



Kırık iyileşmesi

Fracture healing

Seval Tanrikulu, Emel Gönen

Koç Üniversitesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Kırıklar sık görülen travmatik yaralanmalar olup, kırık iyileşmesi karmaşık biyolojik sürece ve mekanik faktörlere bağlıdır. İstenen özellikte bir kırık iyileşmesi için kırık bölgesinin, kırık tipinin değerlendirilmesi; kemik kanlanmasının korunması; uygun biyolojik ortamın desteklenmesi ve ideal mekanik faktörlerin sağlandığı tedavi yöntemlerinin tercih edilmesi gerekmektedir. Kırık iyileşmesi sürecinin değişik basamaklarında etki eden birçok tedavi, fiziksel ve biyolojik tedavi yöntemleri vardır. Uygun şartları oluşturarak yeni tedavi yöntemleri geliştirmek ve kırık iyileşmesi konusundaki beceriyi arttırmak için çalışmaların devam etmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: kırık; iyileşme; kemik kaynaması; kırık fiksasyonu; kaynamama; primer kemik iyileşmesi; sekonder kemik iyileşmesi; kallus

Fractures are common traumatic injuries. Fracture healing depends on a complex biological process, and mechanical factors. For a good healing quality it is necessary to evaluate fracture site and type, preserve bone blood supply and choose treatment methods promoting biological environment, and provide ideal mechanical conditions. There are many treatment methods and physical, biological therapies that are effective on different steps of fracture healing process. The studies must continue to optimize the conditions, develop new treatment methods, and advance our ability for enhancing fracture healing.

Key words: fracture; healing; bone union; fracture fixation; nonunion; primary bone healing; secondary bone healing; callus

Kırık iyileşmesi, pek çok faktörün bir arada etkileşimde bulunduğu bir süreci ifade eder. Bu süreçte ortopedi hekimi yönünden, gereken ve istenen biçimdeki bir kırık iyileşmesi sağlamak için tedaviyi nasıl yöneteceği ancak bu sürecin biyolojik, mekanik, biyomekanik yönlerini kavramakla mümkündür.

Kırığın nasıl tespit ve tedavi edileceğine; kırığa yol açan travmanın şiddeti, kırığın yerleşimi, tipi, yumuşak dokuların durumu, hastanın durumu, gereksinimleri ve cerrahın deneyimleri göz önünde bulundurularak; biyomekanik gereksinimler ile biyolojik kazanımlar arasında seçim yapılarak bir karar vermek gerekir.^[1]

Kırık kaynamasının biyolojik, mekanik ve biyomekanik yönlerini incelemeyen önce kemik dokunun bu süreçte rol oynayan elemanlarını iyi tanımak gerekir.

KEMİK DOKUNUN YAPISI

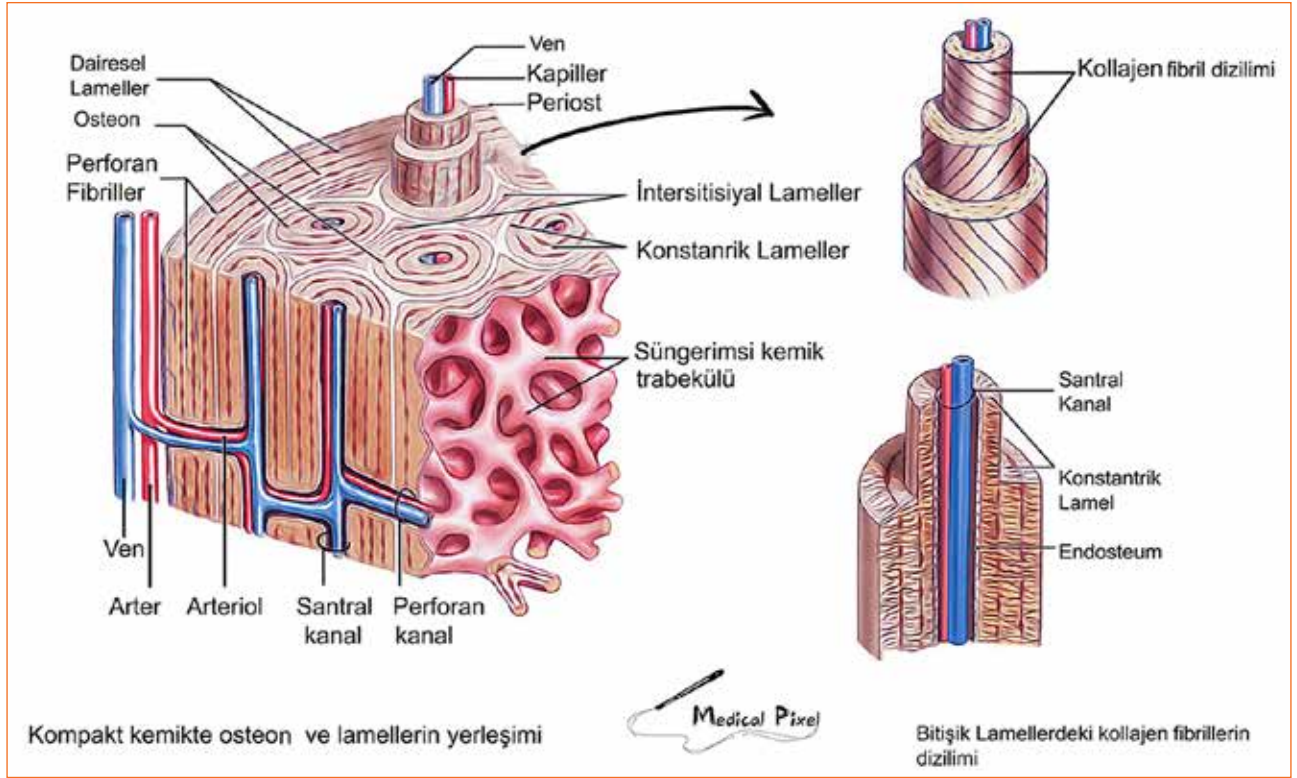
Kortikal veya kansellöz komponentleri olan matür kemiğin, lamellar bir yapısı bulunmaktadır (Şekil 1). Örgü kemik yapısı (*woven bone*) ise immatür ya da

patolojik kemik yapılarında görülür ve lamellar kemiğe göre daha fazla sayıda osteosit içeren, daha dayanıksız ve daha esnek bir yapıdadır.

Kortikal kemik yapısının; Haversian kanallarla birbirine bağlanan osteonlardan oluştuğu görülür. Bu kanallar arteriöl, venül, kapiller damarlar, sinirler ve lenfatik kanallar içerir. Osteonlar arasında birbirine fibriller ile bağlanan interstisyel lameller vardır. Fibriller osteonun dış sınırın oluşturan sement çizgisine kadar uzanır. Kemiğin beslenmesi intraosseöz kan dolaşımı ile olur. Kortikal kemiğin yavaş bir döngüsü vardır, torsiyon ve bükülme kuvvetlerine karşı direnci kansellöz kemikten daha fazladır.

Kansellöz kemik ise, kortikal kemiğe göre dansitesi daha az, daha elastik yapıda olup, daha hızlı döngüye sahiptir. Yüklenmenin yönüne göre yeniden şekillenmeye daha yatkındır (Wolff kanunu).

Bir bağ dokusu membranı olan **periosteum**; büyümede ve kırık kallusunun oluşumunda rol oynayarak; iç kısmında osteoblastlara dönüşme potansiyeli yüksek



Şekil 1. Kortikal ve kansellöz kemik yapısı.

mezenkimal hücreleri, dış kısmında daha çok fibröz dokunun hakim olduğu az sayıda hücreyi barındırır.

Kemik iliği; progenitör hücrelerin kaynağı olan ve kemiğin iç çapından sorumlu olan kırmızı kemik iliği ve sarı kemik iliğinden oluşur.

Osteoblastlar; farklılaşmamış mezenkimal kök hücrelerden oluşur. Bunlar, kemik yapısındaki matris yapımından ve salınımından sorumludur. Kemik yüzeyindeki osteoblastlar, diğer bölgelerindeki osteoblastlara göre metabolik olarak daha aktiftir. Osteoblastların farklılaşmasında interlökinler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin kaynaklı büyüme faktörü (IGF) etkilidir. Osteoblastlar paratiroid hormon etkisinde iken, alkalen fosfataz aktivitesinde artış ve Tip 1 kollajen üretimi görülürken; D vitaminin etkisinde iken osteokalsin yapımı artar. Osteoblastlarda, paratiroid hormon ve D vitamininin yanı sıra glukokortikoid, prostoglandin ve östrojen reseptörleri de mevcuttur.^[2]

Osteositler, gelişmiş iskelet yapısında en fazla oranda bulunan hücrelerdir. Bu hücreler, matris yapısını oluşturan eski osteoblastlardan kaynaklanır. Hücre dışındaki kalsiyum fosfor yoğunluğunda önemli role sahip olan osteositler, kemiğin mekanosensör hücreleridir;

kalsitonin tarafından uyarılırken, paratiroid hormon tarafından inhibe edilir.

Osteoklastlar; kemik rezorpsiyonundan (çözünmesinden) sorumlu olan çok çekirdekli, dev hücrelerdir. Hematopoietik hücrelerden miyeloid hücreler oluşur ve mononükleer hücrelere dönüşür; mononükleer hücreler de birleşerek osteoklastları oluşturur. Kemik çözünmesi Howship lakuna denilen kemik yüzeyindeki çukur alanlarda olur; çözünme kemik oluşumundan daha hızlı gerçekleşir. Bu hücreler kalsitonine hassas reseptörlere sahiptir ve interlökin 1 osteoklastik aktiviteyi uyarır.

Osteoprogenitör hücreler; Haversian kanallarda, endosteum ve periosteumda bulunan osteoblastlara dönüşebilen mezenkimal hücrelerdir.

Matris; organik ve inorganik komponentlerden oluşur:

Organik komponentini; kollajen, kollajen olmayan proteoinler, proteoglikanlar, sitokinler ve büyüme hormonları oluşturur. Organik yapının büyük kısmını oluşturan kollajen, gerilme gücünden sorumludur. Kemikte en fazla Tip 1 kollajen bulunur. Proteoglikanlar kemiğin

kompresif gücünden sorumludur. Kollajen olmayan proteinlerden osteonektin; mineralizasyon ve kalsiyum döngüsünden sorumludur. Osteokalsin; osteoblastlar tarafından üretilir, osteoklastlarla etkileşebilir, kemik dansitesinin ayarlanmasından sorumludur. D vitamini osteokalsin sentezini uyandırırken, parathormon inhibe eder. Kemikteki büyüme faktörleri ve sitokinler, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), transforming büyüme faktörü beta (TGF), kemik morfojenik proteinleri 1-6, interlökin 1 ve 6 hücre farklılaşması, aktivasyon, büyüme ve döngüden sorumludur.

Matriksin inorganik komponentleri; kemiğin kompresif gücünden sorumlu kalsiyum hidroksiapatit ve kalsiyum fosfattan oluşur.

Kemiğin kanlanması; besleyici arter sistemi (iç 2/3 lük kısmın yüksek basınçlı sistemi), metafizyel-epifizyel sistem ve periosteal sistem (dış 1/3 lük kısmın düşük basınçlı sistemi) tarafından sağlanır. Metabolik, hormonal ve otonomik denge kemikteki kan akımını etkiler. Kırık iyileşmesi esnasında kırık uçlarının rezorbe olması ve yeni kallus oluşumu gibi biyolojik olaylar, kemiğin kanla beslenmesine bağlıdır.^[1] Kırık oluştuğunda kan akımı azalır, saatler ve günler içinde giderek artar ve 2. haftada en yüksek değerine ulaşır, 3.-5. aylarda normal değerine iner. Esnek tespitlerde, kortikal ve kanal içi damarlanma katı tespitte göre daha fazladır. Ancak katı tespitlerde kan damarlarının kırık hattını kolayca geçebilmesi olumludur. Reamerize edilmeyen intramedüller çiviler, endosteal kan akımı korunduğu için daha avantajlıdır. Oyma işlemi aynı zamanda kortikal kan akımının düzelmesini geciktirir. Aslında, aşırı bir oyma endosteal dolaşımı bozarken, sınırlı bir oymanın ardından endosteal dolaşım hızla normale döner. Ancak, çevre yumuşak dokulardan beslenmekte olan kallus dolaşımına oyma veya oymamanın bir etkisi yoktur.

KEMİK OLUŞUMU YOLLARI

A. Enkondral Kemik Oluşumu

Kemiğin uzaması, embriyonik uzun kemik oluşumu, kırık kallusu ve demineralize kemik matriksi ile kemik oluşumu enkondral kemik oluşumlarıdır. Farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin kırıkta matriks yapımı ve kondrositlere dönüşümü sonrası, matriksin mineralizasyonu ve damarlanmasıyla birlikte osteoprogenitör hücrelerin geliştiği, osteoklastlar tarafından kalsifiye matriksin çözünmesi ve osteoblastların kemik yapımı ile tamamlanır.

B. İntramembranöz Kemik Oluşumu

Embriyonik yassı kemik oluşumu ve distraksiyon osteogenezisindeki kemik oluşumu bu şekildedir. Farklılaşmamış

mezenkimal hücrelerin yüzey boyunca yerleşmesi ve osteoblastlara dönüşerek mineralize olan organik matriks üretmesi sonucunda kemik oluşumudur.

KEMİK İYİLEŞMESİ

Kırık; kemikteki damarların, Haversian kanallarının, periosteum ve çevresindeki yumuşak dokunun hasarlandığı, kırık uçlarındaki kemik dokunun nekroze olduğu bir yaralanmadır. İyileşmesi birçok anatomik, biyomekanik, biyokimyasal faktörün etkileşimiyle gerçekleşir. Bu nedenle, kemik; birçok dokudan farklı olarak, hasarlı bölgenin biyokimyasal ve biyomekanik olarak tamamen yeniden şekillenmesiyle iyileşir.

İyileşme Mekanizmaları

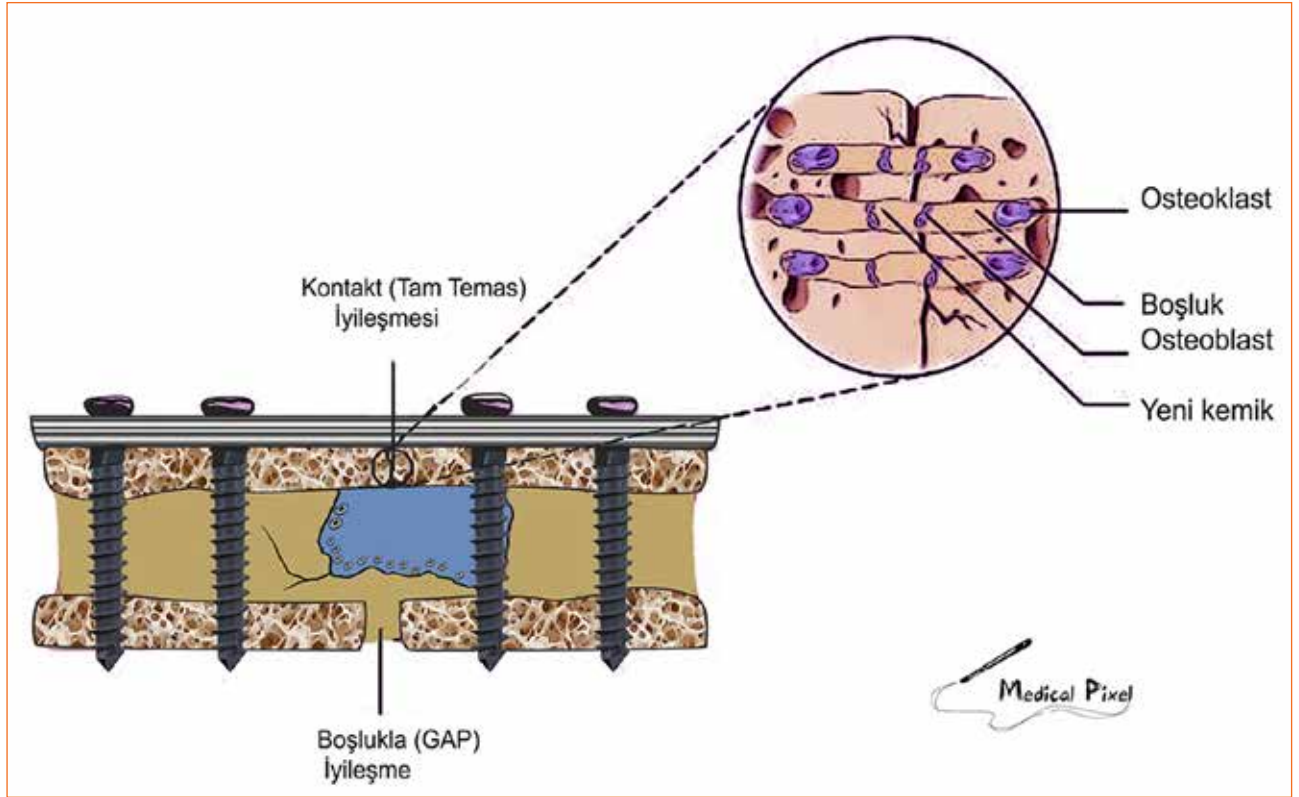
Kemikte direkt (primer) veya indirekt (sekonder) iyileşme olabilir.

1. Doğrudan/direkt iyileşme (primer iyileşme)

Kırık iyileşmesinin doğal sürecinde nadiren primer iyileşme görülür. Fragmanlar arasında hareketin olmadığı durumlarda, anatomik redükte pozisyonda doku kanlanması herhangi bir bozukluk yok ise, **kallus dokusu oluşmadan**, osteoblast ve osteoklast aktivitesiyle gerçekleşen iyileşmedir. Kırık, **tam denge ve katı (rijid) tespit** mevcudiyetinde primer olarak iyileşir. Bağımsız sonuçtan ziyade biyomekanik koşulların bir sonucudur.^[1] Primer kemik iyileşmesi; *tam temasta (kontakt) iyileşme ve minimal boşluktaki (gap) iyileşme* olarak iki farklı şekilde gerçekleşebilir (Şekil 2). Her iki şekilde de anatomik olarak düzgün, biyomekanik olarak dayanıklı *lamellar kemik* oluşur.

1a. Tam temasla (kontakt) iyileşme: Primer iyileşmede kırık fragmanları arasındaki mesafe 0,01 mm den az ise fragmanlar arası gerim %2'den azdır ve kontakt iyileşme görülür.^[3] Kırığa yakın bölgedeki osteonların uçlarında *cutting cone* (kesici konik uç) denilen üniteler bulunur (Şekil 3). Bu ünitelerin tepe kısmındaki osteoklastlar, kırık boyunca günde 50-100 mikrometre hızla ölü kemik dokusunu rezorbe ederek ilerler; damarlanmaya ve arkadan gelen osteoprogenitör hücrelere yol açar.^[4] *Cutting cone* ünitesinin arka kısmındaki osteoblastlar, kemik matriksini, yeni Haversian sistemleri oluşturur. Haversian sistemlerin damarlanmasıyla mezenkimal kök hücreler bu bölgeye taşınır. Köprüleşen osteonlar olgunlaşarak yeniden şekillenir ve lamellar kemik oluşur; böylece periosteal kallus oluşumu görülmeden iyileşme gerçekleşir.

1b. Boşlukla (gap) iyileşme: Primer iyileşmede anatomik redüksiyon ve stabil şartlarda kırık fragmanları arasındaki mesafe 800 mikrometre - 1 mm'den



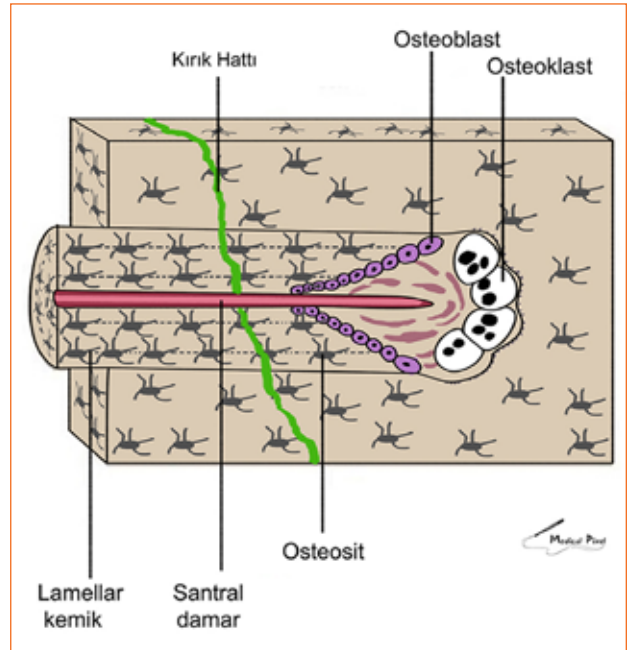
Şekil 2. Primer kemik iyileşmesinin tipleri: *tam temasta (kontakt) (Haversian) iyileşme* kırık fragmanları arasındaki mesafe 0,01 mm'den az ise ve *minimal boşluktaki (gap) iyileşme* ise, yine birbirine çok yakın kırık uçları arasında kırık fragmanları arasındaki mesafe 800 mikrometre - 1 mm arası ise oluşur.

az ise *gap* iyileşme görülür.^[5] İlk olarak kırık hattında lamellar kemik oluşumu uzun aksa dik bir şekilde gerçekleşir, damarlanan, osteoprogenitör hücreler içeren osteonlar oluşur. Bu evre 3-8 hafta sürer, ardından yeniden şekillenme gerçekleşir. Bu yeniden şekillenme süreci enkondral kemikleşme kadar uzun olmasa da kemiğin anatomik ve biyomekanik yeterliliğinin sağlanması için gereklidir.

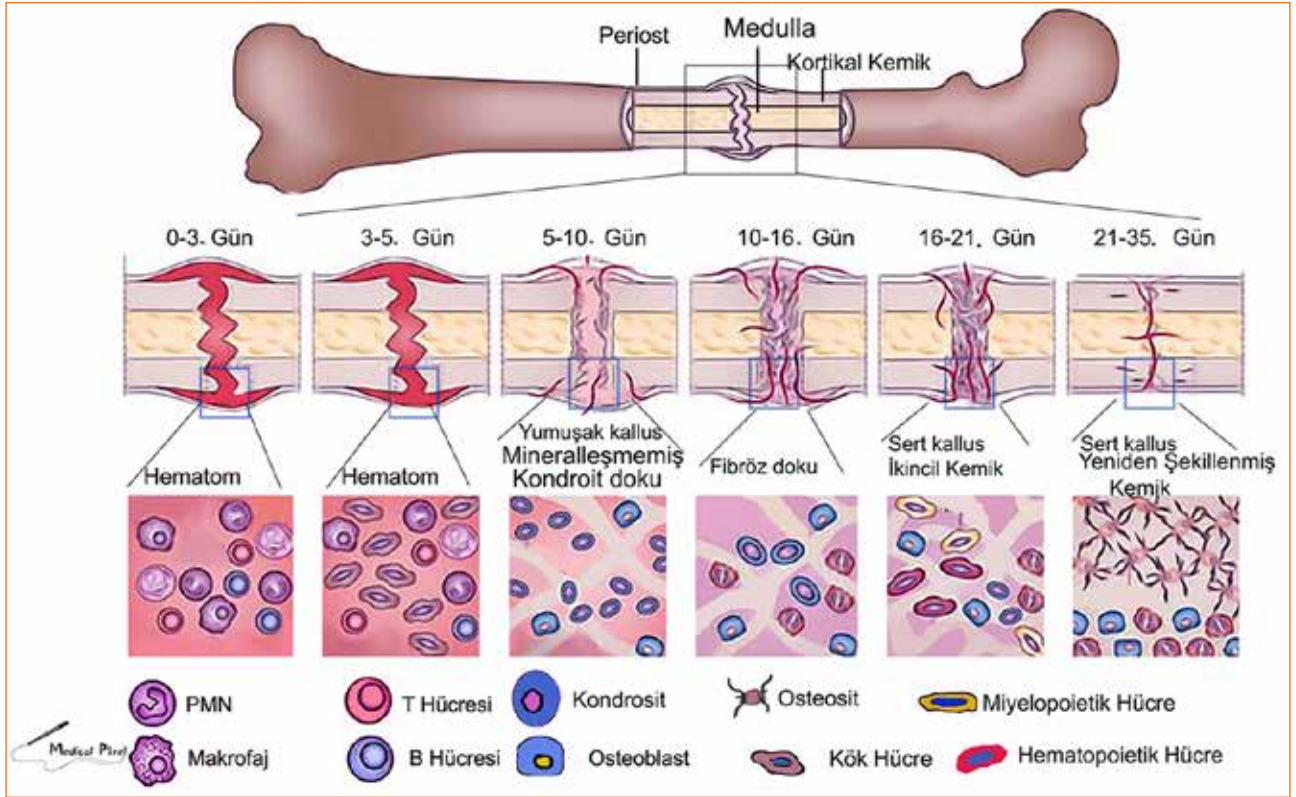
Kırık uçları arasında direkt bağlantı varsa, osteonların uzanımıyla lamellar kemik oluşumu gerçekleştirilebilir; buna kontakt iyileşme denilir. Kırık uçları arasında boşluk (<1 mm) olduğunda osteoblastlar örgü kemik oluşturur ve yeniden şekillenme ile normal lamellar kemik dokusuna dönüşüm gerçekleşir; buna *gap* iyileşme denilir.^[5]

II. Dolaylı/indirekt (sekonder) iyileşme

Birçok kırık sekonder iyileşir. Sekonder iyileşmede kırık fragmanları arasında hareket olduğunda ilk olarak yumuşak kallus, sonrasında da sert kallus oluşumu gerçekleşir. Kırık bölgesinde subperiosteal alanda



Şekil 3. Primer kemik iyileşmesinde kortikal kemikte oluşan *tam temasta (kontakt) (Haversian) iyileşme* sürecinde *cutting cone* (kesici konik uç) denilen üniteler görev yaparak, kırık hattından karşıya ve kırık hattının her iki yönünden de ilerleyerek yeni kemik yapar.



Şekil 4. Sekonder kemik iyileşmesinin aşamaları. **İnflamatuvar faz** (hematom, pro-inflamatuvar faz, hipoksik faz, anti-inflamatuvar faz, revaskülarizasyon fazı, organize bağ dokusu aşamalarını içerir); **Onarım fazı** [yumuşak kallus fazı (kıkırdak fazı, hipertrofik kıkırdak fazı, revaskülarizasyon fazı)]; **Sert kallus fazı** (kıkırdak mineralizasyonu fazı, immature-woven kemik oluşumu); **Yeniden şekillenme fazı** olarak ardışık ve iç içe geçmiş dönemlerden oluşur. Bu fazlar kesin sınırlarla ayrılmış olmayıp, birbiri içine geçmiş süreklilikte dokunun bölgelerinde devam eder. Her iyileşme döneminde yoğun bulunan primer hücre çeşitleri gösterilmiştir. Zaman değerleri Rat femuru için bildirilen temsili değerlerdir.

intramembranöz kemikleşme ile medüller sert kallus, kırık uçlarında ve perioz dışında enkondral kemikleşme ile yumuşak kallus oluşur.

SEKONDER KEMİK İYİLEŞMESİNİN FAZLARI

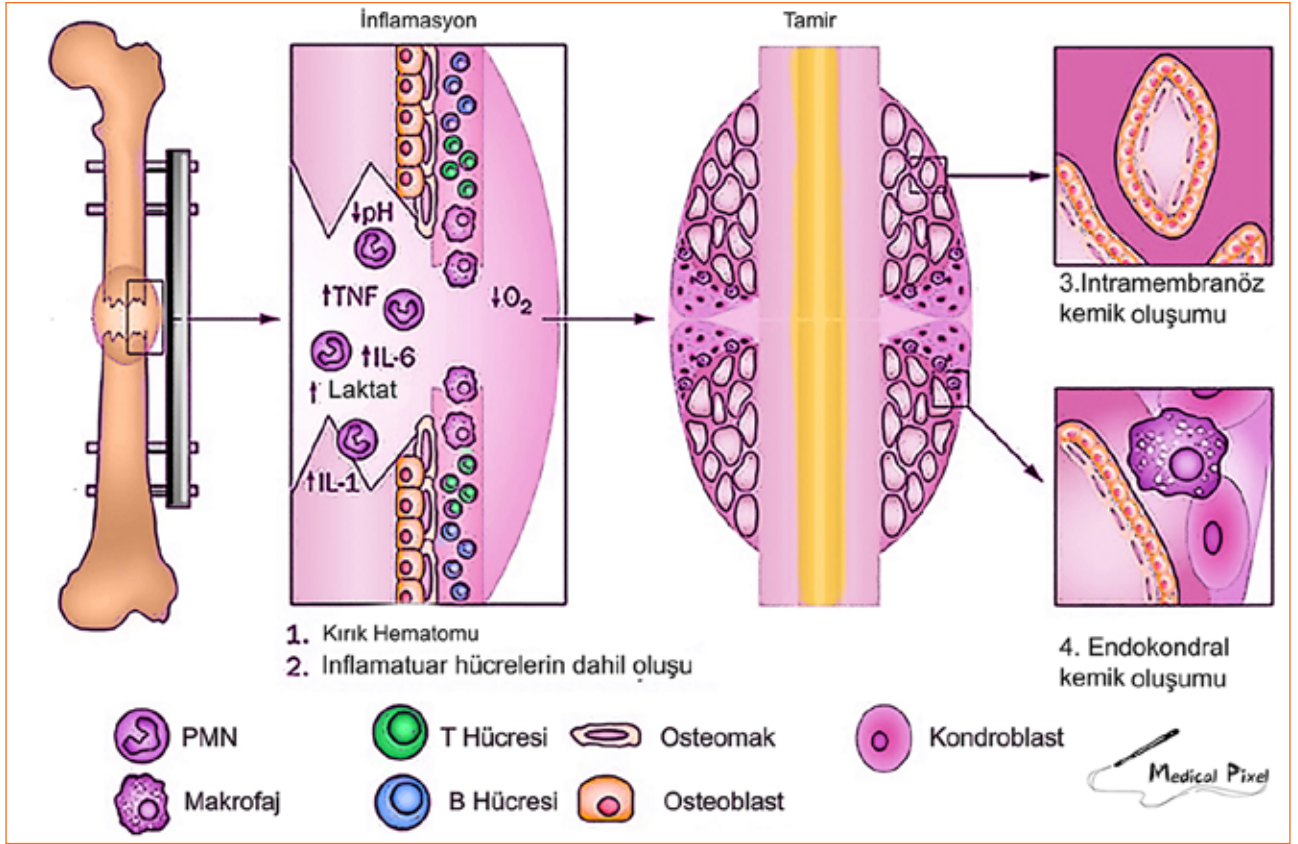
(Şekil 4)

Dengesiz veya esnek tespit edilen kırıklarda iyileşme bu şekilde ve kallus gelişimi ile olur.^[1]

1. İnflamasyon Fazı

Travma sonrası çevresel ve intramedüller kanamayla bu bölgedeki kemik iliği hücrelerini de içeren hematoma oluşur, inflamatuvar yanıt başlar. İnflamatuvar yanıtla birlikte kırık çevresinde ve kırık uçları arasındaki hematoma koagülasyonla oluşan fibrin, onarıcı hücrelerin migrasyonunu kolaylaştıran iskelet görevi görür ve trombositler büyüme faktörlerini salgılar. Hematom hematopoietik kök hücrelerin kaynağı ve büyüme

faktörlerinin kaynağını oluşturur. Bu bölgedeki hasarlı osteositler ve matris dokusu nedeniyle oluşan inflamatuvar mediyatörler (TNF alfa, TGF beta, IL1 BETA, IL6, IL17F, IL18 ve IL23) damarların genişlemesine ve inflamatuvar hücrelerin (PMNL, makrofaj, lenfosit) bu bölgeye toplanmasına neden olur. İnflamatuvar sitokinlerin uzun süreli salınımın kemik üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir; fakat kısa süreli kontrollü inflamatuvar yanıt kırık iyileşmesinde kritik öneme sahiptir. Akut inflamatuvar yanıt, ilk 24 saatte en yüksek seviyeye çıkar ve 7. güne kadara devam eder.^[6] Başlangıç evresinde TNF alfa, IL1, IL6, IL11 ve IL18 düzeyinde artış görülür. TNF alfa ilk 24 saatte en yüksek seviyeye ulaşır ve 72. saatte tekrar normal seviyeye iner, kemotaktik etkisiyle ikincil inflamatuvar etki yaratır.^[7] İnflamatuvar ve mezenkimal hücrelerin farklılaşmasını uyarıcı etkilerini osteoblast ve osteoklastlar üzerindeki TNFR1 ve TNFR2 reseptörleri üzerinden gösterir. TNFR2'nin sadece kırık iyileşmesi safhasında eksprese



Şekil 5. Sekonder iyileşmede hem intramembranöz hem endokondral kemikleşme bir arada izlenir. Intramembranöz kemikleşme periostla kemik arasında iken, endokondral kemikleşme periostun dış kısmında başlar.

edilmesi, bu reseptörün özellikli olduğunu düşündürür. İyileşmede birçok interleokinin etkisi vardır; fakat IL1 ve IL6'nın daha önemli ve kritik olduğu bilinmektedir. Makrofajlarla IL1 düzeyi artması, osteoblastlardan IL6 salınımını artırır; kırıkta kallus gelişimini; ILR1 ve ILR2 reseptörlerini etkileyerek damarlanmayı uyarır. IL6 sadece akut fazda salgılanır; VEGF salınımını artırıcı, damarlanmayı, osteoblast ve osteoklast farklılaşmasını uyarıcı etki yaratır.^[8]

Periostun iç kambium tabakasında, çevre dokularda ve sistemik sirkülasyondaki mezenkimal kök hücreler iyileşmede kritik öneme sahiptir. Mezenkimal kök hücrelerin seviyesindeki artıştan BMP2 ve BMP7'nin sorumlu olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.^[9,10]

İnflamasyon fazında hasarlı, nekrotik dokular yok edilir, inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler sayesinde anjiyogenezis uyarılır. Kırık hattındaki kemikte bulunan mezenkimal ve osteoprogenitör hücreler, fibroblastlar, endosteal yüzeydeki osteoblastlar çoğalarak granülasyon dokusu oluşumunu sağlar.

2. Onarım

2a. Kırıkta kallus (yumuşak kallus), periosteal kemik kallus (sert kallus) oluşumu

Hasarlı dokunun yerini iyileşme dokusuna bırakılması sonrası, artan hücre sayısı ve matris üretimi ile birlikte onarım başlar. İyileşme sürecinde BMP2'nin mezenkimal hücre çoğalmasının yanı sıra, farklılaşmasında ve hücre göçünde önemli role sahip olduğu bilinmektedir. **Sekonder iyileşmede hem intramembranöz hem endokondral kemikleşme gerçekleşir** (Şekil 5). Hematomun ardından fibrinden zengin granülasyon dokusu oluşur.^[4] Kırık uçları arasında santral bölgede ve periostun dış kısmında endokondral kemikleşme başlar, daha çok fibröz ve kırıkta dokudan oluşan yumuşak kallus meydana gelir. Zamanla kırıkta matrisin mineralizasyonu, kondrositlerin apoptoza, damarlanma, osteoblastların çoğalması ve endokondral kemikleşme ile sert kallusa dönüşür. Yapılan hayvan çalışmalarında, yumuşak kallus oluşumunun 7.-9. günlerde

başladığı; matrikste proteoglikan ve Tip 2 kollajen seviyesinde artış olduğu görülmüştür.^[11] Aynı zamanda, kırık bölgesinde subperiosteal alanda fragmanları birbirine bağlayan intramembranöz kemikleşme ile sert kallus oluşumu gerçekleşir. İntramembranöz kemikleşmede mezenkimal kök hücreler osteoblastlara farklılaşır ve direkt kemik dokusu oluşumu olur. TNF beta (TNF B2 ve 3) etkisiyle kırık oluşumu ve endokral kemikleşme uyarılırken; BMP5 ve 6, intramembranöz kemikleşme için gerekli hücre çoğalmasını sağlar.^[6]

2b. Damarlanma

İyileşme sürecinin başarılı olması için yeniden kanlanmanın sağlanması gerekir. Endokral kemikleşmede kondrosit apoptozu, hücrelerin ve matriks dokusunun uzaklaştırılması kan damarlarının bu bölgeye doğru büyümesi ve ilerlemesini sağlar. Damarlanma anjiyopoetine ve VEGF'ye bağımlı olarak iki yoldan gerçekleşir. İyileşmenin erken dönemlerinde anjiyopoetin 1 ve 2 seviyesi artar.^[12] Osteoblastlardan ve hipertrofik kondrositlerden salınan VEGF, damarlanmada kritik role sahiptir; endotelial mezenkimal hücre çoğalmasını uyarır, damar invazyonunu sağlayarak avasküler kırık dokusunun vasküler kemik dokusuna dönüşümünü sağlar. Anjiyogenezde BMP'ler VEGF ile sinerjistik etki gösterir; ayrıca mekanik uyarı kırık bölgesinde VEGFR-2 reseptörü üzerinden anjiyogenik etki gösterir.^[13]

2c. Mineralizasyon ve kırıkta kallus rezorpsiyonu

Yumuşak kallusun sert kallus ile yer değiştirmesi sürecinde M-CSF (makrofaj koloni uyarıcı faktör), RANKL (nükleer kappa ligand reseptör aktivatör), OPG (osteoprotegerin ve TNF-alfa etkisiyle mineralize kırıkta doku rezorpsiyonu başlar. M-CSF, RANKL, OPG'nin örgü kemik yapımında osteoblast ve osteoklastlar üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. TNF-alfa'nın kondrosit apoptozunu başlatmasının yanı sıra mezenkimal kök hücreleri uyarıcı etkisi de vardır.^[7]

Kallus dokusundaki kondrositlerin sitoplazmasında ayrıştırılan kalsiyum granülleri, ekstrasellüler matrikse taşınarak buradaki fosfat ile birleşir ve mineral depolanması başlar. Kalsiyum fosfat depolarından apatit kristaller oluşur. Yapılan çalışmalarda mineralizasyona; Tip 1 kollajen, osteokalsin, osteonektin ve alkalin fosfat seviyelerine bakılarak sert kallus oluşumunun 14. günde en yüksek seviyede olduğu tespit edilmiştir.^[11] Sert kallus oluşumu arttıkça, mineralize kırıkta, örgü kemik ile yer değiştirir ve iyileşme dokusu mekanik olarak daha rijid hale gelir.

Onarım kırık uçlarında birleşme olana, kortikal kemik uçlarında devamlılık sağlanana kadar sürer. İyileşme dokusu oluşumunun hızı, miktarı, içeriği ve

şekli değişkenlik gösterebilir. Kemiğin kansellöz ya da kortikal yapısı, çevre yumuşak doku desteği, stabilitesine göre iyileşme değişkendir.

3. Yeniden şekillenme

Sert kallus dokusu stabiliteyi sağlayan daha rijid bir yapı olmasına rağmen normal kemiğin biyomekanik özelliklerine sahip değildir. Sert kallusu santral kavitesi olan lamellar kemiğe dönüştüren bir yeniden şekillenme sürecine ihtiyaç vardır. Rezorptif fazda IL-1 ve TNF alfa'nın seviyesinde artış görülür.^[14] Bir taraftan Osteoklastların etkisiyle sert kallus rezorpsiyonu, diğer taraftan osteoblastların etkisiyle lamellar kemik oluşumu, denge içinde gerçekleşir. Kırık onarımı esnasında 3.-4. haftalardan itibaren başlayan yeniden şekillenme süreci, klinik olarak iyileşme sonrası da yıllarca devam edebilir. Yapılan çalışmalarda, kemiğe özgü alkalin fosfat ve osteokalsin değerlerinin yıllar boyu normale gerilemediği, artmış osteoklastik ve osteoblastik aktivite sinyallerinin uzun yıllar devam ettiği tespit edilmiştir.^[15] Kemik, maruz kaldığı streslere bağlı olarak yeniden şekillenir. Aksiyel yüklenmeyle birlikte, kristalize dokuda oluşan elektriksel polariteye bağlı, elektropozitif konveks yüzeyde osteoklast; elektronegatif konkav yüzeyde osteoblast aktivitesini uyarır. Eksternal kallus dokusu lamellar kemiğe; internal kallus medüller kaviteye dönüşür. Onarım fazında oluşan örgü kemik, lamellar kemikle yer değiştirir ve iyileşme süreci tamamlanır.

Başarılı yeniden şekillenme süreci için yeterli kanlanma ve mekanik stabilitede dengeli artış, kritik bir role sahiptir. İyileşme bölgesindeki hücre ve dokuların değişiminin, aslında parçalar arası hareketten çok bölgesel gerilme ve hidrostatik basınca bağlı olduğu da bildirilmektedir.^[1]

Kemikte kaliteli iyileşme elde edebilmek için birbiriyle ilişkili *anatomik, biyomekanik ve biyokimyasal* süreçlerin iyi yönetilmesi gerekmektedir:

KIRIK İYİLEŞMESİNDE ETKİLİ FAKTÖRLER

I. Kırık İyileşmesinde Biyokimyasal Faktörler

Bkz. Tablo 1.

II. Kırık İyileşmesinde Sistemik Biyolojik Faktörler

Kırık iyileşmesinde etkili sistemik faktörleri bilmek ve tedaviyi planlarken göz önünde bulundurmak gerekir. Kafa travması ve spinal kord yaralanması olan hastalarda kırık iyileşmesinin aşırı uyarılması, iyileşmede nörolojik mekanizmaların ya da nörolojik yaralanmaya ikincil dolaşım mekanizmasında gelişen değişikliklerin etkili olduğunu gösterir.

Tablo 1. Kırık iyileşmesinde biyokimyasal faktörler

Biyokimyasal Sinyal	Etkileri	Yükseldiği Fazlar
Bone Morfojenik Proteini (BMP)	<ul style="list-style-type: none"> • Mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara farklılaşması • Matriks sentezi • Hücre migrasyonu • Kemik oluşumunun aktivasyonu <p>15 çeşit BMP bulunmuştur:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Kemik iyileşmesi üzerine etkileri konusunda en çok çalışma yapılan BMP 2.^[9] ➢ Kaynamama ve osteonekroz tedavisinde en fazla çalışma yapılan BMP 7.^[10] ➢ Kırık iyileşmesi tedavisinde BMP kullanımı tartışmalı 	<ul style="list-style-type: none"> • İnflamatuvar evre • Yumuşak kallus evresi • Sert kallus evresi
Transforming Büyüme Faktörü Beta (TGF-B)	<ul style="list-style-type: none"> • Mezenkimal hücrelerden Tip 2 kollajen ve proteoglikan sentezini uyarır <p>Osteoblast, kondrosit ve fibroblastlar üzerindeki etkileriyle;</p> <ul style="list-style-type: none"> • matriks oluşumunu • damarlanmayı • enkodral kemikleşmede kalsifikasyonu • kırık kallusunda kırıkta ve kemik oluşumunu kontrol ettiği düşünülüyor.^[16] 	<ul style="list-style-type: none"> • Kırık hematomu oluşmasıyla artar • Yeniden şekillenme safhasına kadar yüksek • Özellikle yumuşak kallus evreleri • Sert kallus evreleri
Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Mezenkimal kök hücre çoğalmasında, • kırıkta oluşumu • damarlanma • osteoblastik aktivitede etkilidir. <p>Kırık iyileşmesinde belirgin olarak FGF2 olmak üzere FGF1, FGFR1, FGFR4 ün etkili olduğu tespit edilmiştir.^[17]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • İnflamatuvar evre • Yumuşak kallus evresi • Sert kallus evresi
Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Nötrofillerin, makrofajların, öncül hücrelerin kırık bölgesine gelmesini sağlar • VEGF, IL6 seviyesini artırarak anjiyogenezisi uyararak iyileşmeye olumlu etkisi vardır.^[18] <p>Kırık iyileşmesinde trikalsiyon fosfat ile birlikte hazırlanmış PDGF uygulamaları konusunda yapılan çalışmalar vardır.^[19]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • İnflamatuvar evre • Yumuşak kallus evresi • Sert kallus evresi
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2 (IGF 2)	<p>Kırıkta matriks</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tip 1 kollajen üretimini • damarlanmayı • osteoprogenitör hücre çoğalmasını uyarır 	<ul style="list-style-type: none"> • Yumuşak kallus evresi • Sert kallus evresi • Yeniden şekillenme evresi ➢ osteoklast fonksiyonlarını düzenleyerek
Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Damarlanma osteoblast çoğalması ve farklılaşmasını uyarır.^[20] • BMP ile birlikte VEGF uygulamaları üzerine çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir.^[21] 	<ul style="list-style-type: none"> • Yumuşak kallus evresi • Sert kallus evresi

III. Kırık İyileşmesinde Hormonal Faktörler

- i. **Büyüme hormonu:** Pozitif kalsiyum dengesini sağlayarak olumlu etki gösterir.
- ii. **Kalsitonin:** Osteoklastları inhibe ederek kemik çözünmesini azaltır.
- iii. **Östrojen:** Kemik çözünmesini engelleyici etkisi vardır.
- iv. **Kortikosteroidler:** Kollajen sentezini inhibe ederek kemik oluşumunu engeller, çözünmesini artırır.
- v. **Tiroid:** Kemik çözünmesini, oluşumundan daha çok tetikler.

- vi. **Paratiroid hormon:** Kalsiyum, fosfat ve D vitamini metabolizmasını etkileyerek kemik mineral dengesinde kilit role sahiptir. Plazmadaki kalsiyum seviyesini ve böbrekteki fosfat fitrasyonunu düzenler. Sürekli salınımı osteoklastik aktiviteyi uyarırken; aralıklı ve dengeli salınımının osteoprogenitör hücreleri etkileyerek, osteoblastik aktiviteyi artırarak kırık iyileşmesini uyardığı ve hızlandırdığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, paratiroid hormon kullanılan hastalarda kemik kütesinin arttığı, kırık riskinin azaldığı, kırık iyileşmesinin hızlandığı görülmüştür.^[22]

vii. **D vitamini:** Kemik mineral dengesinde kilit role sahip olan D vitamininin eksikliği kaynamamaya neden olmaktadır. Yetersiz D vitamini, sekonder hiperparatiroidizm gelişmesine, kemik rezorpsiyonuna, kırık kaynamamasına neden olur.^[23]

IV. Kemik İyileşmesinde Mekanik Yüklenmeler

Kırık iyileşmesi, pek çok biyolojik ve mekanik faktörün birlikte organize bir şekilde etkileşerek gerçekleştiği bir süreçtir. İyileşme sürecinde görevli her biyolojik ve mekanik faktör kritik öneme sahiptir. Doğru zamanda doğru yaklaşımlarla bu faktörlerin bir uyum içinde yönetilmesiyle, kırık sağlıklı şekilde iyileşebilir.

Stabilite (denge), kırık fragmanları arasındaki harekete göre değerlendirilir; hareket ne kadar az ise durum o kadar stabildir. Rijidite kırık fiksasyonunda kullanılan materyalin deformasyona direncine göre değerlendirilir. İyileşme paterni stabiliteye bağlıdır. **Mutlak stabilite**, fizyolojik yüklenmeyle kırık fragmanları arasında hareketin olmadığı durumdur. Kallus oluşumu görülmez, kırık kaynaması uzun sürer. **Göreceli stabilitede** ise fizyolojik yüklenmelerde kırık fragmanları arasında mikro harekete izin veren bir denge vardır ve bu, kallus oluşumuna izin verir. Kırık fragmanları arasındaki hareket fazla olduğunda instabilite gelişir. Burada gerinim (*strain*) kavramı (yük uygulandığında materyalin boyundaki değişiklik miktarı - uzama ya da kısalma şeklindeki deformasyonun orijinal boya oranı [%]) ve sertlik/dayanıklılık kavramlarını (materyalin deformasyona direnme yeteneği - uygulanan yükün yarattığı elastik deformasyon ile ölçülür - elastik modülüs) iyi anlamak gerekir.

Wolf kanununa göre, yük dağılımına göre iskelet kütlesi ve gücü değişkendir.^[24] Kompresif aksiyel yüklenmelerin periosteal kallus oluşumunu uyardığı görülmüştür. Makaslama ve tensil kuvvetlerin kaynamayı inhibe ettiği görülmüştür.^[25]

Kırık bölgesindeki deplasman, deformasyon ve yüklenmeler kemik hücrelerinin davranışını, doku yapısını, dolayısıyla da iyileşmeyi etkiler. Kırık bölgesinde harekete bağlı gelişen fazla mekanik uyarı, hücresel çoğalmaya ve fiksasyonun esnekliğine göre hücresel farklılaşmaya yol açar. Örneğin; kırık fiksasyonunun instabil (dengesiz) olması, hücresel düzeyde fibröz ve kıkırdak doku oluşumuna; dolayısıyla da kırıkta gecikmiş kaynama ya da kaynamamaya neden olur.

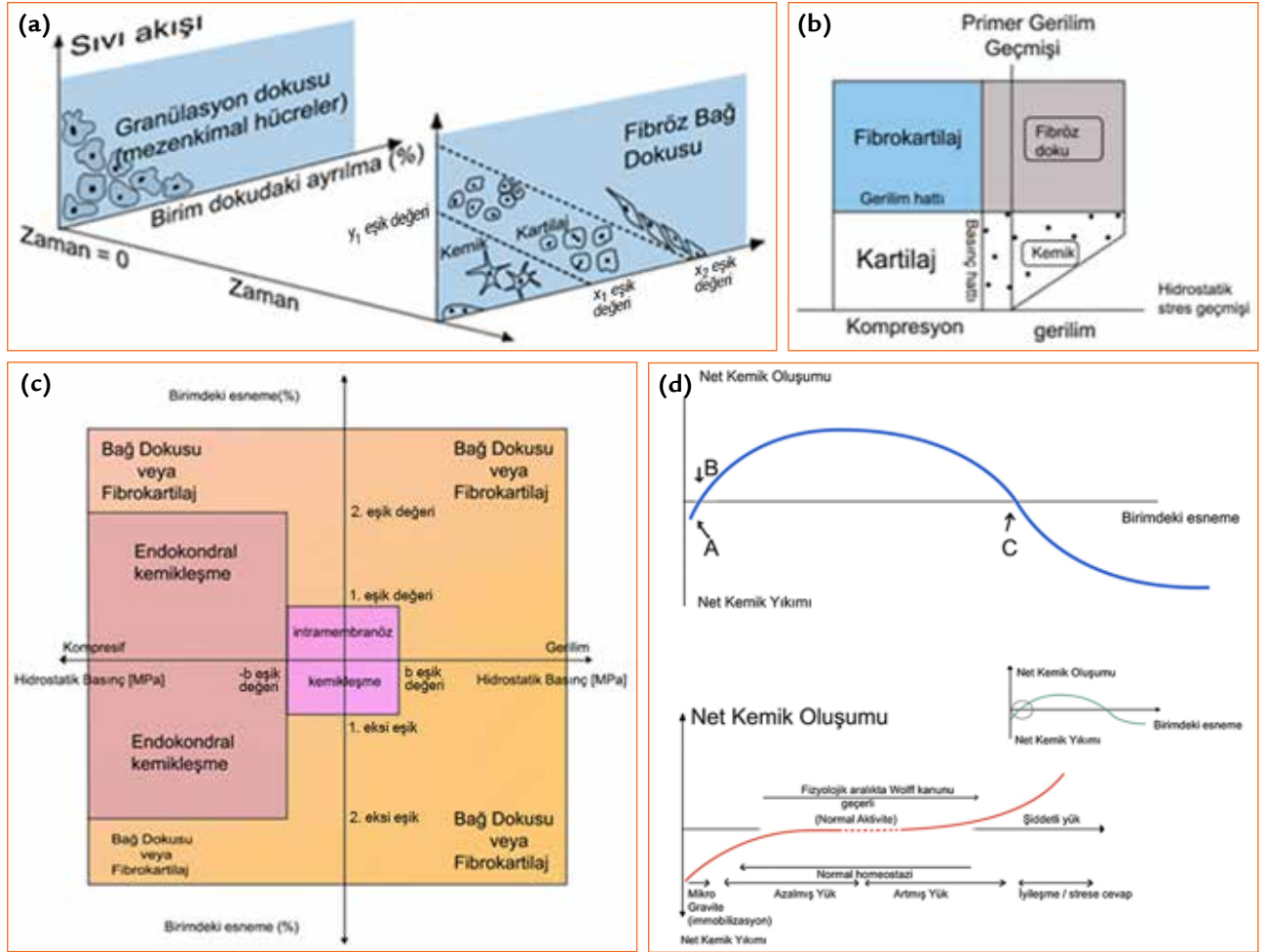
Yüklenmenin sıklığı, dağılımı, gerilme kuvvetlerinin hızı ve boyutunun dokuda oluşturduğu yanıtları inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, biyomekanik yüklenmelerde hücre yanıtının, gerilme boyutuna, yüklenme tipine, hücrenin farklılaşma derecesine bağlı olduğu anlaşılmıştır.^[26]

Gerilme kuvvetleri fibröz bağ dokusu oluşumunu, **makaslama kuvvetleri** kıkırdak doku oluşumunu uyarırken, **kompresyon** kemik doku oluşumunu uyarır.^[27]

Pauwels, mezenkimal kök hücrelerin osteoblast ve kondrositlere dönüşümünün mekanik yüklenmelere bağlı olarak değiştiğini tespit etmiştir. Kırık kallusunda mekanik yüklenmelere bağlı değişimleri incelemiş, **gerilme kuvvetlerine bağlı kollajen fibrillerin oluşumu uyarılırken, hidrostatik kompresyon ile kıkırdak oluşumunun uyarıldığını** tespit etmiştir.^[28]

Kırık boşluğunda fiksasyondan sonra hidrostatik basınç azalır. Kallus dokusu genişlediğinde; sertlik artar, hidrostatik basınç azalır ve matriks geçirgenliği artar; bu değişimlerle birlikte kırık hattındaki makaslama kuvvetleri azalır. Kondrosit sayısı giderek artar, enkondral kemikleşme başlar. Kollajen matriks miktarı artınca gerilme azalır, bu alana daha çok osteoblast gelir ve kemikleşme ilerler. Mezenkimal hücrelerin kemik hücrelerine dönüşümü için uygun biyomekanik ortam gereklidir.^[29]

Mekanik değişikliklere kemiğin cevabını tanımlayan eldeki kanıtlar, kültür hücrelerindeki gerinime hücresel cevaba, *in vivo* kemik iyileşmesi analizleri ve sonlu eleman analizine dayanmaktadır. Kırık iyileşmesi ile ilgili pek çok teori ortaya atılmıştır; bunlardan bazıları Şekil 6 a-d'de grafiklerle teorik olarak açıklanmaya çalışılmıştır.^[30-34] Perren'in araştırma sonuçları, dinamik deformasyon yokluğunun kallus oluşumunun mekanik indüksiyonunun da eksikliğine yol açtığı, çok küçük oranlarda gerinimin kallus oluşumunu tetiklediği şeklindedir. Perren'in fragmanlar arası gerinim teorisine göre, %2'ye kadar gerinim lamellar kemik tarafından tolere edilirken, gerinim %10'a kadar ise immatür (*woven*) kemik bunu iyi tolere edebilir, ancak bunun üzerinde (%10-30) ise rezorpsiyon ortaya çıkacaktır.^[32] Yazar; eğer fragmanlar arası gerinim dokunun ekstrasellüler matriksinin toleransını aşarsa, dokunun o ortamda var olamayacağını savunmaktadır. Lamellar kemik %2 gerinim ile rüptüre olurken, kıkırdak rüptürü için %10 gerinim gerekir ve bu değer, granülasyon dokusu ise %100 gerinime kadar dayanır. Granülasyon dokusundan **lamellar kemiğe dönüşüm**; kırık hematomunun kıkırdak dokuya dönüştüğü, mineralize olarak ossifiye olduğu zaman **gerinimdeki progresif azalma ile** ortaya çıkabilmektedir.^[32] Prendergast ve ark., mekanik uyarıların (esneme ve sıvı/katı akış hızı) etkisini incelemiş; mekanik uyarı en az olduğu durumda kemik oluştuğunu, yüksek esneme ve sıvı/katı akış hızında fibröz dokunun, orta mekanik uyarıda ise kıkırdak dokunun oluştuğunu belirtmişlerdir.^[30] Carter ve ark. ise hidrostatik stres ve germe esnemesinin (tensil gerinim) farklı oranlarında, kemik, kartilaj, fibrokartilaj ve fibröz doku

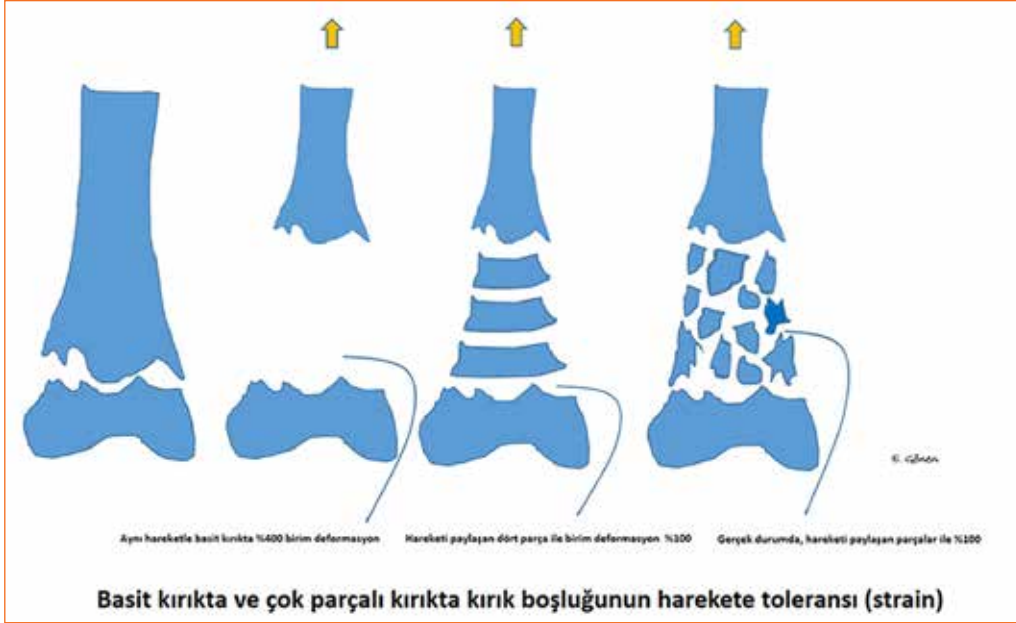


Şekil 6. a–d. Kırık iyileşmesinde farklı mekanobiyojik düzenlemeler öne sürülmektedir: Prendergast (a), Carter (b), Claes-Heigele hipotezlerinin (c) ve Elliott kavramsal (BHN-Kemik iyileşme ve kaynamama) modelinin (d) şematik temsili görülmektedir.

oluşturmasını modellemiştir.^[30] Claes ve ark., kemik iyileşmesinde mekanik yüklenmeler, hidrostatik basınç ve hücre farklılaşması arasındaki bağlantıyı açıklayan bir hipotez geliştirmişlerdir: %5'den az gerilim ve 0,15 Mpa'dan az hidrostatik basınçta intramembranöz kemikleşme oluşurken; %15'den az gerilim ve 0,15 Mpa'dan fazla kompresif basınçta endokondral kemikleşme oluştuğunu; daha büyük mekanik stimuluslarla bağ dokusu ve fibröz dokunun ortaya çıktığını öne sürmektedirler.^[30]

Elliott ve ark. ise, tüm kırığı, fonksiyonel bir ünite olarak çalışan ve biyolojik ve mekanik stimulusa yanıt veren bir "kemikle iyileşen organ" olarak düşünmektedir.^[33] Araştırmacı; Wolff kanunu (normal kemiğin mekanik çevreye yanıtı); Perren gerilim teorisi (kırık kemiğin mekanik çevreye yanıtı) ve Frost "mekanostat" modelini (mekanik çevreye kemik homeostaz yanıtı)

birleştirerek BHN kavramsal modelini (Bone Healing-Nonunion: kemik hemostazis, iyileşme, kaynamama, 2016) öne sürmüştür. Elliott modeli kullanılarak, bu organın mekanik yüklenmeler yönünden davranışına karar verilebilir: BHN modelinde, tolere edilebilir gerilim altındaki (%2'den az) kemik, bir homeostazis içindedir. %2'den fazla, ancak %100'den az esnemelerde kırık oluşur ve "kemikle iyileşen organ" süreci başlar. Fikasyonun katılığı ne kadar azsa, kallus gelişimi de o kadar fazla ve iyileşme süresi de uzundur diye belirtilmektedir. Eğer esneme %100'den fazla ise bu organ durur ve kaynamama ortaya çıkar. İyileşme sürecini etkileyen tek mekanik stimulus esneme değildir. Dahası, Elliott'un kavramsal modelinde normal aktivite zonu içindeki esneme, iyileşme zonu içindeki esnmeden daha azdır. Şurası açıktır ki; iyileşme kitlesinin farklı parçaları farklı gerilimlere maruz kalmaktadır ve bu



Şekil 7. Fragmanlar arası hareketle oluşan kuvvet, eğer kırık tek parçalı ise yüksek oranda gerinim yaratırken, parçalı kırıklarda bu kuvvet parçaların alanlarına dağılarak daha az gerinim yaratır.

zamanla da değişmektedir. *In vitro* verilere göre; osteoblastların fizyolojik cevap aralığı %1 ile %5 arasındaki bir gerinim iken, yumuşak kallus oluşumunu uyaran gerinim miktarı %5-10 arasındadır. Açıkçası, erken (*immature-woven*) kemik iyileşmesini uyaran gerinim ile şekillenmiş (kortikal) kemik yapımında engellenmeye yol açan gerinim farklıdır. Belki de, BHN gerinim eğrisindeki B noktasının yerleşimi %1 iken, C noktasının %10'dur. Gerinimin önemini tartışırken şu problem önemlidir: iyileşme ile kırık boşluğu kısaldıkça gerinim mantıksal olarak bir aşamaya kadar artmalı, kemik oluşumu için tolere edilebilenin üstünde çok yüksek seviyeye gelmelidir. Doğa bu paradoksu, osteoblastları spiralin en üstüne sıralayarak, nihai aralığı uzatarak, gerinimi azaltarak ve kemik oluşumuna izin vererek çözer. Bu dinamik yüklenme çevresi ise, iyileşmeye ve bunun sonucu olarak remodelizasyona yol açar. Göreceli stabilite varlığında gerinim miktarı Şekil 6d'de B ve C noktası arasındaki bir değerde kabul edilebilir; daha yüksek gerinimde, büyük kallus hacmi içeren kemik oluşumu gerçekleşir. Ancak, eklem içi kırıkların erken mobilizasyonuna izin verebilmek için ise; anatomik reduksiyonu ve yeterli dengeyi sağlamak amacıyla teknikler tanımlanmış ve popülerize edilmiştir. Bu teknikler sonucu; izlenen iyileşme primer kemik iyileşmesi olup, primer iyileşme sekonder bir etkidir. Mutlak denge; kırılmamış sağlam kemiğin ortamındaki normal (fizyolojik) gerinime benzer şekilde (yani %2 gerinim), düşük

düzeyde gerinim bulunan bir çevreyi temsil etmektedir. İyileşme, kemiğin ilgili lokal bölgesinin normal homeostatik remodelizasyonu sonucu ortaya çıkar; yavaş bir iyileşmedir ve kallus oluşumu yoktur; bu durum Şekil 6d'de B noktasına karşılık gelir.

Kemik yüklendiğinde kırık fragmanlar yer değiştirir; bu hareket kırık hattında çok yönlü farklı kuvvetlerin (aksiyel, torsiyonel, bending) oluşumuna yol açar. Fiksasyonun rijiditesi, kırık uçların yüzey alanı, fragmanlar arası hareketi etkileyerek doku yüklenmesini ve kırık boşluğundaki hücre yanıtını belirler. Fragmanlar arası hareketin yönü; yüklenmeye, kas kuvvetlerine ve seçilen fiksasyon materyalinin sertliğine göre değişkendir. Fragmanlar arası hareketin oluşturduğu kuvvet, kırığın şekline göre değişkendir; örneğin, parçalı kırıklarda daha geniş bir yüzey alanı var olduğundan, hareket bu kırık alanlarına paylaşılır, daha büyük hareketleri tolere edebilir (Şekil 7).^[34] Oluşacak kallus dokusunun miktarı, fragmanlar arası hareketin boyutuna bağlıdır. Yeterli stabilitenin olduğu durumlarda, fragmanlar arası harekete bağlı olarak kallusta kırık dokusu oluşumu uyarılır ve enkonral iyileşme olur. Fragmanlar arası hareket kritik seviyenin üzerinde olursa, kırık hattında oluşan damarlanma bozulur ve stabil doku oluşumu engellenir. Yapılan çalışmalarda, fragmanlar arası boşluğun daha fazla olduğu durumlarda; fiksasyonun dengeli (stabil) olması, fakat kallus oluşumunu uyarıcı düzeyde esnek olması gerektiği belirtilmiştir.^[35]

Katı tespitin (rijid fiksasyonun) iyi klinik sonuçları doğurduğu düşünülürken, yapılan çalışmalarda çok katı tespitin (rijid fiksasyonların) kırık iyileşmesini olumsuz etkileyebileceği anlaşılmıştır. Yükün implant tarafından karşılanması ve iyileşen kemiğin aşırı korunması durumunda; yeniden şekillenme sürecinde bozukluğa ve kırık hattında rezorpsiyona neden olarak kaynama olumsuz etkilenir.^[36] Yapılan çalışmalarda, kırığın tipi, şekli, fragmanlar arası hareketin boyutu ve yönünün, kırık iyileşmesini etkileyen önemli faktörler olduğu tespit edilmiştir.^[37]

Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda uygulanan eksternal fiksator uygulamaları karşılaştırılarak, katı tespit (rijid fiksasyon) yapılanlarda kallus oluşumun daha az miktarda olduğu gözlemlenmiştir.^[38] Hareketin ve lokal yüklenmelerin, kemik oluşumunu hızlandırdığı kanıtlanmıştır. **Düşük tensil kuvvetin** kemik oluşumunu uyardığı, **yüksek tensil kuvvetin** fibröz doku oluşumuna neden olduğu, **hidrostatik kompresif kuvvetlerin** kondrojenize neden olduğu tespit edilmiştir.^[39] Tibia kırığı olan ve eksternal fiksatorle tedavi edilen hastaların incelendiği bir çalışmada, sert kallus dokusunun oluştuğu ileri safhalarda, sistemin yüklediği streslere bağlı olarak kaynama dokusunda hasar oluşabildiği görülmüştür. Bu yüzden, kallus oluşumundan sonra sistemin stabilitesinin kırığın kaynama sürecini bozmayacak şekilde artırılmasının gerekebileceği vurgulanmıştır.^[40]

Şurası açıktır ki; büyüme faktörleri, matris, skafoldlar ve mekanik denge olarak sıralanabilecek bu dört faktör birbiriyle etkileşim içindedir. Biyolojik ve mekanik değişimlerin doku üzerindeki etkilerini bilmek daha kaliteli ve hızlı iyileşme sağlamakta kilit role sahiptir.

KIRIK TEDAVİSİ SIRASINDAKİ KEMİK İYİLEŞMESİ

Geçmişte kırıklar, herhangi bir cerrahi yöntem uygulanmadan alçı ve atellerle tedavi edilirdi. Sonrasında, malzeme bilimi, implantların geliştirilmesi ve cerrahi tekniklerin geliştirilmesiyle kırıkların anatomik dizilimini ve yeterli mekanik stabilitesini sağlayarak, biyolojik iyileşme sürecini bozmadan daha kaliteli ve daha hızlı iyileşme elde etmek mümkün olmuştur. Deneysel ve klinik çalışmalarla, günümüzdeki modern tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Ateller, alçılar, eksternal ve internal fiksatorler, kırığın bölgesine, şekline ve tipine göre tercih edilen tedavi yöntemleri olmuştur.

İhtiyaç duyulan yerleştirme (redüksiyon) miktarı yönünden baktığımızda; **cisim kırıklarında** yeterli bir iyileşme ve fonksiyon için gereken şart doğru bir **dizilim** sağlanmasıdır, ancak **eklem kırıklarında** düzensiz tensil kuvvetlerin etkisini engelleyebilmek için **tam anatomik yerleştirme** gerekmektedir.^[1]

Tercih edilen tedavilerde tespitin katılığı/esnekliği (fiksasyonun rijiditesi); yüklenmeyle, kas kasılmalarıyla kırık fragmanları arasında oluşan hareketin miktarını belirler. Bu hareket miktarına bağlı olarak kırık sahasında oluşan iyileşme dokusu içeriği değişkendir. İşlevsel yük bindiğinde kırık parçaları arasında saptanabilir bir harekete izin veren tespitler esnek olarak kabul edilir.^[1] Bu nedenle de, sıkıştırma yöntemi (çektirme vidası, kompresyon plağı, gergi bandı) dışındaki tüm tespit yöntemleri (eksternal fiksatorler, internal fiksator, kanal içi çiviler) esnek tespittir.^[1] Sertlikleri (rijiditesi) farklı bu esnek cihazlarda, şekil ve yüklenimlere bağlı olarak değişen esneklikte tespit sağlanır. Eklem içi kırıklarda kallus ile iyileşme fonksiyonu bozacağından katı tespit gerekirken, cisim kırıklarında esnek tespit yeterlidir –iyileşirken yük vermeye de izin verir.^[1]

A. Alçı ve Ateller

Uzun kemiklerde alçı ve atel uygulandığında, kas kasılmaları ve kısmi yüklenmeler nedeniyle kırık bölgesindeki kompresif aksiyel yüklenme artar; fragmanlar arasındaki hareketin fazlalığı nedeniyle kaynama olumsuz etkilenir. Uzun süre hareketsiz kalmak, hem ekstremitte hem de genel vücutta oluşturacağı olumsuz etkiler nedeniyle komplikasyonlara zemin hazırlar.^[41] Bu nedenle, erken mobilizasyon önemlidir. Tedavi yöntemine; kırığın özellikleri, hastanın genel sağlık durumu, olası ameliyat komplikasyonları ayrıntılı olarak değerlendirilerek karar verilmelidir.

Alçı ve atel ile tedavi edilen kırıklarda dizilimi düzeltmek, sınırlı bir hareketlilikle redüksiyonun devamlılığı sağlanır; dolayısıyla **göreceli stabilite** vardır, **sekonder iyileşme** gözlemlenir.

B. Açık Redüksiyon İnternal Fiksasyon

Uzun süre hareketsizliğin hem ekstremitte hem hasta için avantajlı olmadığı, komplikasyon risklerinin fazla olduğu kırıkların cerrahi yöntemlerle tedavi etmek gerekir. Son 150 yılda bilimdeki ilerlemeyle, çeşitli cerrahi implantlar ve yöntemler geliştirilmiştir. 1800'lerde ilk olarak Lister tarafından patella kırığına internal fiksasyon yapılmıştır. Bundan sonra, yapılan implantlarda sınırlı biyolojik ve mekanik bilginin olmasına bağlı korozyon, yetersiz stabilite, enfeksiyon gibi komplikasyonlar gelişmiştir.^[42] Yapılan araştırmalarla elde edilen yeni bilgiler ışığında, hem implant (materyal, tasarım) teknolojisinde hem cerrahi yaklaşımlarda yenilikler olmuştur. Danis, internal fiksasyon ile kırık hattında kompresyonu sağlayarak başarılı kaynama elde etmiştir.^[43] Sonrasında dinamik kompresyon plağı geliştirilmiş, ancak bu tasarımın plak altında kortekste kemik kaybına ve gecikmiş kaynamaya neden olması



Şekil 8. Köprülü plaklama ile esasen doğru dizilim amaçlanarak fragmanlar arası hareket tamamen yok edilmediğinden, sekonder kemik iyileşmesi görülür ve kallus oluşumu ile sonuçlanır.

üzerine, korteksin kanlanması bozmaması amacıyla sınırlı temaslı dinamik kompresyon plağı (LCDCP) geliştirilmiştir.^[44] Bu tip tespitte dikkat edilmesi gereken en önemli hususlar; kırığın yeterli fiksasyonu, plağın özelliği, yerleştirilen vida sayısı ve pozisyonlarına dikkat etmek; cerrahi esnasında yumuşak dokudaki hasarı minimal seviyeye indirerek periosteal kanlanmayı bozmadan tedavi etmektir.

Aslında, internal fiksasyon için kullanılan plakların ve vidaların *cinsine ve uygulama şekline* göre elde edilecek tespitin dengesi göreceli veya mutlak denge olabileceğinden, iyileşme sekonder veya primer kemik iyileşmesi şeklinde olabilir. Çok parçalı kırıklarda anatomik reduksiyon için geniş cerrahi yaklaşımlar gerektiğinden, bu tür kırıklarda kırık hattını açmadan köprü plaklama yöntemiyle kanlanmanın korunması amaçlanır.^[45] Burada, köprülü plaklar eksternal fiksatör gibi davranarak esnek tespit sağlar, kallus ile iyileşme görülür (Şekil 8). Burada plak atel olarak kullanıldığında,

plağa kilitlenebilir vidaların avantajı kullanılır.^[1] Ancak, kompresyon amaçlı konulan plaklarda (bazı transvers ve kısa oblik kırıklar, eklem içi kırıklar için) ve çektirme vidalarında ve gergi bandı (k-teli ve 8 şeklinde serklaj ile Zuggurtung tekniği) yoluyla kemiğin gerilen tarafına uygulanan katı tespit ile mutlak denge sağlandığından, kallus oluşmaksızın primer kemik iyileşmesi görülür (Şekil 9). Nötralizasyon veya destek amaçlı konulan plaklarda da harekete izin vermesi nedeniyle sekonder iyileşme, kallus oluşumu görülür. Çektirme vidaları uzun oblik kırıklarda 2-3 vida ile tespit sağlayabilirken, oblik veya transvers kırıklarda yüksek oranda sıkıştırma sağlamalarına karşın işlevsel yüklenme, döndürme ve eğilme kuvvetlerine karşı gelecek kaldıraç kolları yoktur.^[1] Yine 1-2 çektirme vidası ile yapılan kırık tespitinde katı bir tespitle hareketsizlik sağlansa da yüklenmeye karşı zayıf olduğundan, beraberinde köprüleyen atel prensibi ile (köprülü plak) kırık bölgeye binen yük azaltılabilir.^[1]

Mutlak stabil fiksasyonlarda geç kaynama ve kaynamama geliştiğini gösteren yayınlar mevcuttur. İmplant çıkarıldıktan 1,5-2 yıl sonra yeniden kırıklar oluşmaktadır ki kallus ile sekonder iyileşmenin tersine bu da, primer iyileşmenin aslında kemik tarafından hatırlanmadığını, dolayısıyla sekonder bir sonuç olduğunu göstermektedir. Yeni geliştirilmekte olan fiksasyonun rijiditesini kısıtlayan plaklar üzerine araştırmalar devam etmektedir.^[46]

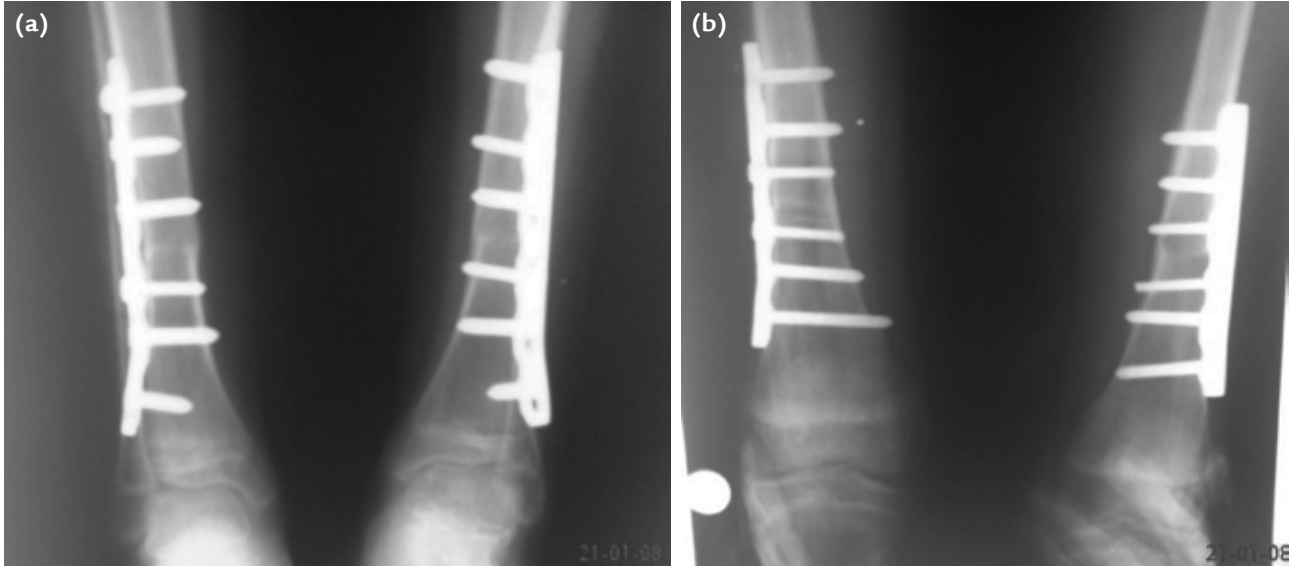
B1. İntramedüller çiviler

İntramedüller çivi tasarımları 1800'lü yıllardan beri geliştirilmektedir. Bugünkü modern intramedüller implantların öncüsü Kuntscher'dir.^[47] Yeni nesil çivilerde statik kilit vidalarıyla rotasyonel olarak daha stabil, dinamik deliklere yerleştirilebilen kilit vidalarıyla kompresyona izin veren tasarımlar geliştirilmiştir. Yerleştirilmeden önce medüller kanalın reamerize edilmesi ve çivinin endosteal yüzeyel oturması yoluyla stabilite güçlendirilmiştir.

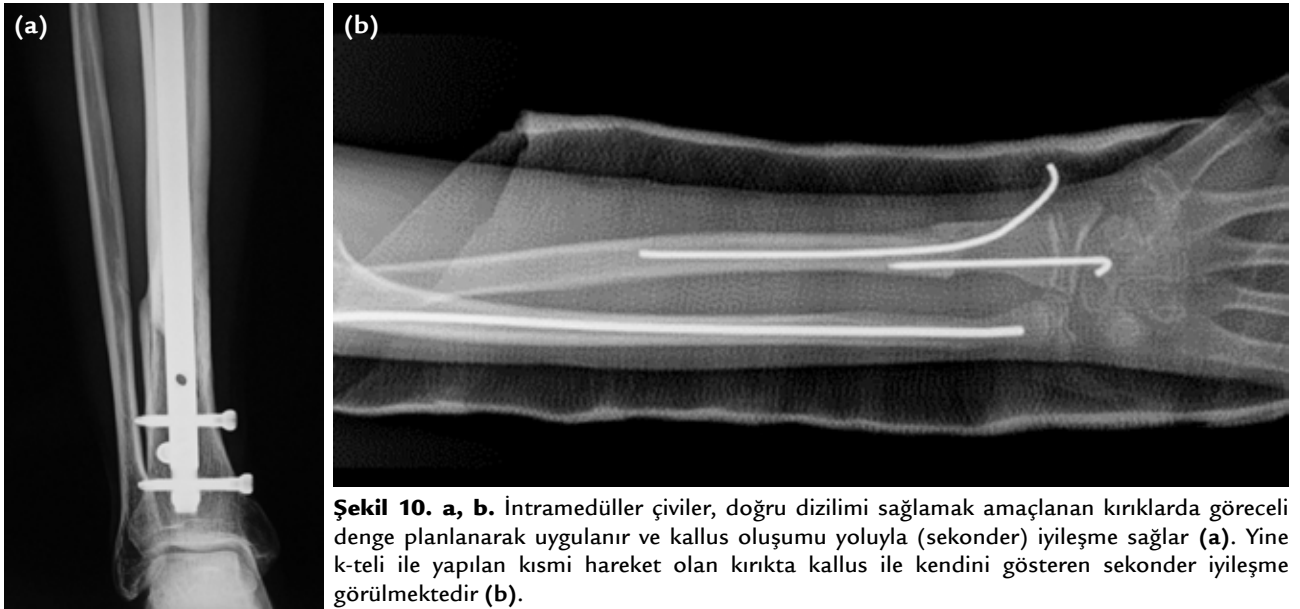
PFN gibi intramedüller cihazlar da, yaylanma katsayısı çok düşük olduğundan, sıkıştırma (kompresyon) için uygun değildir. Bunlar, kilitli çivileriyle birlikte erken dönemde kısa süreli bir sıkıştırma sağlayabilseler de tedavi sürecinde kırık reduksiyonu metafiz kısılığına ve kitleme çivileri çevresinde rezorpsiyona neden olur.^[1] İntramedüller çiviler, ayrıca TEN gibi değişik esneklikte çiviler de, göreceli denge sağlayarak kallus oluşumu yoluyla (sekonder) iyileşme sağlar (Şekil 10. a, b).

B2. Eksternal fiksatörler

Hasta uyumsuzluğu ve pin dibi enfeksiyonları gibi potansiyel problemleri nedeniyle, diğer yöntemlerle tedavisi uygun olmayan kırıklarda kullanılır. Ciddi



Şekil 9. a, b. Mutlak denge amaçlanan eklem içi kırıklar ve bazı kırıklarda; kompresyon plakları, katı tespit edilmiş kilitli plaklar, çektirme (interfragmante) vidaları, sekiz şeklinde serklaj-Zuggurtung tekniği ile kırık uçları arasında harekete izin vermeyecek biçimde katı tespit yapılır. Bu durumda, kırık hattı primer kemik iyileşmesi (Haversian) ile iyileşir ve kallus görülmez. Şekilde, distal tibiada plak ile derotasyon osteotomi tespiti (a) ve distal femurda derotasyon osteotomisinin plak fiksasyonu sonrası primer kemik iyileşmesi (b) izlenmektedir.



Şekil 10. a, b. İntramedüller çiviler, doğru dizilimi sağlamak amaçlanan kırıklarda göreceli denge planlanarak uygulanır ve kallus oluşumu yoluyla (sekonder) iyileşme sağlar (a). Yine k-teli ile yapılan kısmi hareket olan kırıkta kallus ile kendini gösteren sekonder iyileşme görülmektedir (b).

ekstremitelerde yaralanmalarında fiksasyon yöntemi olarak kullanılır. Yüksek enerjili açık kırıklarda, internal implantlar enfeksiyon riski nedeniyle tercih edilmemektedir. Internal fiksasyondan farklı olarak, ameliyat sonrası dönemde modifiye edilebilir, rijiditesi ayarlanabilir bir yöntem olması avantajlıdır. Kemik boyunun uzatılması için kullanılabilir.

Eksternal fiksasyonlar kırık tespitinde cerrahın esnekliği kontrol edilebildiği yegâne sistemdir. Tespitin sertliği, cihazın tipine, elemanlarının kemiğe göre dizilimine, cihaz ile kemik arası veya çiviler arası mesafeye, çivi sayısı ve kalınlıklarına, gerginliğine göre değişebilmektedir.^[1] Tespitin katılığı (rijiditesi) değiştirilebilir olduğundan, göreceli (relatif) ya da mutlak stabilite ile primer veya



sekonder iyileşme görülebilir. Ancak, tek yanlı fiksatörler, çemberimsi fiksatörlere göre esas olarak atelleme esasına dayalı bir tespit sağladıklarından, esnek tespit sağlar (Şekil 11. a, b). AO (*Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen*) çift tüp uygulamalarda 200–400 N yük altında kırık uçlarının birkaç milimetrelik hareketleri olabilir ve bu da kallus oluşumunu uyarır.^[1]

B3. Dinamizasyon

Dinamizasyon stabil bir fiksasyonun daha esnek bir hale getirilerek fragmanlar arası hareketin artırılmasıdır. Bazı yazarlar geç dönemde kontrollü hareketin (dinamizasyon) kemik iyileşme dokusunun olgunlaşmasını sağladığını savunsa da, iyileşme sürecinde fragmanlar arası hareketin yararlı olacağı düşünülen hastalarda kontrollü bir şekilde yapılması gerekir. Eksternal fiksatörlerin stabil halden dinamik hale getirilmesiyle kırık hattında aksiyel hareketlenmeye izin verilebilir. Araştırmalarda, tespitin stabilitesini belirleyen en önemli faktörlerin, kırık kemiğin yüklenmeleri ve kırık uçları arasındaki boşluğun miktarı olduğu tespit edilmiştir.

Ancak, klinik olarak dinamizasyona izin veren fiksasyon materyallerinin sayısı fazla olmadığından, bu tekniğin yararlılığı tartışmalıdır. İntramedüller çivi ve eksternal fiksatörle yapılan çalışmalarda, dinamizasyonun kallus oluşumunu arttırdığı, fakat **iyileşme dokusunun kalitesini azalttığı** tespit edilmiştir. Fragmanlar arası hareket; erken dönemde kallus oluşumunu uyarırken, **geç dönemde damarlanmayı olumsuz** etkiler.^[48] Erken dinamizasyon, kallus dokusu oluşumundan sonra ve kontrollü olarak yapılmalıdır, yine de fragmanlar arası hareketin fazla olduğu durumlarda **kemik**

oluşumunun tamamlanamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.^[49]

KAYNAMAMA

Kemiğin iyileşme ve yeniden şekillenme kapasitesinin yüksek olmasının yanı sıra bazen geç kaynama, kaynamama görülebilir. Kemiğin iyileşmesini gözlemlerken kırığa kaynamama denilebilmesi için standart bir kriter belirlenmemiştir. FDA (*United States Food and Drug Administration*)'ya göre, bir kırığa kaynamama denilebilmesi için yaralanmadan sonraki 9. ayda hala tam iyileşme olmaması ya da son üç aylık takiplerinde iyileşmede herhangi bir ilerlemenin olmaması gerekir.^[50] Kemiğin ne kadarlık bir kısmının yaralandığı, kırığın şekli, bölgesi ve kırığa ek yaralanmalar, hastanın yaşı, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sigara alışkanlığı göz önünde bulundurularak, kaynamanın buna göre değerlendirilmesi gerekmektedir.^[51]

Kaynamama Tipleri

- Hipertrofik kaynamama:** Kanlanmanın yeterli olduğu kırıklarda fragmanlar arasındaki fazla harekete bağlı belirgin kallus oluşumu, doku farklılaşmasında yetersizlikle karakterize kaynamamadır.
- Atrofik kaynamama:** Doku kanlanmasındaki bozukluğa bağlı kallusun oluşmadığı ve kırık uçlarında rezorpsiyonun olduğu kaynamama durumudur.
- Oligotrofik kaynamama:** Kırığın yeterli redüksiyon ve fiksasyonun olmaması nedeniyle, fibröz ya da kıkırdak doku oluşumuyla, yetersiz iyileşme dokusuyla karakterize kaynamama şeklidir.

Kaynamama Nedenleri ve Etkilediği İyileşme Basamakları

Ciddi yumuşak doku hasarının eşlik ettiği kırıklar, enfeksiyon, segmental kırıklar, patolojik kırıklar, kırık uçlar arasında yumuşak doku interpozisyonu olması, kemiğin kötü kanlanması, sistemik hastalıklar, kötü beslenme, kortikosteroidler ve iyatrojenik yaralamalar, kırık kaynamasında gecikmeye ya da kaynamamaya neden olabilir.

- i. **Kırık fragmanları arasındaki gap ve stabilite** kırık kaynamasında önemlidir. Kırık fragmanları arasında 2 mm'den fazla aralık olduğunda kaynama olumsuz etkilenir.^[52]
- ii. **Yüksek enerjili travmalarda**, kırık açık ya da kapalı olsun, ciddi yumuşak doku hasarı vardır. Yaralanma bölgesinde yaşayan hücre sayısını azlığı, nekrotik dokuların fazlalığı; mezenkimal kök hücre migrasyonunu, vasküler invazyonu engeller. Periostun kanlanmadaki etkisi ve mezenkimal kök hücre kaynağı olması nedeniyle periost hasarının ileri boyutta olması durumunda kaynama etkilenir. Açık kırıklarda, hem yumuşak doku yetersizliği hem de enfeksiyon kaynamayı olumsuz etkiler.
- iii. **Kemiğin kanlanması** yüksek enerjili yaralanmalara bağlı olabileceği gibi, bazı kemiklerin sınırlı kanlanma özelliğine bağlı olarak da kaynamama gelişebilir. Örneğin talus, skafoid, femur boynu, odontoid gibi kemiklerin kanlanması zayıftır.
- iv. **Eklem içi kırıklarda** kaynamama, eklem devamlılığının bozulması ya da instabilite görülebiliyor, cerrahi olarak eklem bütünlüğünün korunması, rijid fiksasyon, mutlak stabilite ve erken hareket başlanması tercih ediliyor. Tedavi edilmesine rağmen erken hareketle birlikte eklemde oluşan ciddi yüklenmelere bağlı stabilizasyonun bozulması ya da redüksiyon kaybı görülebiliyor.
- v. **Segmental kırıklarda** intramedüller kanlanma bozulur, özellikle yumuşak doku hasarı da eşlik ediyorsa orta fragmanın periosteal kanlanması da bozuk olur ve kaynamama görülebilir.
- vi. **Hastanın yaşı** kaynamada çok etkilidir. Bebeklerde kaynama çok hızlıdır. Kaynamanın hızı iskelet matüritesi tamamlanana kadar giderek azalan bir eğri gösterir. Bunun nedeni çocukluk çağında hücre sayısının daha fazla, mezenkimal hücre farklılaşmasının daha hızlı, periostun daha kalın olması ve daha iyi kanlanması olmasıdır.
- vii. **Malnütrisyon** kırık iyileşmesini olumsuz etkiler. Kırık iyileşirken kollajen, matriks proteinleri, proteoglikanların sentezi gereklidir; ayrıca, metabolik hızın artmasına bağlı olarak enerji ihtiyacı da

artar. Yeterli ve dengeli beslenmeyen hastalarda, iyileşme dokusunun oluşumu gecikmiş ya da yetersiz olduğu için kaynamama olabilir. Ayrıca, böyle hastalarda yara iyileşme problemleri ve enfeksiyon gelişme riski de fazladır.^[53]

- viii. **Demir eksikliği anemisinde** düşük oksijen taşıma kapasitesine bağlı kallus dokusunda düşük tensil kuvvet olduğu, geç kaynamaya ya da kaynamamaya neden olduğu görülmüştür.^[54]
- ix. **Alkolizm** de sistemik oksidatif strese bağlı mezenkimal kök hücre farklılaşmasını engelleyerek kırık iyileşmesini olumsuz etkiler.^[55]
- x. **Diyabeti** olan hastalarda yapılan çalışmalarda, normal popülasyona göre kırık riskinin fazla olduğu tespit edilmiştir. Kontrolsüz diyabet hastalarında, nöropatinin ve küçük damar yapılarındaki bozuklukların kemik mikro mimarisini olumsuz etkilemesine bağlı kırık riskinin fazla olduğu düşünülmektedir. Artmış glikolizasyon son ürünleri, düşük insülin seviyesine bağlı osteoblast çoğalması ve kollajen üretiminin olumsuz etkilenmesiyle, kırık kaynamasında gecikme ya da kaynamama gelişebilmektedir.^[56] Yapılan çalışmalarda, bazal membranı kalınlaşmış diyabetik hastalarda inflamasyon fazında lökosit migrasyonunun bozulmasıyla, kırık iyileşmesinin olumsuz etkilendiği ve komplikasyon riskinin arttığı tespit edilmiştir. Hayvan deneylerinde, diyabeti olanlarda oluşan kırık kallusunun normalden daha yumuşak ve tensil kuvvetinin daha düşük olduğu bulunmuştur.^[57]
- xi. **İlaçlar:**
 - NSAİD: Yapılan çalışmalarda NSAİD ilaçların kırık kallusunun olgunlaşmasında bozukluğa neden olduğu tespit edilmiştir.^[58]
 - Kortikosteroidler: Mezenkimal hücrelerden osteoblastların farklılaşmasını, organik matriks bileşenlerinin sentezini inhibe ederek ve intestinal kalsiyum emilimini bozarak, kemik iyileşmesini olumsuz etkiler. Kortikosteroidler, uzun süre kullanıldığında kemik dansitesini azaltarak vertebra, femur ve distal radius kırıklarına zemin hazırlar. Tiroid, kalsitonin, insülin ve anabolik steroidlerin kemik iyileşme hızını arttırdığı, diyabet, D vitamini eksikliğininin hızı azalttığı yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir.^[59]
 - Antibiyotikler: Florokinolonlar, aminoglikozidler ve rifampisin kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir.^[60,61]
 - Antikoagülan ilaçlar: Heparin etki mekanizmasını endotele tutunarak gösterirken, perisitlerin osteoprogenitör hücrelere dönüşümünü azaltır; kallus

dokusundaki hücreler üzerinde sitotoksik etkisi vardır. K vitamini inhibitörlerinin kallus yapısında zayıflığa neden olduğu tespit edilmiştir.^[62] Düşük moleküler ağırlıklı heparinin ve rivaroxabanın kırık iyileşmesi üzerine belirgin olumsuz etkisi görülmemiştir; bu nedenle tromboemboli profilaksisinde kullanılabilir.^[63]

- Bisfosfonatlar: Osteoklastik kemik çözünmesini inhibe ederek etki gösteren bisfosfonatlar, osteoporoz ve Paget hastalığının tedavisinde kullanılır. Yapılan çalışmalarda, bisfosfonatların kırık kaynamasını geciktirdiği, fakat daha geniş kallus oluşumuna neden olduğu bulunmuştur. Bisfosfonatların antirezorptif özelliklerinin yeniden şekillenme sürecini yavaşlattığı düşünülmektedir.^[64] Kırık iyileşmesinin yeniden şekillenme fazında osteoklastik aktiviteye ihtiyaç olduğundan, bisfosfonatların bu durumda kullanılması tartışmalıdır. Gelecekte yapılacak titiz kurgulanmış çalışmalarla etkileri ortaya konulmalıdır.^[65]
- xii. **Sigara** kullanımının kırık iyileşmesinde yavaşlamaya ya da kaynamamaya neden olduğu, yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir.^[66] Sigaranın içinde bulunan nikotinin vazokonstriktif etkisi, karbonmonoksitin oksijen taşınması mekanizmasını bozması ve hidrojen siyanidin enzimleri olumsuz etkilemesiyle, iyileşmeyi geciktirici ya da önleyici etki yarattığı düşünülmektedir.^[67]
- xiii. **Radyasyon:** Yüksek doz radyasyona maruz kalmanın Haversian sistemde hasara ve hücre sayısının azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir.^[68]
- xiv. **Kemik nekrozu:** Kırık uçlarından birinde kanlanmanın bozulması halinde, kırığın iyileşmesi diğer uçtaki kanlanmaya ve çevre dokuya bağlı olacağı için gecikebilir. Her iki kırık ucunda travmatik, enfeksiyona bağlı ve kortikosteroid kullanımına bağlı kanlanmada bozulma olabilir. Bu durumda, kaynamada gecikme veya kaynamama söz konusu olur. Radyasyona maruz kalmak, hücre ölümü, damar trombozu ve kemik iliğinde fibrozise neden olduğundan, gecikmiş kaynama veya kaynamama görülebilir.
- xv. **Patolojik kırıklar:** Patolojik kırık; osteoporoz, osteomalazi, malign veya benign kemik tümörleri, metastatik tümörler, osteogenezis imperfekta, hipertiroidizm, fibröz displazi, Paget hastalığı, enfeksiyon gibi nedenlerle zayıflayan kemiğin, normalden daha az yüklemelerle kırılması durumudur. Malign tümörlere bağlı oluşan patolojik kırıklar, tümör hastalıklı bölgeden uzaklaştırılmadan kaynamaz. Kallus oluşsa bile, malign hücrelerin giderek artan sayısı kırık iyileşmesini engeller

ve kemiği harap etmeye devam eder. Enfeksiyonda da benzer bir durum söz konusudur. Bu yüzden, malign tümörlerde ve enfeksiyonlarda, kemiğin hastalıklı kısmı alınmadan tedavi mümkün olmaz. Malign olmayan kitleler ve hastalıklarda, kitlenin yeri, boyutu ve hastalığın tutulumuna göre kırık iyileşmesi değişkenlik gösterir.

- xvi. **Osteoporoz:** Kemik kütlelerinin azalmasıyla karakterize olan bu durum, kırık oluşumuna neden olabilir. Tip 1 osteoporozda, trabeküler kemik etkilenir, vertebral kırıklar veya distal radius kırıkları oluşur. Tip 2'de, trabeküler ve kortikal kemik etkilenir ve kalça kırıkları oluşur. Yapılan çalışmalarda, osteoporotik kemikte mezenkimal hücre sayısının, damarlanmanın, osteoblast, konsrosit hücre farklılaşmasının ve büyüme faktörlerinin azaldığı gözlemlenmiştir.^[69] Osteoporozda, azalan kemik kütlelerine bağlı olarak kortikal ve kansellöz kemikte azalmış temas yüzeyi nedeniyle, kemiğin normal gücüne erişebilecek kadar iyileşmesi daha uzun sürede gerçekleşir. Azalmış kemik kütlesi, kemik ile vidalar arasındaki gücü ve stabiliteyi de olumsuz yönde etkiler; bu durumda yetersiz kaynama, kaynamama ya da fiksasyonun başarısızlık oranı artar.
- xvii. **Enfeksiyon:** Kırık bölgesinde enfeksiyon olduğunda, bu bölgedeki hücrelerin büyük kısmı enfeksiyon ile mücadele eder, enerjinin büyük kısmı buna harcanır. Ayrıca, enfeksiyona bağlı damar trombozu, doku nekrozu ve ödem gelişmesi de iyileşmeyi olumsuz etkiler.

KIRIK İYİLEŞMESİNİ HIZLANDIRMAK

Kırığın kaynamama nedenlerinin titizlikle değerlendirilmesi ve hastaya ve kırığa göre göre yaklaşımlar planlanması ile kemik iyileşmesini hızlandırmak mümkündür. Böylece hastaların normal günlük yaşama ve işe geri dönüşleri kolaylaşır. Hem fiziksel hem biyolojik olarak iyileşmeyi uyarıcı tedaviler uygulanabilir.

İYİLEŞMEYİ FİZİKSEL UYARICI TEDAVİLER

Daha az girişimsel olduğu için komplikasyonların görülme olasılığı da düşüktür. Elektromanyetik, düşük intensitede ultrasonografi, ekstrakorporeal şok terapisi olmak üzere üç farklı fiziksel uyarıcı tedavi yöntemi vardır.

i. Elektriksel Uyarı ve Kırık İyileşmesi

Kemiğe uygulanan mekanik stresler, dokuda elektrik potansiyelleri oluşumuna neden olur. Bunlar, hücre aktivitesini düzenleyen sinyallerdir. Kompresyon

kuvetleri, elektronegatif potansiyeller oluşturarak kemik oluşumunu uyarır. Germe ve çekme kuvvetleri, elektropozitif potansiyeller oluşturarak kemik çözünmesini uyarır. Elektriksel alanlar oluşturarak kemik iyileşmesini uyararak mümkündür.^[70] Direkt akım, inflamatuvar reaksiyon benzeri etki oluşturur. Alternatif akım, onarım esnasında kollajen sentezi cAMP aktivitesi ve kalsifikasyonu etkiler. Pulsed elektromanyetik alanlar (PEMFs) fibrokıkırdağın kalsifikasyonunu uyarır; elektriksel uyarı ile kırık iyileşmesinde 1800'ü yıllardan beri uygulanmaktadır.^[71] Elektriksel uyarının kırık iyileşmesini olumlu etkilediğine dair birçok çalışma bulunsa da, klinik bazı çalışmalarda sonuçlar değişkendir. Hasta gruplarının daha homojen olduğu, daha titiz tasarlanmış çalışmalarla, elektriksel uyarının kırık iyileşmesi üzerindeki etkileri net olarak belirlenebilir.

ii. Düşük İntensiteli Ultrasonografi ve Kırık İyileşmesi

Ultrasonografi ses dalgalarının, kırık bölgesinde yaygın mikro mekanik stresler oluşturarak, hücresel ve moleküler düzeyde değişikliklere yol açması ile birlikte iyileşmeyi uyarıcı etki yarattığı düşünülmektedir.^[72] Ultrasonografinin kırık iyileşmesindeki olumlu etkilerini vurgulayan birçok çalışma olmasına rağmen yapılan bazı meta-analizlerde etkinliğinin tartışmalı olduğunu belirten yayınlar da vardır.^[73]

iii. Ekstrakorporeal Şok Dalgası Tedavisi ve Kırık İyileşmesi

Elektrohidrolik, elektromanyetik ve piazoelektrik metodlarla üretilen tek yüksek amplitüdü şok dalgalarının dokuya dağılmasıyla kırık iyileşmesini uyardığı düşünülmektedir. Bu şok dalgalarının dokuda oluşturduğu serbest radikaller ve oksijen radikalleri çeşitli büyüme faktörlerini uyarır.^[74] Yapılan çalışmalarda, kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkileri görülmüştür.^[75] Gelecekte, daha ayrıntılı planlanmış çalışmalarla daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

LOKAL UYGULANABİLİR TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Kemik iyileşmesini uyarıcı mekanizmalarına göre, osteojenik, osteokondüktif, osteoindüktif ve doku iyileşmesi faktörleri olarak sınıflandırılır.

Osteojenik materyaller yaşayan osteoprogenitör (öncül) hücreler içerir. Otolog kemik iliği ve greftleri osteojeniktir.

Otolog kemik iliği: İliak kanattan alınan kemik iliğinde hem osteojenik hem anjiyojenik özellikte öncül hücreler vardır. Kemik iliğindeki hücreler kemik iyileşmesini etkileyen BMP ve VEGF gibi faktörler üretebilir. Yapılan

çalışmalarda kırık iyileşmesine olumlu etkileri görülmüştür.^[76]

Otolog kemik grefti: Kırıklardaki kemik defektlerinin iyileşmesinde ve kırık kaynamasında osteojenik (mezenkimal kök hücreler, osteoblastlar, osteositler), osteoindüktif (BMP, TGF B) ve osteokondüktif etkisi vardır. Donör saha morbiditesi azdır.^[77] Maliyetinin az olması, immünolojik reaksiyon oluşturmaması nedeniyle sık tercih edilen tedavi yöntemlerindedir. Kansellöz greftler kaynamama tedavisinde veya kaviter defektlerde, kortikal greftler yapısal defektlere kullanılır. Vaskülarize otogreftler geniş yapısal defektlerde kullanılır.

Greft iyileşmesi: Greft ile kemik iyileşmesinde inflamasyon, osteoblast farklılaşması, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon, yeniden şekillenme evreleriyle kaynama oluşur.

Osteokondüktif materyaller yeni kemik oluşumu için iskelet görevi görür. Allogreft, xenogreft, kalsiyum sülfat, kalsiyum fosfat ve seramikler osteokondüktiftir.

Allogreft: *Fresh; fresh frozen; freeze dried;* kemik matris jelatin (BMG) BMP kaynağı gibi çeşitli allogreftler defektif kırık tedavisinde kullanılmaktadır.

Sentetik kemik greftleri: Kalsiyum, alüminyum ve silikondan oluşur.

Osteoindüktif materyaller, kemik hücresi farklılaşmasına neden olur, bone morfojenik protein (BMP) içerir.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi doku onarım faktörleri, sadece kemiğin değil, diğer dokuların onarımında da çok önemli bir role sahiptir.

Trombositten zengin plazma (PRP): Kırık hematomunda bulunan trombositler TGF-B, PDGF, FGF, VEGF üretimi sağlayarak öncül hücre çoğalması, ekstraselüler matris oluşumu ve anjiyogenezisi uyarır, kemik oluşumuna önemli katkı sağlar. Trombositten zengin plazma kullanımının kırık iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen çalışmalara bakıldığında sonuçlar tartışmalıdır ve iyileşme üzerine etkileri değerlendirmede tatmin edici yeterliliğe sahip değildir.^[78]

Kemik iyileşmesinde kırık bölgesi, tipi, şekli göz önünde bulundurularak, biyolojik ve mekanik faktörleri titizlikle değerlendirerek, kemik kanlanmasını bozmadan biyolojik iyileşmeyi destekleyen, ideal mekanik ortamı sağlayan tedavi yöntemleri tercih edilmelidir.

YENİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Gelecekte umuyoruz ki, kırık hastası cerrahi tedaviyi güçlendirecek iskelet iyileşmesini hızlandıracak

biçimde bir enjeksiyon ya da tablet ilaçla tedavi edilebilsin. PTH, insan monoklonal anti-sklerostin antikorları veya anti-Dickkopf-bağımlı protein 1 antikorları, bu amaca hizmet edebilecek aday terapi seçenekleridir.^[79] Yakın zamanda yapılan hayvan deneylerinde Wnt sinyal yolağının kırık iyileşmesindeki önemi vurgulanarak, bu yolağın, osteositler tarafından salınan sklerostin proteini tarafından, LRP5 kompleksini antagonez ederek inhibe edildiği gösterilmiştir.

Bu tedavilerin, BMP yolağı, encondral ve intramembranöz kemikleşme ile ilgileri bulunmaktadır. Kırık iyileşmesine katkı sağlamak için sklerostin antikorları kullanımı ile kallus alanı, kemik mineral içeriği, maksimum yüklenme miktarı ve sertliğinde belirgin artış sağlandığı vurgulanmaktadır. Ratlarda sklerostin antikorlarının kallus alanını ve kemik içeriğini arttırdığı, hatta maksimum yüklenmeyi %60, dayanıklılığı %149 arttırdığı gösterilmiştir.^[80]

Kemik rejenerasyonu, birbiriyle etkileşim içinde pek çok biyolojik mekanizmayı içeren kompleks bir süreçtir ve pek çok kas-iskelet probleminde kırık iyileşmesi, spinal füzyonlar, implantların osteointegrasyonu yönlerinden de kritik bir komponenttir. Kırık iyileşmesinin ve kaynamamanın ardındaki biyolojik ve mekanik süreçleri daha çok anladıkça, kırık onarımında etkin tedavileri keşfedebileceğiz.

KAYNAKLAR

- Perren SM, Claes L. Kırık tedavisinde biyoloji ve biyomekanik. İçinde: Rüedi TP, Murphy WM, Colton CL, Dell'Oca AF, Holz U, Kellam JF, Ochsner PE, editörler (Ağuş H, çeviri ed.). Kırık Tedavisinde AO Kuralları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006. s.7-30.
- Schmitz MR, DeHart MM, Qazi Z, Shuler FD. Orthopaedic Tissues. In: Miller MD, Thompson SR, editors. Miller Review of Orthopaedics, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. pp.1-83.
- 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.
- Rahn, BA. Bone healing: histologic and physiologic concepts. In: Fackelman GE, editor. Bone in Clinical Orthopedics. Stuttgart, NY. Thieme; 2002. pp.287-326.
- Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. Injury 2011;42(6):551-5. [Crossref](#)
- Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing. J Bone Miner Res 2002;17(3):513-20. [Crossref](#)
- Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. J Cell Biochem 2003;88(5):873-84. [Crossref](#)
- Kon T, Cho TJ, Aizawa T, Yamazaki M, Nooh N, Graves D, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. J Bone Miner Res 2001;16(6):1004-14. [Crossref](#)
- Lyon T, Scheele W, Bhandari M, Koval KJ, Sanchez EG, Christensen J, Valentin A, Huard F. Efficacy and safety of recombinant human bone morphogenetic protein-2/calcium phosphate matrix for closed tibial diaphyseal fracture: a double-blind, randomized, controlled phase-II/III trial. J Bone Joint Surg Am 2013;95(23):2088-96. [Crossref](#)
- Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, Zych GA, Calhoun JH, LaForte AJ, Yin S. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. J Bone Joint Surg Am 2001;83-A Suppl 1(Pt 2):151-8.
- Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Relat Res 1998;(355 Suppl):S7-21.
- Lehmann W, Edgar CM, Wang K, Cho TJ, Barnes GL, Kakar S, Graves DT, Rueger JM, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) coordinately regulates the expression of specific matrix metalloproteinases (MMPS) and angiogenic factors during fracture healing. Bone 2005;36(2):300-10. [Crossref](#)
- Kanczler JM, Oreffo RO. Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone. Eur Cell Mater 2008;15:100-14.
- 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](#)
- Yu-Yahiro JA, Michael RH, Dubin NH, Fox KM, Sachs M, Hawkes WG, Hebel JR, Zimmerman SI, Shapiro J, Magaziner J. Serum and urine markers of bone metabolism during the year after hip fracture. J Am Geriatr Soc 2001;49(7):877-83.
- Patil AS, Sable RB, Kothari RM. An update on transforming growth factor beta (TGF-B): sources, types, functions and clinical applicability for cartilage/bone healing. J Cell Physiol 2011;226(12):3094-103. [Crossref](#)
- Kawaguchi H, Oka H, Jingushi S, Izumi T, Fukunaga M, Sato K, Matsushita T, Nakamura K; TESK Group. A local application of recombinant human fibroblast growth factor 2 for tibial shaft fractures: A randomized, placebo-controlled trial. J Bone Miner Res 2010;25(12):2735-43. [Crossref](#)
- Hollinger JO, Hart CE, Hirsch SN, Lynch S, Friedlaender GE. Recombinant human platelet-derived growth factor: biology and clinical applications. J Bone Joint Surg Am 2008;90 Suppl 1:48-54. [Crossref](#)
- DiGiovanni CW, Lin SS, Baumhauer JF, Daniels T, Younger A, Glazebrook M, Anderson J, Anderson R, Evangelista P, Lynch SE; North American Orthopedic Foot and Ankle Study Group. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB and beta-tricalcium phosphate (rhPDGF-BB/β-TCP): an alternative to autogenous bone graft. J Bone Joint Surg Am 2013;95(13):1184-92. [Crossref](#)
- 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 Suppl 2:S45-57. [Crossref](#)
- Peng H, Wright V, Usas A, Gearhart B, Shen HC, Cummins J, Huard J. Synergistic enhancement of bone formation and healing by stem cell-expressed VEGF and bone morphogenetic protein-4. J Clin Invest 2002;110(6):751-9. [Crossref](#)
- Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. J Bone Joint Surg Am 2011;93(17):1583-7. [Crossref](#)
- Kommenou A, Karayannopoulou M, Polizopoulou ZS, Constantinidis TC, Dessiris A. Correlation of serum alkaline phosphatase activity with the healing process of long bone fractures in dogs. Vet Clin Pathol 2005;34(1):35-8.

24. Wolff J. *The Law of Bone Remodeling* (Translation of the German 1892 edition). Berlin: Springer; 1986.
25. Noordeen MH, Lavy CB, Shergill NS, Tuite JD, Jackson AM. Cyclical micromovement and fracture healing. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77(4):645-8.
26. Uzer G, Thompson WR, Sen B, Xie Z, Yen SS, Miller S, Bas G, Styner M, Rubin CT, Judex S, Burrige K, Rubin J. Cell mechanosensitivity to extremely low-magnitude signals is enabled by a LINCed nucleus. *Stem Cells* 2015;33(6):2063-76. [Crossref](#)
27. Roux W. "Der Zuchtende Kampf der Teile, oder die" "Teilauslese im Organismus". In: von Krosigk E, editor. *Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismus*. Leipzig: Wilhelm Engelmann; 1881. pp.135-422.
28. Pauwels F. A new theory on the influence of mechanical stimuli on the differentiation of supporting tissue. The tenth contribution to the functional anatomy and causal morphology of the supporting structure. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1960;121:478-515.
29. Carter DR, Wong M. Mechanical stresses and endochondral ossification in the chondroepiphysis. *J Orthop Res* 1988;6(1):148-54. [Crossref](#)
30. Ghiasi M, Jason C, Vaziri A, Rodriguez EK, Nazarian A. Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods. *Bone Rep* 2017;6:87-100. [Crossref](#)
31. Shenoy R, Pillai A. Biology of fracture healing - an overview. *J Trau Orthop* 2017;5(2):48-52.
32. Perren SM. Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation. *Clin Orthop Relat Res* 1979;(138):175-96.
33. Elliott DS, Newman KJH, Forward DP, Hahn DM, Ollivere B, Kojima K, Handley R, Rossiter ND, Wixted JJ, Smith RM, Moran CG. A unified theory of bone healing and nonunion BHN theory. *Bone Joint J* 2016;98-B(7):884-91. [Crossref](#)
34. Epari DR, Schell H, Bail HJ, Duda GN. Instability prolongs the chondral phase during bone healing in sheep. *Bone* 2006;38(6):864-70. [Crossref](#)
35. Augat P, Margevicius K, Simon J, Wolf S, Suger G, Claes L. Local tissue properties in bone healing: influence of size and stability of the osteotomy gap. *J Orthop Res* 1998;16(4):475-81. [Crossref](#)
36. Chao EY, Aro HT, Lewallen DG, Kelly PJ. The effect of rigidity on fracture healing in external fixation. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(241):24-35.
37. Augat P, Burger J, Schorlemmer S, Henke T, Peraus M, Claes L. Shear movement at the fracture site delays healing in a diaphyseal fracture model. *J Orthop Res* 2003;21:1011(6)-7. [Crossref](#)
38. Gómez-Benito MJ, García-Aznar JM, Kuiper JH, Doblare M. A 3D computational simulation of fracture callus formation: influence of the stiffness of the external fixator. *J Biomech Eng* 2006;128(3):290-9. [Crossref](#)
39. Carter DR, Beaupré GS, Giori NJ, Helms JA. Mechanobiology of skeletal regeneration. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(355 Suppl):S41-55.
40. Kenwright J, Gardner T. Mechanical influences on tibial fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(355 Suppl):S179-90.
41. Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG, Krettek C. Skeletal trauma: basic science management and reconstruction. In: Colton CL, editor. *The History of Fracture Treatment*, 4th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company; 2008. pp.3-30.
42. Lane WA. Some remarks on the treatment of fractures. *Br Med J* 1895;1(1790):861-3.
43. Danis R. *Theorie et Pratique de L'osteosynthese*. Paris: Masson; 1949.
44. Uthoff HK, Poitras P, Backman DS. Internal plate fixation of fractures: short history and recent developments. *J Orthop Sci* 2006;11(2):118-26. [Crossref](#)
45. Stoffel K, Dieter U, Stachowiak G, Gächter A, Kuster MS. Biomechanical testing of the LCP -how can stability in locked internal fixators be controlled? *Injury* 2003;34 Suppl 2:B11-9.
46. Bottlang M, Tsai S, Bliven EK, von Rechenberg B, Klein K, Augat P, Henschel J, Fitzpatrick DC, Madey SM. Dynamic stabilization with active locking plates delivers faster, stronger, and more symmetric fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am* 2016;98(6):466-74. [Crossref](#)
47. Kuntscher GB. The Kuntscher method of intramedullary fixation. *J Bone Joint Surg Am* 1958;40-A(1):17-26.
48. Claes L, Blakytyn R, Göckelmann M, Schoen M, Ignatius A, Willie B. Early dynamization by reduced fixation stiffness does not improve fracture healing in a rat femoral osteotomy model. *J Orthop Res* 2009;27(1):22-7. [Crossref](#)
49. Basumallick MN, Bandopadhyay A. Effect of dynamization in open interlocking nailing of femoral fractures. A prospective randomized comparative study of 50 cases with a 2-year follow-up. *Acta Orthop Belg* 2002;68(1):42-8.
50. Bishop JA, Palanca AA, Bellino MJ, Lowenberg DW. Assessment of compromised fracture healing. *J Am Acad Orthop Surg* 2012;20(5):273-82. [Crossref](#)
51. Castillo RC, Bosse MJ, MacKenzie EJ, Patterson BM; LEAP Study Group. Impact of smoking on fracture healing and risk of complications in limb-threatening open tibia fractures. *J Orthop Trauma* 2005;19(3):151-7.
52. Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ. Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *J Orthop Res* 1997;15(4):577-84. [Crossref](#)
53. Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, Johnston DA, Dudrick SJ. Nutrition in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64(9):1263-72.
54. Rothman RH, Klemek JS, Toton JJ. The effect of iron deficiency anemia on fracture healing. *Clin Orthop Rel Res* 1971;77:276-83.
55. Bikle DD, Genant HK, Cann C, Recker RR, Halloran BP, Strewler GJ. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Intern Med* 1985;103(1):42-8.
56. Boddenberg U. Healing time of foot and ankle fractures in patients with diabetes mellitus: literature review and report on own cases. *Zentralbl Chir* 2004;129(6):453-9. [Crossref](#)
57. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005;366(9498):1736-43. [Crossref](#)
58. Altman RD, Latta LL, Keer R, Renfree K, Hornicek FJ, Banovac K. Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. *J Orthop Trauma* 1995;9(5):392-400.
59. Cruess RL, Sakai T. Effect of cortisone upon synthesis rates of some components of rat bone matrix. *Clin Orthop Relat Res* 1972;86:253-9.
60. Isefuku S, Joyner CJ, Simpson AH. Gentamicin may have an adverse effect on osteogenesis. *J Orthop Trauma* 2003;17(3):212-6.
61. Perry AC, Prpa B, Rouse MS, Piper KE, Hanssen AD, Steckelberg JM, Patel R. Levofloxacin and trovafloxacin inhibition of experimental fracture-healing. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(414):95-100. [Crossref](#)

62. Street JT, McGrath M, O'Regan K, Wakai A, McGuinness A, Redmond HP. Thromboprophylaxis using a low molecular weight heparin delays fracture repair. *Clin Orthop Relat Res* 2000;(381):278-89.
63. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358(26):2765-75. [Crossref](#)
64. Li J, Mori S, Kaji Y, Mashiba T, Kawanishi J, Norimatsu H. Effect of bisphosphonate (incadronate) on fracture healing of long bones in rats. *J Bone Miner Res* 1999;14(6):969-79. [Crossref](#)
65. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19(1):80-100. [Crossref](#)
66. Raikin SM, Landsman JC, Alexander VA, Froimson MI, Plaxton NA. Effect of nicotine on the rate and strength of long bone fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(353):231-7.
67. Campanile G, Hautmann G, Lotti T. Cigarette smoking, wound healing, and face-lift. *Clin Dermatol* 1998;16(5):575-8.
68. Pelker RR, Friedlaender GE. The Nicolas Andry Award-1995. Fracture healing. Radiation induced alterations. *Clin Orthop Relat Res* 1997;(341):267-82.
69. Cheung WH, Miclau T, Chow SK, Yang FF, Alt V. Fracture healing in osteoporotic bone. *Injury* 2016;47 Suppl 2:S21-6. [Crossref](#)
70. Kuzyk PR, Schemitsch EH. The science of electrical stimulation therapy for fracture healing. *Ind J Orthop* 2009;43(2):127-31. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.50846>
71. Mollon B, da Silva V, Busse JW, Einhorn TA, Bhandari M. Electrical stimulation for long-bone fracture-healing: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(11):2322-30. [Crossref](#)
72. Claes L, Willie B. The enhancement of bone regeneration by ultrasound. *Prog Biophys Mol Biol* 2007;93(1-3):384-98. [Crossref](#)
73. Busse JW, Kaur J, Mollon B, Bhandari M, Tornetta P 3rd, Schünemann HJ, Guyatt GH. Low intensity pulsed ultrasonography for fractures: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b351. [Crossref](#)
74. Wang FS, Yang KD, Wang CJ, Huang HC, Chio CC, Hsu TY, Ou CY. Shockwave stimulates oxygen radical-mediated osteogenesis of the mesenchymal cells from human umbilical cord blood. *J Bone Miner Res* 2004;19(6):973-82. [Crossref](#)
75. Zelle BA, Gollwitzer H, Zlowodzki M, Bühren V. Extracorporeal shock wave therapy: current evidence. *J Orthop Trauma* 2010;24 Suppl 1:S66-70. [Crossref](#)
76. Sacchetti B, Funari A, Michienzi S, Di Cesare S, Piersanti S, Saggio I, Tagliafico E, Ferrari S, Robey PG, Riminucci M, Bianco P. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell* 2007;131(2):324-36. [Crossref](#)
77. Loeffler BJ, Kellam JF, Sims SH, Bosse MJ. Prospective observational study of donor-site morbidity following anterior iliac crest bone-grafting in orthopaedic trauma reconstruction patients. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(18):1649-54. [Crossref](#)
78. Sheth U, Simunovic N, Klein G, Fu F, Einhorn TA, Schemitsch E, Ayeni OR, Bhandari M. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(4):298-307. [Crossref](#)
79. Sathyendra V, Darowish M. Basic science of bone healing. *Hand Clin* 2013;29(4):473-81. [Crossref](#)
80. Ominsky MS, Li C, Li X, Tan HL, Lee E, Barrero M, Asuncion FJ, Dwyer D, Han CY, Vlasseros F, Samadfam R, Jolette J, Smith SY, Stolina M, Lacey DL, Simonet WS, Paszty C, Li G, Ke HZ. Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody enhances bone healing and improves bone density and strength of nonfractured bones. *J Bone Miner Res* 2011;26(5):1012-21. [Crossref](#)