

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ  
ANABİLİM DALI

141635

**FULL-THICKNESS EKLEM KIKIRDAK DEFEKTLERİNİN  
SERBEST OTOJEN PERİOST GREFTLERİ İLE ONARIMINA  
ARALIKLI AKTİF VE PASİF HAREKETİN ETKİSİ  
(Tavşanlarda Deneysel Bir Çalışma)**

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. NURZAT ELMALI**

141635

**TEZ YÖNETİCİSİ**  
**YRD. DOÇ. DR. GÜNTEKİN GÜNER**

**MALATYA - 1995**

# İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.	GENEL BİLGİLER .....	4
2.1.	Eklem Kıkırdağı .....	4
2.1.1.	Kıkırdağın Bileşenleri .....	5
	a- Kondrositler .....	5
	b- Organik Matriks .....	5
	1- Kollajen Lifler .....	5
	2- Proteoglikanlar .....	6
	3- Non-kollajen Proteinler .....	6
2.1.2.	Eklem kıkırdağının İnternal Dizilimi (Kıkırdak Zonları) .....	6
	a- Süperfisyal Zon .....	7
	b- Orta Zon .....	7
	c- Derin Zon .....	7
	d- Kalsifiye Kıkırdak Zon .....	7
2.2.	Periost .....	7
2.3.	Eklem Kıkırdağının Onarımı .....	8
2.4.	Kıkırdak Defekti Oluşturan Nedenler ve Tedavi Seçimi .....	11
2.5.	Biyolojik Konsept : Devamlı Pasif Hareket .....	11
3.	MATERYAL VE METOD.....	15
4.	BULGULAR .....	25
5.	TARTIŞMA .....	35
6.	SONUÇ.....	43
7.	ÖZET .....	44
8.	KAYNAKLAR .....	45

## RESİM LİSTESİ

Resim 1: Devamlı Pasif Hareket Düzenegi.....	17
Resim 2: Devamlı Pasif Hareketin Başlangıcında Dizin Fleksiyonu.....	17
Resim 3: Devamlı Pasif Hareketin Sonunda Dizin Fleksiyonu.....	18
Resim 4: Tibiadan Periost Greftinin Alındığı ve Distal Femurda Defektin Oluştugu Yer.....	20
Resim 5: Distal Femurdaki Defekte Periostal Greftin Yerleştirilmesi.....	20
Resim 6: Periost Grefti Nakledilip, Aralıklı Aktif ve Pasif Hareket Yaptırılan Tavşanda Üçüncü Haftanın Sonunda Defektin Makroskopik Görünümü.....	27
Resim 7: Periost Grefti Nakledilip Sadece Aktif Hareket Yaptırılan Tavşanda Üçüncü Haftanın Sonunda Defektin Makroskopik Görünümü.....	27
Resim 8: Kontrol Grubundaki Tavşanda Üçüncü Haftanın Sonunda Defektin Makroskopik Görünümü.....	27
Resim 9: Periost Grefti Nakledilip, Aralıklı Aktif ve Pasif Hareket Yaptırılan Tavşanda Üçüncü Haftanın Sonunda Defektin Histolojik Görünümü.....	29
Resim 10: Periost Grefti Nakledilip, Aralıklı Aktif ve Pasif Hareket Yaptırılan Tavşanda Üçüncü Haftanın Sonunda Defektin Histolojik Görünümü.....	30
Resim 11: Periost Grefti Nakledilip, Aralıklı Aktif ve Pasif Hareket Yaptırılan Tavşanda Üçüncü Haftanın Sonunda Defektin Histolojik Görünümü.....	30
Resim12: Periost Grefti Nakledilip Sadece Aktif Hareket Yaptırılan Tavşanda Üçüncü Haftanın Sonunda Defektin Mikroskopik Görünümü.....	31
Resim 13: Periost Grefti Nakledilip Sadece Aktif Hareket Yaptırılan Tavşanda Üçüncü Haftanın Sonunda Defektin Mikroskopik Görünümü.....	31
Resim 14: Kontrol Grubundaki Tavşanda Üçüncü Haftanın Sonunda Defektin Mikroskopik Görünümü.....	32

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Kıkırdağın İnternal Dizilimi.....	8
Şekil 2: Cerrahi Tekniğın Yandan Şematik Görünümü.....	19
Şekil 3: Defekt sahasındaki Periostal Greftin Transvers Kesiti.....	19
Şekil 4: 40-110 Derece Fleksiyonda Defekt- Eklem İlişkisi.....	21

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Histolojik Skor Sistemi.....	24
Tablo II: Yeni Oluşan Dokunun ve Diz Ekleminin Makroskopik Bulgularının Karşılaştırılması...28	
TabloIII: Onarım Dokusunun Histolojik Özellikleri.....	33
TabloIV: Onarım Dokusunun Histolojik Özellikleri.....	34





# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalça ve dizde olduğu gibi sinovyal eklemlerin esas fonksiyonu, iskeletin hareket ve stabilitesini sağlamaktır. Sinovyal eklemlerin bu fonksiyonu, yük binen yüzeylerindeki eklem kıkırdağının mekanik özelliklerine bağlıdır. Kaygan yüzeyi ile eklem hareketli olma özelliğini veren eklem kıkırdağı, aynı zamanda olağanüstü bir dayanıklılığa da sahiptir. Eklem kıkırdağı üzerine binen yüklenmeleri dağıtır, böylece subkondral kemiğe gelen stressleri oldukça azaltır. Yük bindikçe deforme olur ve yüklenme ortadan kalktığında orijinal şeklini yeniden kazanır.<sup>(1-4)</sup>

Eklem kıkırdağının önemli bir özelliği, travma veya herhangi bir hastalık nedeniyle kıkırdakta bir yaralanma meydana geldiğinde onarım kapasitesinin sınırlı olmasıdır.<sup>(5-12)</sup> Bu özelliğinden dolayı eklem kıkırdağında tam kalınlıkta, geniş kıkırdak kaybı olduğunda, bir süre sonra dejeneratif artrit gelişmesi kaçınılmaz sonuç olarak beklenir.<sup>(5-11)</sup>

Travmalar, hastalıklar ve diğer nedenlerle yaşlılarda oluşan ileri derecedeki artritlerin tedavisinde protezlerin uygulanması, hiç şüphesiz günümüzde ortopedik cerrahideki en önemli teknolojik ve biyomekanik gelişmedir. Bununla beraber, protezde gevşeme, aşınma ve hatta kırılma gibi protezin kendi yapısından ileri gelen problemler nedeniyle genç, aktif bireyler için eklem artroplastisi uygun olmamaktadır.

Protezli eklemler için yaş ve protez ile ilişkili sınırlamalar, geniş full-thickness kıkırdak kaybı nedeniyle osteoartrit gelişen, özellikle fizik olarak aktif çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinler için eklem yüzeyinin “biyolojik onarım” yoluyla tedavi edilmesini güncelleştirmiştir. Bu amaçla geniş kıkırdak lezyonlarının, kondrojenik potansiyeli olan biyolojik dokularla onarılması yönünde son yıllarda bir çok deneysel çalışmalar yapılmaktadır.<sup>(13-35)</sup>

Artritlik eklemler için interpozisyon tipi artroplastisi oluşturmak amacıyla cilt,<sup>(14)</sup> yağ dokusu,<sup>(15)</sup> fasya,<sup>(15,27)</sup> perikondrium<sup>(16-18)</sup> ve periost'u<sup>(13,19-26,28-35)</sup> içeren biyolojik dokular kullanılmıştır. Cilt, yağ dokusu ve fasya kullanılarak yapılan çalışmalarda, defektli sahada hiyalen kıkırdak dokusu oluşmadığı ve nakledilen bu dokuların fibröz dokuya dönüştüğü görülmüştür.<sup>(14,15)</sup> Greft olarak perikondrium'un kullanıldığı çalışmalarda ise, onarım dokusunda hiyalen kıkırdağın oluştuğu görülmüş, ancak oluşan bu yeni onarım dokusunun dayanıklılığının yetersiz olduğu ve zamanla bu bölgede dejenerasyon geliştiği bildirilmiştir.<sup>(16-18)</sup>

1930 da Ham,<sup>(28)</sup> periostun kambium tabakası hücrelerinin, hem osteojenik hem de kondrojenik yönde farklılaşma yeteneği olduğunu göstermiştir. Bu çalışmayı takiben periostun

osteojenezis kadar kondrojenezis için bu büyüleyici dual potansiyeli sayısız araştırmalarla da gösterilmiştir. Böylece periost dokusunun greft olarak kullanılabilen en iyi biyolojik materyal olabileceği yaklaşımı ön plana çıkmıştır.<sup>(13,15,19-26,28-35)</sup>

Rubak ve ark., tavşanların diz eklemlerindeki defektlerin onarımı için serbest periost greftlerini kullanmışlar ve ameliyat sonrası bir kafes içerisinde aralıklı aktif harekete bıraktıkları tavşanlarda, hiyalen kırıkdağın oluştuğunu oysa bir alçı içerisinde immobilize ettikleri tavşanlarda fibröz kırıkdağ yapımının baskın olduğunu bildirmişlerdir.<sup>(22,32)</sup> Rubak ve ark., hareketin kırıkdağ yapımının düzenlenmesinde çok önemli rolü olduğu sonucuna varmışlardır.<sup>(32)</sup>

Geniş kırıkdağ lezyonlarında oluşan onarım dokusundan yapılan makroskopik, histolojik ve biyokimyasal incelemeler sonucunda, immobilizasyona göre sinovyal eklemlerin aralıklı aktif hareketinin, eklem kırıkdağının onarımı için daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>(36-39)</sup> Bu bilimsel gözlemlere dayanarak Robert B. Salter, eklem kırıkdağının onarımı için aralıklı aktif hareket yerine devamlı hareket yaptırılmasını, devamlı hareketin ise iskelet kasının yorulmasından dolayı, aktifden ziyade pasif olarak uygulanmasının hiyalen kırıkdağ yapımını artıracak hipotezini ileri sürmüş ve bu amaçla biyolojik bir konsept olarak sinovyal eklemlere Devamlı Pasif Hareket (DPH)'i uygulamıştır.<sup>(11)</sup> Salter'ın bu orjinal araştırmasını takiben yapılan çeşitli tavşan deneylerinde de eklem kırıkdağının iyileşmesi ve onarımına Devamlı Pasif Hareket (DPH)'in yararları bildirilmiştir. Bu çalışmalarda sinovyal sıvının, kırıkdağ dokusunun yenilenebilme ve çoğalabilmesi için yeterli besin kaynağını sağladığı ve pasif hareketin de kırıkdağın beslenmesi için uygun bir sinovyal ortam sağladığı gösterilmiştir.<sup>(13,19,20,23,26,33,34,36,40-47)</sup>

Özellikle Devamlı Pasif Hareket (DPH)'in etkisi altında geniş full-thickness osteokondral defektlerin "biyolojik onarım" ı için serbest otojen periostal ve osteoperiostal greftler kullanıldığında, greftin sinovyal sıvıdan beslenerek tip II kollajen içeren hiyalen benzeri kırıkdağa dönüştüğü<sup>(19,20)</sup> ve oluşan bu kırıkdağ dokusunun hücrel orjininin hem subkondral kemikten ve hem de periostal greftin progenitör hücrelerinden geldiği gösterilmiştir.<sup>(13,19,34)</sup> Bu araştırmalarda Devamlı Pasif Hareket (DPH) ile stimule edilen neokondrojenezisin alçı immobilizasyonu ile veya kafes aktivitesine bırakılarak tedavi edilen hayvanlara göre üstün olduğu görülmüştür.<sup>(13,19,20,23,26,29,33)</sup> Yeni oluşan bu onarım dokusunun uzun süredeki akıbetini belirlemek için de çalışmalar yapılmış ve ameliyattan hemen sonra başlanıp iki hafta Devamlı

Pasif Hareket (DPH) ile tedavi edilen tavşanlarda eklem fonksiyonunun belirgin bir bozulma olmaksızın en az bir yıl boyunca korunduğu gösterilmiştir.<sup>(26)</sup>

**Klinik İlişki ve Amaç :** Eğer periost greftleri, insanda hasarlanan veya hastalanan hiyalen eklem kıkırdağını, orjinal eklem kıkırdağına benzeyen yeni bir doku ile replase etme yeteneğine sahipse ve bu özelliklerini uzun bir süre muhafaza edebiliyorsa, hastalıklı veya travma nedeniyle hasarlanmış bir eklem için biyolojik onarımı insanlarda uygulanabilir. Eklem kıkırdağındaki full-thickness defektlerin periostal greftler ve pasif hareket ile biyolojik onarımı, bir eklem için protezle tedavisinin uygun olmadığı özellikle çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinlerde hasarlanmış veya hastalıklı eklemlerin tedavisinde biyolojik bir alternatif olarak seçilebilir.

Eklem kıkırdak defektlerinin iyileşmesi üzerinde sadece aktif hareketin veya sadece pasif hareketin etkisini gösteren sayısız çalışmalar yapılmıştır. Ancak, aktif ve pasif hareketin birlikte uygulanmasının kıkırdak onarımı üzerine etkisini gösteren çalışmaya bizim literatür taramamızda karşılaşmadık. Biz bu çalışmada tavşanlarda eklem kıkırdağının geniş, full-thickness defektlerinin otojen periost greftleri ile onarımının başarısını ve bu onarıma üç hafta süresince uygulanan aralıklı aktif ve pasif hareketin etkisini araştırdık. Temel amaç olarak bu yöntemin kullanılarak eklem kıkırdak defektlerinin onarılacağını göstermeye çalıştık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Eklem Kıkırdağı :

İnsan vücudunda hiyalen kıkırdağa sıklıkla rastlanır. En çok kemiklerin eklem yüzlerinde görülür. Eklem yüzlerinde kıkırdak, ağırlık taşınmasında ve kemiklerin birbirlerine karşı olan hareketlerinin düzene sokulmasında rol oynar. Hiyalen eklem kıkırdağı, yoğun bir bağ dokusu olup bol ekstrasellüler matriks içerisine gömülmüş seyrek kıkırdak hücrelerinden oluşur. Hücreler (kondrositler), total doku hacminin yaklaşık %5 ini ve matriks yaklaşık %95 ini yapar. Doku sıvısı kıkırdağın en geniş bileşenini oluşturur. Kıkırdağın tipi ve yaşına bağlı olarak su, kıkırdağın ıslak ağırlığının %60-80 ini yapar. Hiyalen kıkırdak, esnek ve elastik yapıda olup, mavimsi beyaz, sedef renkte bir görünüme sahiptir.<sup>(3,15, 48)</sup>

Doğumdan sonra puberteye kadar uzun kemiklerin büyümesini ve uzamasını sağlayan kıkırdak dokusu, eklem kıkırdaklarının eklem sıvısına bakan yüzü dışında sıkı fibröz bağ dokusu ile çevrilmiştir. Bu bağ dokusu perikondrium olarak bilinir.<sup>(1)</sup>

Eklem kıkırdağının tamamen avasküler olması ve nöral elementler içermemesi nedeniyle eklem içerisindeki duyu, subkondral kemik, sinovyum ve eklem kapsülü gibi bitişik dokularda ki nöral yapılardan gelir. Kıkırdağın metabolik gereksinimleri tamamen sinovyal sıvıdan sağlanır.<sup>(1)</sup>

Kondrojenezis; embriyoda kıkırdak oluşumuna katılan olayları tanımlamada kullanılır. Embriyolojik gelişimde 3. haftanın sonunda mesodermal hücreler mezenşim olarak bilinen dokuyu oluştururlar. Bu andifferansiye mezenşimal hücreler, 6. haftadan itibaren kondroblastlar, fibroblastlar ve osteoblastlar gibi bir çok hücre tipine farklılaşır. Embriyoda kıkırdak oluşumunda gözlenen ilk değişiklik, mezenşimal hücrelerin yuvarlaklaşmasıdır. Mezenşimal hücrelerin stoplazmik uzantıları retrakte olur ve hücreler bir araya toplanarak protokondral doku veya kıkırdaklaşma merkezini oluştururlar. Herbir kondrosit topluluğunu çevreleyen yüzeysel mezenşim ise perikondriumun fibroblastlarına farklılaşır. Bundan sonra kıkırdağın büyümesi iki şekilde gelişir. Birincisi, kondrositlerin mitotik bölünmesi ile oluşan interstisyel büyüme ve ikincisi perikondrium içerisindeki hücrelerin farklılaşması ile oluşan appozisyonal büyümedir. Her iki durumda da yeni oluşan kondrositler, kıkırdağa spesifik metakromatik bir ekstrasellüler matriks sentezlerler.<sup>(2,3)</sup>

### **2.1.1 Kıkırdağın Bileşenleri :**

#### **a- Kondrositler :**

Kas-iskelet sisteminin diğer dokularından farklı olarak kıkırdak sadece tek bir hücre tipi (kondrosit) içerir.<sup>(2)</sup> Kondrositler tek tek veya kümeler halinde (kondronlar) bulunur.<sup>(6)</sup> Kondrositler, kollajeni, hücreler arası madde olan matriksi ve proteoglikanları sentezlerler. Sentezledikleri matriks makromoleküllerine tutunurlar ve diğer hücrelerle temasları yoktur. Kondrositler, metabolik olarak aktiftir ve kıkırdak matriksi içerisinde devamlı olarak proteoglikan ve kollajen oluşur ve parçalanır.<sup>(1)</sup> Matriks makromoleküllerinin bu değişimi, dokunun bütünlüğünün korunması için kondrositleri yeni matriks bileşenlerini sentezlemeye zorlar. Matriks, kondrositler için mekanik bir sinyal ileticisi olarak etki gösterir. Örneğin, bir eklemin hareketi ve yüklenmesinin olmadığı durumlarda normal kondrosit fonksiyonunu stimule edecek mekanik sinyallerin iletilmemesinden dolayı kıkırdak matriksinin bozulmasına neden olur.<sup>(3)</sup>

Kondrositler, lokal faktörler (interleukin-1, prostoglandinler, oksijen, sitokinler, pH ve mekanik faktörler) ile beraber sistemik faktörlere (beslenme ve hormonal denge) oldukça duyarlıdırlar. Bu faktörlerin etkisi ile kıkırdağın yapısı değişebilir.<sup>(1)</sup> Protein, mineral ve vitamin eksiklikleri, büyüme ve troid hormonundaki yetersizlikler, x ışınları gibi yüksek enerjili radyasyona maruz kalma ve hormonal tedavi, kıkırdak harabiyetine neden olur.<sup>(3,49-52)</sup>

#### **b- Organik Matrix :**

Işık mikroskopisinde organik matrix, amorf bir zemin içerisine daldırılmış fibriller olarak görülür. Kıkırdak matriksi; kollajen, kollajen olmayan proteinler ve proteoglikanlardan oluşur. Bu moleküller kıkırdağın ıslak ağırlığının %20-40'ını yapar. Çoğu hiyalen kıkırdaklarda kollajenler, dokunun kuru ağırlığının %50'sini, proteoglikanlar %30-35'ini ve non- kollajen proteinler yaklaşık %15-20' sini yapar.<sup>(3)</sup>

#### **b1. Kollajen Lifler :**

Kollajen lifler, kıkırdağın gerilme kuvvetlerine direncini sağlayan ağırsı, fibriller yapıyı oluşturur. Kıkırdak dokusunun protein olan kısmının %90 ını yaparlar. Ekstrasellüler matriksde yapısal proteinler olarak fonksiyon görürler. Herbir kollajen molekülü üç aminoasit zincirinden oluşan bir tripl heliksdan meydana gelir. Kollajen sentezi kondrosit hücrelerinin stoplazmasında başlar ve hücrenin dışında tamamlanır. Başlangıç olarak kondroblastlar prokollajeni sentezlerler, prokollajenin yaklaşık 300.000 daltonluk bir makromolekül olan tropokollajene değişimini takiben bu filamentler dış taraftaki hücrelerle (kondrositler) bir yumak oluşturmak

üzere birbirlerine bağlanarak kollajen fibrilleri oluştururlar.<sup>(2)</sup> Eklem kıkırdak kollajeni oldukça dayanıklı bir yapı olup, yarılanma süresi 50-300 gündür. Genetik olarak en azından 13 farklı kollajen tip teşhis edilmiştir. Tip II kollajen lifleri, elektron mikroskopisi ile belirlenen ve total hiyalen kıkırdak kollajeninin %90-95 ini yapan çapraz bandlı liflerdir. Eklem kıkırdağında ayrıca Tip I, IX, X ve XI kollajen lifleri de bulunur.<sup>(3)</sup>

Dejenere olan artritli eklem kıkırdağı kendi halinde iyileşmeye bırakılırsa yeni oluşan tamir dokusunda tip I kollajenin yoğunluğu artmış olarak görülür.<sup>(6,9)</sup> Tip II kollajen sentezi ise azalır. Bu durum, fibröz veya fibrokartilaj doku ile onarılmış kıkırdak defektlerinin de belirgin kollajen yapı özelliğidir.<sup>(8,10-12,48,53-55)</sup>

## **b2. Proteoglikanlar :**

Kıkırdak matrikste makromoleküllerin ikinci grubu olan proteoglikanlar; geniş fibriller olmayan, hidrate yapılardır. Kıkırdağın kompresyona direncini belirlemede ve iyileşmesinde rol alırlar.<sup>(56)</sup> Eklem kıkırdağının elastiki özelliği büyük ölçüde proteoglikan topluluğuna bağlıdır.<sup>(3,48,57)</sup> Glikozaminoglikanlar, proteoglikanların esas kısmını oluşturur. Eklem kıkırdağında bulunan glikozaminoglikanlar; kondroitin 4 sulfat, kondroitin 6 sulfat ve keratan sulfat dır. Olgunlaşmamış kıkırdakta kondroitin 4 sulfat, kondroitin 6 sulfata göre daha fazla bulunurken, keratan sulfat görülmez. Yaşlanma ile kondroitin 6 sulfat artar. Orta yaşta ise keratan sulfat ve kondroitin 6 sulfat oranları denktir. Yaşlanma ile mukopolisakkaridlerin total olarak miktarı azalır.<sup>(3,15,57-60)</sup> Proteoglikanların varlığı ve dağılımı metakromazi (PAS +) veren boyalarla gösterilebilir.

## **b3. Kollajen Olmayan Proteinler:**

Matrix makromoleküler iskeletinin bir kısmını oluşturmakla beraber fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Matrixin makromoleküler yapısının organizasyonunda ve muhafazasında role sahip oldukları sanılmaktadır. Link proteinler, kondronektin, dekorin, biglikan, fibromodulin ve ankorin C II, non kollajen proteinlerdir.<sup>(56)</sup>

### **2.1.2. Eklem Kıkırdağının İnternal Organizasyonu (Kıkırdak Zonları)**<sup>(1,3,4)</sup>

Eklem kıkırdağı sadece birkaç mm. kalınlığında olmakla beraber incelikte işlenmiş internal bir organizasyona sahiptir. Bu organizasyon, eklem yüzeyinden başlayarak eklem kıkırdağını, birbiri ardısıra gelen 4 zon'a ayırmakla tanımlanır. Bu zonlar; eklem yüzeyinden başlayarak, yüzeysel (superfisyel veya gliding zon), orta (intermediate veya transisyonel zon), derin (radial zon), ve kalsifiye kıkırdak zonlardır. Kıkırdak zonları; matrix kompozisyonu, su



konsantrasyonu, kollajen fibril oryantasyonu ve hücre dizilimi ve morfolojisinde farklılıklar gösterir. Kıkırdak zonları içerisinde matriks kompozisyonundaki ve organizasyonundaki farklılıklar matriksi, perisellüler, territoryal ve interterritoryal matriks olmak üzere üç bölge veya kompartmana ayırır.

**a. Yüzeysel Zon :** Eklem yüzeyini yapan en küçük kıkırdak zondur. Primer olarak sinovyal kaviteye direkt olarak uzanan ince kollajen lifleri içeren, hücresiz bir matriks tabakası bulunur. (lamina splendens). Bu tabakaya derin uzanan düzleşmiş kondrositler geniş bir matriks ile çevrelenir. Bu zonun hücre dizilimi ve kollajen liflerinin major aksları eklem yüzeyine paraleldir.

**b. Orta Zon :** Yüzeysel zonun genişliğinin birkaç katıdır. Daha yuvarlak olan hücreler daha büyük hacimde endoplazmik retikulum, golgi membranları, mitokondriolar ve glikojen içerirler. Bu zonun geniş interterritoryal matriks kollajen lifleri, yüzeysel zondaki kollajen liflerden daha düzensiz bir dağılıma sahiptirler.

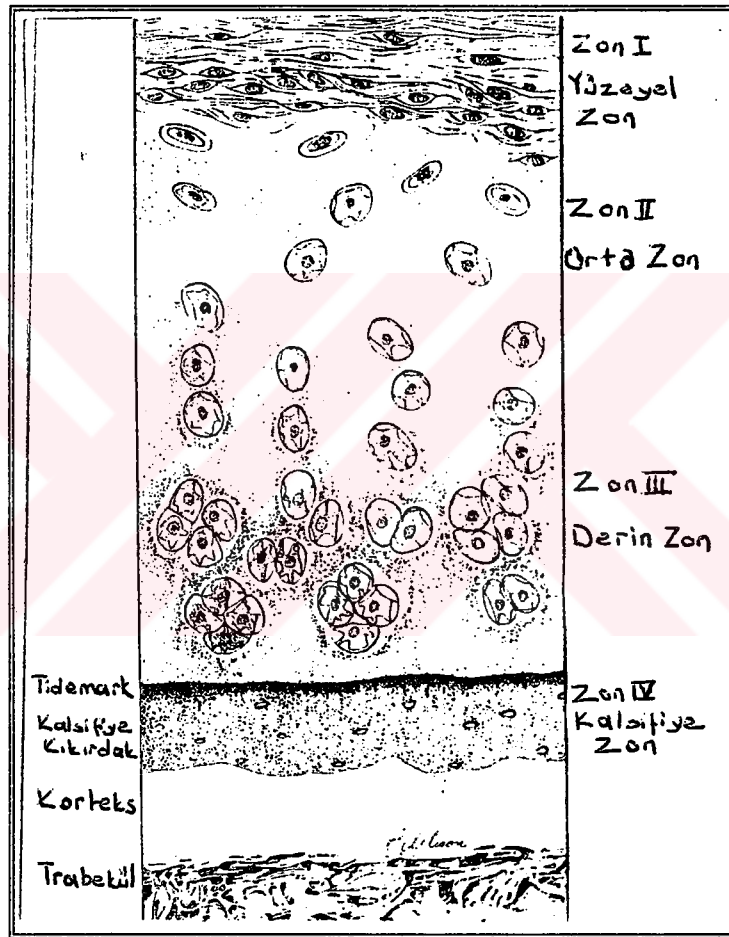
**c. Derin Zon :** Bu zonun hücreleri, orta zonun yuvarlak hücrelerine benzer, fakat bu hücreler düzensiz ve eklem yüzeyine dik kolonlar halinde dizilirler. Bu zon daha geniş kollajen fibriller, en yüksek proteoglikan içeriği ve en düşük su içeriğine sahiptir. En geniş tabaka olup eklem kıkırdağının kalınlığı bu tabakaya bağlıdır. Bu tabakadaki hücreler metabolik olarak oldukça aktiftir.

**d. Kalsifiye Kıkırdak Zon :** İnce kalsifiye kıkırdak zon, hiyalen kıkırdağı daha sert subkondral kemikden ayırır. Kıkırdağın derin zonundan kalsifiye kıkırdak yoluyla direkt olarak subkondral kemik içerisine penetre olan kollajen lifler, eklem kıkırdağını subkondral kemiğe tuttururlar. Orta zondan “tidemark” ile ayrılır. Tidemark, kalsifiye ve kalsifiye olmayan kıkırdak arasındaki sınırı gösterir.<sup>(61)</sup> Subkondral kemik ve kalsifiye kıkırdak, birlikte “subkondral plak” olarak adlandırılır.<sup>(62)</sup> (Şekil 1)

## **2.2. Periost :**

Kemiğin dış yüzeyini örten periost, yeni kemik veya kıkırdak oluşturan hücrelerin bir kaynağıdır. Yapı olarak perikondriuma benzer. Periost iki tabakadan meydana gelir. Dış, fibröz tabaka ve içte daha sellüler ve vasküler tabaka. Dış tabaka, yoğun fibröz doku matriksi ve fibroblast benzeri hücrelerden oluşur (stratum fibrosum). İç, osteojenik veya kambium tabakası, kıkırdak ve kemik oluşturma kapasitesi olan hücreler içerir. Damar ve sinirlerden zengin tabakadır. İnfantların ve çocukların kalın, sellüler vasküler periostu kolaylıkla yeni

kemik oluşturur. Artan yaşla periost daha incilir ve daha az vaskuler olur ve yeni kemik oluşturma yeteneği azalır. Kambium tabakasının hücreleri daha düzleşir, fakat kemik çapını artıran yeni kemik oluşturmaya devam ederler ve travmaya yanıt olarak kıkırdak veya kemik oluşturma potansiyeline hala sahiptirler. Bundan dolayı, kemiğin rejenerasyonunda periost çok önemli rol oynamaktadır. Kambium tabakasında bulunan damarlar Volkmann kanalları aracılığıyla kemik dokusuna sokulur ve Havers kanalları içerisinde bulunan ince damarlara kanı taşır.<sup>(3)</sup>



Şekil 1: Kıkırdağın İnternal Dizilimi

### 2.3. Mekanik Travmaya Eklem Kıkırdağının Yanıtı: (Kıkırdağın Onarımı)

Eklemde travmalar, insanlarda ve memeli hayvanlarda oldukça siktir. Bununla beraber travmaya yanıt olarak, kıkırdağın iyileşme ve onarılma kapasitesinin sınırlı olduğu sayısız deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>(5-12)</sup> Yıllardır toplanan geniş verilere rağmen eklem kıkırdağının travmaya yanıtı tam olarak aydınlatılamamıştır. Hiyalen kıkırdağa olan bir travmanın hiyalen kıkırdak ile mi, hiyalen kıkırdağın değişen bir formu ile mi, yoksa fibrokartilaj



ile mi iyileşeceği konusundaki tartışmalar halen devam etmektedir.<sup>(10)</sup>

Vaskularize memeli dokularında injüriye yanıt genel olarak tek tiptir ve çoğu organ ve dokularda benzerdir. Bu yanıt üç farklı faza ayrılır. Nekroz, inflamasyon ve onarım fazı. Ancak, eklem kıkırdağının avasküler bir doku olması nedeniyle travmaya verdiği yanıtın değiştiği görülür. Eklem kıkırdağına mekanik injürinin etkisi; yaş, injürinin oluş tarzı (yüzeysel veya derin) ve lezyonun genişliğine göre dikkate değer bir çeşitlilik göstermektedir.

Kıkırdak, farklı travma formlarına farklı yanıt verir. Sadece kıkırdağı tutan yüzeysel (parsiyel) bir travma sonrasında kıkırdak, vücudun herhangi diğer dokuları gibi aynı nekroz fazına gider. Hasarlanmanın olduğu yerde hücreler ölür ve matriksin yapısı, travmanın tipi ve genişliğine bağlı olarak değişen derecelerde bozulur. 2. fazda (inflamasyon fazı), vasküler sistemle gelen bir mediatör hemen hemen yoktur, rüptüre damarlardan kan kaçıışı olmaz. Dilate olacak, transudasyon, eksudasyon ve hematoma formasyonunu oluşturacak lokal kan damarları yoktur, böylece onarım dokusunda hasarlanan kıkırdak dokuya girmesi için yapı iskeleti oluşturacak fibrin pıhtı oluşmaz. 3. faz olan onarım fazında, inflamatuvar veya vasküler fazın yokluğundan dolayı (kondroblastlar veya fibroblastlar içerisine farklılaşması beklenen andifferansiye hücreler ve kan damarları içerisinde gelmesi gerekli mediatörlerin olmayışından dolayı) travmaya cevap verecek gerekli hücrelerin sayısı kısıtlıdır ve onarımın yükü mevcut, metabolik olarak sınırlı aktiviteye sahip kondrositlerin üzerine düşer. Bu yüzden deneysel ve klinik çalışmalarda, sadece kıkırdağı tutan parsiyel kalınlıkta yüzeysel injürilerin onarımında eklem kıkırdağının sınırlı bir yanıt verdiği görülür. Böyle subkondral kemiğe uzanmayan, yüzeysel (parsiyel-thickness) defektlerin onarımı için eklem kıkırdağı yeterli yeni doku oluşturamaz. Defekt kendi halinde iyileşmeye bırakılırsa burası onarım bulgusu göstermeksizin kıkırdak yüzeyinde defektif bir saha olarak kalacaktır. Ancak yüzeysel injürilerin uzun dönem izlenmeleri sonucunda zamanla ne iyileşmede ilerleme ve ne de osteoartrite ilerleme görülmemiştir.<sup>(6,10,63-68)</sup> Yine böyle defektlerin biyolojik dokularla onarımının defektin iyileşmesinde etkisi yoktur. Subkondral kemiğe uzanmayan kıkırdak yüzeyinin sıyrılması tarzında multipl lezyonlar veya kondromalazi benzeri lezyonlar, eklem yüzeylerinin traşlanması ile tedavi edilebilir.

Vasküler subkondral kemiğe kadar uzanan derin (full-thickness) kıkırdak hasarı oluşturan bir travma daha büyük klinik öneme sahiptir ve onarımın tüm üç fazının gerçekleştiği görülür. Nekroz fazını takiben zengin vaskularitesi nedeniyle subkondral kemikte inflamasyon fazı belirgindir. Ayrıca subkondral kansellöz kemik, onarım fazı için gerekli olan fibroblastlara

ve kondroblastlara farklılaşan primitif hücrelerden zengin bir kaynaktır. Böylece subkondral kemiği hasarlayan derin kırıkta injürilerinde, subkondral kemikten gelen geniş bir iyileşme yanıtının uyarılması sonucu, bir miktar fibrokartilajinöz elementlerle beraber büyük oranda hiyalen kırıkta benzeri bir doku oluşur.<sup>(5-10,12,54,63-68)</sup> Subkondral kemiğe uzanan kırıkta hasarında (osteokondritis dissekans gibi) veya alttaki kemiğe girecek şekilde drilleme ile defektler oluşturulduğunda, hasarlanan kırıkta yüzeyini onarmak için kısa zamanda bir hiyalen kırıkta kitlesi defekti doldurur, yüzey devamlılığı yeniden düzenlenir, ancak oluşan bu kırıkta dayanıklılığı yetersizdir ve uzun dönemde ilerleyici olmayan lokalize bir osteoartrit odağı olarak dejenerasyona gider.

Eklem kırıkta subkondral kemiğe kadar uzanan full-thickness defektlerin iyileşmesi üzerinde defektin genişliği de önemlidir. Geniş defektlerin daha küçük olanlara göre aynı şekilde iyileşmeyeceği gösterilmiştir. Convery ve ark.,<sup>(9)</sup> atların femoral kondillerinde değişik çaplarda oluşturdukları osteokondral defektlerin 9 aya kadar iyileşmesini araştırmışlar ve 3 mm. defektlerin 3 ay sonra tamamen onarıldığını ve 9 aydan sonra lokalize edilemediğini oysa 9 mm. ve üzerinde oluşturdukları defektlerin ise hiçbirinin tamamen onarılmadığını göstermişlerdir. Böyle geniş defektlerde görülen onarım dokusunun fibroz doku ve fibrokartilaj ile birlikte hipersellüler hiyalen benzeri kırıkta bir karışımı olduğunu bildirmişlerdir. Bu değişiklikler tamamen ciddi osteoartritte görülenle aynıdır.<sup>(5-11,63,64)</sup>

Eklem kırıkta travmaya yanıtında yaş önemli bir faktördür. İmmatür eklem kırıkta injüriye kondrositlerin mitotik aktivitelerinde artma ve matriks elemanlarının sentezinde artış ile yanıt verirken, erişkin eklem kırıkta injüriye benzer yanıt vermez.<sup>(10)</sup>

Subkondral kemiğe uzanan geniş, full-thickness defektlerin biyolojik dokularla tedavisinde kondrojenik potansiyeli olan serbest otojen periost greftlerin kullanımı ve bu onarıma hareketin etkilerini araştıran çalışmalar son zamanlarda gerek deneysel ve gerekse klinik olarak artan şekilde devam etmektedir.

Eklem kırıkta yüzeyel defektlere biyokimyasal yanıt olarak, ilk bir kaç gün artmış bir metabolik aktivite bulunmakla beraber travmadan sonraki 1-2 hafta içerisinde bu yanıtın normal seviyelere döndüğü görülür. Subkondral kemiğe uzanan injürilerde ise heksosamin içeriğinde ve galaktozamin-glikozamin oranlarında azalma görülür. Ancak daha önemlisi injüriden 5-6 hafta sonra, tipI kollajenin sentezinden tipII kollajene bir kayma bulunur. Nihai onarım dokusu, tipI kollajenin %20'sinin kalması ile beraber hiyalen kırıkta benzer bir görünüme yaklaşır, bu da subkondral kemiğe uzanan injürilerde, onarım dokusunun

fibrokartilaj ve hiyalen kıkırdığın bir karışımı olduğunu gösterir.<sup>(9-11,53-55,68)</sup>

#### **2.4 Kıkırdak Defekti Oluşturan Nedenler ve Tedavi Seçimi :**

İnfeksiyöz veya septik artritler, romatoid veya psöriatik artritler, dejeneratif artritler, metabolik hastalıklarla beraber görülen artritler, travmalar, osteokondritis dissekans, osteonekrozlar, aseptik nekrozlar, kondromalaziler ve tümörler, kıkırdak dokuda hasara veya doku kaybına neden olurlar. Kıkırdak dokuda meydana gelen harabiyet, bulunduğu eklemden hareket kısıtlılığı, fonksiyon bozukluğu ve ağrılara neden olur. Tedavideki amaç, azalan veya kaybolan eklem hareketinin yeniden kazanılması, fonksiyonunu tekrar yapabilir hale gelmesi ve ileri derecedeki ağrıların ortadan kaldırılmasıdır. Bu nedenle tedavide yapılacak ilk iş, eklemden harabiyetin veya hasarın sebebinin araştırılmasıdır. Etken bulunduğundan sonra tedavi yöntemi belirlenir. Seçilecek yöntemler genellikle, fizik tedavi uygulaması, istirahatle beraber ilaç tedavisi ve değişik cerrahi girişimlerdir.<sup>(15)</sup>

Osteokondritis Dissekans ve Spontan Osteonekrozlarda subkondral kemiğin beslenmesi bozulur, üzerindeki kıkırdakla beraber nekroze olan kemik eklem içerisine düşer. Bu bölgede kıkırdak defekti meydana gelir. Tedavide, hastaya kesin istirahat verilir. İlgili ekstremiten istirahat alınır. Eklem içinde serbest cisimler varsa cerrahi olarak temizlenir. Klinik ve röntgen bulguları gerileyince belli oranlarda yük verilerek harekete başlanır. Defekli kıkırdak sahalarının subkondral kemiğe uzanan 1 mm. lik delikler açılması yoluyla tedavisi veya eklem yüzü kıkırdak defektlerinin serbest otojen periost greftleri gibi biyolojik doku greftleri ile onarılması yeni bir uygulamadır.<sup>(24,25,31)</sup>

#### **2.5. Biyolojik Konsept; Sinovyal Eklemlerin Devamlı Pasif Hareketi :**

Kas-iskelet sistemi hastalıklarının veya travmatik hasarlanmalarının tedavisinde en sık uygulanan iki yöntem istirahat ve hareket olmakla beraber bu yöntemlerin endikasyonları, süresi ve tedavi edici değerleri tartışmalıdır. Ekstremitenin bir süre alçı ile immobilize edilmesi veya erken harekete başlanması konusundaki tartışmalar Hipokratla başlamış ve halen günümüze kadar devam etmektedir.<sup>(36)</sup> 20-25 yıl öncesine kadar hekimlerin büyük çoğunluğu klinik tecrübelerine dayanarak hareketten ziyade istirahati önermişlerdir. Onlar, kanıtlanmamış bir prensip olarak hastalıklı veya hasarlanmış bir ekstremitenin iyileşmesi için istirahat ettirilmesi gerektiğini söylemişlerdir. Buna karşılık bilimsel araştırmalarda hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarla, sinovyal eklemlerin uzun süreli istirahatinin zararlı etkileri sayısız çalışmalarla

gösterilmiştir. <sup>(65,69-77)</sup> 4 hafta alçı içerisinde bir dizin immobilizasyonu sağlıklı kişilerde bile uyluk kaslarında atrofiye neden olur. Tavşan diz eklemleri 1-6 gün ekstansiyon pozisyonunda immobilize edildiklerinde histolojik olarak eklem kıkırdağında dejeneratif değişikliklerin erken bulguları görülür.

Eklemlerin aralıklı aktif hareketinin immobilizasyonla karşılaştırıldığında eklem kıkırdağındaki full-thickness defektlerin iyileşmesi üzerinde yararlı etkileri bildirilmiştir. Bir eklem fizyolojik ekzersizinin sinovyal sıvının volümünü artırdığı, immobilize bir eklemden sinovyal sıvının volümünün azaldığı deneysel olarak gösterilmiştir. Sinovyal sıvı miktarında azalma eklem kıkırdağının beslenmesini azalttığı gibi sürtünme ve bası ile eklem kıkırdağını yaralanmaya daha hassas yapar. <sup>(55)</sup> Collins, hareket ve yük vermenin hiyalen kıkırdağa doğru farklılaşmaya neden olduğunu belirtmiştir. <sup>(11)</sup> Hohl ve Luck <sup>(90)</sup> ve Gausewitz ve Hohl <sup>(37)</sup> aralıklı aktif hareketin eklem kıkırdağındaki full-thickness defektlerin iyileşmesini stimüle edeceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmalarla da gösterildiği gibi kas-iskelet sistemi bozukluklarının ve yaralanmalarının tedavisinde istirahat ve hareketin birbirine üstünlükleri klinik tecrübenin temel alınmasından ziyade bilimsel araştırmalar temel alındığında daha az tartışılmaktadır.

Sinovyal eklemlerin aralıklı aktif hareketinin eklem kıkırdağının onarımı için immobilizasyondan daha iyi olduğunun çeşitli araştırmalarla gösterilmesi üzerine Robert B. Salter, devamlı hareketin daha iyi olacağını ve iskelet kasının yorulmasından dolayı bu devamlı hareketin aktiften ziyade pasif olması gerektiğini düşünmüş ve 1970 yılında eklem kıkırdağının onarımını ve iyileşmesini stimüle etmek için hastalıklı veya hasarlanmış sinovyal eklemlere Devamlı Pasif Hareket yaptırılmasını önermiştir. Bu fikir, geçmişte kalan geleneksel bir prensip olan hastalıklı veya hasarlanmış eklemlerin immobilize edilmesi düşüncesine bir anti-tezdir. <sup>(33)</sup>

Salter'ı biyolojik konsept olarak sinovyal eklemlerin devamlı pasif hareketini uygulamaya götüren nedenler aşağıda sıralanmıştır.

- 1- Sinovyal eklemlerin uzun süreli immobilizasyonun neden olduğu zararlı etkilerin klinik olarak gözlenmesi; kalıcı sertlik ve ağrı, kas atrofisi, yaygın osteoporoz, ve tutulan eklemlerin sonradan kullanılması ile geç dönemde dejeneratif artrit gelişmesi,
- 2- Hastalıklı veya travmaya uğramış eklemlerin uzun süreli immobilizasyonuna karşı erken aktif hareketin yararlı lokal etkilerini gösteren klinik gözlemler,
- 3- Kompresyon altında tavşan diz eklemlerine immobilizasyonunun zararlı etkisi; eklemi zorlayan pozisyonda immobilizasyon ile veya kompresyon klempisi ile eklem bası oluşturulduğunda bir haftada eklem kıkırdağında bası nekrozunun görülmesi, kompresyon

olmaksızın tavşanın flekse diz eklemine 6-12 hafta süre ile immobilize edilmesinin zararlı etkisi; eklem yüzeyine sinovyal membranın tutunmasına sekonder olarak temasta olmayan sahalarda da eklem kıkırdağının dejenerasyonunun görülmesi.

Salter'ın 1970 yılında başlattığı biyolojik konsept olarak DPH'in etkileri geçen 25 yıl içerisinde, adolesan ve erişkin tavşanlarda periartiküler dokular ve eklem kıkırdağın yaralanmaları ve hastalıklarının tedavisinde çeşitli deneysel modellerde araştırılmıştır. Bu deneysel modeller:

- 1- Kısa ve uzun dönem (1 yıllık) sonuçlarla, eklem kıkırdağında tam genişlikteki full-thickness defektlerin iyileşmesi, <sup>(11,33,40,78)</sup>
- 2- Eklem içi kırıklar, <sup>(37,79,80)</sup>
- 3- Akut septik artrit, <sup>(41)</sup>
- 4- Patellar tendonun parsiyel kalınlıkta yırtıkları, <sup>(33)</sup>
- 5- Medial kolleteral ligamenti replase etmek için tenodez, <sup>(33)</sup>
- 6- Hemartrozun temizlenmesi, <sup>(43)</sup>
- 7- Cerrahi yara iyileşmesi, <sup>(45,81)</sup>
- 8- Major defektlerde serbest otojen periostal greftler, <sup>(13,19,20,23,26,29-33)</sup>
- 9- Major defektlerde otojenik osteoperiostal greftler, <sup>(20)</sup>
- 10- Periostal allogreftler ve bunların immünolojik sonuçları. <sup>(34)</sup>

Bu deneysel modellerde, her bir tavşanın opere edilen dizinin DPH'i özel olarak geliştirilen ve elektrikle çalıştırılan bir cihaz ile sağlanmıştır. DPH cihazı, her 45 saniyede bir tam siklüs yaparak, eklem 40-110 derece arasında fleksiyon yaptırmaktadır. Böylece DPH cihazı, bir eklem toplam hareketini tamamlamak için 45 saniye gereken bir siklüsde çalışarak karşılıklı gelen eklem yüzleri için bir kayma hareketi sağlar. Bu uygulama genellikle 1-4 haftalık periyotlar için hiç durmadan devam ettirilmekte, eklem kendi halinde hareket etmesine izin verilmemektedir. DPH'in uzun dönem sonuçlarını araştıran deneysel çalışmalarda genellikle 1-4 hafta DPH uygulandıktan sonra hayvanlar normal aktif hareket yapabilmeleri için serbest bırakılmaktadır.

Biyolojik bir konsept olarak DPH ile yapılan temel araştırmalardan, aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

- 1- Gerek adolesan ve gerekse erişkin tavşanlarda DPH, iyi tolere edilmektedir ve nisbeten ağrısız görünmektedir.
- 2- DPH, sinovyal sıvının dolaşımını artırmasına bağlı olarak eklem kıkırdağının beslenmesini ve metabolik aktivitesini artırır Pluripotent mezenşimal hücrelerin kondrositlere doğru

farklılaşmasını stimüle eder (fibröz doku veya kemikle iyileşmesine karşı olarak) ve bu yüzden kırıkdağın rejenerasyonu için önemli bir stimulustur. Periostal greft ile veya periostal greft uygulanmaksızın, neokondrogenezis yoluyla eklem kırıkdağının rejenerasyonu DPH in etkisi altında olasıdır.

3- DPH, eklem kırıkdağı kadar tendonlar, ve ligamentleri içeren periartikuler dokuların iyileşmesi üzerinde de belirgin olarak stimüle edici etkiye sahiptir.

4- DPH, yapışıklıkları ve eklem sertliğini önler <sup>(11,33,40)</sup>

**Klinik uygulamalar :** İnsanlar için hareket hızı, 45 saniyede bir tam devir yapacak şekilde ayarlanan DPH cihazları, bugün ayakbileği, diz, kalça, parmaklar, dirsek ve omuz için kullanılmaktadır. DPH, klinik olarak cerrahiden hemen sonra ayılma odasında veya genellikle postop. 1. günde başlanarak uygulanmaktadır. 1. gün 0-45 derece arasında çalışılır. Günde 5-10 derecelik artışlarla 1. haftada 90 dereceye ulaşılır.

Klinikte DPH'in uygulandığı durumlar;

1- Ayak bileği, diz, kalça, dirsek ve parmak eklemlerini tutan eklem içi kırıkların açık redüksiyonu ve internal fiksasyonu, <sup>(37,79,80)</sup>

2- Ayakbileği, diz, kalça, dirsek ve el bölgesindeki diafizyal ve metafizyal kırıkların açık redüksiyonu ve rijid internal fiksasyonu, <sup>(33)</sup>

3- Ayakbileği, diz, kalça, dirsek ve parmak eklemlerinde hareket kısıtlılığı yapan posttravmatik artrit için artrolizis ve kapsulotomi, <sup>(82)</sup>

4- Akut septik artrit artrotomi ve drenajı, <sup>(41)</sup>

5- Ekstraartikuler kontraktürler veya yapışıklıkların cerrahi olarak gevşetilmesi (ör. quadrisepsplasti), <sup>(33)</sup>

6- Tibia, femur veya humerus' un metafizyal osteotomisi ile birlikte rijit internal fiksasyonu, <sup>(33)</sup>

7- Diz, kalça, dirsek veya parmakların artroplastisi, <sup>(81,83,84)</sup>

8- Semitendinöz tenodes ile dizin medial kolletral ligamentinin yırtığının rekonstrüksiyonu <sup>(33)</sup> ve ön çapraz bağ rekonstrüksiyonlarıdır. <sup>(85,86)</sup>

DPH; Ameliyat sonrası duyu defisitleri, aşırı drenaj ve ameliyat sonrası konfüzyon durumlarında uygulanmaz. <sup>(87)</sup>



### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı ve Patoloji Ana Bilim Dalı olanakları ile yapıldı. Çalışmamızda ağırlıkları 2000-2500 gram arasında değişen 30 adet, Yeni Zelanda tipi beyaz, dişi, adolesan tavşan kullanıldı. Tavşanlar, araştırma laboratuvarında demir kafesler içerisinde alıkonuldu. Tavşanların opere edilen diz eklemlerine pasif hareket yaptırmak için Malatya Ş. Kemal Özalper Endüstri Meslek Lisesi laboratuvarlarında yapılan devamlı pasif hareket düzeneği kullanıldı. Tavşanlar, standart pellet tavşan yemi, ayrıca taze yeşil marul, maydanoz, salatalık ve havuç ile beslendi. Su kablari içerisinde içebilecekleri kadar su içmelerine izin verildi.

Tavşanlar, her bir grupta 10 tavşan olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 1. grupta, 10 tavşanın diz eklemi kırırdağında tam genişlikte oluşturulan defektin periost grefti ile onarımını takiben hayvanlara aralıklı aktif ve pasif hareket uygulandı. (AAH+PH) 2. grupta, 10 tavşanın diz eklemi kırırdağında oluşturulan tam genişlikte defektin periost grefti ile onarımını takiben hayvanlar, devamlı aktif hareket yapmalarına olanak verecek şekilde kafes içerisinde tutuldular. (DAH) 3. grupta, kontrol grubu olarak alınan 10 tavşanın diz eklemi kırırdağında sadece tam genişlikte defekt oluşturuldu. Defekti kapatmak için periost grefti kullanılmadı. Bu gruptaki hayvanlar da aralıklı aktif hareket yapmalarına olanak verecek şekilde kafes içerisinde tutuldular. (KONTROL)

Herbir gruptaki tavşanlar üç hafta süresince izlendiler. Üçüncü haftanın sonunda tüm hayvanlara intravenöz pentotal sodyum verilerek ötenazi uygulandı. Sakrifiye edilmeyi takiben diz eklem kırırdağındaki defekt oluşturulan bölgeler önce makroskopik olarak değerlendirildi, daha sonra aynı bölgeden alınan doku numuneleri histolojik yöntemlerle incelendi.

**Deneysel Pasif Hareket Düzeneği :** Daha önce Salter <sup>(11)</sup> tarafından deneysel model olarak geliştirilen **Continous Passive Motion (CPM)** cihazına benzer işleyiş tarzında, 160 x 180 x180 cm. boyutlarında hazırlanan demir bir kafes içerisinde, aynı anda 5 tavşanın her birinin opere edilen dizine pasif hareket sağlamak üzere basit bir **Devamlı Pasif Hareket (DPH)** düzeneği kuruldu. Herbir tavşanın gövdesini desteklemek üzere iç kısmı plastozote, dış kısmı vitratenden hazırlanan 20 x 25 cm. ebadında, yarım daire şeklinde 5 adet suspansuar, ayarlanabilir zincirlerle kafesin tavanındaki çubuklara tutturuldu. Hayvanın ön ve arka ayakları bu suspansuarın dışında kalacak şekilde serbest bırakıldı. Hayvanın suspansuardan hareketini önlemek için suspansuar üzerinde açılan iki açıklıktan geçirilen velkrolarla hayvanın gövdesi

tesbit edildi. Üçüncü ve daha uzun bir velkro, hayvanın ön ayaklarının önünden ve arka ayaklarının gerisinden çarpaz bir şekilde geçirilerek vitraten suspansuara tutturuldu. Vitraten suspansuar, tavşanın boyun ve ekstremitelerinin serbest olmasına özen gösterilerek, bir miktar kalça ve gövdesinin hareketine izin verecek şekilde hazırlandı. Pasif hareket süresince perineye tespit edilen idrar toplama torbaları ile tavşanın idrar ve dışkısı toplandı. Dakikada 1400 devir hızında çalışan 1/4 beygir gücünde elektrikli bir motor, hızı 14 kat azaltan bir redüktöre bağlanarak, hızı dakikada 100 devire düşürüldü. Redüktörün dişlisi, üzerinde 100 dişi bulunan, dairesel olarak hareket eden diğer bir dişli çarka monte edildi. Böylece dakikada bir devir olacak şekilde hareket yavaşlatıldı. Elektrikli motorun çalışması sırasında her bir tavşanın diz ekleminin 40-110 derecelik fleksiyonuna izin verecek şekilde dişli çarkın gövdesi üzerinde eksantrik olarak açılan deliğe, metal bir kol tutturuldu. Metal kol, yatay pozisyonda geniş, metal bir profile monte edildi. Metal profilin üzerine, herbir tavşanın ayağının tespit edildiği 5 adet dikey, ince metal çubuklar yerleştirildi. Vertikal çubukların herbirine oynar eklemlerle bir sac ve bu sac içerisindeki açıklıktan geçirilen kemer toka ile hayvanın opere edilen ayak bileği plantar fleksiyonda tesbit edildi. Metal profilin her iki ucuna yerleştirilen rulmanlarla, profilin, yukarı aşağı rahatça hareket edebilmesi sağlandı. Elektrikli motorun çalıştırılması ile dişli çarkın dairesel hareketi sırasında metal kola bağlı metal profilin yukarı aşağı ve düz hareketi ile tavşanın opere edilen dizine 40 derece fleksiyondan 110 derece fleksiyona gelecek şekilde dakikada 70 derecelik fleksiyon genişliği veren pasif hareketi sağlandı. (Resim 1,2,3)

### **CERRAHİ TEKNİK :**

Tavşanlar operasyondan 8 saat önce başlanarak aç bırakıldı, ancak su içmelerine izin verildi. Genel anestezi; Ketamine, 40 mg/kg (Ketalar; Pakedo, 50 mg/ml) + Xylazine, 5 mg/kg (Rompun; Haven-Lockhart, 23.2 mg/ml) aynı enjektöre çekilerek, tavşanın gluteal kas kitlesi içerisine verilerek sağlandı. Aseptik koşullarda cerrahi hazırlık yapıldı. Tavşanların sol arka ekstremiteleri cildi, uyluktan ayakbileğine kadar traşlandı. Daha sonra bölge Betadine<sup>®</sup> (povidone-iodine) solusyonu ile boyandı. Steril örtülerle örtüldü. Tavşanlar, uygulanan cerrahi işlem ve ameliyat sonrası tedavi protokolüne göre 3 gruba ayrıldı.





Resim1: Devamlı Pasif Hareket Düzenegi



Resim 2: Devamlı Pasif Hareketin Başlangıcında Dizin Fleksiyonu



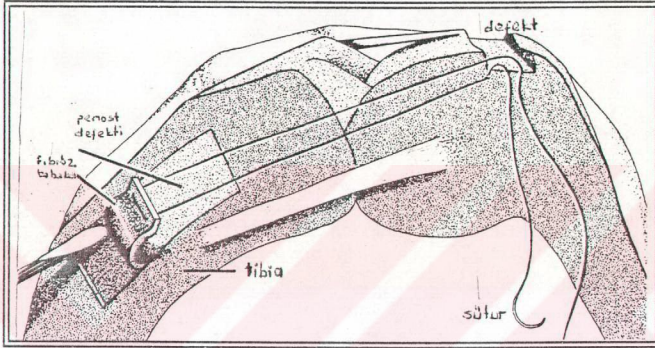
Resim 3: Devamlı Pasif Hareketin Sonunda Dizin Fleksiyonu

**1. Grup (AAH+PH):** Anesteziyi ve uygun olarak hazırlanmayı takiben, 3 basamakda tamamlanan cerrahi işlem uygulandı. 1. basamakta, tavşanın sol diz ekleminde 7 cm. lik medial parapatellar insizyonla cilt, ciltaltı geçildi. Eklem kapsülü açıldı. Patella laterale disloke edildi. Diz eklemi açığa çıkarıldı. Medial ve lateral kolleteral ligament, menisküs ve cruciate ligamentler korundu. Eklem, femoral kondiller ve patellar oluğun eklem kırıkdağının yeterli görünümünü sağlamak için tamamen flekse edildi. İnce cızıl ile femur distal ucunda, patellar oluk hizasında, bir kondilden başlayıp diğerine uzanan, patellar oluğun tüm genişliğini içine alan, yaklaşık 2 mm genişlik ve 3 mm derinliğinde kanayan subkondral kemiğe kadar uzanan full-thickness transvers bir defekt oluşturuldu.

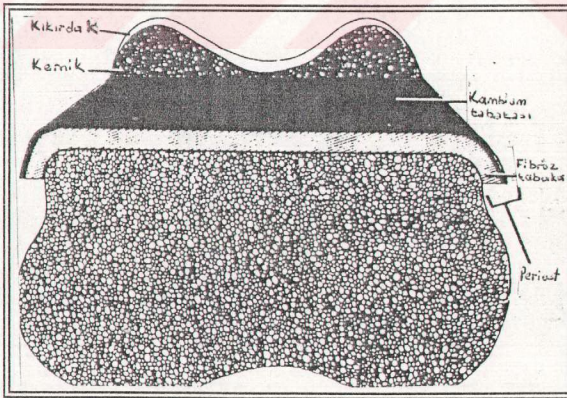
2. basamakta, insizyonun distal ucunda, proksimal tibia üzerinde anteromedialde periost açığa çıkarıldı. Periost üzerinde bistüri ile 10 x 30 mm. boyutlarında dikdörtgen şeklinde insizyon yapıldı. Periostal greft, greftin derin veya kambium tabakasını hasarlamamaya özen gösterilerek keskin disseksiyonla tibiadan kaldırıldı. (periost kaldırıldığında kontrakte olması nedeniyle defektin boyutundan daha geniş bir greft alındı)

3. basamakta tibiadan alınan bu serbest periost grefti, greftin derin veya kambium tabakası eklem yüzüne bakacak şekilde ters çevirilerek ve greftteki katlantılar fındık tamponla düzeltilerek, greftin medial ve lateral uçları femur distal ucunda açılan defektin her iki ucundan sinovyal membrana 1 er adet 5-0 Dexon suture ile tutturuldu. Eklem hareket ettirilerek greftin

stabilitesi kontrol edildi. Eklem Rifocin™ li serum fizyolojik ile iyice yıkandı. Eklem içi . hematom, rezidüel kemik ve kıkırdak debrisden temizlendi. Eklem kapsülü 4-0 vicryl ile kapatıldı. Patella redukte edildi. Diz hareketleri kontrol edildi. Cilt altı 4-0 vicryl ile ve cilt 4-0 prolen suture ile kapatıldı. İnsizyon sahası tekrar Betadine™ (povidone-iodine) ile temizlenerek steril spanç ile kapatıldı. (Şekil 2 ve 3, Resim 4 ve 5)



Şekil 2: Cerrahi Tekniğin Yandan Şematik Görünümü

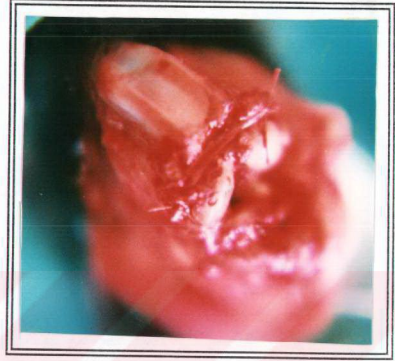


Şekil 3: Defekt sahasındaki Periostal Greftin Transvers Kesiti





Resim 4: Tibiadan Periost Greftinin Alındığı ve Distal Femurda Defektin Oluştugu Yer

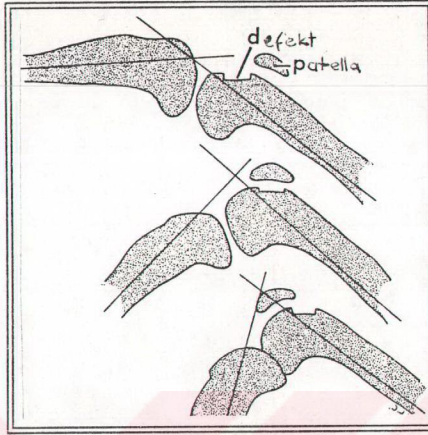


Resim 5: Distal Femurdaki Defekte Periost Greftinin Yerleştirilmesi

Bu gruptaki 10 tavşan ameliyat sonrası, hemen kafeslerine alındı. 1.gün kafes içerisinde tutulmalarını takiben DPH düzeneğine yerleştirildiler ve opere edilen dize 21 gün, 4 saat süre ile 40 derece fleksiyondan 110 derece fleksiyona gelecek şekilde dakikada 70 derecelik fleksiyon genişliği sağlayan pasif hareket uygulandı.(Şekil 4) Pasif hareket yaptırılmadığı zamanlarda bu gruptaki tavşanlar kafes içerisinde aktif hareket yapacak şekilde serbest bırakıldı.

**2. Grup (DAH):** Bu gruptaki 10 tavşana 1. grup tavşanlar için uygulanan aynı cerrahi işlem tekrarlandı. Sadece ameliyat sonrası protokol farklı idi. Bu gruptaki tavşanlar, 21. günde ötenazi uygulanıncaya kadar, cerrahiden hemen sonra serbest kafes aktivitesine (Devamlı Aktif Hareket) bırakıldı.

**3. Grup (KONTROL):** Bu gruptaki 10 tavşana 1. grup tavşanlar için yapılan cerrahi işlemin sadece 1. basamağı uygulandı. Tavşanların femur distal uçlarında sadece kırıkarak defekti oluşturuldu, defekt içerisine periostal greft konulmadı. Defektin oluşturulmasını takiben yara aynı şekilde kapatıldı. Tavşanlar hemen kafese alındı ve kafes içerisinde 3 hafta için aktif harekete bırakıldı.



Şekil 4: 40-110 Derece Fleksiyonda Defekt- Eklem İlişkisi

Ameliyattan sonra hiç bir tavşanın dizi immobilize edilmedi. Elastik bandaj uygulanmadı. Tavşanların hiçbirinde anestezi ile ilgili sorun olmadı. Tavşanlar anestezi sırasında ve anesteziden sonra tamamen uyanıncaya kadar hipotermiden korundu. Cerrahiden hemen önce başlanan infeksiyon için profilaksi, 75 mg/kg Cefradur (Sefril, 500 mg. Squibb) in intramuskuler paravertebral adale kitlesine yapılması ile sağlandı. Profilaksi, ameliyattan sonra 24 saat süre ile Cefradur'un üç doz tekrarlanması ile tamamlandı. Ameliyattan sonraki erken dönemde analjezi için bir veya iki kez Meperidine (Dolantin, 100 mg. Hoechst), 2-10 mg/kg intramuskuler olarak verildi. Tüm tavşanlar, zemin boyutları 90x90 cm. ve yüksekliği 80 cm. olan geniş bir kafes içerisinde tutuldular. (pasif hareket yaptırılan I. grup tavşanlar, günde 4 saat uygulanan pasif hareketin tamamlanmasından sonra aktif hareket yapmaları için kafese alındılar)

Her 3 gruptaki tavşanların hepsine, 3. haftanın sonunda (21. günde) Pentothal sodium (Sodium Thiopentone BP. 1 gr. Abbott )100 mg/kg/vücut ağırlığı kulak marginal veninden hızlı intravenöz verilerek ötenazi uygulandı.

#### HİSTOLOJİK İNCELEME:

Çalışmanın tamamlanmasından ve ötenazi uygulanmasından sonra tüm tavşanların sol arka ekstremiteleri kalçadan dezartikule edildi. Daha sonra orjinal insizyon yerinden geçilerek

diz eklemleri açığa çıkarıldı. Diseke edilen dizlerin fotoğraflarının alınması ve gros muayenesini takiben her bir hayvanın femur distal ucu yumuşak dokulardan serbestleştirildi. Femur distali suprakondiler bölgeden testere ile osteotomize edilerek alındı. %10 nötral tampone formalin içerisinde bir hafta tespit edildikten sonra Formik asid-Sodyum sitrat metodu ile %45 formik asid ve %20 sodyum sitrat in eşit miktarları kullanılarak üç gün dekalsifiye edildi. <sup>(88,89)</sup> Dekalsifikasyonu takiben defekt yerinde subkondral kemik ve kırıkdağı içeren dokudan rotasyonel mikrotom ile 5 mikrometrelik kesitler halinde blok kesitler alındı. Doku blokları paraffine daldırıldı. Defektin merkezinden alınan kesitler, Hematoxylin-Eosin (H-E) ile hücresel yapının detayları için ve kırıkdağ matrixin glukozaminoglikanlarının değerlendirilmesi için toluidine mavisi (mukopolisakaridler için metakromatik boya) kullanarak histolojik muayene için hazırlandılar.<sup>(11)</sup>

Tavşanların diz eklemleri ve defekt oluşturulan bölgeleri O'Driscoll ve ark. nın tanımladığı şekilde makroskopik ve histolojik olarak incelendi.<sup>(19,23,26)</sup> Opere edilen diz eklemleri; kontraktür, hareket genişliği, yapışıklık, erozyon, defektin onarım durumu ve defektlerde yeni oluşan onarım dokusunun rengi, bütünlüğü, düzgünlüğü ve bitişik kırıkdağa göre seviyesi için makroskopik olarak ve greftlenen sahadan alınan histolojik kesitler, periosttaki neokondrojenezisi gösteren, oluşan predominant dokunun yapısı ve matrixin boyanması için ve yeni oluşan dokunun yüzey düzgünlüğü, yapısal bütünlüğü ve bitişik kırıkdağa bağlanması için muayene edildi.

**1- Predominant dokunun yapısı:** Histolojik olarak, defekt içerisinde, tidemark ve eklem yüzeyi arasında total dokunun %50 sinden daha fazlasını kapsıyan doku, predominant doku olarak kabul edildi. Predominant doku; 1- Lakunalar içerisinde kondrositleri içeren hiyalen benzeri kırıkdağ, 2- Kondrositlere doğru farklılaşmaya başlayan hücrelerden oluşan az diferansiye mezenşimal doku, 3- İğ şeklinde fibroblastları içeren fibroz doku olarak olarak sınıflandırıldı. Toluidine mavisi ile dokunun matrixi, normal veya normale yakın boyanma ve mikroskopide yüksek büyütmede, hücreler kondrositlerin morfolojik özelliklerini gösterdiğinde bu doku, hiyalen benzeri kırıkdağ olarak adlandırıldı. Bu dokunun elektron mikroskopisi ile ultrastrüktürü değerlendirilmediğinden hiyalen kırıkdağ tanımı kullanılmadı.

**2- Yüzey düzgünlüğü:** Yüzey düzgünlüğü; 1- Ciddi fibrillasyon ve fissürleşme ile tamamen bozulmuş olarak, 2- Hafif fibrillasyon veya hafif fissürleşme ile kısmen bozulmuş olarak, 3- Fissür ve fibrillasyonun olmayışı ile düz ve intakt olarak sınıflandırıldı.



**3- Yapısal bütünlük:** Yeni oluşan dokunun yapısal bütünlüğü, yüzey düzgünlüğünden ayrı olarak değerlendirildi. Buna göre yeni oluşan dokunun yapısal bütünlüğü; 1- Yeni oluşan doku içerisinde veya bu doku ile alttaki subkondral kemik arasında geniş, horizontal yarıklanmalar varsa tamamen bozulmuş olarak, 2- Yüzeyden subkondral kemiğe uzanan uzanan fissürler veya yarılmalar varsa kısmen bozulmuş olarak, 3- İntakt olarak sınıflandırıldı.

**4- Bitişik kırıkdağa bağlanma:** Yeni oluşan dokunun bitişik eklem kırıkdağına bağlanıp bağlanmayışını belirlemek için mikroskopi de yüksek büyütme altında yeni oluşan doku; 1- Ne dokuda ne de defektin ucundan bitişik kırıkdağa bağlanmıyorsa, bağlanma yok, 2- Dokunun bir kısmı veya defektin bir ucundan bitişik kırıkdağa bağlanma varsa kısmi bağlanma, 3- Defektin her iki ucunda bitişik kırıkdağa tamamen bağlanma varsa, tam bağlanma olarak sınıflandırıldı.

**Yeni oluşan dokunun seviyesi:** Yeni oluşan dokunun yüzey seviyesi bitişik kırıkdağındaki ile karşılaştırıldı. Yeni oluşan doku bitişik kırıkdağa göre; 1- eleve (bitişik kırıkdağ seviyesinden yüksek), 2- aynı seviyede, 3- deprese olarak gruplandırıldı.

Histolojik bulgular, O'Driscoll ve arkadaşlarının kullandığı <sup>(19,23,26)</sup> histolojik skorlama sistemine göre puanlandırılarak maksimum 20 puan üzerinden değerlendirildi. (Tablo I)

#### **İstatistiksel Yöntem :**

Farklı tedavi grupları için histolojik sonuçların istatistiki analizi, Kruskal-Wallis ve Ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Grup sayısının ikiden fazla ve verilerin sürekli değişken olduğu durumlarda varyans analizi testi uygulanmaktadır. Ancak varyans analizi için her gruptaki denek sayısının 30 dan fazla olması gerekmektedir. Bu çalışmamızda her gruptaki denek sayısı 30 un altında olduğu için varyans analizi yerine Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Araştırmamızda üç grup olduğundan bu üç grup arasındaki niteliksel verileri karşılaştırmak için de ki-kare testi uygulandı. Makroskopik ve histolojik sonuçlar için farklılıklar,  $p < 0.05$  olasılık seviyesinde olduğunda anlamlı olarak kabul edildi. Histolojik bulgular, O'Driscoll ve arkadaşlarının kullandığı <sup>(19,23,26)</sup> histolojik skorlama sistemine göre puanlandırılarak maksimum 20 puan üzerinden değerlendirildi. Her gruptaki puanlar toplam puana göre yüzde ile hesaplanarak iyileşmenin total indexi bulundu. İyileşmenin total indexine göre histolojik başarı durumu belirlendi.

Tablo I:	Histolojik Skoring	Puan
<b>A- Predominant dokunun yapısı</b>		
<b>1- Hücresel Morfoloji</b>		
Hyalen benzeri kırıkta		4
Az differensiyel mezenşimal doku		2
Fibroz doku		0
<b>2- Matrixin boyanması</b>		
Normal veya normale yakın		3
Orta derecede		2
Hafif		1
Yok		0
<b>B- Yapısal özellikler</b>		
<b>1- Yüzeysel Düzgünlüğü</b>		
Düz ve intakt		3
Hafif fissürleşme		2
Orta derecede fissürleşme		1
Tam bozulma		0
<b>2- Yapısal bütünlük</b>		
Normal		2
Kistleri içeren hafif bozulma		1
Ciddi bozulma		0
<b>3- Bitişik kırıkta bağlanma</b>		
Graftın her iki ucundan bağlanma		2
Bir ucundan bağlanma veya her iki ucundan kısmen bağlanma		1
Bağlanma yok		0
<b>C- Onarım dokusunun hücresel özelliği</b>		
<b>- Hiposellularite</b>		
Normal sellularite		3
Hafif hiposellularite		2
Orta derecede hiposellularite		1
Ciddi hiposellularite		0
<b>D- Bitişik kırıkta hücresel özelliği</b>		
Normal sellularite, kümeleşme yok, normal boyanma		3
Normal sellularite, hafif kümeleşme, orta derecede boyanma		2
Hafif veya orta derecede hiposellularite, hafif boyanma		1
Ciddi hiposellularite, boyanma yok veya düşük		0



## 4. BULGULAR

Tüm tavşanlar 3 haftalık çalışma süresini tamamladılar. Pasif hareket yaptırılan 1. gruptaki tavşanların pasif harekete başlanılan 2. günden itibaren ve diğer tavşanların ise 2. haftanın başından itibaren opere edilen dizlerini aktif olarak kullandıkları gözlemlendi. Pasif hareket yaptırılan gruptaki bir tavşanın dizinde çalışmanın hemen başında şişlik oluştu. Bu şişlik ponksiyonla boşaltıldıktan sonra normal protokole devam edildi. Bu gruptaki tavşanlar, düzeneğe alındıkları özellikle ilk bir kaç gün hafif ajitasyonlar göstermekle beraber (bu sürede tavşanlar, 20 mg. Ketamine, intramuskuler yapıldıktan sonra pasif hareket düzeneğine yerleştirildiler) DPH düzeneği içerisinde 3 haftalık çalışma süresi boyunca oldukça rahat göründüler. Pasif hareket tamamlanıp kafeslerine alındıklarında beslenme alışkanlıklarının bozulmadığı ve uyku düzenlerinin değişmediği gözlemlendi. Kafes içerisinde aktif hareketlerine izin verilen 2. ve 3. gruptaki tavşanların ise ilk hafta için dizlerini korudukları ve fazla hareket etmedikleri görülmekle beraber bu son iki gruptaki tavşanlarında, beslenme alışkanlıklarında ve uyku düzenlerinde bir değişiklik olmadığı gözlemlendi. Bu tavşanların 2. haftanın başından itibaren opere edilen dizlerini çalışmanın sonlandırıldığı 21. güne kadar aktif olarak kullandıkları gözlemlendi. Her üç gruptaki tavşanların artrotomi yaraları sorunsuz iyileşti. Cilt dikişleri 10. günde alındığında insizyon yeri kapanmıştı. Tavşanların hiç birinde enfeksiyon gelişmedi.

### HİSTOLOJİK BULGULAR :

#### 1- Makroskopik Bulgular:

Aralıklı aktif ve pasif hareket yaptırılan 1. gruptaki on tavşanın sekizinde, diz eklem hareket genişliği 21. günde ötenazi uygulanıncaya kadar kadar tam idi. Bu tavşanlar, normal kafes içerisindeki aktiviteleri sırasında her iki ekstremitelerini kullandılar. Bu gruptaki tavşanlardan birinde çalışmanın hemen başında opere edilen dizde şişlik gelişti. Bu dize yapılan ponksiyonla hematoma boşaltıldı. Bu tavşan da üç haftalık çalışma süresini tamamladı. Ancak çalışmanın sonunda bu tavşanda yaklaşık 20 derecelik bir fleksiyon kontraktürü mevcuttu. Diğer bir tavşanda ise çalışma tamamlandığında yaklaşık 10 derece fleksiyon kontraktürü vardı. 2. ve 3. grupta ise, ameliyat sonrası ilk hafta için tavşanların hepsinde opere edilen dizde ağırlı hareket kısıtlılığı mevcuttu. Ancak, 2. haftadan itibaren çalışma süresince eklem hareketi normale yakın sınırlarda devam etti. Bu son iki gruptaki

tavşanların hiçbirinde kontraktür gelişmedi.

1. ve 2. gruptaki tavşanlarda opere edilen diz eklemlerinde yapışıklık görülmezken. 3. gruptaki tavşanların ikisinde eklem içinde yapışıklık vardı. 1. gruptaki tavşanların hiçbirinde defekt yerinde erozyon görülmedi. 2. grupta iki ve 3. grupta altı tavşanda defekt yerinde erozyon mevcuttu.

1. gruptaki tavşanlarda makroskopik olarak defektlerin altısının parlak beyaz, sedefimsi görünümde hiyalen kıkırdak benzeri bir doku ile onarıldığı görüldü. Kalan dört tavşanda ise onarım dokusu eklem kıkırdağından daha açık renkte idi. Bu gruptaki tavşanların sekizinde onarım dokusunun bitişik kıkırdağa göre düzgün ve tam onarıma gösterdiği ikisinde ise onarım dokusunun bitişik kıkırdağa göre kısmen onarıldığı görüldü. Greftin bitişik kıkırdağa göre seviyesi, sekiz tavşanda yüksek ve normalden büyük, ikisinde bitişik kıkırdak ile aynı seviyede idi.

2. gruptaki iki tavşanda onarım dokusu, beyaz ve hiyalen benzeri kıkırdak doku ile onarıldığı görüldü. Defektlerin dördü yumuşak, eklem kıkırdağından daha açık renkte bir doku görünümünde idi. Kalan dört tavşanda defektli saha gri-fibröz benzeri görünümünde bir doku ile onarılmıştı. Bu grupta defektlerin altısında düzgün ve tam bir onarım dokusu görüldü. Dört defektde defektli saha kısmen onarılmıştı. Defektlerin dördünde greftin küçüldüğü, altısında ise greftin normal büyüklükte olduğu görüldü. Altı tavşanda greftin bitişik kıkırdak ile aynı seviyede ve dördünde greftin bitişik kıkırdağa göre deprese olduğu görüldü.

3. grup olan, greftlenmeyen kontrol grubundaki tavşanlarda ise, defektlerin sekizinin bitişik kıkırdaktan belirgin olarak ayırdedilen, defektin büyük oranda görülebildiği, gri-fibröz benzeri bir doku ile yetersiz onarıldığı görüldü. Bu gruptaki defektlerin sekizinde onarım dokusunun bitişik kıkırdağa göre deprese olduğu görülürken iki tavşanda onarım dokusu bitişik kıkırdak ile aynı seviyede idi. (Resim 6,7,8)

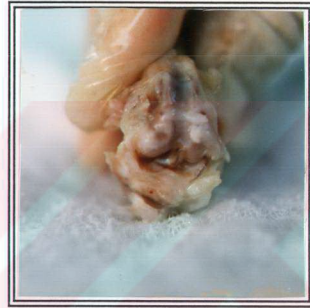
### **Makroskopik Bulguların İstatistiksel Değerlendirmesi:**

Diz eklemindeki fleksiyon kontraktürü ve yapışıklıların değerlendirilmesinde aralıklı aktif ve pasif hareket yaptırılan grupta iki dizde kontraktür ve sadece defekt oluşturulan kontrol grubundaki iki dizde yapışıklık görülmesine rağmen gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmadı. ( $\chi^2=4.32$ ,  $p>0.05$ ) Defekt civarında erozyon kontrol grubundaki altı dizde görüldü. Bu bulgu gruplar arasında kontrol grubu aleyhine anlamlı idi. ( $\chi^2=9.55$ ,

$p<0.01$ ) Defekli sahanın onarımı bakımından 1. ve 2. grup arasında farklılık yoktu. Kontrol grubundaki sekiz dizde defekli sahanın onarımının yetersiz olması ile bu gruptaki onarım, diğeri iki gruptan daha kötü olması ile belirgin olarak farklı idi. ( $\chi^2= 24.47, p<0.001$ ) Onarım dokusunun düzgün veya pürüklü olması gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. ( $\chi^2= 3.32, p>0.05$ ) 1.grupta sekiz defekte onarım dokusu bitişik kıkırdağa göre eleve idi. 1. grupta onarım dokusunun kalitesinin diğeri gruplara göre belirgin olarak üstün olduğunu göstermekteydi. ( $\chi^2= 27.24, p<0.001$ ) (Makroskopik Bulgular Tablo II de özetlendi)



**Resim 6: Aralıklı Aktif ve Pasif Hareket Yaptırılan Grupta Defektin Makroskopik Görünümü**



**Resim 7: Devamlı Aktif Hareket Yaptırılan Grupta Defektin Makroskopik Görünümü**



**Resim 8 : Kontrol Grubunda Defektin Makroskopik Görünümü**

TabloII: Onarım Dokusundaki Makroskopik Bulguların Karşılaştırılması

	AAH+PH (n=10)		DAH (n=10)		Kontrol (n=10)		X <sup>2</sup>	P
	var	yok	var	yok	var	yok		
Kontraktürler	2(%20)	8(%80)	0(%0)	10(%100)	0(%0)	10(%100)	4.32	>0.05
Yapışıklıklar	0(%0)	10(%100)	0(%0)	10(%100)	2(%20)	8(%80)	4.32	>0.05
Erozyon	0(%0)	10(%100)	2(%20)	8(%80)	6(%60)	4(%40)	9.55	<0.01
Defektli sahanın onarım durumu							24.4	<0.001
Tam	8(%80)		6(%60)		0(%0)			
Kısmi	2(%20)		4(%40)		2(%20)			
Yetersiz	0(%0)		0(%0)		8(%80)			
Rejenerer doku							3.32	>0.05
Düz	8(%80)		6(%60)		4(%40)			
Pürtüklü	2(%20)		4(%40)		6(%60)			
Bitişik kıkırdaga göre seviyesi							27.2	<0.001
Normal	2(%20)		6(%60)		2(%20)			
Deprese	0(%0)		4(%40)		8(%80)			
Eleve	8(%80)		0(%0)		0(%0)			

AAH + PH = Aralıklı Aktif ve Pasif Hareket, DAH = Devamlı Aktif Hareket, Kontrol = Greftlenmeyen Grup

## 2- Mikroskopik Bulgular:

Histolojik incelemede; hücrel morfoloji yönünden, onarım dokusunda predominant doku olarak, 1. gruptaki defektlerin altında hiyalen benzeri kıkırdak, dördünde inkomplet differansiye kıkırdak doku mevcuttu. 2.grupta defektlerin ikisi hiyalen benzeri kıkırdak ile iyileşirken dört defektde az differansiye mezenşimal doku ve dört defektde fibröz doku hakim idi. 3. grupta ise predominant doku olarak, defektlerin ikisinde az differansiye mezenşimal doku ve sekizinde fibröz doku ile iyileşme mevcuttu. Matrix, toluidine mavisi ile 1. grupta, defektlerin sekizinde normal veya normale yakın boyanma gösterirken, iki defektde orta derecede boyanma görüldü. 2. grupta iki defektde tam, altı defekt orta derecede boyanma iki defekt de hafif boyanma görüldü. 3. grupta ise sekiz defekt de matrix te boyanmanın olmadığı, iki defekt de ise hafif boyanmanın olduğu görüldü.

Yeni oluşan dokunun yapısal özelliği bakımından 1. grupta yüzey düzgünlüğü ve yapısal bütünlüğün defektlerin sekizinde hafif bozulma gösterdiği, ikisinde ise yüzey düzgünlüğün ve yapısal bütünlüğün tam olduğu görüldü. Bu grupta defektlerin sekizinin bitişik normal kıkırdaga ya bir ucundan tam veya her iki ucundan kısmen bağlandığı ve ikisinin her iki ucundan tam bağlandığı görüldü. 2. grupta dört defektin yüzey düzgünlüğünün tam olduğu, dört defektde hafif bozulma ve iki defektde ciddi bozulma olduğu görüldü. Bu grupta onarım dokusunun yapısal bütünlüğü iki tavşanda tam iken, altı tavşanda defektlerin yapısal



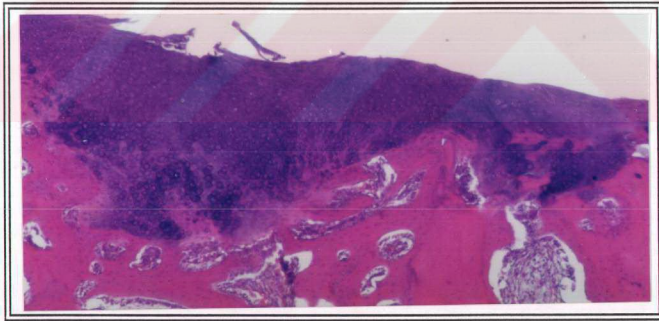
bütünlüğünde hafif bozulmaların ve iki tavşanda ise yapısal bütünlükte ciddi bozulmaların olduğu görüldü. 2. grupta sekiz defektin bitişik kırıkdağa her iki ucundan kısmen veya bir ucundan tam bağlandığı, iki defektte hiç bağlanmanın olmadığı görüldü. 3. grupta sekiz defektde yüzey düzgünlüğün hafif veya orta derecede ve iki defektte tam bozulmuş olduğu görüldü. Altı defektin yapısal bütünlüğünde orta, dördünde ciddi derecede bozulma mevcuttu.

Onarım dokusunun bitişik kırıkdağa bağlanması sekiz tavşanda görülmezken, iki tavşanda her iki uçtan da bitişik kırıkdağa kısmen bağlandığı görüldü.

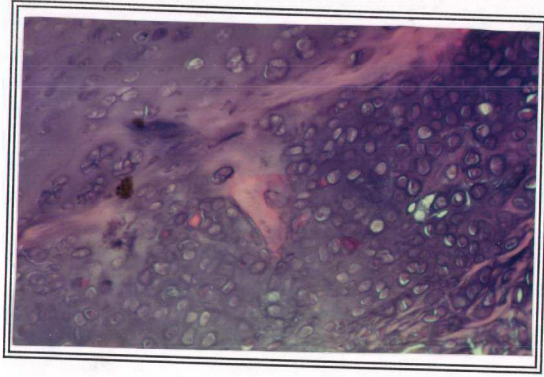
1. ve 2. grupta onarım dokusu altı defektde normal hiposellülarite yanıtı verirken dört defektde bu yanıtın hafif veya orta derecede azaldığı görüldü. 3. grupta defektlerin hepsinde gelişen onarım dokusunda hafif veya orta derecede azalmış hiposellülarite mevcuttu.

1. grupta bitişik kırıkdağın hücresel özelliği, sekiz tavşanda normal idi. Diğer iki tavşanda hafif veya orta derecede hiposellülarite görüldü. 2. grupta defekte bitişik kırıkdağın altı tavşanda normal özelliğini korurken iki tavşanda normal sellülariteye rağmen kondrositlerde hafif kümeleşmeler görüldü. Diğer iki tavşanda ise hafif veya orta derecede hiposellülarite mevcuttu.

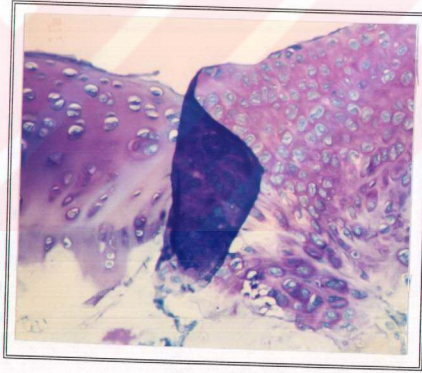
3. grupta bitişik kırıkdağın sekizinde hafif veya orta derecede hiposellülarite ile bozulmuş olarak ve ikisinde ciddi hiposellülarite görüldü. (Resim 9,10,11,12,13,14)



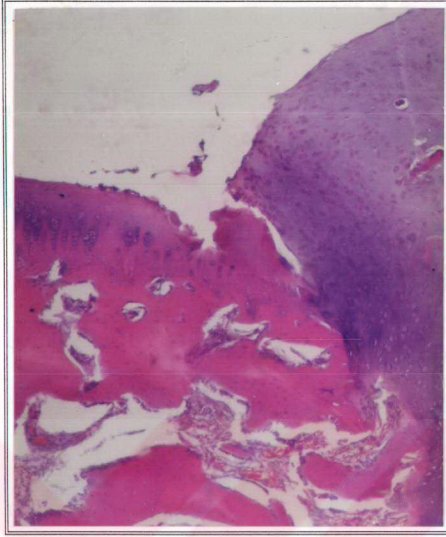
Resim 9: Aralıklı Aktif ve Pasif Hareket Yaptırılan Tavşanda Üçüncü Haftanın Sonunda Defektin Histolojik Görünümü (Hyalen Kırıkdağ Benzeri Doku ile İyileşme) Sağda Normal Eklem Kırıkdağı, Solda Onarım Dokusu, Alta Subkondral Keniksel Plak (H-E X 40)



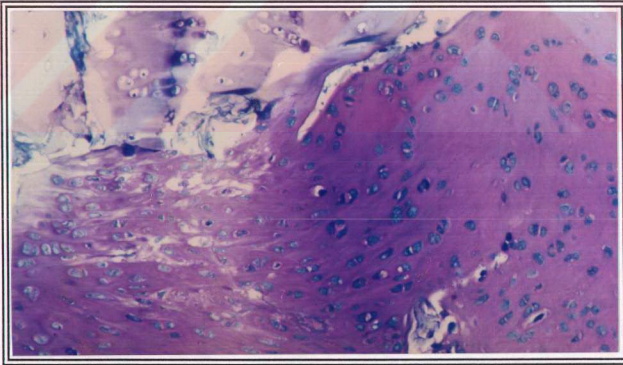
Resim 10 : Aralıklı Aktif ve Pasif Hareket Grubunda Büyük Büyütmede  
Normal Eklem Kıkırdağı ve Onarım Dokusu (H-E X 400)



Resim 11 : Aralıklı Aktif ve Pasif Hareket Grubunda Büyük Büyütmede  
Normal Eklem Kıkırdağı ve Onarım Dokusu (H-E X 400)

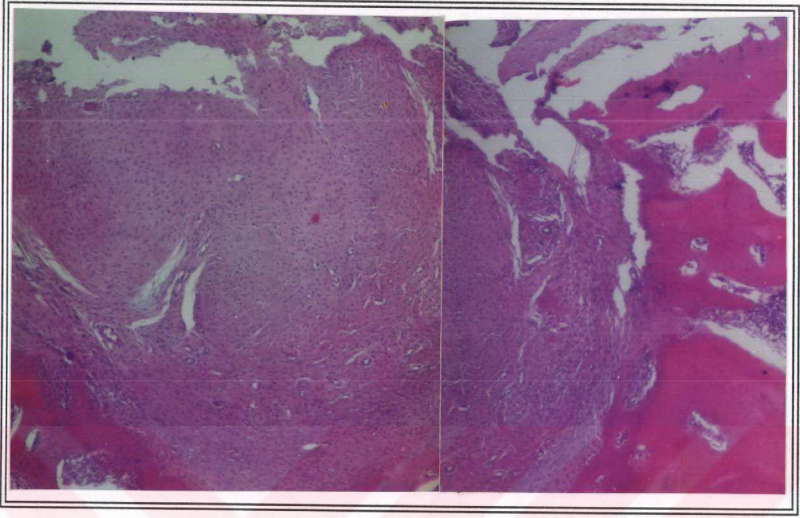


Resim 12: Devamlı Aktif Hareket Yaptırılan Tavşanlarda İndiferansiyel Mezenşimal Doku ile İyileşme (H-E X 40)



Resim 13: Devamlı Aktif Hareket Yaptırılan Tavşanlarda Büyük Büyütmelerde İndiferansiyel Mezenşimal Doku ile İyileşme (H-E X 400)





Resim 14: Kontrol Grubunda Defektin Fibroz Doku ile İyileşmesi (H-E X 40)

#### Mikroskopik Bulguların İstatistiksel Değerlendirmesi:

Onarım dokusunun hücresel morfolojisi yönünden aralıklı aktif ve pasif hareket yaptırılan tavşanlarda üç haftada defektlerin %60'ının hiyalen benzeri kıkırdak ile onarılması ile gruplar arasında farklılık vardı. ( $\chi^2= 16.21$ ,  $KW=13.24$ ,  $p<0.01$ )

Matrixin boyanması bakımından predominant dokunun özelliğinden dolayı her üç grup arasında farklılık vardı. 1. gruptaki defektlerin %80'inin metakromatik boyanma göstermesi ile onarımın hiyalen kıkırdak benzeri bir doku ile olduğunu göstermesi bakımından bu farklılık anlamlıydı. ( $\chi^2=40.61$ ,  $KW=21.39$ ,  $p<0.001$ )

Onarım dokusunun yüzey düzgünlüğü ve yapısal bütünlüğü bakımından 1. ve 2. grup arasında farklılık yoktu. Kontrol grubundaki bulgular diğer iki gruba göre daha kötü idi. ( $\chi^2=6.44$ ,  $p<0.05$  ve  $\chi^2=6.39$ ,  $p<0.05$ )

Onarım dokusunun bitişik kıkırdağa bağlanması 1. ve 2. grup arasında farklı değildi. Ancak kontrol grubunda defektlerin bitişik kıkırdağa bağlanması diğer iki gruba göre daha kötü idi. ( $\chi^2=18.44$ ,  $p<0.001$  ve  $KW=11.52$ ,  $p<0.01$ )

Onarım dokusunun hücresel özelliği bakımından 1. ve 2. grup arasında fark yoktu. Kontrol grubundaki defektlerin tümünün hafif veya orta derecede hiposellülarite gösteren bir doku ile iyileşmesi ile bu gruptaki sonuçlar kontrol grubu aleyhine diğer iki gruptan farklı idi.



( $\chi^2=9.98$ ,  $p<0.01$ ) Bitişik kırıkdağın hücresele özelliği yönünden gruplar arasındaki farklılık kontrol grubunda belirgin idi. ( $\chi^2=21.51$ ,  $KW=13.82$ ,  $p<0.001$ )

Histolojik bulgular ve bulguların istatistiki analizi Tablo IIIve IV de özetlendi

Tablo III: Histolojik Değerlendirme	AAH+PH	DAH	Kontrol	$\chi^2$	P
<b>A- Predominant dokuman yapısı</b>					
1- Hücresele Morfoloji				16.21	<0.01
Hyalen eklem kırıkdağı	6(%60)	2(%20)	0(%0)		
İnkomples differensiyeye kırıkdağ	4(%40)	4(%40)	2(%20)		
Fibroz doku veya kemik	0(%0)	4(%40)	8(%80)		
2- Matrisin boyanması				40.61	<0.001
Normal veya normale yakın	8(%80)	2(%60)	0(%0)		
Orta derecede	2(%20)	6(%20)	0(%0)		
Hafif	0(%0)	2(%20)	2(%20)		
Yok	0(%0)	0(%0)	8(%80)		
<b>B- Yapısal özellikler</b>					
1- Yüzele Düzgünlüğü				6.44	<0.05
Düz ve intakt	2(%20)	4(%40)	0(%0)		
Hafif fissürleşme	8(%80)	4(%40)	8(%80)		
Tam bozulma	0(%0)	2(%20)	2(%20)		
2- Yapısal bütünlük				6.39	<0.05
Normal	2(%20)	2(%20)	0(%0)		
Kısıtleri içeren hafif bozulma	8(%80)	6(%60)	6(%60)		
Ciddi bozulma	0(%0)	2(%20)	4(%40)		
3- Bitişik kırıkdağa bağlanma				18.44	<0.001
Greflin her iki ucundan tam	2(%20)	0(%0)	0(%0)		
Bir ucundan bağlanma veya her					
İki ucundan kısmen	8(%80)	8(%80)	2(%20)		
Bağlanma yok	0(%0)	2(%20)	8(%80)		
<b>C- Onarım dokusunun hücresele özellikleri</b>					
- Hiposellularite				9.98	<0.01
Normal sellularite .	6(%60)	6(%60)	0(%0)		
Hafif veya orta derecede hiposellularite	4(%40)	4(%40)	10(%100)		
Ciddi hiposellularite	0(%0)	0(%0)	0(%0)		
<b>D- Bitişik kırıkdağın hücresele özelliği</b>				21.51	<0.001
Normal sellularite ve boyanma, kümeleşme yok,	8(%80)	6(%60)	0(%0)		
Normal sellularite, hafif kümeleşme, boyanma az	0(%0)	2(%20)	0(%0)		
Hafif veya orta derecede hiposellularite ve boyanma	2(%20)	2(%20)	8(%80)		
Ciddi hiposellularite, boyanma yok veya düşük	0(%0)	0(%0)	2(%20)		

AAH+PH= Aralıklı Aktif ve Pasif Hareket, DAH= Devamlı Aktif Hareket, Kontrol grubu= Perioest Uygulanmayan Grup

Tablo IV: Histolojik Değerlendirme	AAH-PH (n=10)	DAH (n=10)	Kontrol (n=10)	KW	P
A- Predominant dokunun yapısı					
1- Hücresel Morfoloji	3.2±1.03	1.6±1.57	0.4±0.84	13.24	<0.01
2- Matrisin boyanması	2.8±0.42	2.0±0.66	0.2±0.42	21.39	<0.001
B- Yapısal özellikler					
1- Yüzeysel Düzgünlüğü	2.2±0.42	1.8±1.03	1.6±0.84	2.23	>0.05
2- Yapısal bütünlük	1.2±0.42	1.0±0.66	0.6±0.51	3.89	>0.05
3- Bitişik kıvrıma bağlanma	1.2±0.42	0.8±0.42	0.2±0.42	11.52	<0.01
C- Onarım dokusunun hücresel özellikleri					
H iposellülarite	2.0±1.33	2.0±1.33	1.6±0.51	1.51	>0.05
D- Bitişik kıvrımda hücresel özelliği	2.6±0.84	2.4±0.84	0.8±0.42	13.82	<0.001

AAH+PH= Aralıklı Aktif ve Pasif Hareket. DAH= Devamlı aktif hareket, Kontrol= periost uygulanmayan grup

KW= Kruskal-Wallis varyans analizi

**İyileşmenin Total İndeksi:** Her grup için maksimum 20 puan üzerinden değerlendirilen histolojik puanların toplamı iyileşmenin total göstergesi olarak hesaplandı. Buna göre 1. grupta total index,  $15.2 \pm 0.66$  iken, 2. grupta  $11.8 \pm 6.16$  ve 3. grupta  $5.4 \pm 2.58$  idi. Bu sonuçlar 1. gruptaki iyileşmenin diğer gruplara göre daha iyi olduğunu göstermektedir.

## 5. TARTIŞMA

Bu araştırma, sinovyal bir eklemdeki geniş, full-thickness defektin tabanı üzerine serbest otojen periost grefti yerleştirildiğinde ve bu eklem üç hafta aralıklı aktif ve pasif harekete bırakıldığında histolojik olarak greftlerin %60'ın hiyalen kırıkta benzeri dokuya dönüştüğünü, sadece aktif hareketle tedavi edilen eklemlerde üç haftada greftlerin kondrositlere doğru farklılaşmaya başlayan inkomplet mezenşimal doku veya fibroz doku ile anarıldığı ve greftlerin sadece %20'sinin hiyalen kırıkta benzeri bir dokuya dönüştüğünü, defekte periost grefti uygulanmadığında ise üç haftada hiyalen kırıkta doku ile iyileşmenin olmadığını ve bu defektlerin %80'inin fibröz doku ile iyileştiğini gösterdi.

Bir eklemün travma veya hastalık nedeniyle hasarlanan eklem kırıktağı, yeterli onarım için çok sınırlı bir kapasiteye sahiptir.<sup>(5-12)</sup> Rubak ve ark. tavşanların eklem kırıktağında oluşturdukları defektlerin fibröz doku ve fibrokartilaj ile kısmen onarıldığını ve gerçek kırıkta dokusu oluşmadığını<sup>(21,32)</sup> Convery ve ark.<sup>(9)</sup> ise atlarda oluşturdukları geniş eklem kırıktağı defektlerinin fibroz doku, fibrokartilaj, hipersellüler kırıkta ve bazen kemik ile iyileştiğini bildirmişlerdir. Eklem kırıktağında geniş, full-thickness kırıkta kaybı olduğunda osteoartrit gelişmesi hemen daima kaçınılmaz bir sonuçtur.<sup>(5)</sup>

Eklem kırıktağının sınırlı iyileşme kapasitesi nedeniyle, osteokondritis dissekans, osteokondral kırıklar ve lokalize avasküler nekroz gibi diz eklemünde tam genişlikte, lokal kırıkta kaybı olan genç erişkin hastaların tedavisi çoğu zaman sorun olmaktadır.<sup>(24)</sup> Abrazyon ve perforasyon<sup>(8)</sup> gibi yöntemlerinin eklem kırıkta defektlerinde tatminkar bir iyileşme sağlayamaması nedeniyle bu hastalarda genellikle osteokondritik defektin eksizyonu uygulanmaktadır.

Travmalar, hastalıklar ve diğer nedenlerle eklem kırıktağında subkondral kemiğe uzanan geniş, full-thickness defektlerin oluştuğu ileri derecede artritler için ise artrit eklemün total eksizyonu ve protez ile replasmanı uygulanmaktadır. Ancak, protezde gevşeme, aşınma ve hatta kırılma gibi artifisyal eklemün kendi yapısından ileri gelen problemler nedeniyle genç, aktif bireyler için eklem artroplastisi uygun olmamaktadır.

Bir yandan eklem kırıktağının iyileşme veya onarılması için bilinen sınırlı kapasitesi, diğer yandan protezli eklemün için yaş ve protez ile ilişkili sınırlamalar, ortopedistleri geniş, full-thickness eklem kırıkta kaybının olduğu durumlarda, özellikle fizik olarak aktif çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinler için bu defektlerin biyolojik onarım yoluyla tedavi edilmesini araştırmaya yöneltmiştir. Cruess, editöryel bir yazısında bu gereksinimi " Sanırım, kırıkta



onarımı için en iyi koşulu sağlamanın yolu doğal olayları geliştirmeye çalışmak ve rekonstruktif yaklaşımlardan kaçınmak gerekli görünmektedir.” ifadesi ile belirtmiştir.<sup>(33)</sup>

Eklem yüzeyinin biyolojik dokularla onarımı amacıyla greft olarak cilt,<sup>(14,21)</sup> yağ dokusu,<sup>(15,21)</sup> fasya,<sup>(15,21,27)</sup> perikondrium<sup>(16-18)</sup> ve periostu<sup>(13,19-26,29-35)</sup> içeren çeşitli dokular kullanılmıştır. Cilt, yağ dokusu ve fasya kullanılarak yapılan çalışmalarda, defektli sahada hiyalen kıkırdak dokusu oluşmadığı ve nakledien bu dokuların fibröz dokuya dönüştüğü görülmüştür.<sup>(14,15)</sup> Greft olarak perikondrium’un kullanıldığı çalışmalarda, onarım dokusunda hiyalen kıkırdak dokusunun oluştuğu görülmüş, ancak oluşan bu yeni onarım dokusunun dayanıklılığının yetersiz olduğu ve zamanla bu bölgede dejenerasyon gelişeceği bildirilmiştir.<sup>(16-18,22)</sup>

Periostun osteojenik kapasitesi Duhamel’in (1739) ve Ollier’in (1867) klasik çalışmalarından beri bilinmektedir.<sup>(21)</sup> 1930 da Ham,<sup>(28)</sup> periostun kambium tabakası hücrelerinin, sinovyal ortamda hem osteojenik ve hem de kondrojenik hatların herikisi boyunca farklılaşma yeteneği olduğunu göstermiştir. Bu çalışmayı takiben periostun osteojenezis kadar kondrojenezis için bu büyüleyici dual potensiyeli sayısız araştırmalarla da gösterilmiştir.<sup>(15,19-26,29-35)</sup>

Periostun belirgin kondrojenik potansiyele sahip olmasını destekleyen bir kaç neden bulunmaktadır. Birincisi, periost, embriyolojik olarak perikondriumdan gelişir. İkincisi, perichondrium ve periost’un histolojik morfolojileri benzerdir. Her ikisinin de derin (kambium) tabakası andifferansiye mezenşimal hücrelerden oluşur. Üçüncüsü, rijid olarak immobilize edilmeyen bir kırıkda periost, kemik oluşturduğu gibi kırıkda oluşturma yeteneği de gösterir.<sup>(19,20,23,28)</sup> Otojen periost greftleri ile tedavi edilen eklem yüzeyinin geniş, full-thickness defektlerinde neokondrojenezisin değerlendirilmesi ve hücresele orjinini belirlemek için yapılan çalışmada, defektleri dolduran hiyalen benzeri onarım dokusunda thymidine işaretli hücrelerin periosteal greftin progenitör hücrelerinden geldiği gösterilmiştir.<sup>(13)</sup> Periosteal allogreft kullanılarak yapılan çalışmada ise onarım dokunun hücresele orjininin periosteal greft ve subkondral dokuların her ikisinden oluştuğu gösterilmiştir.<sup>(34)</sup>

Hasarlanan bir eklem ameliyattan hemen sonra hareket vermenin veya eklemi immobilize etmenin kırıkdağın iyileşmesine etkilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır.<sup>(6,8-10,15,35-39,54,65,69,-77)</sup> Videman, diz eklemine ekstansiyonda immobilizasyonunun irreversible, progressif osteoartrit değişiklikler oluşturduğunu deneysel olarak göstermiştir. İki haftalık immobilizasyondan sonra irreversible olarak periartrikuler dokularda fibrozisde artma, eklem

kenarlarında kıkırdak proliferasyonu, yük binen sahalarında atrofi, ve bölgesel kemiksel eburnasyon, sklerozis ve rezorbsiyon bulmuştur.<sup>(70)</sup>

Kıkırdağın beslenmesine etki eden faktörler olarak eklem yüklenmesi ve fonksiyonunun önemi sayısız çalışmalarla gösterilmiştir. Bir eklem fizyolojik ekzersizi sinovyal sıvının miktarını ve dolayısıyla kıkırdak oluşumunu artırır. İmmobilize bir eklemden sinovyal sıvının volümü azalır. Sinovyal sıvı miktarında azalma eklem kıkırdağının beslenmesini azalttığı gibi sürtünme ve bası ile eklem kıkırdağını injüriye daha hassas yapar.<sup>(55)</sup> Pauwels, kompresif yüklenmelere maruz kalan eklem kıkırdağında hiyalen dokunun, tensil kuvvetlere maruz kalan yerlerde ise fibroz dokunun hakim olduğunu söylemiştir. Benzer olarak Collins, hareket ve yük vermenin hiyalen kıkırdağa doğru farklılaşmaya neden olduğunu bildirmiştir.<sup>(11)</sup> Hohl ve Luck<sup>(90)</sup> ve Gausewitz ve Hohl<sup>(37)</sup> aralıklı aktif hareketin eklem kıkırdağındaki full-thickness defektlerin iyileşmesini stimüle edeceğini belirtmişlerdir.

Salter, aralıklı aktif hareketle karşılaştırıldığında devamlı pasif hareketin özellikle iyileşmenin ilk bir kaç haftasında pluripotent mezenşimal hücrelerin kondrositlere doğru farklılaşması yoluyla neokondrojenezis için daha büyük bir stimulus sağladığını gözlemiştir. Salter, 1979 yılında yaptığı, orjinal hayvan çalışmasında, adolesan ve erişkin tavşanların diz eklemlerinde subkondral kemiği penetre eden 1 mm. çapında ve 4 mm. derinliğinde oluşturduğu full-thickness eklem kıkırdağı defektlerinin iyileşmesi üzerinde DPH'in etkisini araştırmış ve elde ettiği sonuçları, alçı ile immobilizasyon uyguladığı ve aralıklı aktif harekete izin verdiği tavşanlarda elde ettiği sonuçlarla karşılaştırmıştır. Salter, bu çalışmasında defektlerin iyileşmesini dört haftaya kadar haftalık gözlemlerle izlemiştir. İmmobilizasyon uygulanan adolesan tavşanlarda 3 haftada hiyalen kıkırdak ile iyileşmeyi defektlerin %8 inde, serbest aralıklı aktif harekete bıraktığı adolesan tavşanlarda hiyalen kıkırdak ile iyileşme, yi defektlerin %9 unda ve ameliyattan hemen sonra DPH uyguladığı adolesan tavşanlarda ise hiyalen kıkırdak ile iyileşmeyi, defektlerin %52 sinde görmüştür. Alçı ile immobilizasyon uygulanan erişkin tavşanlarda 3 haftada defektlerin sadece %3 ünün hiyalen kıkırdak ile iyileştiğini, aralıklı aktif harekete bıraktığı tavşanlarda defektlerin % 5 inin hiyalen kıkırdakla iyileştiğini ve ameliyattan hemen sonra DPH uyguladığı tavşanlarda ise defektlerin % 44 ünün hiyalen kıkırdak ile iyileştiğini görmüştür. Salter, aralıklı aktif hareketin neokondrojenezis için stimülasyonunun immobilizasyondan hafif daha fazla olduğunu ve defektler içerisindeki iyileşme dokusunun andifferensiyasyon mezenşimal dokudan hiyalen eklem kıkırdağına metaplazisinin aralıklı aktif harekete bıraktığı ve immobilizasyon uyguladığı tavşanlara göre, DPH uyguladığı tavşanlarda



hem daha tam ve hem de daha hızlı olduğunu göstermiştir. Erişkin tavşanlarda ise DPH e rağmen defektlerin hiyalen kırkırdakla onarımının azaldığını görmüştür. <sup>(11)</sup> Salter, DPH ile stimule edilen yeni kırıkdağın 1 yıl sonra dejenere olup olmadığını belirlemek için de adolesan tavşanlarla yaptığı çalışmada, 3 hafta DPH uygulamakla oluşan onarım dokusunun ameliyattan 1 yıl sonraki izlemde de muhafaza edildiğini gözlemiştir. <sup>(30)</sup> Salter'ın DPH in eklem kırıkdağ defektlerinin iyileşmesi üzerinde olumlu etkisini gösteren bu orjinal araştırması başka çalışmalarla da doğrulanmıştır. <sup>(40-44,78)</sup>

Biyolojik bir konsept olarak DPH ile yapılan temel araştırmalardan, <sup>(11,33,40)</sup> gerek adolesan ve gerekse erişkin tavşanlarda DPH in ağrısız olarak iyi tolere edildiği görülmüştür. DPH in eklem kırıkdağının beslenme ve metabolik aktivitesini artırdığı, pluripotensiyel mezenşimal hücrelerin eklem kırıkdağına farklılaşmasını stimule ettiği (fibröz doku veya kemikle iyileşmesine karşı olarak) ve bu yüzden kırıkdağın rejenerasyonu için önemli bir stimulus oluşturduğu, yine eklem kırıkdağı için olduğu kadar tendonlar ve ligamentleri içeren periartikuler dokuların iyileşmesi üzerinde belirgin olarak stimüle edici etkiye sahip olduğu, yapışıklıkları ve eklem sertliğini önlediği bildirilmektedir.

DPH'in bu etkisi eklem kırıkdağındaki full-thickness defektlerin otojen periost greftleri ile onarımında da görülmüştür. O'Driscoll ve ark., serbest otojen periostal greftler ile eklem kırıkdağındaki geniş full-thickness defektlerin onarımında özellikle ameliyat sonrası hemen başlanan ve iki hafta süre ile uygulanan DPH ile hiyalen kırıkdağın oluştuğunu ve bu oluşan kırıkdağın tavşanlarda belirgin bir bozulma olmaksızın en az bir yıl süre ile dayanıklılığını koruduğunu göstermişlerdir. <sup>(26)</sup>

Full-thickness eklem kırıkdağı defektinin iyileşmesi üzerinde pasif hareketin süresinin ne kadar olması gerektiği konusunda yapılan çalışmalar azdır. Salter, DPH'i 24 saat uygulayarak eklem kırıkdağındaki defektlerin büyük oranda hiyalen benzeri kırıkdağla iyileştiğini gözlemiştir. <sup>(11)</sup> Shimizu, full-thickness eklem kırıkdağ defektlerinde DPH'in doz/yanıt özelliğini tavşanlarda deneysel olarak araştırmıştır. Bu çalışmada tavşanları 6 gruba ayırmış. 1. gruba, günde 24 saat DPH; 2. gruba, günde 8 saat DPH, 16 saat immobilizasyon; 3. gruba, günde 2 saat DPH, 22 saat immobilizasyon; 4. gruba, 24 saat immobilizasyon uygulamış. 5. grubu 24 saat kafes içerisinde serbest aktivitesine bırakmış. bu protokolu 1 hafta süresince uygulamış, daha sonra tavşanları serbest aktivitelere bırakmış. Bu çalışmada 6. grup olarak tavşanlara 1 hafta alçı ile immobilizasyonu takiben 2. hafta için günde 24 saat DPH uygulamış, kalan süre için tavşanların kafes içerisinde serbest aktif hareketlerine izin vermiş. Tüm gruplarda çalışmayı

dört haftada sonlandırmıştır. DPH 24 saat/gün ve DPH 8 saat/gün gruplarında, daha iyi yüzey bütünlüğü, daha geniş safranin-O ile boyanma ile diğer gruplardan daha iyi onarım dokusunun geliştiğini görmüş. DPH 2saat/günlük grup sadece immobilizasyon grubundan daha iyi sonuç göstermiş. 6. grupta olduğu gibi, immobilizasyonu takiben DPH uygulanmasının, immobilizasyonun zararlı etkilerini önlemede yetersiz olduğu görülmüş. Shimizu, çalışmasında yeterli kırıkdağ onarımı için DPH 'in uygulanmasının en az günde 8 saat olması gerektiğini söylemiştir.<sup>(78)</sup>

Hastalıklı veya travmatize bir eklem aktif veya pasif aralıklı hareketi özellikle böyle bir hareketin başlangıcında hastalar için ağırlı olmaktadır. Eklem kısa bir süre hareket ettirildikten sonra hareket daha az ağırlı olmaktadır. Ancak bir süre istirahatten sonra harekete başlanıldığında tekrar ağırlı olmaktadır. Bu olay aralıklı hareket periyodları arasında araya giren immobilizasyon sırasında eklem içi yapışıklıklar oluşacağı ve kapsülün adaptif kısalması ile eklem sertleşeceği ve bu yüzden aralıklı aktif hareketin bir sonraki periyodunun başlangıcının ağırlı olacağı şeklinde belirtilmiştir.<sup>(11)</sup> DPH ile araya giren immobilizasyon periyodlarının olmayışı ile bu zararlı etki görülmez.

Niedermann ve ark., kırıkdağ defektlerinin iyileşmesinde optimal eklem ortamını sağlamanın multifaktöryel nedenlere bağlı olduğunu ve yük vermenin aşırı önemli olduğunu vurgulamışlardır. Femoral kondillerinde osteokondritis dissekans ve osteonekroz saptadıkları beş hastada lezyonları drillemişler ve takiben tibiadan aldıkları periost greftlerini kondildeki defekte fibrin yapıştırıcısı (Tisseel) ile fikse etmişler ve 1 yıl sonraki izlemlerinde başarılı sonuç bildirmişlerdir. Niedermann ve ark., bu bildirilerinde operasyondan hemen sonra tam yük verme ve yoğun quadriseps ekzersizleri ile beraber aktif ve pasif hareketi birlikte uygulamışlardır.<sup>(25)</sup>

Eklem kırıkdağının iyileşmesi üzerinde DPH ile veya immobilizasyon periyodları ile beraber aralıklı aktif hareketin uygulanmasına ait birçok deneysel çalışmalar yapılmış olmasına ve klinik olarak aralıklı aktif veya devamlı pasif hareket uygulanmasının eklem kırıkdağındaki defektlerin iyileşmesini gösteren çalışmalar yapılmış olmasına rağmen aralıklı aktif ve pasif hareketin birlikte uygulanarak kırıkdağ defektlerinin iyileşmesini araştıran bir çalışmaya literatür taramamızda karşılaşmadık.

Bizim bu çalışmamızın amacı, eklem kırıkdağının subkondral kemiğe kadar uzanan geniş, full-thickness defektlerinin iyileşmesi üzerine aralıklı aktif ve pasif hareketin etkisi altında serbest otojen periost greftlerinin kondrojenik potansiyelini belirlemek ve sadece aktif hareket yaptırılan tavşanlardaki elde edilen sonuçlarla karşılaştırmaktır.

Bu çalışmamızda greft nakledilen ve aralıklı aktif ve pasif harekete bırakılan tavşanlarda üç haftada diz eklemlerinin ve defektlerin makroskopik değerlendirilmesinde, defektlerin %80'inin normal veya normale yakın düzgün, bitişik kırıkardan daha yüksek seviyede parlak beyaz, sedefimsi görünümde hiyalen kırıkardak benzeri bir doku ile onarıldığını gördük.

O'Driscoll ve ark.,<sup>(19)</sup> patellar olukta oluşturdukları geniş, full-thickness defektlere periost grefti yerleştirmişler ve ameliyat sonrası tavşanları tedavi protokollerine göre 4 ayrı gruba ayırmışlar. Tavşanlar, ameliyat sonrası ya iki hafta immobilizasyon ile ya iki hafta aralıklı aktif hareket ile veya ik hafta veya dört hafta DPH ile izlenmişler. Tüm tavşanlar ameliyattan dört hafta sonra öldürülmüşler. Dört hafta DPH uygulanan tavşanlarda patellar oluğun konturunun düzgün olduğu, defektlerde oluşan yeni dokunun gross ve histolojik görünümü ile düz ve intakt hiyalen eklem kırıkdağına benzediğini ve histolojik olarak, oluşan yeni dokunun yapısı kadar yüzeyin düzgünlüğü, yapısal bütünlük ve komşu kırıkdağına bağlanmasının diğer gruplardan belirgin olarak daha iyi olduğunu görmüşler. Periostal greft kullanılmadığında sonuçlar daha kötü bulunmuş. O'Driscoll ve ark.,<sup>(23)</sup> başka bir çalışmada, DPH uyguladıkları tavşanlarda greftlerin daha büyük ve makroskopik olarak hiyalen kırıkdağına benzediğini görmüşler. DPH uygulanan tavşanlarda 1 hafta sonra greftin kambium tabakasındaki hücrelerin hızla proliferere olduğunu, 3 haftadan sonra defektlerdeki greftlerin %59 unda gerçek kırıkardak dokusu oluştuğunu gözlemişlerdir. Bizim çalışmamızda aralıklı aktif ve pasif hareket yaptırılan tavşanlardaki defektlerin %60'ının hiyalen benzeri kırıkardak ile onarıldığının görülmesi ile bu yöntemin en az DPH kadar eklem kırıkdağının onarımını stimule edeceği sonucuna varılmıştır. Ancak yeni oluşan dokunun yüzey düzgünlüğü, yapısal bütünlüğü ve komşu kırıkdağına bağlanması O'Driscoll ve ark. nın çalışmasında elde edilen sonuçlar kadar iyi değildi. Aralıklı aktif ve pasif hareket uyguladığımız tavşanlarda elde ettiğimiz sonuçlar özellikle predominant dokunun yapısı ve total iyileşmenin göstergesi olarak hesaplanan histolojik puanlama gözönüne alındığında aktif harekete belirgin üstün olduğunu gördük.

Gülman ve Karagöz,<sup>(35)</sup> Argün ve ark.,<sup>(15)</sup> Rubak ve ark.,<sup>(22)</sup> ve Niedermann ve ark.,<sup>(25)</sup> ise çalışmalarında aralıklı aktif hareketin eklem kırıkdağının iyileşmesine etkilerini gözlemişlerdir. Gülman ve Karagöz, makroskopik değerlendirmede üç haftada diz hareketlerinin normale yakın olduğunu, defektin kısmen beyaz, yumuşak ve düzgün bir doku ile onarıldığını bildirmişlerdir. Histolojik olarak, defektli sahanın mezenkimal dokudan farklılaşan kırıkardak yapı karakterinde bir doku ile onarıldığını görmüşlerdir. Argün ve ark. da benzer sonuçlar bildirmişlerdir.



Rubak ve ark.,<sup>(22)</sup> tavşanların diz eklemlerindeki defektleri serbest periost greftleri ile onandıktan sonra bir grup tavşanı kafes içerisinde aralıklı aktif harekete bırakmışlar diğer bir grup tavşanın ise ekstremitesine alçı ile immobilizasyon uygulamışlar, aktif harekete bıraktıkları tavşanlarda dört haftadan sonra hiyalen kırıkdağın oluştuğunu oysa bir alçı içerisinde immobilize ettikleri tavşanlarda fibröz kırıkdağ yapısının baskın olduğunu görmüşler. Niedermann ve ark.,<sup>(25)</sup> aktif hareketle oluşan bu hiyalen benzeri kırıkdağ dokunun bu özelliğini 1 yıl sonra bile koruduğunu gözlemişlerdir. Biz, defektlere serbest otojen periost greftleri nakledilmesini takiben kafes içerisinde aktif harekete bıraktığımız tavşanlarda ise üç haftada defektlerin %40'ının yumuşak, eklem kırıkdağından daha açık renkte ve kondrositlere doğru farklılaşmaya başlayan inkomplet differansiye mezenşimal doku ile, defektlerin %40 sinin ise gri-fibröz bir doku ile ve defektlerin kalan %20 sinin hiyalen benzeri kırıkdağ doku görünümünde bir doku ile onarıldığını gördük. Bu bulgularımızın, Gülman ve ark.nın, Argün ve ark.nın ve Rubak ve ark.nın üç hafta aktif harekete bıraktıkları tavşanlardaki defektlerde oluşan onarım dokusuna benzerdi. Bizim bu çalışmamız da sadece kırıkdağ defekti oluşturduğumuz ve periost grefti uygulamadığımız kontrol grubundaki tavşanlarda üç haftada defektlerin %80 inin gri-fibröz benzeri bir doku ile ve %20 sinin az differansiye mezenşimal doku ile onarıldığını gördük. Bulgularımız Salter'm<sup>(11)</sup> aralıklı aktif harekete bırakarak izlediği tavşanların diz eklem kırıkdağında oluşturduğu küçük, full-thickness defektlerin üç haftada %75 inin fibroz doku ile onarıldığını ve %16 sının inkomplet differansiye mezenşimal doku ile iyileştiğini bildiren sonuçlarına oldukça yakın idi.

Serbest periost greftinin kondrojenezisi başlatması için, defekli bölgeye nasıl yerleştirileceği otörler tarafından tartışılmıştır. Rubak ve ark., çalışmalarında<sup>(21,22,32)</sup> grefti, kambium tabakası, subkondral kemiğe (eklem yüzeyinden uzak) bakacak şekilde yerleştirmişler ve başarılı sonuçlar bildirmişlerdir. Hoikka ve ark.,<sup>(30)</sup> Niedermann ve ark.,<sup>(25)</sup> da aynı yöntemle başarılı sonuçlar bildirmişlerdir. O'Driscoll ve ark., periosteal greftin iki farklı pozisyonda (greftin kambium tabakası eklem yüzüne bakacak şekilde ve subkondral kemiğe bakacak şekilde) yerleştirilmesinin kırıkdağ onarımına etkisini karşılaştırmışlar ve greftin kambium tabakası eklem bakacak şekilde yerleştirildiğinde hiyalen benzeri kırıkdağ oluşumunun, greftin fibröz tabakası eklem bakacak şekilde yerleştirilmesine göre belirgin olarak üstün olduğunu görmüşlerdir.<sup>(19,20,23)</sup> Argün ve ark. nın çalışmasında da benzer sonuçlar elde etmişlerdir.<sup>(15)</sup> Korkala ve ark.,<sup>(24)</sup> nın osteoperiosteal greft kullanarak yaptıkları klinik bir çalışmada greftin fibröz tabakası eklem boşluğuna bakacak şekilde defekte yerleştirmişler ve başarılı sonuç

bildirmişlerdir.

Serbest periost greftinin, eklem kırıkdağındaki defekte tesbitinde değişik metodlar kullanılmıştır. Gülman ve ark.,<sup>(35)</sup> çalışmalarında grefti dikiş ile tespit etmemişlerdir. O'Driscoll ve ark.,<sup>(19,20,23)</sup> Rubak ve ark.,<sup>(21,22,29,32)</sup> Zarnett ve ark.,<sup>(13)</sup> Argün ve ark.,<sup>(15)</sup> serbest periost greftini defekte yerleştikten sonra vicryl, prolen veya dexion sütürlerle sinovyal membrana tutturmuşlardır. Niedermann ve ark.,<sup>(25)</sup> grefti defektli sahaya fibrin yapıştırıcı (Tisseel ) ile tutturmuşlardır. Moran ve ark.<sup>(47)</sup> da periost greftini defekte fibrin yapıştırıcı ile tespit etmişlerdir.

Biz, O'Driscoll ve ark.,<sup>(19,20,23)</sup> nın uyguladığı şekilde periost greftinin kambium tabakası eklem boşluğuna bakacak şekilde ve grefti, defektin kenarlarından birer adet Dexon sütür ile sinovyal membrana tespit ederek defekt üzerine yerleştirdik. Graftin defektin kenarlarına Dexon sütürle tutturulmasının güvenli ve yeterli olduğunu ve periost greftinin kambium tabakası ekleme bakacak şekilde yerleştirildiğinde, gerek kafes içerisinde aralıklı aktif harekete bırakılan tavşanlarda ve gerekse aralıklı aktif ve pasif hareket uygulanan tavşanlarda kondrojenik etkisinin olduğunu gördük.



## 6. SONUÇ

Bu araştırma, sinovyal bir eklemdaki geniş, full-thickness defektin tabanı üzerine serbest otojen periost grefti yerleştirildiğinde ve bu eklem üç hafta aralıklı aktif ve pasif harekete bırakıldığında histolojik olarak greftlerin %60 ının hiyalen kıkırdak benzeri dokuya dönüştüğünü, sadece aktif hareketle tedavi edilen eklemlerde üç haftada greftlerin kondrositlere doğru farklılaşmaya başlayan inkomplet mezenşimal doku veya fibroz doku ile onarıldığı ve greftlerin sadece %20 sinin hiyalen kıkırdak benzeri bir dokuya dönüştüğünü, defekte periost grefti uygulanmadığında ise üç haftada hiyalen kıkırdak doku ile iyileşmenin olmadığı ve bu defektlerin %80 inin fibröz doku ile iyileştiğini gösterdi. Bu araştırma ile sinovyal sıvı ortamında serbest periostal greftlerin kondrojenik potansiyeli ve periostal neokondrojenezise aralıklı aktif ve pasif hareketin stimule edici etkisi gösterilmiştir.

Periostal greftlemeden sonra hiyalen benzeri kıkırdak doku görünümünün periostal hücrelerin kondrojenik farklılaşma potansiyeline ilaveten, başka çeşitli faktörlere de bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu faktörlerden biri çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi, sinovyal sıvıdır. Sinovyal sıvı, kıkırdak proliferasyonu için yeterli bir besin kaynağıdır ve kondrotrofik özelliklere sahiptir. Diğer bir faktör ise kondrositlerdir. Biz bu çalışmada eklemleri hiç bir şekilde immobilize etmeyerek kondrositleri statik yüklenmeye maruz bırakmadık ve eklem bir miktar yüklenmeye izin verecek şekilde aralıklı aktif ve pasif hareket uygulayarak kondrositler için siklik bir yüklenme sağladık. Gerek sinovyal bir ortam sağlamamızın gerekse eklem siklik bir yüklenme vermemizin kıkırdak oluşumunu uyararak onarımın kalitesini artırdığını düşünmekteyiz.

Bu deneysel çalışmanın olumlu sonuçları, hastalık veya hasarlanma nedeni ile eklem yüzeyindeki geniş, full-thickness defektlerin, hatta tüm bir eklem yüzeyinin kaybında bile, aralıklı aktif ve pasif hareketin etkisi altında, serbest otojen periost greftleri ile biyolojik onarımın yararlı olacağı ve böyle biyolojik onarımın özellikle çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinlerin tedavisinde bir eklem eksizyonu ve protez ile replasmanına değerli bir alternatif olarak yararlanılabileceğini göstermektedir. Ancak, gerek deneysel ve gerek klinik olarak serbest periost greftlerinin kondrojenik potansiyellerini en fazla ne kadar muhafaza edebileceklerini ve klinik olarak uygulanabilirliğini belirleyecek daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

## 7. ÖZET

Bu çalışmada 20 si deney ve 10 u da kontrol grubunu oluşturmak üzere 30 tavşan kullanıldı. Bu çalışmanın amacı, eklem kıkırdağının geniş, full-thickness defektlerinin iyileşmesi üzerine aralıklı aktif ve pasif hareketin etkisi altında serbest otojen periost greftlerinin kondrojenik potansiyelini belirlemek ve sadece aktif hareket yaptırılan tavşanlardaki elde edilen sonuçlarla karşılaştırmaktı. 10 x 30 mm. otojen serbest tibia periost grefti, kambium tabakası eklem yüzüne bakacak şekilde 20 adet adolesan tavşanın herbirinin distal femurunda oluşturulan 3 mm derinlik ve 2 mm. genişliğindeki full-thickness kıkırdak defektinin tabanı üzerine 5.0 Dexon ile sütürlendi. Kontrol grubundaki 10 tavşana ise defekt oluşturulduktan sonra greft kullanılmadı. Cerrahi sonrası deney grubundaki tavşanlar 3 hafta boyunca ya kafes içerisinde devamlı aktif hareketle veya devamlı pasif hareket cihazı ile günde 4 saat pasif hareket ve takiben kafes içerisinde aktif hareketle izlendiler. Aralıklı aktif ve pasif hareket uygulanan tavşanlarda greftlerin %60 ının hiyalen kıkırdak benzeri dokuya dönüştüğü, sadece aktif hareketle tedavi edilen eklemlerde üç haftada greftlerin kondrositlere doğru farklılaşmaya başlayan inkomplet mezenşimal doku veya fibroz doku ile onarıldığı ve greftlerin sadece %20 sinin hiyalen kıkırdak benzeri bir dokuya dönüştüğü, defekte periost grefti uygulanmadığında ise üç haftada hiyalen kıkırdak doku ile iyileşmenin olmadığı ve bu defektlerin %80 inin fibröz doku ile iyileştiği görüldü. Bu bulgular aralıklı aktif ve pasif hareket yaptırılan gruptaki iyileşmenin diğer gruplara göre daha iyi olduğunu göstermektedir. Histolojik olarak maksimum 20 puan üzerinden değerlendirilen iyileşmenin total göstergesi, aralıklı aktif ve pasif hareket grubunda  $15.2 \pm 0.66$  iken, sadece aktif hareket yaptırılan grupta  $11.8 \pm 6.16$  ve kontrol grubunda  $5.4 \pm 2.58$  idi. Bu sonuçlar periost greftinin kondrojenik potansiyelini ve aralıklı aktif ve pasif hareketin etkisi ile bu onarımın stimule edileceğini göstermektedir. Eklem kıkırdağındaki full-thickness defektlerin periostal greftler ve pasif hareket ile biyolojik onarımı, bir eklem protezle tedavisinin uygun olmadığı özellikle çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinlerde hasarlanmış veya hastalıklı eklemlerin tedavisinde biyolojik bir alternatif olarak seçilebilir.

## KAYNAKLAR

- 1- Sibbit WL. Normal and Diseased Joints. In: Bronner F, Worrel RV, editörs. A Basic Science Primer In Orthopaedics. Baltimore Williams Wilkins 1991; 10: 123-26
- 2- Kelley RO. Embryology of the Musculoskeletal System. In: Bronner F, Worrel RV, editörs. A Basic Science Primer In Orthopaedics. Baltimore Williams Wilkins 1991; 2: 35-48
- 3- 3-Buckwalter JA. Musculoskeletal Tissues and the Musculoskeletal System. In: Weinstein SL and Buckwalter JA. Turek's Orthopaedics Principles and Their Application Fifth Edition Philadelphia J.B. Lippincott Company 1994; 2:13-66
- 4- Rodrigo JJ. Histology and Ultrastructure of the Musculoskeletal System In: Orthopaedic Surgery: Basic Science and Clinical Science Boston/Toronto Little Brown and Company 1986; 4:145-76
- 5- Sokoloff L. The Remodeling of Articular Cartilage. Rheumatology 1982; 7: 11-18
- 6- Calandruccio RA and Gilmer S. Proliferation, Regeneration and Repair of Articular Cartilage of Immature Animals. The Journal of Bone and Joint Surgery 1962; 44-A: 431-55
- 7- Meachum GJ. The Effects of Scarification on Articular Cartilage of the Rabbit. The Journal of Bone and Joint Surg 1963; 45-B: 150-61
- 8- Mitchell N. and Shepard N. The Resurfacing of Adult Rabbit Articular Cartilage by Multiple Perforations through the Subchondral Bone. The Journal of Bone and Joint Surgery 1976; 58-A: 230-33
- 9- Convery FR, Akeson WH and Keowen GH. The Repair of Large Osteochondral Defects. An Experimental Study in Horses. Clinical Orthopaedics and Related Research 1972; 82: 253-62

- 10-Mankin HJ. The Response of Articular Cartilage to Mechanical Injury. The Journal of Bone and Joint Surgery 1982; 64-A: 460-66
- 11-Salter RB, Simmonds DF, Malcolm BW. The Biological Effect of Continuous Passive Motion on the Healing of Full-Thickness Defects in Articular Cartilage. (An Experimental Investigation The Rabbit) The Journal of Bone and Joint Surgery 1980; 62-A: 1232-51
- 12-Redfern P. On the Healing of Wounds in Articular Cartilage. Clin Orthop Related Research 1969; 64: 4-6
- 13-Zarnett R, Delaney JP, O'Driscoll SW, and Salter RB. Cellular Origin and Evolution of Neochondrogenesis in Major Full-Thickness Defects of a Joint Surface Treated by Free Autogenous Periosteal Grafts and Subjected to Continuous Passive Motion in Rabbits. Clinical Orthopaedics and Related Research 1987; 222: 267-74
- 14-Froimson AI, Silva JE, and Richey DG. Cutis Arthroplasty of the Elbow Joint. The Journal of Bone and Joint Surgery 1976; 58-A: 863-68
- 15-Argün M, Baktır A, Türk CY, Tuncel M, Üstdal M, Ökten T, Karakaş ES, Kıkırdak Defektlerinin Devamlı Aktif Hareket Altında Serbest Otojen Periost Grefti ile Tamiri. Artroplasti Artroskopik Cerrahi 1994; 5: 9-15
- 16-Engkvist O. Reconstuction of Patellar Articular with Free Autogenous Perichondral Grafts. An Experimental Study in Dogs. Scand J Plast Reconstr Surg 1979; 13: 361-69
- 17-Ohlsen L, Widentalk B. The Early Development of Articular Cartilage after Perichondrial Grafting. Scand J Plast Reconstr Surg 1983; 17: 163-77
- 18-Skoog T, and Johansson SH. The Formation of Articular Cartilage from Free Perichondral Grafts. J Plast Reconstr Surg 1976; 57: 1-6

- 19-O'Driscoll SW, Keeley FW, and Salter RB. The Chondrogenic Potential of Free Autogenous Periosteal Grafts for Biological Resurfacing of Major Full-Thickness Defects in joint Surfaces Under the Influence of Continuous Passive Motion. An experimental investigation in the rabbit. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1986; 68-A:1017-34
- 20-O'Driscoll SW, and Salter RB. The Repair of Major Osteochondral Defects in Joint Surfaces by Neochondrogenesis with Autogenous Osteoperiosteal Grafts Stimulated by Continuous Passive Motion (An Experimental Investigation in the Rabbit). *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1986; 208:131-40
- 21-Rubak JM. Reconstruction of Articular Cartilage Defects With Free Periosteal Grafts. An Experimental Study. *Acta Orthop Scand* 1982; 53: 175-80
- 22-Rubak JM, Poussa M, and Ritsila V. Chondrogenesis in Repair of Articular Cartilage Defects in Free Periosteal Grafts in Rabbits. *Acta Orthop Scand* 1982; 53:181-86
- 23-O'Driscoll SW, Salter RB. The Induction of Neochondrogenesis in Free Intra-Articular Periosteal Autografts Under the Influence of Continuous Passive Motion. An experimental investigation in the rabbit. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1984; 66-A: 1248-57
- 24-Korkala O, and Kuokkanen H. Autogenous Osteoperiosteal Grafts in the Reconstruction of Full-Thickness Joint Surface Defects. *International Orthopaedics (SICOT )* 1991; 15: 233-37
- 25-Niedermann B, Boe S, Lauritzen J, Rubak JM. Glued Periosteal Grafts in the Knee. *Acta Orthop Scand* 1985; 56: 457-60
- 26-O'Driscoll SW, Keeley F.W, Salter RB. Durability of Regenerated Articular Cartilage Produced by Free Autogenous Periosteal Grafts in Major Full-Thickness Defects in Joint Surfaces Under the Influence of Continuous Passive Motion A Follow-Up Report at One Year. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1988; 70-A: 595-606



- 27-Sisk TD, Wright PC. Arthroplasty of Shoulder and Elbow. In: Crenshaw AH editörs. Campbell's Operative Orthopaedics CV, Mosby Co, ST Louis 1987; 2:1533-36
- 28-Ham AW. A Histological Study of the Early Phase of Bone Repair. The Journal of Bone and Joint Surgery 1930; 12: 827 (abs)
- 29-Poussa M, Rubak J, and Ritsila V. Differentiation of the Osteochondrogenic Cells of the Periosteum in Chondrogenic Environment. Acta Orthop Scand 1981; 52: 235 (abs)
- 30-Hoikka EJ, Taroma HJ, Ritsila V. Reconstruction of the Patellar articulation with periosteal Grafts. Acta Orthop Scand 1990; 61:36-9
- 31-Korkala O. Periosteal Primary Resurfacing of Joint Surface Defects of the Patella due to Injury. Injury 1988; 216-18 (abs)
- 32-Rubak JM, Poussa M and Ritsila V. Effects of Joint Motion on the Repair of Articular Cartilage with Free Periosteal Grafts. Acta Orthop Scand 1982; 53: 187-91
- 33-Salter RB. The Biologic Concept of Continuous Passive Motion of Synovial Joints. The First 18 Years of Basic Research and Its Clinical Application. Clinical Orthopaedics and Related Research 1989; 242: 12-25
- 34-Kreder HJ, Moran M, Keeley FW, Salter RB. Biologic Resurfacing of A Major Joint Defect with Cryopreserved Allogeneic Periosteum Under the Influence of Continuous Passive Motion in A Rabbit Model. Clin Orthop 1994; 300: 288-96 (abs)
- 35-Gülman B, Karagöz F. Artikuler Kıkırdak Lezyonlarının Serbest Periost Greftleri ile Onarımı. Ortop Trav ve Rehab Dergisi 1988; 2:1-7
- 36-Salter RB. Motion vs. Rest. Why Immobilize Joints? The Journal of Bone and Joint Surgery, 1982; 64-B: 251 (abs)

- 37-Gausewitz S and Hohl M. The Significance of Early Motion in the Treatment of Tibial Plateau Fractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Number 1986; 202: 135-38
- 38-Dehn E and Torp RP. Treatment of Joint Injuries by Immediate Mobilization. Based Upon the Spinal Adaptation Concept. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Number 1971; 77: 218-32
- 39-Evans EB, Eggers GWN, Butler JK, Blumel J. Experimental Immobilization and Remobilization of Rat Knee joints. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1960; 42-A: 737-53
- 40-Salter RB, Hamilton HW, Wedge JH, Tile M, Torode IP, O'Driscoll SW, Murnaghan JJ, Saringer JH. Clinical Application of Basic Research on Continuous Passive Motion for Disorders and Injuries of Synovial Joints. A Preliminary Report of a Feasibility Study. *J Orthop Res* 1984; 1: 325-42 (abs)
- 41-Salter RB, Bell RS, Keeley FW. The Protective Effect of Continuous Passive Motion in Living Articular Cartilage in Acute Septic Arthritis. An Experimental Investigation in the Rabbit. *Clin Orthop* 1981; 159: 223-47
- 42-Williams JM, Moran M and Salter R.B. Continuous Passive Motion Stimulates Repair of Rabbit Knee Articular Cartilage After Matrix Proteoglycan Loss. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1994; 304: 252-62
- 43-O'Driscoll SW, Kumar A and Salter RB. The Effect of Continuous Passive Motion on the Clearance of a Hemarthrosis from a Synovial Joint. An Experimental Investigation The Rabbit. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1983; 176: 305-311
- 44-Salter RB. The Physiologic Basis of Continuous Passive Motion for Articular Cartilage Healing and Regeneration. *Hand Clin* 1994; 10: 211-9 (abs)

- 45-VanRoyen BJ, O'Driscoll SW, Dhert WJA, and Salter RB. A Comparison of the Effects of Immobilization and Continuous Passive Motion on Surgical Wound Healing in Mature Rabbits. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1986; 78: 360-368
- 46-Dhert WJ, O'Driscoll SW, VanRoyen BJ, Salter RB. Effects of Immobilization and Continuous Passive Motion on Postoperative Muscle Atrophy in Mature Rabbits. *Can J Surg* 1988; 31:185-8 (abs)
- 47-Moran ME, Kim HKW, Salter RB. Tavşan Patellasında Tam Kat Kıkırdak Defektlerinin Biyolojik Olarak Kaplanması. Sürekli Pasif Hareket Altında Otojen Periosteal Greftlerin İncelenmesi. *Year Book Ortopedi Yıllığı. Çeviren Dr. Erbil Aydın Pfizer* 1993; 388-90 (The Journal of Bone and Joint Surgery (Br)1992; 74-B: 659-667) (abs)
- 48-Lane JM, Weiss C. Review of Articular Cartilage Collagen Research. *Arthritis Rheum* 1975; 18: 553-62
- 49-Gogia PP, Brown M, Al -Obaidi S. Hydrocortisone and Exercise Effects on Articular Cartilage in Rats. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 463-68
- 50-Hubbard JR, Steinberg JJ, Bednar MS, Sledge CB. Effect of Purified Human Interleukin-1 on Cartilage Degradation. *J Orthop Res* 1988; 6: 80-7 (abs)
- 51-Weiss A, Livne E, Brandeis E, Silbermann M. Triamcinolone Impairs the Synthesis of Collagen and Noncollagen Proteins in Condylar Cartilage of Newborn Mice. *Calcif Tissue Int* 1988; 42: 63-9 (abs)
- 52-Rusanen M, Gronblad M, Korkala O. Scanning Electron Microscopical Study of the Effects of Crystalloid and Water-Soluble Glucocorticoids on Articular Cartilage. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 47-51 (abs)

- 53-Cheung HS, Lynch KL, Johnson RP, and Brewer BJ. In Vitro Synthesis of Tissue-Specific Type II Collagen by Healing Cartilage. I. Short-Term Repair of Cartilage by Mature Rabbits. *Arthritis and Rheumatism* 1980; 23 : 211-19
- 54-Furukawa T, Eyre DR, Koide S. Biochemical Studies on Repair Cartilage Resurfacing Experimental Defects in the Rabbit Knee. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1980; 62-A: 79-87
- 55-Cheung HS, Cotrell WH, Stephenson KBS, and Nimmi ME. In Vitro Collagen Biosynthesis in Healing and Normal Rabbit Articular Cartilage. *J Bone Joint Surg* 1978; 60-A: 1076-81
- 56-Buckwalter JA, Goldberg VM, Booth F. Soft-Tissue Aging and Musculoskeletal Function. Current Concept Review. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1993; 75-A: 1533-47
- 57-Proteinpolysaccarides of Cartilage and Bone in Health and Disease. *Clin Orthop* 1970; 68:182-90
- 58-Boskey AL. Current Concepts of the Physiology and Biochemistry of Calcification. Basic Science and Pathology. Section III. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1981; 157: 225-57
- 59-Amiel D, Frey C, Woo SLY, Harwood F, Akeson W. Value of Hyaluronic Acid in the Prevention of Contracture Formation. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1985; 196:306-311
- 60-Paukkonen K, Helminen HJ. Decrease of Proteoglycan Granule Number But Increase of Their Size in Articular Cartilage of Young Rabbits After Physical Exercise and Immobilization by Splinting. *The Anatomical Record* 1987; 219:45-52
- 61-Clark JM, Huber JD. The Structure of the Human Subchondral Plate. *The Journal of Bone and Joint Surgery (Br)* 1990; 72-B: 866-73

- 62-Duncan H, Jundt J, Riddle JM, Pitchford W, Christopherson T. The Tibial Subchondral Plate. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1987; 69-A: 1212-20
- 63-Milgram JW. Injury to Articular Cartilage Joint Surfaces. 1. Chondral Injury Produced by Patellar Shaving. A Histopathologic Study of Human Tissue Specimens. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1985; 192:168-173
- 64-Milgram JW. Injury to Articular Cartilage Joint Surfaces. 2. Displaced Fractures of Underlying Bone. A Histopathologic Study of Human Tissue Specimens. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1986; 206: 236- 47
- 65-Hall MC. Cartilage Changes after Experimental Immobilization of the Knee Joint of the Young Rat. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1963; 45-A: 36-44
- 66-Fuller JA and Ghadially FN. Ultrastructurel Observations on Surgically Produced Partial-Thickness Defects in Articular Cartilage. *Clin. Orthop* 1972; 86: 193-205
- 67-Ghadially FN, Thomas I, Oryschak AF, and Laronde JM. Long Term Results of Superficial Defects in Articular Cartilage. A Scanning Electron Microscope Study. *J Pathol* 1977; 121: 213-17
- 68-Thompson RC. Experimental Study of Surface Injury to Articular Cartilage and Enzyme Responses Within the Joint. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1975; 107: 239-48
- 69-Troyer H. The Effect of Short Term Immobilization on the Rabbit Knee Joint Cartilage (A Histochemical Study). *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1975; 107: 249-57
- 70-Videman T. Connective Tissue and Immobilization. Key Factors in Musculoskeletal Degeneration. *Clinical Orthopaedics and Related Research Number* 1987; 221: 26-32



- 71-Akeson WH, Woo SLY, Amiel D, Coutts RD, and Daniel D. The Connective Tissue Response to Immobility. Biochemical Changes in Periarticular Connective Tissue of the Immobilized Rabbit Knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1973; 93: 356-62
- 72-Veldhuizen JW, Verstappen FTJ, Vroemen JPAM, Kuipers H, Greep JM. Functional and Morphological Adaptations Following Four Weeks of Knee Immobilization. *Int J Sports Med* 1993; 14: 283-87
- 73-Woo SLY, Matthews JV, Akeson WH, Amiel D and Convery FR. Connective Tissue Response to Immobility. Correlative study of biomechanical and biochemical measurements of normal and immobilized rabbit knees. *Arthritis and Rheumatism* 1975; 18: 312-18
- 74-Appel HJ. Can Experimental Immobilization Studies Predict the Clinical Process after Orthopedic Surgery? (Letter to Editor) *Int J Sports Med* 1993; 14: 291
- 75-KonttinenYT, Michelsson JE, Tolvanen E, and Bergroth V. Primary Inflammatory Reaction in Synovial Fluid and Tissue in Rabbit Immobilization Osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1990; 260: 280-286
- 76-Enneking WF and Horowitz M. The Intra-Articular Effects of Immobilization on the Human Knee. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1972; 54-A: 973-85
- 77-Jokl P and Konstadt S. The Effect of Limb Immobilization on Muscle Function and Protein Composition. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1983; 174: 222-229
- 78-Shimizu T, Videman T, Shimazaki K, Mooney V. Experimental Study on the Repair of Full Thickness Articular Cartilage Defects. Effects of Varying Periods of Continuous Passive Motion. Cage Activity and Immobilization. *J Orthop Res* 1987; 5: 187-97 (abs)
- 79-Müller ME, Allgöwer M, Schneider R, Willenegger H. Basic Aspects of Internal Fixation. In: *Manual of Internal Fixation Techniques Recommended by the AO-ASIF Group Third Edition Springer-Verlag* 1991; 1:1

- 80-Llinas A, McKellop HA, and Sarmiento A. Healing and Remodeling of Articular Incongruities in a Rabbit Fracture model. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1993; 75-A: 1508-23
- 81-Johnson DP. The Effect of Continuous Passive Motion on Wound-Healing and Joint Mobility after Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1990; 72-A: 421-26
- 82-Blauth M, Haas NP, Suudkamp NP, Happe T. Arthrolysis of the Elbow in Posttraumatic Contracture. *Orthopade* 1990; 19: 332-42 (abs)
- 83-Kusswetter W, Sell S. Continuous Passive Motion in the After Care of Knee Joint Prostheses. *Orthopade* 1991; 20: 216-20 (abs)
- 84-Insall JN. Surgical Techniques and Instrumentation in Total Knee Arthroplasty. In: *Surgery of the Knee*. Insall JN.(et al) editörs, Second Edition Churchill Livingstone, 1993; 2(26): 803
- 85-Skyhar MJ, Danzig LA, Hargens AR, Akeson WH. Nutrition of the Anterior Cruciate Ligament. Effects of Continuous Passive Motion. *Am J Sports Med* 1985; 13: 415-8
- 86-Richmond JC, Gladstone J, MacGillivray J. Continuous Passive Motion after Arthroscopically Assisted Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. Comparison of Short-Versus Long Term Use. *Arthroscopy* 1991; 7: 39-44
- 87-Haas SB, Insall JN, Scuderi GR et al. Pneumatic Sequential-Compression Boots Compared with Aspirin Prophylaxis of Deep Vein Thrombosis after Total Knee Arthroplasty: *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1990; 72-A: 427-35
- 88-Luna LG. *Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. Third Edition, McGraw-Hill Book Company 1968; 36-40

89-Hamerman D, Rosenberg LC, and Schubert M. Diarthroidal Joints Revisited. The Journal of Bone and Joint Surgery 1970; 52: 725-8

90-Hohl M, and Luck JV. Fractures of the Tibial Condyle. A Clinical and Experimental Study. The Journal of Bone and Joint Surgery. 1956; 38-A: 1001-18



(EK: B2)

Jüri Başkanı

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

Jüri Üyesi

UYGUNDUR

Adı Soyadı (İmza)

TC YEREL YETKİLİLERİN İÇİŞLERİ BAKANLIĞI