiplerde herhangi bir ektopik kemik oluşumu da bildirilmemiştir.<sup>[19]</sup>

### Prostaglandinler (Pg)

Hücre membranında bulunan araşidonik asitten üretilirler. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi yardımıyla her biri doymamış bağlantıya sahip iki yan zincirle birlikte bir veya iki halka yapıdan meydana gelen değişik prostaglandinler oluşur.

Prostaglandinler hücre duvarının ve kollajenin yaralandığı durumlarda sentezlenir. Prostaglandinlerin kemotaktik etkisi mevcuttur ve akut enflamasyonda görevlidirler. Güçlü vazodilatör etkileri mevcuttur. Hücre çoğalmasını hızlandırır ve antikor yapımını düzenlerler.<sup>[9]</sup>

PgE-2 ve Pgl-2'nin kemik geri emilim gücü fazladır ve yeni kemik yapımını artırır. PgE-1 ve PgE-2 yeni kemik oluşumunu artırır. PgF-2 kondrogenezde görevlidir. Kemik geri emiliminde görevli olan ajanlardan *epidermal growth factor* (EGF), TGF- $\alpha$ , PDGF, bradikinin ve trombin etkilerini PgE-2 aracılığı ile gösterir.<sup>[20]</sup>

Güncel literatürde, deneysel çalışmalarda PgE-2'nin kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini gösteren yayınlar

mevcuttur. Yapılan 36 ratlık bir çalışmada, PgE-2 inhibitörü enjekte edilen grupta, VEGF düzeylerinin daha düşük olduğu, trabeküler kemik yoğunluğunun daha az olduğu ve kırık iyileşmesinin geciktiği gösterilmiştir.<sup>[21]</sup> Başka bir çalışmada ise, CP-533,536 isimli saf PgE-2 agonisti maddenin enjekte edildiği ratlarda lameller kemik oluşumunun daha fazla olduğu, kallus boyutunun, yoğunluğunun ve dayanıklılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>[22]</sup>

### Kemik Morfogenetik Proteini (KMP)

Kemik morfogenezinden sorumlu olan bir grup sinyal molekülüdür. Kemik morfogenetik proteinlerin, kondrogenez ve osteogenez ile sonuçlanan oluşum kaskadını indüklediği bildirilmiştir.<sup>[9]</sup> Bu indüksiyonu mezenkimal, osteoprogenitör ve anjiogenik hücrelerin kemotaksisi, proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlayarak yapmaktadır. Kemik matriks sentezinde de rolü mevcuttur. Yapılan çalışmalarda 10'un üzerinde alt türü olduğu belirtilmiştir. Kemik morfogenetik proteini-4'ün erken kallus dokusunda yüksek oranda eksprese edildiği bildirilmiştir.<sup>[23]</sup>

İnsan rekombinant KMP-2'ler, özellikle açık kırık tedavisinde absorbe edilen kollajen çatı moleküllerle birlikte kullanılmaktadır. Dört yüz elli hastalık açık tibia kırıklarında yapılan bir çalışmada, bir yıllık takip sonucunda KMP-2 kullanılan grupta daha hızlı kırık iyileşmesi ve daha düşük enfeksiyon oranı gözlenmiştir. Ek olarak herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.<sup>[24]</sup> Üç yüz otuz sekiz serilik başka bir çalışmada, rekombinant KMP-2 kullanılan grupta daha hızlı kırık iyileşmesi ve daha düşük enfeksiyon oranı gözlenmiştir.<sup>[25]</sup> Rekombinant KMP-7 ile ilgili yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar gözlenmektedir. Yüz yirmi hastalık bir çalışmada, trombositten zengin plazma (PRP) ile karşılaştırıldığında daha hızlı kırık iyileşmesi ve daha düşük enfeksiyon oranı gözlenmiştir.<sup>[26]</sup> Fakat, rekombinant KMP'lerin düşük yarı ömrü olması ve tek dozun yeterli olmaması nedeniyle ideal taşıma ortamı netleşmemiştir.<sup>[24]</sup>

### Tümör Nekrozis Faktör (TNF)

Kırık sonrası oluşan hematoma, makrofoler ve diğer enflamatuvar hücreler tarafından üretilen TNF- $\alpha$  24. saatte en yüksek seviyesine ulaşır ve 72 saate kadar görülmektedir. TNF- $\alpha$  mezenkimal hücrelerin bölgeye toplanmasını, çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır ve KMP-2 üzerinden osteoblast aktivitesini arttırmaktadır.<sup>[27]</sup>

Rat femur kırıkları üzerine yapılan deneysel bir çalışmada, oral a-lipoik asit verilen grupta serum TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinin arttığı ve kırık iyileşmesinin histolojik, biyomekanik ve biyokimyasal olarak hızlandığı gösterilmiştir.<sup>[28]</sup> Progranulin maddesinin TNF reseptörlerini artırarak, TNF- $\alpha$  üzerinden kırık iyileşmesini histolojik ve biyokimyasal olarak arttırdığı, deneysel hayvan modelinde gösterilmiştir.<sup>[29]</sup> Yapılan başka bir çalışmada, ilk 24 saat

içinde lokal uygulanan TNF- $\alpha$ 'nın nötrofil aktivitesini uyularak kırık iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir.<sup>[30]</sup>

### İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (İBBF)

İnsülin benzeri büyüme faktörü, insan kas-iskelet sisteminde de bulunan ve kemik gelişimi ve büyümesinde etkili olan bir büyüme faktörüdür. Özellikle diyabetik hastalarda üretimi azaldığı için kemik iyileşmesi üzerine etkileri güncel literatürde sıklıkla araştırılmıştır. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in osteoblast ve osteoklastlar üzerinde reseptörleri mevcuttur ve etkisini bu hücreler üzerinde gösterir.<sup>[31]</sup>

İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in de kırık iyileşmesi üzerinde etkileri deneysel olarak gösterilmiştir. Rat femur kırıkları üzerinde yapılan bir çalışmada, oral İBBF-1 verilen grupta, kemik rejenerasyonunun daha hızlı olduğu ve oluşan yeni kemik hacmi, alanı ve yoğunluğunun daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>[31]</sup> Seksen dört rat üzerinde yapılan farklı bir deneysel çalışmada da İBBF-1'in DBF- $\beta$ 'ya kıyasla kırık iyileşmesini biyomekanik ve histolojik olarak artırdığı gösterilmiştir.<sup>[32]</sup> Fakat, başka bir deneysel çalışmada, İBBF-1 eksikliği olan ratlarda KMP-2 düzeyleri arttığı için kırık iyileşmesinin intramembranöz kemikleşmeyi arttırarak daha hızlı gerçekleştiği gösterilmiştir.<sup>[33]</sup>

### Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta (DBF- $\beta$ )

Dönüştürücü büyüme faktörü-beta, yangısal reaksiyon ve doku rejenerasyonundan sorumludur. Tüm hücrelerden salgılanabilir ve vücutta bulunan tüm hücrelerde reseptörleri mevcuttur. Kemik matriksi ve travma sonucu açığa çıkan trombositlerden çok miktarda salgılandığı görülmüştür. Ayrıca, kondrositler ve osteoblastlarda da sentezlenir. Kırık hücre çoğalması ve encondral kemikleşme esnasında kemik matrikste birikir. Makrofajlardan da salınarak kemotaksisi arttırır.<sup>[9]</sup> Hücrelerde bulunan reseptörlerini uyularak kollajen, fibronektin ve proteoglikanların oluşumunu arttırır. Proteolitik enzimlerin baskılanmasını da sağlayarak granülasyon dokusunun oluşumuna yardım eder.<sup>[6]</sup>

Yapılan deneysel bir çalışmada amigdalin isimli maddenin DBF- $\beta$  oluşumunu arttırarak kırık iyileşmesini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>[34]</sup> Benzer olarak, *radix rehmannianin* da DBF- $\beta$  mekanizması üzerinden kırık iyileşmesini arttırdığı, deneysel hayvan modelinde gösterilmiştir.<sup>[35]</sup> Çin'de yaygın olarak kullanılan Bushenhuoxue maddesinin de DBF- $\beta$  üzerinden kırık iyileşmesini arttırdığı rat tibia kırığı modeli üzerinden gösterilmiştir.<sup>[36]</sup>

### Fibroblast Büyüme Faktörü (FBF)

Fibroblast büyüme faktörü, fibroblastlar ve osteoblastlar için mitojeniktir. Kırık oluşumu aşamasında

kallusu genişletir. Oluşan kallusun vaskülarizasyonunda da görev alır.<sup>[9]</sup> Fibroblast büyüme faktörüyle ilgili yapılan çalışmalar henüz deneysel aşamadır. İki farklı çalışmada FBF'nin olumlu etkileri gözlenmiştir.<sup>[14]</sup>

### Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (TKBF)

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, yangı döneminde trombositlerden salgılanır. Başta fibroblast ve osteoblast olmak üzere diğer kemik hücreleri için de mitojeniktir.<sup>[9]</sup> Hem kırık hattındaki hematoma hem de kan dolaşımında bulunur. Bağ dokusunda kollajen sentezini arttırır. Fibroblast ve mezenkimal kök hücre mitozunu arttırır. Makrofajların kemotaksisinde de etkilidir.<sup>[6]</sup> Trombosit kaynaklı büyüme faktörü üzerine yapılan deneysel bir çalışmada, ekzojen uygulanan TKBF'nin, ikinci hafta sonunda kırık iyileşmesini biyomekanik ve histolojik incelemelerde anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Seksen ratlık bir çalışmada ise, tibia kırıklarına TKBF çatı ile uygulandığında kırık iyileşmesinin diğer gruplara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>[37]</sup>

### İnterlökinler

Makrofaj kökenli lokal faktörlerdir. Fibroblast proliferasyonunda ve osteoklastlar üzerindeki etkisiyle kemik geri emilimde etkilidir. Kırık oluşumunun erken döneminde oluşan IL-1 ve IL-6'nın, kırık bölgesinde, kırık oluşumundan bir gün sonra en yüksek düzeyde bulunduğu bildirilmiştir.<sup>[6]</sup> IL-1 $\beta$  reseptörlerinin silindiği bir deney modelinde, ratlarda tibia shaft kırıklarının iyileşmesinin arttığı gösterilmiştir.<sup>[38]</sup> Kırık hematmaları üzerine yapılan başka bir çalışmada ise, gecikmiş kırık iyileşmesi olan hastalarda IL-1 $\beta$  düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>[39]</sup>

### Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEBF)

Kırık kallusunda, hipertrofik kondrositler tarafından salgılanır. Temel etkisi, kırık dokunun damarlar tarafından sarılarak vasküler kemik dokusunun oluşturulmasıdır. Osteoblast çoğalması ve farklılaşmasını da uyarır. Vasküler endotelial büyüme faktörü üzerine yapılan 14 makalelik bir meta-analizde, dört makalede VEBF inhibitörlerinin kırık bölgesinde damarlanma oluşumunu engelleyerek kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği, dört makalede gen terapisi ile VEBF ekspresyonunun arttırılarak kırık iyileşmesinin hızlandırıldığı, dört makalede çatıyla VEBF uygulanmasının kırık bölgesinde damarlanma oluşumunu arttırarak kırık iyileşmesini uyardığı ve iki makalede rekombinant VEBF uygulanarak kırık iyileşmesinin arttırıldığı gösterilmiştir.<sup>[40]</sup>

## SONUÇ

Güncel teknolojik gelişmelerle birlikte homeostazda görevli olan çeşitli mikromoleküller tanımlanmaya başlanmıştır. Bu moleküllerin kırık iyileşmesi üzerine olan etkileri de güncel literatüre girmiştir. Kırık iyileşmesinin tüm fazlarında bu moleküllerin etkilerini gözlemlemek mümkündür. Ek olarak bu moleküllerin kırık bölgesine uygulanarak iyileşmeyi artırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

## KAYNAKLAR

- De Boer HH, Van Der Merwe AEL. Diagnostic dry bone histology in human paleopathology. *Clin Anat* 2016;29(7):831-43. [Crossref](#)
- Hall EJ. Kemik in. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Güneş Tıp Kitabevi; 2017. p. 1001-16.
- Alturfan AK. Ortopedik travmatoloji. Bölüm 1 genel bilgiler. Nobel Tıp Kitabevi;2002. p. 1-17.
- Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter J. Orthopaedics basic science. Foundations of clinical practice. 3<sup>rd</sup> ed. Rosemont: ABD; 2007.
- Tanrıkulu S, Gönen E. Kırık iyileşmesi. *TOTBİD Derg* 2017;16:455-75. [Crossref](#)
- Oryan A, Monazzah S, Sadegh-Bigham A. Bone injury and fracture healing biology. *Biomed Environ Sci* 2015;28(1):57-71.
- Pilitsis JG, Lucas D, Rengachary SS. 'Bone healing and spinal fusion.' *Neurosurg Focus* 2002;13(6):e1. [Crossref](#)
- Mountziaris PM, Mikos AG. Modulation of the inflammatory response for enhanced bone tissue regeneration. *Tissue Eng part B Rev* 2008;14(2):179-86. [Crossref](#)
- Luginbuehl V, Meinel L, Merkle HP, Gander B. Localized delivery of growth factors for bone repair. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;58(2):197-208. [Crossref](#)
- Boyer MI. AAOS comprehensive orthopaedic review. In: Lieberman JR, editör. AAOS. Rosemont: ABD; 2014. p. 73-81.
- Ayanoğlu S, Esenyel CZ, Adanır O, Dedeoğlu S, İmren Y, Esen T. Effects of hyaluronic acid (Hyalonect) on callus formation in rabbits. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2015;49(3):319-25. [Crossref](#)
- Terboo GJA, Schmid T, Zderic I, Nehrass D, Camenisch K, Richards RG. Local application of a gentamicin-loaded thermoresponsive hydrogel allows for fracture healing upon clearance of a high staphylococcus aureus load in a rabbit model. *Eur Cell Mater* 2018;35:151-164. [Crossref](#)
- Tekin AÇ, Esenyel CZ, Cakar M, Esenyel M, Ozcan Y, Saygili MS. Hyalonect'in psödoartroz tedavisinde kullanımı. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2013;47(6):379-86. [Crossref](#)
- Virk MS, Lieberman JR. Biologic adjuvants for fracture healing. *Arthritis Res Ther* 2012;14(6):225. [Crossref](#)
- Pereira RF, Halford KW, O'Hara MD, Leeper DB, Sokolov BP, Pollard MD, et al. Cultured adherent cells from marrow can serve as long-lasting precursor cells for bone, cartilage, and lung in irradiated mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92(11):4857-61. [Crossref](#)
- Granero-Moltó F, Weis JA, Miga MI, Landis B, Myers TJ, O'Rear L, et al. Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing. *Stem Cells* 2009;27(8):1887-98. [Crossref](#)
- Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, Kutepov SM, Mukhachev V, Lavroukov A, et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J Med* 2001;344(5):385-6. [Crossref](#)
- Wang X, Wang Y, Gou W, Lu Q, Peng J, Lu S. Role of mesenchymal stem cells in bone regeneration and fracture repair: A review. *Int Orthop* 2013;37(12):2491-8. [Crossref](#)
- Watson L, Elliman SJ, Coleman CM. From isolation to implantation: A concise review of mesenchymal stem cell therapy in bone fracture repair. *Stem Cell Res Ther* 2014;5(2):51. [Crossref](#)
- Khan SN, Bostrom MP, Lane JM. Bone growth factors. *Orthop Clin North Am* 2000;31(3):375-88. [Crossref](#)
- Zheng C, Qu Y-X, Wang B, Shen P-F, Xu J-D, Chen Y-X. COX-2/PGE2 facilitates fracture healing by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(22):9721-8.
- Li M, Ke HZ, Qi H, Healy DR, Li Y, Crawford DT, et al. A novel, non-prostanoid EP2 receptor-selective prostaglandin E2 agonist stimulates local bone formation and enhances fracture healing. *J Bone Miner Res* 2003;18(11):2033-42. [Crossref](#)
- Katagiri T, Watabe T. Bone morphogenetic proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(6):a021899. [Crossref](#)
- Govender S, Csimma C, Genant HK, Valentin-Opran A, Amit Y, Arbel R, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: A prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84(12):2123-34. [Crossref](#)
- Swionkowski MF, Aro HT, Donell S, Esterhai J, Goulet J, Jones A, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in open tibial fractures. A subgroup analysis of data combined from two prospective randomized studies. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(6):1258-65. [Crossref](#)
- Calori GM, Tagliabue L, Gala L, d'Imporzano M, Peretti G, Alibetti W. Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: A prospective randomized clinical study on 120 patients. *Injury* 2008;39(12):1391-402. [Crossref](#)
- Karnes JM, Daffner SD, Watkins CM. Multiple roles of tumor necrosis factor-alpha in fracture healing. *Bone* 2015;78:87-93. [Crossref](#)
- Aydın A, Halici Z, Akoz A, Karaman A, Ferah I, Bayır Y, et al. Treatment with  $\alpha$ -lipoic acid enhances the bone healing after femoral fracture model of rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2014;387(11):1025-36. [Crossref](#)

29. Zhao Y-P, Tian Q-Y, Frenkel S, Liu CJ. The promotion of bone healing by progranulin, A downstream molecule of BMP-2, through interacting with TNF/TNFR signaling. *Biomaterials* 2013;34(27):6412-21. [Crossref](#)
30. Chan JK, Glass GE, Ersek A, Freidin A, Williams GA, Gowers K, et al. Low-dose TNF augments fracture healing in normal and osteoporotic bone by up-regulating the innate immune response. *EMBO Mol Med* 2015;7(5):547-61. [Crossref](#)
31. Park JI, Yan G, Kwon K-C, Liu M, Gonnella PA, Yang S, et al. Oral delivery of novel human IGF-1 bioencapsulated in lettuce cells promotes musculoskeletal cell proliferation, Differentiation and diabetic fracture healing. *Biomaterials* 2020;233:119591. [Crossref](#)
32. Schmidmaier G, Wildemann B, Gabelein T, Heeger J, Kandziora F, Haas NP, et al. Synergistic effect of IGF-I and TGF- $\beta$ 1 on fracture healing in rats single versus combined application of IGF-I and TGF- $\beta$ 1. *Acta Orthop Scand* 2003;74(5):604-10. [Crossref](#)
33. Lau K-HW, Rundle CH, Zhou X-D, Baylink DJ, Sheng MHC. Conditional deletion of IGF-I in osteocytes unexpectedly accelerates bony union of the fracture gap in mice. *Bone* 2016;92:18-28. [Crossref](#)
34. Ying J, Ge Q, Hu S, Luo C, Lu F, Yu Y, et al. Amygdalin promotes fracture healing through TGF- $\beta$ /Smad signaling in mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int* 2020;2020:8811963. [Crossref](#)
35. Xu R, Luo C, Ge Q, Ying J, Zhang P, Xia C, et al. Radix rehmanniae praeparata promotes bone fracture healing through activation of TGF- $\beta$  signaling in mesenchymal progenitors. *Biomed Pharmacother* 2020;130:110581. [Crossref](#)
36. Hu S, Ge Q, Xia C, Ying J, Ruan H, Shi Z, et al. Bushenhuoxue formula accelerates fracture healing via upregulation of TGF- $\beta$ /Smad2 signaling in mesenchymal progenitor cells. *Phytomedicine* 2020;76:153256. [Crossref](#)
37. Graham S, Leonidou A, Lester M, Heliotis M, Mantalaris A, Tsiridis E. Investigating the role of PDGF as a potential drug therapy in bone formation and fracture healing. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18(11):1633-54. [Crossref](#)
38. Sun K, Wang C, Xiao J, Brodt MD, Yuan L, Yang T, et al. Fracture healing is delayed in the absence of gasdermin-interleukin-1 signaling. *Elife* 2022;11:e75753. [Crossref](#)
39. Wang X, Friis TE, Masci PP, Crawford RW, Liao W, Xiao Y. Alteration of blood clot structures by interleukin-1 beta in association with bone defects healing. *Sci Rep* 2016;6:35645. [Crossref](#)
40. Keramaris NC, Calori GM, Nikolaou VS, Schemitsch EH, Giannoudis PV. Fracture vascularity and bone healing: A systematic review of the role of VEGF. *Injury* 2008;39(2):45-57. [Crossref](#)