

GM-CSF'nin kırık iyileşmesi üzerine etkisinin sıçan tibiaları üzerinde araştırılması

M. Akif Kaygusuz⁽¹⁾, Nusret Ataşlı⁽²⁾, İsmet Aydoğdu⁽³⁾, Süleyman Özen⁽⁴⁾, Nurzat Elmalı⁽¹⁾, Ömer Şarlak⁽⁵⁾

1999'da 3. sayımızda yayınlanmış olan bu çalışma tartışma bölümünün 10 ve 11. paragraflarında kaynakların yanlış ve eksik site edilmiştir. Özür diler, düzeltilmiş şekliyle ekte tartışma bölümünü yeniden yayınlıyoruz.

Tartışma

Bilindiği gibi kırık iyileşmesi kan akımı ve stabiliteyle yakından ilişkilidir. Kaynamayı sağlama ve hızlandırmada kemik grefleri ve kemik bankalarının oluşturulması günceldir (16). Son yıllarda kırık iyileşmesinde yardımcı bazı ilginç yeni faktörler elde edilmiştir (8). Kırık iyileşmesinde rol oynayan bu büyüme faktörleri şunlardır: BMP (Bone morphogenetic protein).

TGF-Beta (Transforming growth factor beta), IGF (Insulin like growth factor), PDGF (Platelet derived growth factor), FGF (Fibroblast growth factor) ve TNF (Tumor necrosis factor).

Bu büyüme faktörleri inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan hücreler tarafından salınmaktadır.

Kırık iyileşmesinin başlangıç fazında büyüme faktörleri ve sitokinler makrofajlar tarafından salınmaktadır. Keza osteoblastlar, kemik matrisi ve trombositler tarafından da bu maddeler üretilmektedir. Kırık veya doku yaralanması sonrası bazı aktif mediatörler ortaya çıkar.

Bu mediatörler bazı kemoatraktanlar, anjiyogenetik maddeler ve büyüme faktörleridir (8).

Monosit ve makrofajlar hem hematoma içinde bulunurlar hem de yaralanmış sahaya göç ederek büyüme faktörlerinin üretiminde rol alırlar (8). Yine makrofajlar fibroplazi oluşumuna katkıda bulunurlar (8). Keza trombositler birçok büyüme faktörleri ihtiva ederler, bunlar PDGF (platelet derived growth factor), EGF (epidermal growth factor), TGF - Beta (transforming growth factor-beta) ve diğerleridir (8). Büyüme faktörleri polipeptitlerdir.

Son yıllarda Urist ve arkadaşlarının çok sayıda çalışma yaptığı BMP (Bone morphogenetic protein) bu büyüme faktörlerinden biri ve TGF- Beta ile aynı ailedendir (8, 15).

Riley ve Urist'e göre BMP-2 osteoblasta benzer hücrelerin oluşumunu hızlandırmaktadır (15).

Çalışmada kullandığımız GM-CSF bilindiği gibi hematopoietik bir büyüme faktörüdür.

Yapılan invitro çalışmalarda (5, 6, 7) GM-CSF'nin osteoklastlar üzerindeki etkisinden bahsedilmektedir. Buna göre GM-CSF osteoklast oluşumunda ve aktivitesinde artışa yol açmaktadır (2, 3, 5, 6, 7, 9, 19, 20). Bir diğer bulgu GM-CSF etkisiyle bazı osteoklastların kemik rezorpsiyonu etkileri inhibe edilmektedir (7). Bir başka bulguya göre M-CSF aynı zamanda osteoblastik hücreler tarafından da üretilmektedir.

Yine osteoblastik ve osteoklastik aktivite kemik iyileşmesi ve remodelasyonunda birbirini tamamlayan dairesel süreçlerdir. Bilindiği gibi GM-CSF'nin antibakteriyel, antitümöral etkisi; yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır (9, 11). Ancak kırık iyileşmesi üzerine direkt etkisi konusunda henüz yeterli invitro ve invivo çalışmalar yapılmamıştır. Bununla birlikte GM-CSF hematopoietik bir büyüme faktörüdür (19). Hematogenez ile osteogenez arasında ise bir ilişki olduğu (3, 7, 9, 17) öne sürülmektedir. Bunlardan yola çıkarak GM-CSF'nin kırık iyileşmesi üzerinde olumlu bir etki yapabileceği düşünülerek çalışmamız şekillendirilmiştir. GM-CSF'yi 1 mikrogr/kg/gün olarak on gün kullandık. Çünkü kemik iliği üzerindeki stimulan etkisi bu dozda on gün içinde maksimal düzeyde olmaktadır (1). Çalışılan sıçanların kemik yapılarının küçük olması ve deneyimizde kırıklarda defekt oluşturmadığımız için radyolojik değerlendirmede kırıktaki iyileşme değerlendirilmiştir.

Enfekte ve pseudoartroz olan olguları değerlendirmeye dahil ettik, zira GM-CSF'nin enfeksiyon tedavisinde kullanımı konusuna da deney grubundaki enfeksiyon azlığının katkıda bulunacağını düşündük. Histopatolojik olarak kemik iliği oluşumunda deney ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmaması kırık tespitinin intramedüller yapılmış olmasıyla ilişkili olabilir. Remodelasyonda bir fark olmamasının deney süresinin kısa oluşuyla alakalı olduğunu düşünüyoruz. Toplu olarak sonuçlar değerlendirildiğinde GM-CSF'nin kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olabileceğini düşünmekteyiz.