

## PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine, Novi Sad  
Klinika za dečju hirurgiju

Pregledni članak  
Review article  
UDK 616.71-001.5:612.753

### NOVI ASPEKTI FIZIOLOGIJE ZARASTANJA PRELOMA

#### PHYSIOLOGY OF FRACTURE HEALING: NEW ASPECTS

Dorđe GAJDOBRANSKI i Dragana ŽIVKOVIĆ

**Sažetak** - Skeletni sistem, za razliku od ostalih tkiva i organa u telu, ima značajan potencijal regeneracije. Zarastanje koštanih preloma podrazumeva komplikovanu kaskadu procesa na celularnom i biohemijskom nivou, koja se završava kompletnim strukturalnim i funkcionalnim oporavkom oštećene kosti. Otežano zarastanje se javlja u 5 do 10% svih preloma što se manifestuje kao odloženo zarastanje i nezarastanje. Ovako visoka incidencija otežanog zarastanja svakako predstavlja problem, te su potpuno opravdana permanentna istraživanja u oblasti fiziologije zarastanja preloma. U ovom radu opisan je proces zarastanja preloma, a podaci su zasnovani na savremenoj literaturi i obuhvataju najnovija saznanja na polju zarastanja preloma.

**Ključne reči:** Zarastanje rana + fiziologija

#### Uvod

Kada mehanička sila, direktna ili indirektna, svojim intenzitetom prevaziđe granicu elastičnosti kosti nastaje potpuni ili nepotpuni prekid kontinuiteta koštanog tkiva, odnosno dolazi do preloma kosti. Potpuno i kompletno poznavanje mehanizama bio-regulacije normalnog zarastanja preloma svakako predstavlja osnovni preduslov za uspešan hirurški, odnosno savremen ortopedski tretman.

Za razliku od ostalih mekih tkiva, kosti imaju veliku mogućnost zarastanja i pri tome ne ostavljaju ožiljak. Zarastanje preloma je kompleksan proces koji uključuje razne tipove ćelija. Iz nama dostupne literature saznajemo da je prve opise toka zarastanja preloma kosti dao Curling 1836. god., dok je Paget 1847. god. opisao formaciju kalusa i osteoblaste [1]. I Virchow 1851. god. u svojim istraživanjima opisuje kalus, dok Kölliker 1873. god. opisuje u svojim radovima osteoklaste [1]. Tek u poslednjih nekoliko dekada načinjen je suštinski napredak u razumevanju ćelijskih i biohemijskih procesa relevantnih za normalno zarastanje preloma.

Iako je potencijal regeneracije koštanog tkiva izuzetno visok, proces zarastanja kosti je poremećen u 5 do 10% slučajeva, što za rezultat ima odloženo zarastanje ili nezarastanje [2]. S obzirom na velik broj preloma ovako visoka učestalost poremećaja koštanog zarastanja ima za posledicu da više hiljada pacijenata godišnje ima problem sa neadekvatnim zarastanjem koštanih preloma. Iz navedenog jasno proizilazi da prelom kosti predstavlja velik problem u traumatološkoj hirurgiji. Stoga su opravdana

nastojanja za kompletno sagledavanje procesa adekvatne sanacije preloma.

Nakon što se desi prelom, slede kompleksna dešavanja na celularnom i biohemijskom nivou koja za rezultat imaju kompletni funkcionalni i strukturalni oporavak prelomljene kosti. Normalan proces reparacije je koordinisani celularni i biohemijski događaj koji karakterišu sledeće faze u procesu zarastanja preloma: faza formiranja hematoma i inflamacije, faza formiranja granulacionog tkiva, faza membranozne i enhondralne osifikacije, i faza remodelinga [3-6]. Značajno je napomenuti da ove faze nisu jasno odvojene, već se međusobno preklapaju. U gotovo svakom slučaju normalnog zarastanja preloma komponente prve tri faze se dešavaju istovremeno. Faza membranozne i enhondralne osifikacije, kojom se vraća mehanička snaga kosti, u stvari predstavlja ponavljanje embrionalnog razvoja kosti [3,7].

#### Faze zarastanja preloma

##### *I faza - Formiranje hematoma i inflamacije*

Prelom kosti je praćen prekidom vaskularnih elemenata kosti i medularne šupljine, što rezultira formiranjem hematoma. U okviru faze formiranja ugruška dolazi do nakupljanja trombocita i oslobađanja velikog broja bioaktivnih agenasa, odnosno biohemijskih medijatora, kao što su trombocitni faktor rasta (PDGF) i transformišući faktor rasta-beta (TGF-β) [3,5,8]. Slično kao kod povrede mekih tkiva prvi odgovor organizma podrazumeva aktiva-

**Skraćenice**

PDGF	- trombocitni faktor rasta
TGF- $\beta$	- transformišući faktor rasta - beta
IL-1	- interleukin jedan
IL-6	- interleukin šest
FGF	- fibroblastni faktor rasta
BMPs	- koštani morfogeni proteini

ciju procesa formiranja ugruška i inflamatornu reakciju, koja se karakteriše nakupljanjem granulocita, limfocita i monocita. Makrofagi, nastali od monocita, i ostale inflamatorne ćelije oslobađaju veliki broj citokina i faktora rasta, kao što su interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), trombocitni faktor rasta (PDGF), transformišući faktor rasta-beta (TGF- $\beta$ ), i fibroblastni faktor rasta (FGF) [3,5,8]. Kombinovana aktivnost faktora rasta oslobođenih iz trombocita i inflamatornih ćelija rezultira u hemotaksi dodatnih makrofaga, angiogenezi, i hemotaksi i proliferaciji mezenhimnih ćelija [3,5]. Značaj inflamatornih ćelija kao izvora faktora rasta u procesu zarastanja preloma je potvrđen imunohistohemijskim studijama. U kalusu uredno zarastajućeg preloma verifikuju se T-limfociti i makrofagi, naročito u ranim fazama zarastanja [9].

**II faza - Formacija granulacionog tkiva**

Kost sadrži veoma malo osteoblasta, što je daleko manje od broja potrebnog za zarastanje preloma. Npr. ukoliko bi prethodno postojeći osteoblasti bili zaduženi za zarastanje tela butne kosti, bile bi im potrebne mnoge godine za sanaciju preloma [4]. Jasno je da je celularna deoba neophodan preduslov za uspešno zarastanje. Za formiranje dobro vaskularizovanog fibroznog kalusa neophodni su faktori rasta koje oslobađaju trombociti i inflamatorne ćelije, zatim hemotaksa i proliferacija mezenhimnih ćelija, kao i produkcija matriksa i angiogeneza [3,5]. Mezenhimalne ćelije su odgovorne za formaciju granulacionog tkiva i to od periosta, koštane srži i mekih tkiva u neposrednoj blizini mesta preloma [3,5,10,11]. Kod eksperimentalnih fraktura u pacova ćelijska proliferacija i formacija fibroznog tkiva mogu se uočiti već jedan dan nakon preloma na mestu sa periostalne strane, odnosno tri dana kasnije u predelu frakturnog hematoma [3,8,10,11]. Na humanom materijalu, povećan broj mezenhimalnih ćelija intramedularno i periostalno na mestu preloma zapaža se unutar prve nedelje od preloma [12].

**III faza - Membranozna i enhondralna osifikacija**

Mezenhimalne ćelije u fibroznom kalusu diferenciraju se u hondrocite i osteoblaste, kasnije formirajući hrskavicu, odnosno nezrelu kost. Subperi-

ostalno u predelu preloma dolazi do formiranja membranozne koštane formacije, odnosno formiranja nezrele kosti od mezenhimnog tkiva. Membranozna osifikacija sa periostalne strane potiče od unutrašnjeg kambijumskog sloja periosta i počinje već trećeg dana kod eksperimentalnih fraktura kod pacova [3,8,10]. Na humanom materijalu, koštane trabekule u periostalom kalusu prvi put zapažaju se 12. dana nakon preloma [12]. Veći deo spoljašnjeg kalusa se formira ovim procesom. U prostoru između dva okrajka kosti i dalje u kontaktu sa subperiostalnim kalusom fibrozni kalus podleže enhondralnoj osifikaciji, odnosno formiranju kosti sa intermedijalnom fazom hrskavice [3,8,10]. Ovim procesom se postiže koštano premošćavanje [8,10,11]. Prvi znaci formiranja hrskavice kod pacova se verifikuju od 5. do 7. dana [3,8,10], odnosno 15. dana na humanom materijalu [12]. Nakon maturacije hondrociti postaju hipertrofični i počinju da oslobađaju neutralne proteaze koje razgrađuju hrskavičavi matriks [3]. Ovo je ubrzo praćeno mineralizacijom matriksa i infiltracijom novoformiranih vaskularnih struktura praćenih osteoblastima koji započinju formiranje koštanog matriksa [3,7]. Osim priđošlih preosteoblasta i osteoblasta postoje indikacije da hipertrofični hondrociti dobijaju osteoblastne karakteristike i sami započinju formiranje koštanog matriksa [13]. Na taj način hrskavica se pretvara u nezrelu kost. Faznu membranoznu i enhondralnu kosti diriguje nekoliko faktora rasta, kao što su transformišući faktor rasta-beta (TGF- $\beta$ ), zatim fibroblastni faktor rasta (FGF), i naročito koštani morfogeni proteini (BMPs) [2,3,14].

**IV faza - Remodeling**

Sveže formirana kost na mestu preloma ekstenzivno se remodelira zajedničkom aktivnošću osteoblasta i osteoklasta [3,4,5,11]. Osteoklaste resorbuje kost, a rezultirajuće šupljine se pune osteoidom koji formiraju osteoblasti. Ovim procesom nezrela, nelamelarna kost sa neorijentisanim trabekularnim strukturama zamenjuje se zreloom lamelarnom kosti, koja se karakteriše gustom strukturom osteona, odnosno centralnim Haverzijanovim kanalima sa koncentričnim slojevima kosti oko njih. Remodeling je diktiran mehaničkim silama koje deluju na kost u skladu sa Wolfvim zakonom [7]. To znači da je struktura kalusa adaptirana zbirom mehaničkog opterećenja na zarastajuću kost. Osim zamene nezrele kosti lamelarnom kosti na mestu preloma, proces remodelinga delom uspostavlja normalnu strukturu kosti resorpcijom fiziformnog periostalnog zadebljanja i rekanalizacijom medularne šupljine [4]. Ovaj proces ponovnog oblikovanja je poznat i kao modeling [4,7]. Kao rezultat remodelinga i modelinga, biomehaničke karakteristike

ranije prelomljene kosti su u potpunosti obnovljene. Ova faza zarastanja kosti je dugotrajna i može trajati nekoliko godina [4]. Treba napomenuti da proces modelinga kod odraslih nikad ne dostigne svoj potpuni završetak [4,15].

### Diskusija

Uvidom u literaturu nameće se zaključak da je dosta saznanja o zarastanju preloma dobijeno iz studija na životinjama. Ipak, njihovi rezultati studija na životinjama mogu se primeniti i na humanu medicinu, s obzirom da proces zarastanja pokazuje veliku sličnost između laboratorijskih životinja i ljudi [12]. Najznačajniju razliku predstavlja brzina zarastanja koja je na humanom materijalu sporija nego na animalnom [12]. Poznato je da je brzina koštane reparacije obrnuto proporcionalna poziciji vrste na filogenetskoj skali [16]. Izuzetak predstavlja i količina formirane hrskavice u kalusu koja je manja kod ljudi u odnosu na eksperimentalne životinje [8,12].

Način zarastanja preloma sa spoljašnjom formacijom kalusa, kao što je prethodno opisano, javlja se u slučajevima makar minimalne nestabilnosti koja je obično prisutna. Pomeranja na mestu frakturne linije indukuje formiranje kalusa i postoji direktna korelacija između stepena nestabilnosti i veličine kalusa [5,8,11,17,18]. Mehanizme koji utiču na ovaj proces je opisao Probst [5]. S obzirom na pomeranja u delovima mehanički nestabilnog kalusa novoformirani kapilari se prekidaju, što za posledicu ima oslobađanje faktora rasta i drugih biološki aktivnih supstanci iz trombocita i inflamatornih ćelija, i počinje influks makrofaga. Makrofagi zauzvrat oslobađaju nekoliko faktora rasta i citokina koji indukuju angiogenezu i formiranje granulacionog tkiva. Ovo rezultira povećanom veličinom kalusa, koji može i dalje da se uvećava ukoliko se nestabilnost i oštećenja novoformiranih vaskularnih struktura nastave, čime ponovo započinje kaskada reparacije.

Prisustvo hrskavice je uobičajeno u kalusu. Možeće objašnjenje za razvoj hrskavice je nizak nivo parcijalnog kiseonika u nekim delovima ranog kalusa [5,11]. Ovo takođe objašnjava zašto je nestabilnost uzrok formiranja hrskavice - prekid vaskularnih elemenata, izazvan pomeranjem, rezultira hipoksičnim okruženjem i pogoduje formiranju hrskavice. Hrkavica ima funkcionalnu ulogu i pruža kalusu elastična svojstva, čime omogućava zarastanje upr-

kos opterećenju [8]. Tačna uloga hrskavice u tkivu kalusa još uvek je predmet debate.

Stabilnost ima veliki uticaj na reparaciju kosti, te je tip tretmana odlučujući faktor u procesu zarastanja preloma. Kod preloma tretiranog unutrašnjom fiksacijom, kao što su dinamičke kompresivne pločice, prisutan je poseban tip zarastanja nazvan primarno zarastanje kosti [6,8,11]. Kod primarnog zarastanja kosti novoformirani Haverzijanovi sistemi premošćuju frakturnu šupljinu u predelima gde su koštani okrajci u direktnom kontaktu. Ovi novi Haverzijanovi sistemi predstavljaju deo normalnog procesa remodelinga kortikalne kosti. Zbog postignute apsolutne stabilnosti, nema formiranja spoljašnjeg kalusa, a faze inflamacije, formacije granulacionog tkiva i osifikacije su izbegnute. Proces primarnog zarastanja kosti je veoma spor i teško ga je pratiti konvencionalnim radiografskim snimcima pošto nema formacije kalusa. Osim toga, rigidni implantati predstavljaju zaštitu od stresa i izazivaju resorpciju kortikalne kosti čime se povećava rizik od refrakture nakon uklanjanja implantata. Druge tehnike osteosinteze, osim čvrstih implantata, i konzervativna terapija su udruženi sa procesom zarastanja koji uključuje i formiranje kalusa. Pogotovo kod fraktura tretiranih intramedularnim klinovima prisutna je izdašna formacija spoljašnjeg kalusa. To može biti uzrokovano samom procedurom kojom se uništavaju intramedularni krvni sudovi, a elementi koštane srži sa ćelijama i faktorima rasta nalaze se na samom mestu frakture [8,19].

### Zaključak

Dominantni regulatori zarastanja preloma su najverovatnije brojni citokini i faktori rasta oslobođeni na mestu preloma. I dalje nije u potpunosti objašnjeno koji od ovih molekula su neophodni za uspešno zarastanje, a koji su tu samo uzgredno. Takođe nije poznata tačna funkcija svakog od ovih faktora uključujući tu i identitet ćelija koje ove faktore luče, a koje samo odgovaraju na njihove signale. Takođe je nepoznato da li postoje poremećaji u biohemijskoj regulaciji procesa zarastanja preloma i kako oni mogu dovesti do otežanog zarastanja. Detaljno poznavanje ovih bazičnih elemenata u procesu zarastanja preloma može predstavljati bazu za razvoj novih pristupa lečenja i uticanja na sam proces zarastanja preloma.

### Literatura

1. Dorić I. Razvoj poznavanja i lečenja koštano-zglobnih povreda. In: Banović D. Traumatologija koštano-zglobnog sistema. Gornji Milanovac: Dečje novine; 1989. str. 39-44.
2. Einhorn TA. Current concepts review. Enhancement of fracture-healing. J Bone Joint Surg (Am) 1995;77:940-56.

3. Barnes GL, Kostenuik PJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Growth factor regulation of fracture repair. J Bone Miner Res 1999;14:1805-15.
4. Frost H.M. The biology of fracture healing: an overview for clinicians. Part I. Clin Orthop 1989;248:283-93.

5. Probst A, Spiegel HU. Cellular mechanisms of bone repair. *J Invest Surg* 1997;10:77-86.
6. Rüter A, Mayr E. Pseudoarthrosen. *Chirurg* 1999;70:1239-45.
7. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. Part II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *J Bone Joint Surg (Am)* 1995;77:1276-89.
8. Hulth A. Current concepts of fracture healing. *Clin Orthop* 1999;249:265-84.
9. Andrew JG, Andrew SM, Freemont AJ, Marsh DR. Inflammatory cells in normal human fracture healing. *Acta Orthop Scand* 1994;65:462-6.
10. Henricson A, Hulth A, Johnell O. The cartilaginous fracture callus in rats. *Acta Orthop Scand* 1997;58:244-8.
11. McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg (Br)* 1978;60:150-62.
12. Postacchini F, Gumina S, Perugia D, De Martino C. Early fracture callus in the diaphysis of human long bones. Histologic and ultrastructural study. *Clin Orthop* 1995;310:218-28.
13. Scammell BE, Roach HI. A new role for the chondrocyte in fracture repair: endochondral ossification includes direct bone formation by former chondrocytes. *J Bone Miner Res* 1999;11:737-45.
14. Lane JM, Tomin E, Bostrom MPG. Biosynthetic bone grafting. *Clin Orthop* 1999;367:107-17.
15. Frost H.M. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. *Clin Orthop* 1989;248:294-309.
16. Kleinschmidt JC, Hollinger JO. Animal models in bone research. In: Habal MB, Reddi AH eds. *Bone graft & bone substitutes*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992. p. 133-6.
17. Goodship AE, Kenwright J. The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. *J Bone Joint Surg (Br)* 1995;67:650-5.
18. Grundnes O, Reikerås O. Effects of instability on bone healing: femoral osteotomies studied in rats. *Acta Orthop Scand* 1998;64:55-8.
19. Wu CC, Shih CH, Chen WJ, Tai CI. Effect of reaming bone grafting on treating femoral shaft aseptic nonunion after plating. *Arch Orthop Trauma Surg* 1999;119:303-7.

### Summary

#### Introduction

*Skeletal system has a great regenerative potential, but it isn't the case with other tissues. Bone fracture healing includes a complex cascade of processes at cellular and biochemical levels, ending with a complete structural and functional restoration of the damaged bone. Impaired healing occurs in 5-10% of all fractures, manifesting as delayed union or non-union. Such a high incidence of impaired healing certainly presents a problem, and therefore, permanent research regarding physiology of fracture healing is justified.*

#### Phases of fracture healing

*In this paper we described four phases of fracture healing. They are not clearly separated, but overlap. These data are based on*

**Key words:** *Fracture Healing + physiology*

Rad je primljen 1. VII 2002.

Prihvaćen za štampu 17. VII 2002.

BIBLID.0025-8105:(2003):LVI:1-2:39-42.

*contemporary literature and newest achievements in the field of fracture healing.*

#### Discussion

*Many data regarding this phenomenon were obtained from animal studies, but they may also be applied in human medicine, since there is a great similarity between fracture healing in animal models and humans.*

#### Conclusion

*Full and complete knowledge of mechanisms of bioregulation of normal fracture healing process certainly presents the basic prerequisite for successful surgical and orthopedic treatment.*