



Kemik ve yumuşak doku iyileşmesi

Bone and soft tissue healing

Şahin Karalar¹, Turgut Akgül²

¹İstanbul Medipol Üniversitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Kas iskelet sistemi hem anatomik yapısı gereği hem de fonksiyonel görevi nedeniyle travmatik yaralanmaların en sık meydana geldiği sistemdir. Travmanın şiddetine bağlı olarak kas iskelet sisteminde meydana gelen yaralanmalar farklılık gösterir. Kemik veya yumuşak doku hasarının iyileşmesi enflamasyonla başlayıp remodelasyon ile sonlanan bir kaskad ile olmaktadır. Bu iyileşme sürecinde birçok faktör etkili olmaktadır. Bu faktörler yaralanma bölgesinde lokal değişikliklerle olabirirken sistemik enflamasyon sürecinde iyileşme üzerine etkileri bulunmaktadır. İyileşme aşamasında sadece biyolojik değişiklikler meydana gelmemekte mekanik faktörlerde en az biyolojik kadar iyileşme mekanizmasında görev almaktadırlar. Kemik doku diğer dokulardan farklı olarak yaralanmadan önceki hâline tamamen dönebilir, ancak yumuşak dokular yaralanma öncesi hâline dönemezler çünkü iyileşme mekanizmaları rejenerasyon değil tamirdir.

Anahtar sözcükler: kırık; yumuşak doku; kemik iyileşmesi; yumuşak doku iyileşmesi; stabilite; kallus

The musculoskeletal system is the system most frequently subjected to traumatic injuries due to its anatomical structure and functional role. The nature of injuries occurring in the musculoskeletal system varies depending on the severity of the trauma. The healing of bone or soft tissue damage follows a cascade that begins with inflammation and concludes with remodeling. Numerous factors influence this healing process, which can include local changes at the site of injury as well as effects on the systemic inflammatory process. During the healing phase, not only do biological changes occur, but mechanical factors also play a significant role, often as critical as biological factors in the healing mechanism. Unlike other tissues, bone tissue has the ability to fully return to its pre-injury state. However, soft tissues cannot revert to their pre-injury state because their healing mechanisms involve repair rather than regeneration.

Key words: fracture; soft tissue; bone healing; soft tissue healing; stability; callus

KEMİK İYİLEŞMESİ

İskelet sistemi hematopoez, mineral metabolizması, hayati organların korunması ve hareketin kolaylaştırılması gibi birçok işlevi olan karmaşık bir sistemdir. Kemik doku travma, enfeksiyon gibi zararlı uyarılara maruz kaldığında, diğer dokular ve organ sistemlerinde olduğu gibi, bağışıklık sistemi tarafından düzenlenen biyolojik süreçler devreye girer ve kemik iyileşmesi sağlanır.

Kemikler insan vücudundaki hareketsiz yapılar değildir; yaşam süresi boyunca değişmeye devam ederler. Bu değişiklik süreci iskelet sisteminin yapısal bütünlüğünü korumakla beraber vücudun kalsiyum ve fosfor dengesine katkıda bulunur. Yeniden yapılanma, eski veya hasarlı kemiğin yok edilmesini ve yeni kemik dokunun oluşumunu içerir.^[1]

Kırık, mekanik yüklenme altında kemiğin enerjisi absorbe edemediği durumlarda kortikal bütünlüğün

bozulması sonucu meydana gelir. Kırık iyileşmesi yeni oluşan kemik dokunun yaralanmadan önceki kemik dokuyla tamamen aynı olduğu eşsiz bir iyileşme mekanizmasına sahiptir. Kırık iyileşmesinde sistemik biyolojik faktörler, lokal biyolojik faktörler ve mekanik kuvvetler etkilidir. Kırık iyileşmesinde hücreler, iskelet çatı, moleküler düzeydeki etkileşimler ve yeterli kan desteği sağlanması gereklidir. Kemik dokudaki kan akışı kırık iyileşmesinde en önemli faktör olarak belirtilmiştir. Kırık iyileşmesinde etkili biyolojik ve mekanik faktörler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Kompleks ve dinamik olan bu süreçte meydana gelecek bir aksama kaynamama veya geç kaynamaya yol açarak ciddi sorunlara yol açacaktır. Kırık iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarla kırık kanama sorununun etiyopatogenezi ve çözümleri daha anlaşılır hâle gelmektedir.^[3]

İletişim / Contact: Uzm. Dr. Şahin Karalar • **E-posta / E-mail:** karalarsahin@gmail.com

ORCID ID: Şahin Karalar, 0000-0002-4386-9107 • Turgut Akgül, 0000-0002-0704-3797

Geliş / Received: 16 Kasım 2024 • **Revizyon / Revised:** 16 Aralık 2024 • **Kabul / Accepted:** 18 Aralık 2024

Tablo 1. Kırık iyileşmesinde biyolojik ve mekanik faktörler^[2]

Biyolojik Faktörler	Mekanik Faktörler
Yaş	Uygulanan enerji düzeyi
Komorbidite	Kemik kaybının miktarı
Fonksiyonel seviye	Stabilite
Beslenme	Anatomik konum
Nörovasküler yaralanma	
Hormonlar	
Büyüme faktörleri	
Yumuşak doku sağlığı	
Sterilite (açık kırıklarda)	
Sigara	
Lokal patolojik koşullar	
Etkilenen kemik türü	

Kemik İyileşmesinde Biyolojik Faktörler

Yaşla birlikte bağışıklık sistemindeki yavaşlama ve sistemik proenflamatuvar durumun artması, kırık iyileşmesi sırasındaki enflamatuvar yanıtı olumsuz etkiler. Yaşlılarda kırık iyileşmesinde vaskülarizasyon, anjiogenez bozulmaktadır; osteokondral hücrelerin, öncüllerinin, kallus içinde miktarları ve aktiviteleri azalır.^[4]

Diabetes mellitus, kırık riskini arttıran, yeni kemik oluşumunu engelleyen ve kırık iyileşmesini bozan metabolik bir hastalıktır. Tip I ve tip II diyabet artan ileri glikasyon son ürünleri oluşumu, reaktif oksijen türleri oluşumu ve enflamasyon gibi kemiği olumsuz etkileyen birçok ortak özelliğe sahiptir.^[5]

Kortizol kallus proliferasyonunu azaltırken, büyüme hormonu kallus hacmini artırır. Kalsitonin osteoklastları inhibe ederek kemik yıkımını azaltır. Östrojenin kemik dokuda yıkımını azaltıcı etkisi vardır.

Kırığa eşlik eden nörolojik ve vasküler yaralanmalar kırık iyileşmesini geciktirir. Kafa travması olan hastalarda osteojenik aktivitenin arttığı bilinmektedir.

Sigara dumanı kırık iyileşme süresini uzatır, kırık kallusunun gücünü azaltır ve kaynamama riskini artırır. Sigara dumanına maruz kalma, osteoklast aktivitesini etkili bir şekilde indükleyerek osteoblast farklılaşmasının inhibisyonuna yol açar. Sigara dumanına maruz kalma ayrıca osteoklastlarda nükleer faktör kappa B'nin (NFκB) DNA bağlama aktivitesini indükler ve bu daha sonra kemik yeniden yapılanmasıyla ilişkili gen ekspresyonunda değişikliklere yol açar.^[6]

D vitamini kemik mineralizasyonu ve sonrasında kemik kalitesinin korunması için gereklidir. Mineralizasyon, kırık iyileşmesinin bir parçası olan sert

kallus oluşumunun ve kemiğin yeniden şekillenmesinin bir parçasıdır. Yapılan çalışmalar 700 ile 800 IU/d arasındaki oral D vitamini takviyesinin, ayaktan veya bakımında kalan yaşlı kişilerde kalça ve omur dışı kırık riskini azalttığı görülmektedir.^[7]

Steroidlerin, kemoterapi ilaçlarının ve bazı antibiyotik (kinolon) sınıflarının kemik iyileşmesi üzerinde olumsuz etki gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca bugüne kadar ağrı kesici ve enflamasyon için en sık reçete edilen ilaçlardan biri olan steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) da kaynamayı geciktirdiği ve kırık iyileşmesini engellediği bulunmuştur.^[8]

Kemik İyileşmesinde Mekanik Faktörler

Anatomist ve cerrah Julius Wolff, strese bağlı olarak kemiğin yeniden şekillenmesinin doğasını açıklayan bir yasa ortaya koydu. Wolff yasası, kemiklerin mekanik yüklemeye derecesine uyum sağlayacağını, böylece yüklemeye artışı iç süngerimsi kemiğin mimarisinin güçlenmesine ve ardından kortikal tabakanın güçlenmesine neden olacağını belirtir. Ayrıca kemik üzerindeki stresin azalması bu kemik katmanlarının zayıflamasına neden olacaktır. Kemiğe uygulanan kuvvetlerin süresi, büyüklüğü ve hızı (başka bir deyişle tendonların bağlantı yerlerini çekmesi) kemiğin bütünlüğünün nasıl değiştirileceğini belirler.^[9]

Cam gibi malzemeler kırılabilir malzemelerdir. Bir bölgedeki küçük bir çatlak, yapının tamamına yayılabilir ve sonuçta başarısızlıkla sonuçlanabilir. Fiberglas ve karbon fiber gibi kompozit malzemeler, yapının içinde çatlağın malzeme boyunca yayılmasını engelleyen birçok sınır içerir. Kemik de organik bileşen (öncelikle kolajen) ve mineral bileşen (öncelikle kalsiyum hidroksiapatit) ile böyle bir kompozit yapıya sahiptir. Kompozit yapıda oluşan çatlaklar hızla ilerlemez ancak biriken çatlaklar dayanıklılığın kaybedilmesine neden olur.^[10]

Yük taşımayan kemiklerde endosteal, intrakortikal ve daha az oranda periosteal negatif yeniden şekillenme, kemik kütlelerinde azalmaya neden olur. Fonksiyonel yük taşımanın bu süreci engellediği gözlenmiştir. Rubin ve Lanyon tarafından yapılan çalışmalar, günde sadece dört ardışık döngü dış yüklemenin kemik kütlelerini korumak için yeterli olduğunu göstermiştir. Bu sayıdan daha az döngüde ise kemik dokuda osteoporoz gelişmiştir. Günde 36 defa 0,5 hertzlik döngü, aynı yük rejimiyle intrakortikal rezorpsiyonu önlerken, önemli miktarda periosteal ve endosteal yeni kemik oluşumu ile sonuçlanmıştır. Anormal bir gerilim dağılımıyla uygulanan fizyolojik düzeylerdeki gerilim, kemik kütlelerini artırabilir osteojenik bir uyarı sağlayabilir. Gözlemlenen kemik değişikliklerinin büyüklüğü veya karakteri, 36'dan 1800'e kadar yük döngüsünün sayısındaki herhangi bir artıştan etkilenmemiştir. Bu bulgu, kırık onarımının başlangıç aşamalarında,

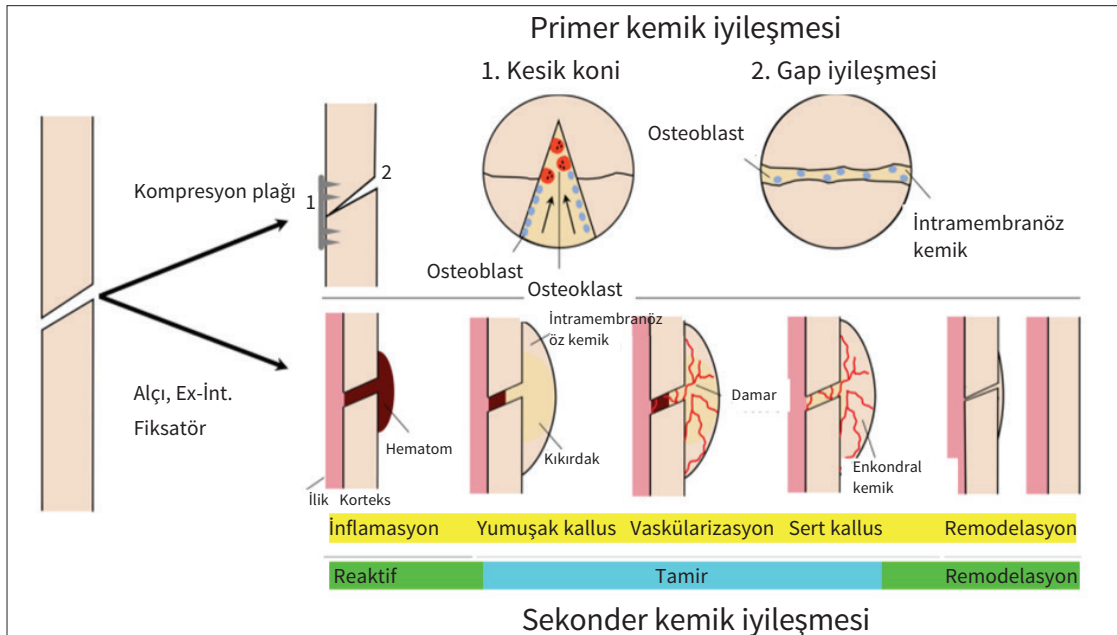
hastaların kırık uzuvları üzerine aldıkları yükü yavaşça arttırmalarının, ancak yüklemeye döngülerinin sayısını sınırlamalarının uygun olabileceğini işaret etmektedir.^[11]

Kemik iyileşmesini önemli ölçüde etkileyen faktörlerden biri, kırık kemik uçları arasındaki yer değiştirme derecesi ve kırığın mekanik stabilitesidir. Optimal kırık iyileşmesi, kırık uçlarının yakınlığı ve atel gibi mekanik stabilizasyon yöntemleriyle sağlanabilir. Ancak, kırık bölgesindeki instabilite ve büyük yer değiştirme, iyileşme sürecini olumsuz yönde etkileyebilir. Bu durum, geçici dokuların dayanıklılığını aşan tekrarlayan mekanik travma sonucunda ortaya çıkar ve tekrarlayan hücre ve doku hasarı, kronik iltihaplanma ve nihayetinde iyileşmemeye sonuçlanabilir. Ayrıca, tamamen sabitlenmiş, hiç mikro hareket olmayan mükemmel fiksasyonun bile optimal kemik yenilenmesini engelleyebileceği bilinmektedir; ancak bu fenomenin nedenleri tam olarak anlaşılamaştır. Bu nedenle, kemik yenilenmesi için bir miktar hareketin gerekliliği konusunda genel bir anlayış olmasına rağmen, bu hareketin optimal miktarı henüz net olarak belirlenmemiştir.^[12]

Primer Kırık İyileşmesi

Plaklar ve vidalarla elde edilen iyi redüksiyon ve interfragmenter kompresyonla sıkıca sabitlenmiş kırıklar, minimal kırık boşluğu ve minimal interfragmenter hareket mevcuttur. Minimal hareket, mutlak stabilizasyon koşulları altında kemik, primer kırık iyileşmesi olarak bilinen bir süreçle doğrudan iyileşebilir. Mekanik ve fiziksel sürekliliği

yeniden sağlamak için korteksin bir tarafındaki kemiğin diğer taraftaki kemiğe bağlanması gerekir. Primer kemik iyileşmesi kontakt iyileşme ve gap iyileşmesi olarak iki farklı şekilde gerçekleşebilir. Kontakt iyileşmede osteonların kırık bölgesine en yakın uçlarında kesici koniler oluşturulur. Bu koniler kırık hattını geçer ve uzunlamasına boşluklar oluşturur (osteoklastlar aracılığıyla) ve bunlar daha sonra kemik matrisi (osteoblastlar aracılığıyla) tarafından doldurulur. Bu, kan akışının yeniden kurulmasına izin veren kemik birliğinin oluşması ve Haversian sistemlerinin restorasyonu ile sonuçlanır. Son olarak, osteonlar olgunlaşır ve katmanlı kemiğe yeniden şekillenir, böylece kallus veya iltihaplanma olmadan kırık bölgesi iyileşir. Gap iyileşmesi, kemik birleşimi ve Haversian yeniden yapılanmasının aynı anda meydana gelmemesi nedeniyle kontakt iyileşmeden farklıdır. Bu süreçte kırık bölgesi öncelikli olarak uzun eksene dik olan katmanlı kemikle doldurulur ve kontakt iyileşmesi sürecinden farklı olarak ikincil bir osteonal rekonstrüksiyon gerektirir. Daha sonra birincil kemik yapısı, yavaş yavaş, osteoblastlara farklılaşan ve boşluğun her yüzeyinde lamel kemik üreten osteoprogenitör hücreleri taşıyan uzunlamasına revaskülarize edilmiş osteonlarla değiştirilir ancak bu katmanlı kemik uzun eksene dik olarak uzanır ve mekanik olarak zayıftır. Bu ilk süreç yaklaşık üç ile sekiz hafta sürer, ardından konilerin kesilmesiyle temas iyileşmesi kademesine benzeyen ikincil bir yeniden yapılanma gerçekleşir. Endokondral yeniden yapılanma kadar kapsamlı olmasa da bu aşama, kemiğin anatomik ve biyomekanik özelliklerinin tamamen eski hâline getirilmesi için gereklidir (Şekil 1).^[13]



Şekil 1. Kemik iyileşmesinde etkili olan stabilite ve kırık hattında gerilimdir. Kemik uçları arasındaki boşluk 0,01 milimetre (mm)'den az ise ve parçalar arası gerilim %2'den az ise kırık kontakt iyileşme ile iyileşir. Gap iyileşmesinde kırık uçları arasındaki boşluğun 800 mikrometre (μm) ile 1 mm'den az olması gerekmektedir ve stabil koşullar ve anatomik bir redüksiyon elde edilirse oluşur.^[13]

Çoğu kırıkta, atelleme, intramedüller çivi veya eksternal fiksator cihazlarla tedavi edilen kırıklar da dâhil olmak üzere, genellikle tam/mutlak stabilizasyon sağlanamaz, bu da kırık bölgesinde daha fazla harekete ve kemik uçları arasında aralıklı yer değiştirmeye yol açar. Bu durumlarda iyileşme, ikincil kırık iyileşmesi olarak bilinen çok aşamalı bir süreç yoluyla ilerler. İkincil kemik iyileşmesi histolojik olarak, kırığa sekonder hematoma oluşumunu takiben sırasıyla akut enflamasyon, granülasyon doku oluşumu, kallus oluşumu ve yeniden şekillenme fazlarından oluşur. Bu olaylar farklı yerlerde farklı hızlarda gerçekleşebilir ve katı bir kronolojik sırayı takip etmezler (Tablo 2).

İkincil kırık iyileşmesinin klasik aşamalarının genellikle kortikal kemik iyileşmesi sırasında gözlemlendiği bilinmektedir; örneğin uzun kemik diyafiz kırıklarında bu durum sıkça görülür. Kemik metafizindeki kırıklar ise yoğun trabeküler kemik ağıyla karakterizedir ve genellikle intramembranöz kemik oluşumu yoluyla iyileşir. Bu süreçte, kırık uçları arasında yeni kemik trabekülleri depolanması ve kırık yakınındaki mevcut trabeküllerin üzerine yeni kemik üretimi doğrudan gerçekleşir. Bu süreçte genellikle kallus oluşumu ve endokondral kemik oluşumu gözlenmez. Bunun sebebi, zengin damarlanma, kırığın hemen yanında kemik iliği olması, daha fazla sayıda kemik trabekülü bulunması ve trabeküler kemikte kortikal kemikten daha yüksek düzeyde enflamatuvar ve osteoprogenitör hücrelerinin varlığıdır.

Ancak, kemik parçaları arasındaki artan gerilim seviyeleri ve aralıklı yer değiştirme gibi olumsuz mekanik koşullar altında, trabeküler kemik iyileşmesi de ikincil

kırık iyileşmesinin özelliklerini alabilir. Genel olarak, kırık bölgesinde mikro hareketler kallus oluşumunu ve endokondral kemik oluşumunu teşvik ederken, sert fiksasyon yöntemleri doğrudan intramembranöz kemik oluşumuyla ilişkilidir.^[13]

Bu iki kemik iyileşme şekli farklı süreçleri temsil eder. Modern kırık fiksasyon teknikleri, farklı durumlarda her iki iyileşme türünden de fayda sağlar. Her iki kemik onarım şekli de diğerinden daha kötü olarak görülemez, çünkü çoğu kırık her iki iyileşme türünün kombinasyonu ile iyileşir. Ayrıca, kemiklerin mekanik bütünlüğünün geri kazanılması için gereken zaman, hem endokondral hem de intramembranöz ossifikasyon ile iyileşme sürecinden etkilenmez.^[14]

Enkondral Kırık İyileşmesinin Histolojik Fazları

Hematoma fazı

Yaralanmadan hemen sonra periost, endosteum ve kan damarlarında kanama meydana gelir. Beslenmesi bozulan kemik doku, çevre kaslarda ve periostta yerel nekroz oluşur. Endotelin ortaya çıkmasıyla birlikte vasküler kaskad aktif hâle gelerek hematoma oluşturur. Kırık bölgesinde oluşan bu hematoma hematopoetik kök hücreler, trombosit ve makrofajlardan zengindir. Hematom sahasındaki hematopoetik kök hücreler, matris metaloproteinazları (MMP)'ler ve metaloproteinazların doku inhibitörlerini (TIMP)'ler ekspres eder; her ikisi de mezenkimal kök hücre (MKH)'lerin göç kapasitesini etkiler. Kırık iyileşmesinin bu evresinde önemli olan sitokinler arasında platelet türetilmiş büyüme faktörü

Tablo 2. Stabilizasyon türüne göre kırık iyileşme türü^[2]

Alçı	Periosteal köprüleme kallusu ve interfragmenter endokondral ossifikasyon
Kompresyon plak	Birincil kortikal iyileşme (kesici-kon tipi veya haversian yeniden şekillenme)
Intramedüller çivi	
Erken dönem	Periosteal köprüleme kallusu ve endokondral ossifikasyon
Geç dönem	Medüller kallus ve intramembranöz ossifikasyon
Eksternal fiksator	Rijitlik derecesine bağlı olarak değişir
Daha az rijit	Periosteal köprüleme kallusu ve endokondral ossifikasyon
Daha rijit	Birincil kortikal iyileşme ve intramembranöz ossifikasyon
Yeterli kan temini ile yetersiz immobilizasyon	Hipertrofik kaynamama (başarısız endokondral ossifikasyon)
Yetersiz kan temini ile yetersiz immobilizasyon	Atrofik kaynamama
Kırık bölgesinde yer değiştirme ile yetersiz redüksiyon	Oligotrofik kaynamama

(PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü beta protein grubu (PDGF-b), interlökin-1, interlökin-6 (IL-1 ve IL-6) ve prostaglandin E2 (PGE2) bulunmaktadır. Bu erken aşamada bile, hematoma bağımsız osteojenik kapasitesi olduğu gösterilmiştir. Siklooksijenaz-2'nin (yani NSAİİ'lerin) inhibisyonu, osteoblastik hücrelerin farklılaşması için kritik olan *runx-2/osterix*'in baskılanmasına neden olur.^[15,16]

Enflamasyon fazı

Akut enflamasyon, kılcıl dilatasyon, lökosit migrasyonu ve lokal bölgeye infiltrasyon ile belirlenir; bu durum kızarıklık, sıcaklık, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi klinik semptomlara yol açar. Yaralanma sonrası akut enflamatuvar yanıt ilk 24-48 saatte zirveye ulaşır ve genellikle yedi gün sonra tamamlanır. Akut enflamasyonda, doku makrofajları, dendritik hücreler, lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve mast hücreleri dâhil olmak üzere dokuda yerleşik hücreler, istilacı patojenleri veya doku hasarı yan ürünlerini tanıyıp sitokinler, kemokinler ve büyüme dâhil olmak üzere çeşitli pro-enflamatuvar araçları serbest bırakır. Bu faktörler; bu, polimorfonükleer nötrofillerin (PMN), monositlerin/makrofajların ve lenfositlerin yaralı bölgeye sızmasıyla sonuçlanır. Polimorfonükleer nötrofiller istilacı patojenleri ve doku kalıntılarını fagositozla yok eder ve ortadan kaldırır. Makrofajlar, hasarla ilişkili moleküler modeller, patojenle ilişkili moleküler modeller ve proenflamatuvar sitokinler yoluyla M1 fenotipine polarize edilir. Akut enflamasyon sırasında, M1 makrofajları konak savunmasına katkıda bulunur, aynı zamanda enflamatuvar reaksiyonu güçlendirir ve ek bağışıklık hücrelerini toplar. M1 makrofajları fagositoz yapar ve mikroorganizmaları, nekrotik dokuyu ve geçici fibrin matrisini uzaklaştırır. Ek olarak M1 makrofajları, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), IL1 β , IL6 ve C-C motifli kemokin 2 (CCL2) [monosit kemotaktik protein 1 (MCP1) olarak bilinir] gibi proenflamatuvar ve kemotaktik araçları salgılar. Kronik enflamasyon kemik iyileşmesine oldukça zararlı olabilir. Kronik enflamasyonda, TNF- α ve NF κ B sinyal yolları sürekli olarak yukarı doğru düzenlenir, bu da osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonu ile sonuçlanır.^[17,18]

Aşırı ve/veya uzun süreli M1 makrofaj aktivasyonu, enflamatuvar hücrelerin ve enflamatuvar sitokinlerin dengesini değiştirerek zayıf kemik iyileşmesine yol açabilir. Bu nedenle kronik enflamasyonda başarısız kemik iyileşmesi M1/M2 makrofajlarının dengesizliğinden kaynaklanabilir.^[19]

Yumuşak kallus

Kırık iyileşmesinin yumuşak kallus evresi, öncül hücrelerin kondrositler ve osteoblastlara farklılaşmasıyla başlar. Bu evre, fare modelinde kırık sonrası ilk haftanın sonunda ve insanlarda genellikle üç hafta içinde başlar.

Mekanik ortam ve kırık bölgesine olan damar teminine bağlı olarak, kallustaki kırıkta (stabil olmayan ortam) veya osteoid (stabil ortam), fibröz dokuyu ve hematoma değiştirerek baskın doku hâline gelir. Kemik uçlarının stabilitesini yeniden sağlamak için erken dönemde tip II devamında tip I kolajen üretilir ve matris oluşturulur. Bu aşamada kırık kallusunun mekanik testleri, kemik stabilitesi sağlayan birleşmiş bir kütlede ziyade yumuşak dokunun stabilitesini ortaya çıkarır. Radyografik olarak, bu aşamada kırık bölgesi birleşmiş görünmez, ancak erken mineralize olan kallusun hafifçe tüylenmiş görünümü tespit edilebilir.

Sert kallus

Sert kallus evresi, kırıkta kalsifiye kırıkta matrisine dönüşmesi ve kondrositlerin terminal farklılaşmasıyla tanımlanır. Bu, fare tibia kırık modellerinde ikinci hafta içinde ve insanlarda kırık sonrası birkaç hafta sonra gerçekleşir. Kalsifikasyon dalgasıyla eş zamanlı olarak, hipertrofik kondrositler yaşlanır ve kan damarları kalusu istila eder. Kondrositlerin sayısındaki azalma göz önüne alındığında, sert kallus evresi sırasında baskın hücre tipleri osteoblast ve osteoklastlardır. Osteoblastlar tarafından bu dönemde biriktirilen örgülü kemik, kalusu daha da güçlendirir, ancak çevredeki sağlam kemikte görülen stres kaynaklı deseni takip etmez. Klinik olarak, bu iyileşme evresi, radyografilerde kırık kallusunun kalsifikasyonu ve konsolidasyonu olarak görülür. Kırıkların alçı veya traksiyon tedavisi sırasında, sert kallus evresi ayrıca ağrının klinik olarak belirgin bir şekilde azalması ve kırık bölgesinde artan stabilite hissiyle birlikte gelir.

Remodelling aşaması

Kemik iyileşmesinin geç aşamasında, kemik yeniden şekillenerek orijinal yapısına, şekline ve mekanik özelliklerine geri döner. Lameller kemik birikimi ve kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanan osteoblastik ve osteoklastik aktivite arasındaki denge, yeniden yapılanma aşamasında önemli bir rol oynar. Birçok proenflamatuvar sitokin (örneğin, IL1, IL6 ve TNF- α) yüksek oranda ifade edilir.^[20]

Birçok çalışma, kritik hücreler arası iletişimdeki eksikliklerin, akut enflamasyonun doğal süreçlerinin ve çözünmesinin engellenmesinin veya sürekli bir olumsuz uyarıcı nedeniyle kronik enflamasyonun, kırık iyileşmesinin bozulmasına yol açabileceğini doğrulamıştır. Bu nedenle, başlangıçta ve optimal geçici bir akut enflamasyon evresi, kırık iyileşmesi sırasında önemli olaylardan biridir. Normal kemik iyileşmesiyle ilgili temel prensipler net bir şekilde anlaşıldıktan sonra, kritik biyolojik olayların immünomodülasyonu için potansiyel stratejiler kullanılabilir. İmmünomodülasyonun düzenlenmesi ve kemik iyileşmesine katkısıyla ilgili literatürde yeterli çalışma

bulunmamaktadır ve yeni yapılacak çalışmaların bu konuya yoğunlaşması gerekmektedir.^[21]

YUMUŞAK DOKU İYİLEŞMESİ

Yumuşak dokuda yaralanmayı takiben iyileşme doku tipinden bağımsız olarak belirli bir genel düzen içerisinde gerçekleşir. İyileşmeyi etkileyen faktörler; yaralanan doku (cilt, akciğer, eklem yeri-eklem içi veya dışı gibi), eşlik eden hastalıklar (örneğin, diyabet) ve cinsiyet gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Birçok durumda yeterli iyileşme sağlanmaktadır ancak bazen süreç fonksiyonel kayıplarla (skar oluşumu gibi) sonuçlanabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda iyileşme süreci belirli basamakları takip etse de dokuya spesifik farklar gözlenmiştir. Yumuşak dokuda iyileşme rejenerasyonla değil tamir yoluyla gerçekleşir, oluşan yeni doku yaralanma öncesi dokudan farklı yapıdadır. Yaralanmayı takiben dokunun tamiri veya iyileşmesindeki tanımlanan adımlar; yara oluşumu, enflamasyon, geçici matris oluşumu, kolajen sentezi, epitelizasyon, neoanjiyogenez ve son olarak yara kapanmasını içerir.^[22] Yaranın iyileşme süreci, yaranın durumuna göre üç tipe ayrılabilir:

Primer iyileşme, doku kaybının olmadığı ve kapatmanın sütür veya bantlarla yeterli olduğu durumlardır. Bu tip iyileşme, genellikle temiz veya temiz-kontamine cerrahi yaralarda görülür.

Sekonder iyileşme, önemli doku defektiyle karakterizedir ve kapatma için sütür gerektirir. Oluşan skar genellikle daha geniştir çünkü yara alanı daha büyüktür.

Tersiyer iyileşme, geniş doku kaybı veya yabancı cisim içeren yaraları kapsar. Bu yaralar açık bırakılır ve steril salinle ıslatılmış gazlı bezlerle pansuman yapılır. Bu kategori, ayrıca 24 saatten fazla açık kalan enfekte travmatik yaraları da içerir.^[23]

Normal (kronik olmayan) bir yaranın iyileşmesi, yaklaşık 3 ile 14 gün içinde tamamlanır. Enflamasyon, mevcut doku iskeletinin parçalanması ve hücre, hücre dışı ve patojen artıklarının temizlenmesiyle karakterizedir. Matrisin parçalanması, nötrofiller, makrofajlar, epidermal hücreler ve fibroblastların yaralanma bölgesine göç etmesini sağlayarak onarım sürecini başlatır.

Yaralanmadan kısa bir süre sonra, fibrin tıkaçı içindeki trombositler, nötrofiller için kemotaktik olan büyüme maddeleri ve sitokinler, PDGF dâhil olmak üzere serbest bırakırlar. Nötrofiller birkaç gün içinde, PDGF, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler salgılayan aktif makrofajlarla büyük ölçüde yer değiştirir. IL-1, enflamatuvar yanıtı amplifiye etmede anahtar bir rol oynar, granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) dâhil olmak üzere diğer proenflamatuvar sitokinleri sentezlemelerini ve salgılamalarını indükler.^[24]

Enflamatuvar aşamada, polimorfonükleer lökositler (PMN'ler) istilacı organizmaları ve döküntüleri fagosite eder, proteolitik enzimler salgılayarak istilacı organizmaları yok eder ve yaşamsız dokuyu sindirir. Sağlıklı dokudaki matris, birçok proteaz inhibitöründen oluşan bir antiproteaz kalkıyla korunur. Polimorfonükleer lökositler (mieloperoksidaz yoluyla) reaktif oksijen serbest radikalleri üretirler, bu radikaller klor ile birleşerek akut yaralarda bakterileri öldürmeye yardımcı olur. Tümör nekroz faktör ve IL-1, makrofajlarda büyük miktarda nitrik oksit (NO) sentezlemek için indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) aktive edebilir. Makrofajlar tarafından sentezlenen NO, peroksit iyonu O₂ radikalleri ile reaksiyona girerek daha toksik peroksinitrit ve hidroksil radikallerini oluşturur ve patojenleri öldürür.^[25]

Enflamasyon ve onarım arasındaki geçişte, zararlı uyarıların (örneğin, patojenler, eskar, hipoksi, tekrarlayan travma) ortadan kaldırılması önemlidir. Genel enflamatuvar yanıt azaldıkça, büyüme faktörleri yavaş yavaş yara sıvısında sitokinlerin yerini alır, proteolitik aktivite azalır ve antiproteaz kalkını yeniden kurular. IL-1, IL-6 ve TNF- α , fibroblastlar tarafından salgılanan keratinosit büyüme faktörleri (KGF-1), KGF-2 ve IL-6, keratinositlerin çoğalmasına, kusura göç etmesine ve ardından epidermise farklılaşmasına yardımcı olur. Nitrik oksit, epitelizasyon sürecinde önemli bir sinyal molekülüdür. İntakt bazal keratinositler tarafından sentezlenen NO'nun, keratinositlerin çoğalması ve yara kenarına göç etmesi için güçlü bir uyarıcı olduğu varsayılmaktadır.^[26]

Yara onarımının bir diğer kritik bileşeni neovaskülarizasyondur. Granülasyon dokusu, kılcıl damarlar ve mikrovasküler dolaşım tarafından taşınan kan ve besinlerle onarım bölgesini doldurur. Bu mikrovasküler ağ, esas olarak yara kenarındaki keratinositler tarafından sentezlenen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tarafından indüklenir. (IL-1, TNF- α , KGF ve TGF- β 1, keratinositler tarafından VEGF ekspresyonunu indükler.) Vasküler endotelial büyüme faktörü üretimi, endotel hücreleri tarafından sentezlenen NO'nun varlığında artar; endotel hücreleri endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) eksprese eder. Kılcıl damarlar oluştuğunda, eNOS kaynaklı NO, vazodilatasyonu indükleyerek ve reperfüzyon hasarına engel olarak dokuyu iskeminin toksik etkilerinden korur.^[27]

Erken yara onarımındaki ana adımlardan biri, fibroblastların PDGF'ye yanıt olarak çoğalmasıdır. Plateletten türetilmiş büyüme faktörü, yara iyileşmesinin enflamasyon ve onarım aşamalarında anahtar rol oynayan ve fibroblastlar tarafından daha fazla PDGF ekspresyonunun otokrin ve parakrin amplifikatörü olan bir sinyal proteindir. Ek olarak, fibroblastlar, PDGF'ye yanıt olarak glikozaminoglikanlar ve fibronektinden oluşan geçici

matrisi sentezler. Son olarak, kolajen matrisi oluşumunun güçlü bir düzenleyicisi olan TGF- β eksprese edilir.^[28]

Geç onarım fazı, hücre dışı matris üretimini ve TGF- β tarafından yönlendirilen yıkımın azalmasını içerir. Normal yara onarımında, TGF- β insizyon yaralarının oluşumundan 7 ile 14 gün sonra zirveye ulaşır. TGF- β , fibroblastların tip I kolajen sentezi, MMP'lerin üretimini azalması, TIMP ifadesinin artması ve hücre yapışma proteinlerinin ifadesinin artmasıyla ilişkilidir; bunların hepsi granülasyon dokusunun oluşumuyla ilgilidir. Basınç, nöropati veya cerrahi (ve daha az ölçüde venöz ülserler) kaynaklı büyük granülasyonlu yaralar, en azından kısmen TGF- β tarafından yönlendirilen kasılma yoluyla iyileşir. Kasılma ve epitelizasyon doğrudan yara kapanmasına yol açar. Yeniden şekillenme fazında, dermis daha güçlü hâle gelir, kolajen lifleri yenilenerek stres hatları boyunca tercihli olarak korunur.^[29]

Yara kontraskiyonu granülasyon dokusu içerisine göç eden spesifik kontraktıl hücrelerin göç etmesiyle meydana gelir. Bu hücreler miyofibroblast olarak adlandırılır ve aktomisin sentezini yaparlar. Bu kontraksiyon hücreleri özellikle fibrozisle giden karpal tünel sendromu ve dupuytren kontraktüründe fazlaca görülmektedir. Miyofibroblastlar proliferatif aşamada çok etkiliyken ilerleyen aşamada etkinliklerine devam etmeleri fibrozisle kendini gösterir.

Mekanik düzeyde, yara ve skar dokusunun mekanik özellikleri matris oluşum basamaklarıyla ilişkilidir. Böylece, zamanla skar dokusundaki kusur veya hata sayısında azalma ve kolajen çapraz bağ yoğunluğunda artış olur. Ancak, yaralanma sonrası uzun bir süre geçmesine rağmen, bir bağ dokusunda skar dokusunun mekanik özellikleri hâlâ normalden zayıftır. Yine de skar dokusu, normal olmasa bile, çoğu aktivite için işlevsel olabilir (Tablo 3).^[30-32]

Tablo 3. Onarıcı yara iyileşmesinde ve rejeneratif iyileşmede yer alan temel terapötik hedefler ve bilinen farklılıklar^[31,32]

	Onarıcı İyileşme	Rejeneratif İyileşme
Hemostaz Fazı		
Zaman	Yaralanmanın hemen ardından başlayıp birkaç saatten iki güne kadar sürer.	Rejeneratif iyileşmede oluşmaz. Yaralanmadan hemen sonra yeniden epitelizasyon başlar. (fare ve sıçan modelleri)
Hücreler	Trombositler aktive olur ve aşırı kan kaybını önleyen ve yarayı enfeksiyondan koruyan pıhtı oluşumunu sağlar.	Yayınlanmış literatürde iyi tanımlanmamıştır.
Sinyal Molekülleri	VEGF trombositler tarafından salınır.	Yayınlanmış literatürde iyi tanımlanmamıştır.
Ekstaselüler Matriks	Çapraz bağlı fibrin ve fibronektin pıhtı oluşumuna katkıda bulunur ve hücre hareketi için bir başlangıç yapısı sağlar.	Bir fibronektin pıhtısı oluşur. Yarayı çevreleyen dokuda tenascin bulunur ve hızlı yeniden epitelizasyona yardımcı olur. Yüksek düzeyde hyalüronik asit vardır.
Enflamasyon Fazı		
Zaman	Hemostaz sırasında birinci günde başlar ve sekizinci güne kadar sürer.	Fetal yaralarda bu fazın zayıfladığı bilinmesine rağmen, enflamasyonla ilişkili hücrelerin ve sitokinlerin ortaya çıkış zamanlaması insan veya diğer büyük memeli fetüslerinde karakterize edilmemiştir.
Hücreler	Hasar görmüş hücrelerdeki Toll-like reseptörler (TLR'S) doğuştan gelen bağışıklık tepkisini tetikler. Lökositler yarayı enfeksiyondan korur. Nötrofiller yarayı temizlemek, pıhtıyı parçalamak, ek enflamatuvar hücreleri çekmek ve anjiyogeneze katkıda bulunmak için sinyal molekülleri salgılar. M1 makrofajları yara-daki kalıntıları temizler. Mast hücreleri kan pıhtılaşmasını azaltır ve sıvı birikimini arttırır. Doğal öldürücü hücreler ve plazmasitoid dendritik hücreler antimikrobiyal aktiviteye, anjiyogeneze ve doku onarımına katkıda bulunur.	Az sayıda enflamatuvar hücre mevcuttur; daha büyük veya daha ciddi yaralar daha güçlü bir enflamatuvar yanıtı neden olabilir. Makrofajlar mevcuttur ancak yaraya yanıt vermez. Mast hücreleri mevcut olabilir ancak etkinleştirilmemiştir.
Sinyal Molekülleri	Enflamatuvar sitokinler ve kemokinler (örneğin; TNF- α , TGF- β 1, IL-1, IL-6 ve IL-8), bağışıklık hücrelerinin iltihap bölgesine göçünü teşvik eder. Proteazlar yarayı debride eder ve hasarlı dokudaki toksinleri ortadan kaldırır. Büyüme faktörleri (örneğin; HGF, VEGF ve FGF) anjiyogenezi destekler. Histamin ve heparin kan pıhtılaşmasını azaltır ve sıvı birikimini arttırır. Tip I interferonlar yara iyileşmesine ve antimikrobiyal aktiviteye katkıda bulunur.	IL-6 ve IL-8 dâhil enflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonu azalır veya yoktur. Anti-enflamatuvar IL-10 ekspresyonu artar.

Tablo 3. Onarıcı yara iyileşmesinde ve rejeneratif iyileşmede yer alan temel terapötik hedefler ve bilinen farklılıklar.^[31,32] (devamı)

	Onarıcı İyileşme	Rejeneratif İyileşme
Ekstaselüler Matriks Proliferasyon Fazı	Yeni kan damarları oluşmaya başlar.	Anjiyogenez enflamasyonu arttırmaz ve enflamasyona katkıda bulunmaz.
Zaman	Yaralanmadan 3-10 gün sonra başlar ve 25. güne kadar sürebilir.	Yeniden epitelizasyon hemen başlar ve yaralanmadan 2-3 gün sonra yaranın kapanması sağlanır. (fare, sıçan ve kuzu modelleri)
Hücreler	M2 makrofajları, fibroblastları ve keratinositleri yaraya çekmek için sinyal molekülleri salgılar. Fibroblastlar, granülasyon dokusu için ekstraselüler matriks (ECM)'yi biriktirmek üzere göç eder ve çoğalır. Saç köklerinden, yaralı sınırlardan ve kemik iliğinden gelen kök hücreler veya mezenkimal progenitör hücreler ve altta yatan yağdan farklılaşmış hücreler doku oluşumuna katkıda bulunur. Endotel hücreleri ve endotel progenitör hücreleri yeni kan damarları oluşturur. Aktive edilmiş mast hücreleri anjiyogeneze katkıda bulunur. Fibroblastlar, zengin miyofibroblastlara farklılaşır. Yarayı daraltmak için kasılan α -SMA lifleri vaskülarizasyonu açar ve artırır. Çevredeki dokudan gelen keratinositler ve interfoliküler epidermis ile saç foliküllerinden gelen kök hücreler yarayı yeniden epitelize eder.	Endotelial progenitör hücreler kemik iliğinden kaynaklanır ve anjiyogeneze ve artan kan dolaşımına katkıda bulunur. Fibroblastların artan göçü ECM'nin hyalüronik asit içeriğini artırır. Fibroblastlar ve keratinositler bir organize ECM üretir. Fibroblastlar, TGF- β 1 tarafından indüklenen α -SMA pozitif miyofibroblastlara farklılaşmaya karşı dirençlidir. Fibroblastlar kasılır ve yarayı kapatmaya katkıda bulunur.
Sinyal Molekülleri	Sitokinler (IL-1 ve IL-6 dâhil), kemokinler ve büyüme faktörleri (VEGF ve TGF- β dâhil), fibroblastları ve keratinositleri yaraya çeker. PLGF, granülasyon dokusunun anjiyogenezini teşvik etmeye yardımcı olur. TGF- β 1, fibroblastları miyofibroblastlara farklılaşmaya teşvik eder.	Yüksek seviyelerde IL-10 hyalüronik asit seviyesini artırır; fibroblastların göçünü ve invazyonunu artırır; ECM oluşumunu ve fibroblast farklılaşmasını düzenlemeye yardımcı olur. Düşük seviyelerde VEGF, anjiyogenezi azaltır.
Ekstaselüler Matriks	Kolajen tip I ve III, fibronektin, hyalüronik asit ve proteoglikanlar, granülasyon dokusunun ECM'sini oluşturur.	Fibronektin, tenaskin, kondroitin sülfat ve hyalüronik asitten oluşan organize bir ECM, fibroblastlar ve keratinositler tarafından üretilir. Yaranın çevresini saran bir aktin kablosu, yara kenarlarını birbirine daha da yaklaştırır. Anjiyogenez ve kan dolaşımı artar, ancak onarıcı iyileşme kadar büyük bir ölçüde değildir.
Remodelasyon Fazı		
Zaman	Yaklaşık 21-23. günlerde başlar ve iki yıla kadar sürebilir.	Yaralanmadan üç gün sonra başlar ve 14 gün içinde tamamlanır (insan deri nakli yapılan fare modeli, kuzu modeli).
Hücreler	Fibroblastlar, keratinositler ve iltihap hücreleri MMP'ler (matris metalloproteinazlar) salgılar.	Fibroblastlar, çevredeki ciltle benzer bir desenle kolajen yerleştirir.
Sinyal Molekülleri	MMP'ler, granülasyon dokusunu parçalar ve ECM'yi daha kalıcı bir yapıya dönüştürür.	Antifibrotik TGF- β 3 seviyeleri, profibrotik TGF- β 1 ve TGF- β 2 seviyelerinden daha yüksektir. IL-10, kolajen tip I'in ekspresyonunu düşürür.
Ekstaselüler Matriks	Kolajen, paralel demetler hâlinde yerleştirilir ve daha kalıcı ECM ve yara dokusu oluşturur. Lifli kolajen tip I ve III oranı artar ve normal cildinkine kayar; fibril boyutu zamanla sağlıklı dermisin boyutuna ulaşır. Granülasyon dokusundaki kan damarlarının sayısı, yaralanmamış cildin yoğunluğuna geri döner.	Kolajen, yaralanmamış cildinkine benzer bir sepet dokusu şeklinde yerleştirilir. Kolajen tip I ve III oranı daha düşüktür. Kan damarlarının yoğunluğu da çevredeki dokuya benzer seviyelere düşer.

KAYNAKLAR

1. Rowe P, Koller A, Sharma S. Physiology, Bone Remodeling. [Updated 2023 Mar 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499863/>
2. Miller MD, Thompson SR, Hart J. Review of Orthopaedics. Elsevier Health Sciences, 2012.
3. Phieffer LS, Goulet JA. Delayed unions of the tibia. J Bone Joint Surg Am 2006;88(1):206-16. **Crossref**
4. Clark D, Nakamura M, Miclau T, Marcucio R. Effects of aging on fracture healing. Curr Osteoporos Rep 2017;15(6):601-8. **Crossref**
5. Jiao H, Xiao E, Graves DT. Diabetes and its effect on bone and fracture healing. Curr Osteoporos Rep 2015;13(5):327-35. **Crossref**
6. Lu Y, Di YP, Chang M, Huang X, Chen Q, Hong N, et al. Cigarette smoke-associated inflammation impairs bone remodeling through NFκB activation. J Transl Med 2021;19(1):163. **Crossref**
7. Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. Bone 2014;64:288-97. **Crossref**
8. Pountos I, Georgouli T, Blokhuis TJ, Pape HC, Giannoudis PV. Pharmacological agents and impairment of fracture healing: what is the evidence? Injury 2008;39(4):384-94. **Crossref**
9. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: An overview for clinicians. Angle Orthod 1994;64(3):175-88.
10. Orthopaedic Basic Science: Foundations of Clinical Practice, AAOS - American Academy of Orthopaedic Surgeons Series, Roy Aaron, Roy K. Aaron
11. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone formation by applied dynamic loads. J Bone Joint Surg Am 1984;66(3):397-402. **Crossref**
12. Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. Nat Rev Rheumatol 2012;8(3):133-43. **Crossref**
13. Shapiro F. Cortical bone repair. The relationship of the lacunar-canalicular system and intercellular gap junctions to the repair process. J Bone Joint Surg Am 1988;70(7):1067-81. **Crossref**
14. Bucholz, Robert W. Rockwood and Green's Fractures in Adults: Two Volumes Plus Integrated Content Website (Rockwood, Green, and Wilkins' Fractures). Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
15. Sheen JR, Mabrouk A, Garla VV. Fracture Healing Overview. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551678/>
16. Harwood PJ, Newman JB, Michael ALR. An update on fracture healing and nonunion, J Orthop Trauma 2010;(24):9-23. **Crossref**
17. Loi F, Córdova LA, Pajarinen J, Lin TH, Yao Z, Goodman SB. Inflammation, fracture and bone repair. Bone 2016;86:119-30. **Crossref**
18. Hurtgen BJ, Ward CL, Garg K, Pollot BE, Goldman SM, McKinley TO, et al. Severe muscle trauma triggers heightened and prolonged local musculoskeletal inflammation and impairs adjacent tibia fracture healing. J Musculoskelet Neuronal Interact 2016;16:122-34.
19. Martinez FO, Sica A, Mantovani A, Locati M. Macrophage activation and polarization. Front Biosci 2008;13:453-61. **Crossref**
20. Bucholz, Robert W. Rockwood and Green's Fractures in Adults: Two Volumes Plus Integrated Content Website (Rockwood, Green, and Wilkins' Fractures). Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
21. Wang W, Yeung KWK. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review. Bioact Mater 2017;2(4):224-47. **Crossref**
22. Hildebrand KA, Gallant-Behm CL, Kydd AS, Hart DA. The basics of soft tissue healing and general factors that influence such healing. Sport Med Arthrosc Rev 2005:136-44. **Crossref**
23. Harper D, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. Surgery 2014;32:445-50. **Crossref**
24. Herlyn M, Malkowitz S. Regulatory pathways in tumor growth and invasion. Lab Invest 1991;65:262-71
25. Yager DR, Nwomeh BC. The proteolytic environment of chronic wounds. Wound Repair Regen 1999;7:433-41. **Crossref**
26. Tang A, Gilchrist BA. Regulation of keratinocyte growth factor gene expression in human skin fibroblasts. J Dermatol Sci 1996;11:41-50 **Crossref**
27. Johnson, Kelly E, Wilgus TA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair. Adv Wound Care (New Rochelle) 2014;3(10):647-61. **Crossref**
28. Pierce GF, Mustoe TA, Altrock BW, Deuel TF, Thomason A. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. J Cell Biochem 1991;45(4):319-26. **Crossref**
29. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, de Crombrughe B. Some recent advances in the chemistry and biology of transforming growth factor-beta. J Cell Biol 1987;105(3):1039-45. **Crossref**
30. Goldman R. Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. Adv Skin Wound Care 2004;17(1):24-35. **Crossref**
31. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. Injury 2011;42(6):551-5. **Crossref**
32. Singer AJ. Healing mechanisms in cutaneous wounds: Tipping the balance. Tissue Eng Part B Rev 2022;28(5):1151-67. **Crossref**