



التیام

eltiam.ivsa@yahoo.com

مقاله کوتاه: روند ترمیم ضایعات استخوانی و شکستگی به همراه روش‌ها و درمان مؤثر بر آن

هانیه یابنده چهرمی^{۱*}، عبدالحمید میمندی پاریزی^۲، علیرضا شیخ زاده^۳

۱. دانشجو، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۲. استاد، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۳. دانشجو، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

* Hanieh.yabنده@gmail.com

چکیده

ترمیم شکستگی شامل تکثیر و تمایز چندین نوع بافت در یک توالی و به دنبال آن بازسازی است. همه این فرایندها ممکن است تحت تأثیر داروها قرار گیرند. برخی داروها می‌توانند روی تکثیر بافت کالوس اولیه، برخی دیگر بر تمایز سلول‌های غضروفی یا استئوبلاست، تشکیل مویرگ‌ها، حساسیت به ورودی مکانیکی و غیره تأثیر بگذارد؛ بنابراین موضوع داروها و ترمیم شکستگی نه تنها شامل داروشناسی و ارتوپدی می‌شود، بلکه دامنه وسیعی را نیز شامل می‌شود. گام‌های ترمیم استخوانی بعد از آسیب استخوانی شامل: گام اول مرحله تورم، گام دوم ترمیم استخوان اولیه (طی ۴ تا ۲۱ روز بعد، دور استخوان شکسته کال ایجاد می‌شود. این مرحله، ماده‌ای به اسم کلاژن به تدریج جای لخته خون را می‌گیرد)، گام سوم ترمیم استخوان ثانویه (تقریباً دو هفته بعد از شکستگی، سلول‌هایی به اسم استئوبلاست دست‌به‌کار می‌شوند. این سلول‌ها باعث جوش خوردن استخوان جدید می‌شوند و مواد معدنی مورد نیاز برای استحکام استخوان را تأمین می‌کنند) و گام چهارم مرحله بازسازی (این مرحله سلول‌هایی به نام استئوکلاست تغییر و تعدیل مورد نیاز را انجام می‌دهند. این سلول‌ها هر استخوان اضافی را که در این مرحله ترمیم شکل گرفته تجزیه می‌کنند تا شکل استخوان به حالت عادی برگردد). امروزه در ارتوپدی دامپزشکی و انسانی برای تحریک التیام شکستگی‌ها، سرعت‌بخشیدن به اتصال مفصلی و ترمیم نقیصه‌های استخوانی از پیوند استخوانی استفاده می‌شود. استخوان پیوندی خودی علاوه بر مواد تحریک‌کننده التیام، حاوی سلول‌هایی است که واکنش‌های ایمنی را تحریک نمی‌کند و باعث انتقال بیماری‌های مسری نمی‌شود. در حال حاضر باتوجه به مشکلاتی که پیوند خودی استخوانی دارد، تمایل برای استفاده از پیوند استخوانی غیر خودی مثل آلوگرافت و زئوگرافت بیشتر شده است. هیدروکسی آپاتایت سینتیک، تری کلسیم فسفات و ترکیب هر دوی آن‌ها از جمله مواد متداول برای پیوند استخوان هستند. هیدروکسی آپاتایت به‌عنوان داربست جهت رشد سلول‌های استخوان ساز کار می‌کند تا رانیتولا کوبنسیس عصاره‌ای است که به شکل وسیعی در درمان تومورها، آبله‌ها، سپتی سمی و بیماری‌های توکسمیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین از دیگر موادی که به‌عنوان جایگزین استفاده می‌شود، پس از کاشت در محل ضایعات استخوانی، باعث القای تمایز سلول‌های مزانشیمی متمایز نشده موجود در محل ضایعه به سلول‌های غضروفی و یا سلول‌های استخوانی نابالغ و سرانجام ترمیم موفقیت‌آمیز نقایص می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: ترمیم شکستگی، کالوس، استئوبلاست، استئوکلاست، پیوند استخوانی، هیدروکسی آپاتایت

مقدمه

مراحل ترمیم پس از آسیب استخوانی (شکل ۱)

بعد از گذشت چند هفته از آسیب، استخوان جدید شکل می‌گیرد ولی درمان کامل به زمانی بیشتر نیاز دارد.

مرحله ۱: (مرحله تورم) بعد از گذشت چند ساعت از آسیب، ترمیم شروع می‌شود. ناحیه صدمه‌دیده در اثر تشکیل لخته خون ملتهب می‌شود. سیستم ایمنی سلول‌هایی را به ناحیه آسیب‌دیده می‌فرستد که تکه‌های کوچک استخوان و هرگونه میکروب را از بین می‌برد. به‌علاوه، عروق خونی در ناحیه آسیب‌دیده رشد می‌کند تا فرایند جوش خوردن استخوان سریع شود. این مرحله یک یا دو هفته به طول می‌انجامد (۳).

مرحله ۲: (ترمیم استخوان ۱) طی ۴ تا ۲۱ روز بعد، دور استخوان شکسته کال ایجاد می‌شود (بافت فیبری که در محل جوش خوردن استخوان شکسته به وجود می‌آید و کم‌کم سخت و کمی برجسته می‌شود). همچنین در این مرحله، ماده‌ای به اسم کلاژن به تدریج جای لخته خون را می‌گیرد. ضخامت کال از لخته‌ی خون بیشتر است، اما به ضخامت استخوان نیست. به همین خاطر ناحیه آسیب‌دیده گچ گرفته می‌شود تا استخوان در حال ترمیم ثابت بماند. اگر استخوان جابه‌جا شود، پینه نرم از بین می‌رود و ترمیم عقب می‌افتد (۴).

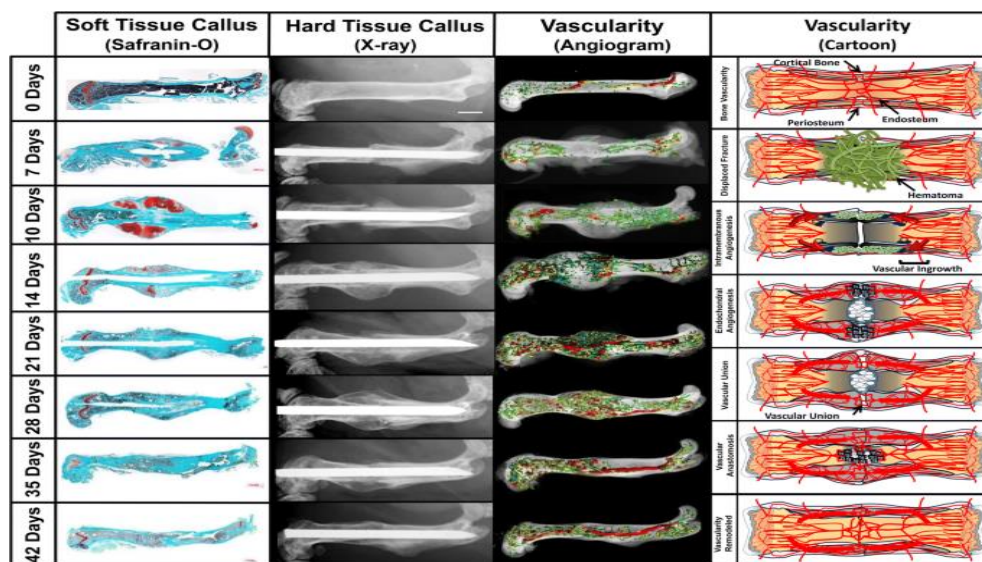
مرحله ۳: (ترمیم استخوان ۲) تقریباً دو هفته بعد از شکستگی، سلول‌هایی به اسم استئوبلاست دست‌به‌کار می‌شوند. این سلول‌ها باعث جوش خوردن استخوان جدید می‌شوند و مواد معدنی موردنیاز برای استحکام استخوان را تأمین می‌کنند. پینه زمخت در این مرحله تشکیل می‌شود و معمولاً ۶ تا ۱۲ هفته بعد از شکستگی برطرف می‌شود (۵).

مرحله ۴: (مرحله بازسازی) حالا به خط پایان نزدیک می‌شویم: بازسازی استخوان. در این مرحله سلول‌هایی به نام استئوکلاست تغییر و تعدیل موردنیاز را انجام می‌دهند. این سلول‌ها هر استخوان اضافه‌ای را که در این مرحله ترمیم

ترمیم شکستگی یک‌روند بیولوژیک پیچیده است که فاکتورهای داخلی و خارجی متعددی روی آن تأثیر می‌گذارند. پیشرفت‌هایی که به‌تازگی در زمینه‌ی زیست‌شناسی سلول‌های استخوانی انجام گرفته، نشان می‌دهد که داربست خارج سلولی سلول‌های استخوانی، محتوی مواد القاکننده و فعال‌کننده‌های رشد است که عملکرد این سلول‌ها را در هنگام استخوان‌سازی و یا ترمیم ضایعات، تنظیم می‌نمایند. می‌توان فکر کرد که چنین فرایند پیچیده‌ای که منجر به جایگزینی بافت آسیب‌دیده و بازیابی عملکرد می‌شود، نتیجه نهایی میلیون‌ها سال تکامل خواهد بود. باین‌حال، اگر انسان و حیوانات از شکستگی جان سالم به در می‌برند، طی چند روز به بازسازی عملکرد استخوان‌های بلند نیاز داشتند. در غیر این صورت، بدون اینکه قادر به دویدن، پریدن یا بالا رفتن کامل باشند، از گرسنگی می‌مردند یا توسط گوشت‌خواران خورده می‌شدند (۱). از آنجایی که شکستگی استخوان دراز منجر به مرگ تقریباً حتمی شد، حتی جهشی که بتواند زمان بهبودی را به نصف کاهش دهد، باز هم نمی‌تواند جانور را نجات دهد؛ بنابراین، به‌سختی می‌توان فشار تکاملی برای ترمیم بهینه استخوان بلند وجود داشته باشد. باین‌حال، استخوان‌های بلند به‌طور قابل‌توجهی ترمیم می‌شوند: اگر به حیوان کمک شود تا زنده بماند، شکاف شکستگی با استخوان تازه توسعه‌یافته با ساختاری پیچیده جایگزین می‌شود. ترمیم شکستگی شامل تکثیر و تمایز چندین نوع بافت در یک توالی و به دنبال آن بازسازی است. همه این فرایندها ممکن است تحت تأثیر داروها قرار گیرند. برخی داروها می‌توانند روی تکثیر بافت کالوس اولیه، برخی دیگر بر تمایز سلول‌های غضروفی یا استئوبلاست، تشکیل مویرگ‌ها، حساسیت به ورودی مکانیکی و غیره تأثیر بگذارد؛ بنابراین موضوع داروها و ترمیم شکستگی نه‌تنها شامل داروشناسی و ارتوپدی می‌شود، بلکه دامنه وسیعی را نیز شامل می‌شود (۲).

این مرحله زمان زیادی طول بکشد و گاهی تا ۹ سال ادامه دارد (۶).

شکل گرفته تجزیه می کنند تا شکل استخوان به حالت عادی برگردد. بازگشت به فعالیت های عادی در این مرحله، به درمان و جوش خوردن استخوان کمک می کند. ممکن است



شکل ۱ پاسخ فاز حاد در شکستگی استخوان

مراحل جراحی دارد و نیز مقدار استخوان برداشت شده محدود است (۷) (شکل ۲). در حال حاضر با توجه به مشکلاتی که پیوند خودی استخوانی دارد، تمایل برای استفاده از پیوند استخوانی غیر خودی مثل آلوگرافت و زئوگرافت بیشتر شده است. اولاً برای این پیوندها از نظر مقدار برداشت محدودیت وجود ندارد و حاوی سلول ها و مواد پروتئینی محرک التیام استخوان هستند. به علاوه به شکل مکانیکی یک داربست حمایتی را در شکاف های بزرگ استخوانی مثل برداشت تومورها و ازدست رفتن بافت استخوانی تشکیل می دهد. باین حال در استفاده از آلوگرافت ها خطر انتقال بیماری های مسری وجود دارد. هیدروکسی آپاتایت سینتیک، تری کلسیم فسفات و ترکیب هر دوی آن ها از جمله مواد متداول برای پیوند استخوان هستند. هیدروکسی آپاتایت خاصیت استئوکاندکشن (osteochondration) دارد و به عنوان داربست جهت رشد سلول های استخوان ساز کار می کند و خاصیت استئواینداکشن (osteoinduction) ندارد.

ترکیبات و روش های مؤثر بر روند بهبود آسیب های

استخوانی

امروزه در ارتوپدی دامپزشکی و انسانی برای تحریک التیام شکستگی ها، سرعت بخشیدن به اتصال مفصلی و ترمیم نقیصه های استخوانی از پیوند استخوانی استفاده می شود. پیوندهای خودی استخوانی تازه هنوز هم به عنوان یک معیار طلایی برای مقایسه سایر عوامل تحریک کننده استخوان سازی مطرح هستند. استخوان پیوندی خودی (Autograft) علاوه بر مواد تحریک کننده التیام، حاوی سلول هایی است که واکنش های ایمنی را تحریک نمی کند و باعث انتقال بیماری های مسری نمی شود. در دام های کوچک برای جمع آوری استخوان خودی از ستیغ ایلئوم، سطح داخلی طرف بالای استخوان درشت نی و انتهای بالایی استخوان بازو استفاده می شود. همین جمع آوری استخوان خودی عوارضی مثل درد، عفونت، شکستگی، ازدست دادن خون و افزایش

- ۱) باید از طریق جراحی قابل کاشت باشند
 - ۲) باید جهت پر کردن ضایعه‌های غیرمنظم قالب‌پذیر باشند
 - ۳) باید سخت و قوی باشند که در تماس با استخوان توانایی تحمل نیرو را فوراً داشته باشد
 - ۴) باید شکل جدید استخوان و به هم پیوستن توسط استخوان میزبان ارتقا یابد و در نهایت باید کاملاً ترکیبی باشد. مواد ذکر شده به طور گسترده و به‌عنوان جایگزین‌های بالقوه پیوند استخوانی مورد مطالعه قرار گرفت. از آنجاکه این مواد از نظر خواص فیزیکی و شیمیایی دارای شباهت‌های نزدیکی با ساختار طبیعی استخوان هستند، در صورت استفاده باعث تحریک کمتر بافت میزبان و در نتیجه بروز واکنش‌های آماسی کمتر می‌گردند. از طرف دیگر پلاسمای غنی از پلاکت نیز به‌عنوان منبع فاکتورهای استخوان‌ساز برای ترمیم استخوان مورد استفاده قرار می‌گیرد.
- از دیگر مواد روتین و تأثیرگذار در ترمیم روند بهبود استخوان می‌توان به تأثیر مصرف پودر خوراکی مرجان خلیج فارس به‌عنوان یک بیومتریال اوستئوکونداکتیو و داربست استخوانی برای التیام نقیصه استخوان درشت‌نی از طریق افزایش استخوان‌سازی نام برد (۹).

تارانولا کوبنسیس (*Tarantula Cubensis*) عصاره‌ای است که به شکل وسیعی در درمان تومورها، آبله‌ها، سستی سمی و بیماری‌های توکسمیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین ادعا شده است که در ترمیم زخم گاو در روز چهارده باعث کاهش التهاب و اپیتلیالیزاسیون مجدد می‌شود و همچنین در کاهش سطح وسیع از عفونت نقش داشته است. همچنین از دیگر موادی که به‌عنوان جایگزین استفاده می‌شود، پس از کاشت در محل ضایعات استخوانی، باعث القای تمایز سلول‌های مزانشیمی متمایز نشده موجود در محل ضایعه به سلول‌های غضروفی و یا سلول‌های استخوانی نابالغ و سرانجام ترمیم موفقیت‌آمیز نقایص می‌شوند. داربست استخوانی فاقد مواد معدنی (DBM) [Demineralized Matrix Bone]، ژلاتین ماده زمینه‌ای استخوان (BMG) [Bone Matirx Gelatine] و یا پروتئین الفاکننده‌ی استخوان‌سازی (BMP) [Bone Morphogenic Protein] موجود در آن‌ها، یکی از شایسته‌ترین این دسته از مواد هستند که از یک قرن پیش به‌عنوان عامل هدایت‌کننده‌ی استخوان‌سازی مطرح گشته و از کاربرد بالینی گسترده‌ای برخوردار شده‌اند. از سوی دیگر ترکیبات گونه‌گون کلسیم فسفات، از چون اکتا کلسیم فسفات (OCP)، علاوه بر دارابودن خاصیت هدایت استخوان‌سازی به‌عنوان حاملی برای انتقال عوامل استخوان‌ساز موجود در سایر مواد زنده مانند BMG نیز عمل می‌کند (۸).

پیوند استخوان ایده‌آل یا ایجاد ساختار مجدد استخوانی باید ویژگی‌های زیر را داشته باشد:



شکل ۲ شکستگی در ساعد یک سگ نابالغ و دنبال کردن آن در ۱ و ۲ ماهگی. نبود تثبیت محکم منجر به ترمیم ثانویه تاخیری و تشکیل کالوس زیادی شده است.

کاربرد و فواید ویتامین‌ها و مواد معدنی

D کمک می‌کند که کلسیم و فسفر موردنیاز برای جوش خوردن استخوان را جذب کنید. ویتامین C نیز یک آنتی‌اکسیدان است که خاصیت ضدالتهابی دارد و باعث کاهش ورم اطراف محل آسیب‌دیده می‌شود. ویتامین K سلول‌های استئوکلاست را مهار و سلول‌های استئوبلاست را تحریک می‌کند. همچنین تولید پروتئین استئوکالسن وابسته به این ویتامین است (۱۰).

کلسیم و فسفر نقش عمده‌ای در ایجاد استحکام استخوان ایفا می‌کند. روی به تشکیل کال (جوشگاه شکستگی)، تولید پروتئین‌های استخوانی مانند کلاژن و در نهایت به جوش خوردن استخوان کمک می‌کند. منیزیم یک ماده معدنی ضروری برای بسیاری از آنزیم‌هایی است که در متابولیسم استخوان نقش دارد. دریافت مقدار کافی ویتامین

منابع

- Morgan EF, De Giacomo A, Gerstenfeld LC. Overview of Skeletal Repair (Fracture Healing and Its Assessment). *Methods in Molecular Biology*. 2014;:13-1.
- Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;11(1):45-4.
- Ghiasi MS, Chen J, Vaziri A, Rodriguez EK, Nazarian A. Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods. *Bone Reports*. 2017;6:87-100.
- Kostenuik P, Mirza FM. Fracture healing physiology and the quest for therapies for delayed healing and nonunion. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;35(2):213-2.
- Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury*. 2011;42(6):551-5.
- FROST HM. The Biology of Fracture Healing. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1989;2480.
- Berendsen AD, Olsen BR. Bone development. *Bone [Internet]*. 2015 Nov;80:14–8.
- Al-Rashid M, Khan W, Vemulapalli K. Principles of Fracture Fixation in Orthopaedic Trauma Surgery. *Journal of Perioperative Practice*. 2010 Mar;20(3):113–7.
- Fragomen AT, Rozbruch SR. The Mechanics of External Fixation. *HSS Journal [Internet]*. 2006 Dec 21;3(1):13–29.
- Karpouzos A, Diamantis E, Farmaki P, Savvanis S, Troupis T. Nutritional Aspects of Bone Health and Fracture Healing. *Journal of Osteoporosis [Internet]*. 2017;2017:1–10.

Abstract in English

The Healing Process of Bone Lesions and Fractures, Effective Treatment Methods

Haniyeh Yabandeh Jahromy^{1*}, Abdolhamid Meimandi Parizi², Alireza Sheikhzadeh³

1. Student, department of clinical science, Faculty of veterinary medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
2. Professor, department of clinical science, Faculty of veterinary medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
3. Resident, department of clinical science, Faculty of veterinary medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

* Hanieh.yabandeh@gmail.com

Fracture repair involves proliferation and differentiation of multiple tissue types in a sequence followed by regeneration. All of these processes may be affected by medications. Some drugs can affect the proliferation of primary callus tissue, others can affect the differentiation of chondrocytes or osteoblasts, formation of capillaries, sensitivity to mechanical input, etc. Therefore, the subject of drugs and fracture repair not only includes pharmacology and orthopedics, but also includes a wide scope. Repair steps after bone damage include: stage 1: (swelling stage), stage 2: (primary bone repair): over the next 4 to 21 days, a callus is formed around the broken bone. In this stage, a substance called collagen gradually replaces the blood clot. Step 3: (secondary bone repair) approximately two weeks after the fracture, cells called osteoblasts start working. These cells cause new bone to fuse and provide minerals needed for bone strength. Step 4: (reconstruction step): in this stage, cells called osteoclasts make the needed changes and adjustments. These cells break down any extra bone that is formed during this healing phase to return the bone shape to its normal status. In current veterinary and also human orthopedics, bone grafts are used for stimulation of fractures healing, accelerate joint fusion and repair of bone defects. Native grafted bone in addition to healing stimulator substances, contains cells that do not stimulate immune reactions and do not transmit infectious diseases. Currently, due to the problems of autologous bone grafting, the desire to use non-autologous bone grafts such as allograft and xenograft has increased. Kinetic hydroxyapatite, tricalcium phosphate and their both combinations are among the common materials for bone grafting. Hydroxyapatite works as a scaffold for the growth of bone-forming cells; tarantula cubensis is an extract that is widely used in the treatment of tumors, smallpox, septicemia and toxemic diseases. Also, other materials that are used as substitutes, after being implanted at the site of bone lesions, induce the differentiation of undifferentiated mesenchymal cells present at the site of the lesion into chondrocytes or immature bone cells, and finally, the defects are successfully repaired.

Keywords: Fracture healing, callus, osteoblast, osteoclast, bone graft, hydroxyapatite