

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

ODUN İLE OSTEOKONDRAL DEFEKT TEDAVİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Adem YILDIZ

Trabzon 2009

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

ODUN İLE OSTEOKONDRAL DEFEKT TEDAVİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Adem YILDIZ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ahmet Uğur TURHAN

Trabzon 2009

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL VE METOD.....	12
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇLAR.....	34
7. TÜRKÇE ÖZET.....	35
8. İNGİLİZCE ÖZET(SUMMARY).....	36
9. KAYNAKLAR.....	37

GİRİŞ VE AMAÇ

Eklem kıkırdağının sınırlı tamir olabilme yeteneğinden dolayı osteokondral defektlerin tedavisi oldukça sıkıntılı ve sıklıkla cerrahi tedaviyi gerektirmektedir (1).

Kıkırdak ve subkondral kemiğin ikisini birden ilgilendiren yaralanmalar osteokondral defekt olarak isimlendirilmektedir (2). Osteokondral defektler; eklem travmalarında, osteokondritis dissekansta, osteonekrozda ve eklem kıkırdağında mekanik olarak yıpranma oluşturan diğer sebeplere bağlı olarak oluşabilir (1).

Hasar oluşan eklem kıkırdağında beklenen; doğal olarak iyileşme süreci geçirmesidir ancak bu genellikle yetersiz kalır (3). Kıkırdak iyileşme kapasitesi çok düşüktür ve bunun sonucunda eklem dejenerasyonu ve osteoartrite neden olması bu yaralanmaların tedavilerinin önemini artırır (4).

Osteokondral defektlerin cerrahi tedavisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Defektlerin onarımı için öncelikle; periostal greft, perikondral greft, menisküs grefti, pediküllü kas flebi, osteokondral greft, tendon grefti, kondrosit kültürleri, mikrofraktür gibi yöntemlerle biyolojik onarım ve stimülasyon amaçlanır (1,5). Otolog kondrosit implantasyonu defekt tedavisinde önemli bir adım olsa da; invaziv olması, iki ayrı cerrahi gerektirmesi, tekniğinin zor olması nedeniyle uygulaması zor bir tedavi şeklidir (4). Tüm bu zorluklara rağmen biyolojik onarımların sonucunda genellikle fibröz veya fibrokartilaginöz doku gelişebilir(5).

Osteokondral defekt tedavisinin alternatif yolu, defekt boyutuna uygun biomateryallerle yapılan eklem yüzeyi onarımıdır (5). Biomateryal olarak; kalsiyum tuzları, fosfat, seramik, karbon fiber ve polimerlerin yanında doğal kaynaklı kemik orijinli maddelerden; inek kemiği, sedef, mercan, bioaktif cam ve polimerler gibi maddeler de kullanılabilir (6). Ancak bu doğal bileşiklere rağmen biomateryaller giderek artan sıklıkta kullanılmaktadırlar. Ortopedi ve Travmatolojide kemik yerine kullanılabilen seramikler esas olarak hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat ve cam kökenlidir, polimerlerden ise en çok kullanılanlar; polilaktitler, poliglikolitler ve

polihidroksibütiratlardır (7). Biomateryaller; biouyumlu, bioaktif ve osteokondüktif olmalıdır (6).

Odun bu sayılan özelliklerin hepsini taşıyan bir biomateryaldir (6).

Bu deneysel çalışma koyunlarda yapıldı. Koyun dizlerinde oluşturulan osteokondral defektlere odundan hazırlanan konik implantlar yerleştirildi. 2 ve 4 ay sonra deney grubu ve kontrol grubunda defekt onarımı ve odun implant üzerinde kırıldak oluşumunun olup olmadığı makroskopik ve mikroskopik olarak araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Eklem kıkırdağı, synovial eklemlerin yüzeyini meydana getiren şok absorbe edici ve kayma yüzeyi oluşturması gibi fonksiyonları yapmaya elverişli mekanik ve biyokimyasal özelliklere sahip olan hyalin tipte kıkırdaktır (8).

Kıkırdak dokuda; hücreler, kollajen lifler ve ara madde vardır. Fötal hayatta erken dönemlerde iskelet görevi gören kıkırdak doku, kemiklerin gelişimiyle destek ve koruma görevini kemiklere bırakır (9).

Kıkırdak Çeşitleri:

Ara maddedeki kollajen liflerin özelliklerine göre üç tip kıkırdak dokusu vardır (10).

1- Hyalin kıkırdak; en sık görülen kıkırdaktır ve matriksinde tip II kollajen fazladır.

2- Elastik kıkırdak; matriksinde tip II kollajene ek olarak bol miktarda elastik lif vardır. Daha esnek ve bükülebilir özelliktedir.

3- Fibröz kıkırdak; büyük zorlanmalar ile karşılaşılan bölgeler ile ağırlık taşıyan bölgelerde fazla bulunur. Ağ şeklinde örülmüş tip I kollajen lifleri içerir.

Kıkırdak damarsız bir dokudur ve tüm kıkırdak çeşitlerinde beslenme; komşu perikondrium kapillerlerinden, synovial membrandan, subkondral kemikten veya eklem sıvısından difüzyon ile sağlanır (10).

Perikondrium; yoğun bağ dokusundan oluşur, kapsüle benzer bir zar gibi kıkırdağı sarar, kıkırdak ve etraf doku arasında ara yüzey oluşturur. Avasküler kıkırdağa destek oluşturur. Hareketli eklem kıkırdaklarında perikondrium olmadığından bu kıkırdakların beslenmesi eklem sıvısından difüzyon ile olur (10).

Hyalin Kıkırdak:

Mavimsi beyaz ve sedef renginde görünümü olup synovial eklemlerin yüzeyini örter, synovial sıvı aracılığıyla sürtünme katsayısı düşük bir ortamda hareket kolaylığı sağlar. Esnekliği nedeniyle basıncı azaltır ve ekleme katılan kemiklerin ucunu örterek

karşılıklı uyum sağlayıp stresleri en aza indirir. Yük taşıma ve dağıtma görevleri vardır (11,12). Bu kıkırdağın kalınlığı 1-7 mm arasında değişir ve yaşlanmaya bağlı olarak kalınlığı azalır (13,14).

Hyalin kıkırdakta hücreler % 5, matriks % 95' lik yer kaplar. Matriks kollajen liflerle kaplıdır ve kuru ağırlığın yarısından fazlasını oluşturur (12). Diğer kıkırdaklardan farklı olarak hyalin kıkırdağın kollajen yapısı % 90 tip II kollajenden oluşur. Diğer bölgelerdeki kıkırdak ve iyileşme dokularındaki kollajen ise tip I kollajenden oluşur (15,16) . Kollajen lifleri kemer şeklinde derin tabakalardan yüzeye doğru yönelim gösterirler (14).

Kondrositler:

Kıkırdak hücreleri olan kondrositler elastik kıvamdaki ara madde içinde laküna denilen boşluklarda bulunurlar (17). Diğer dokuların aksine kıkırdakta tek tip hücre vardır ve tüm mezenşimal hücreler gibi kendi ürettikleri matriks içerisinde bulunurlar. Matriksteki makromoleküllere tutunarak diğer hücelere temas etmezler. Buna ilave olarak matriks sinyal ileticisi olarak görev yapar, matriksten iletilen sinyali alan kondrositin sentez aktivitesinde değişiklik olur. Örneğin hareket eksikliği matriksin sentezine olumsuz etki yapar. Bu olay normal kondrosit aktivitesini uyaran mekanik sinyallerin eksikliğinden oluşur (18). Yeniden şekillenme muhtemelen çevredeki fiziksel ve kimyasal değişikliklere kondrositlerin verdiği cevap sonucu oluşur. Isı, sürtünme, yük taşıma, basınca maruz kalma, pH ve büyüme değişikliklere örnek olarak verilebilir. Bu faktörlerdeki değişim hücrenin sağlık durumu üzerinde dramatik değişikliğe sebep olacaktır. Kondrositlerin cevabı verilen uyarıya spesifiktir (8).

Matriks:

Matriks; kollajenleri, proteoglikanları ve kollajen olmayan proteinleri içerir. Kıkırdak ağırlığının % 20 - 40' lık bölümünü oluşturur. Hyalin kıkırdakta kuru doku ağırlığının; % 50'si kollajen, % 20-35'i proteoglikan ve % 15-20'si kollajen olmayan proteinlerden oluşur (8). Kollajenler oluşturdukları fibriler ağ örtüsü ile kıkırdağın dayanıklılığını verir ve şeklini sağlarlar. Fibrillerin ışığı kırma indeksleri gömülü oldukları matriks ile aynıdır. Hyalin kıkırdak 64 nm de bir tekrarlayacak şekilde fibrillerden oluşmasına rağmen proteoglikanlar ile olan ilişkileri fibrillerin maskelenmesine neden olur ve alışlagelmiş kesitlerin çoğunda fibriller net olarak görülmez. Kıkırdak proteoglikanları çekirdek proteinlerine kovalent olarak bağlanmış

kondroitin 4 sülfat, kondroitin 6 sülfat ve keretan sülfat içerir. Bu proteoglikanların 200 kadarı kovalent bağlanma olmaksızın hyaluronik asitin uzun molekülleri ile ilişki kurarak kollajen ile işbirliği yapan proteoglikan agregatlarını meydana getirir.

Proteoglikanlar yapı olarak şişe temizliğinde kullanılan fırçalara benzerler. Protein çekirdek fırçanın sapını, glikozaminoglikan zinciri ise sapın ucundaki kılları oluşturur. Glikozaminoglikanların negatif yüklerine bağlı bol miktardaki çözücü su, özellikle eklem kıkırdağında ağırlık ve güç emici yada biyomekanik olarak yay gibi davranarak oldukça önemli bir işlevi yerine getirir. Kıkırdak matriksinin tip II kollajen ve proteoglikana ek olarak önemli bir parçası da kondronektindir. Bu molekül kondrositlerin matriks kollajenine yapışmasını sağlar. Her kondrositin etrafını saran kıkırdak matriksi kollajenden fakir ve glikozaminoglikandan zengindir. Bu periferik kuşağa territoryal yada kapsüler matriks denir (10). Proteoglikanlar ve kollajen olmayan proteinler ya kollajen ağına bağlanırlar yada onun içinde hapis olurlar. Kollajen olmayan moleküller de hyalin kıkırdakta önemli göreve sahiptir. Bağlayıcı proteinler proteoglikan kümelerini stabil eder ve boylarını artırır (12). Osteoartritte kesin patoloji bilinmemekle beraber proteoglikanların azalması ile oluştuğu zannedilmektedir.

Kıkırdak histolojik olarak 4 tabakadan oluşur (11):

- 1 - Yüzeysel tabaka; tanjansiyel bölge, kaygan bölge olarak da isimlendirilir.
- 2 - Geçici (transizyonel) veya intermediate (orta veya ara) tabaka,
- 3 - Derin veya ışınsal (radiate) tabaka,
- 4 - Kalsifiye tabaka.

Yüzeyel veya tanjansiyel tabaka:

Lifleri yüzeye paralel (tanjansiyel) uzanmıştır, hücreleri matür fibrositlere benzeyen küçük oval veya uzamış şekillidir. Bu hücreler yüzeye paralel yerleşimlidir. Az sayıda mitokondrileri vardır ve golgi cismi belirsizdir. Stoplazma derin katmandaki hücrelerin aksine lif açısından fakirdir. Bu tabakanın ince yüzeysel kısmı olan lamina splendens'te hücre bulunmaz. Üç mikron kalınlığında olan bu tabaka kompakt, bağlantısız rastgele düzenlenmiş 4-12 mikron kalınlığında ince flamanlar içerir. Lamina splendens tabakasının derininde tipik bağlantılı kollajen fibriller düzenli ve tanjansiyel olarak dizilmişlerdir ve kalınlıkları derinlik arttıkça artar. Birinci tabakanın kalınlığı 200 mikron olup çapları 5-20 nm arasında değişen sıkı kollajen lifler içerirler (8,11,13,14).

Transizyonel tabaka:

Intermediate (orta,ara) tabaka olarak ta bilinir. Burada kollajen lifler halka şeklinde karışık bir ağ oluştururlar. Hücreler daha büyük, yuvarlak, tek veya gruplar halinde bulunurlar. Bu hücrelerin büyük çoğunluğu tipik olarak aktif kondrositlerdir. Bu tabakadaki kondrositlerin endoplazmik retikulum ve golgi cismi iyi gelişmiştir, çeşitli sekretuar vakuoller, lizozomal cisimler ve mitokondriler ile dolu olup aktif haldedirler (8,11,12,13).

Radiate tabaka:

İşımsal tabakadır. Lifleri daha kalın, daha sıkı bir ağ oluşturup eklem yüzeyine işımsal bir şekilde dizilmişlerdir. En geniş kollajen liflerine, en yüksek proteoglikan kapasitesine ve en düşük su miktarına sahiptir. Hücreler büyük, yuvarlak ve genellikle ikili veya sekizli gruplar halinde sütunlar oluşturarak dizilirler. Daha az aktif görünümündedirler (8,11,13,14).

Kalsifiye tabaka:

Subkondral kemiğe komşudur ve epifizin hipokondrial kemik dokusu ile birleşirler. Bu birleşik yüzeyler birbiri içine parmak gibi uzanırlar. Hüce sayısı az ve boyut olarak küçüktürler. Matriks kalsiyum tuzları ile doymuştur. Postüral ve kas hareketleriyle oluşan makaslama streslerine karşı direnç gösterirler (8,11,13,14) .

Üçüncü ve dördüncü tabaka bazofilik bir çizgi ile birleşir ve buna Tidemark adı verilir. Su içeriği en fazla olan tabaka ise eklem yüzeyindeki tabakadır (11).

Kondrositler; kondroitin sülfat, proteoglikan ve kollajen liflerin sentezini yaparlar (17). Bu tabakalardaki glikozaminoglikan konsantrasyonları değişiklik göstermekle birlikte kondroitin sülfat orta tabakada fazla, kalsifiye tabakada ise azdır. Kıkırdağın sertliğini artıran keratan sülfat ise kıkırdak derinliği arttıkça artar. Keratan sülfat esas olarak interstisyel matriks içinde buna karşılık kondroitin sülfat ise lakünaların çevresindedir. Az miktarda kollajen lif bulunduran kondroitin sülfattan zengin bölgeler kuvvetli bazofil boyanırlar ve territoryal matriks adını alırlar. Hücre grupları arasındaki bölgeler ise daha az kondroitin sülfat ve daha fazla kollajen lif içerdiğinden asidofil boyanmaya başlar ve interterritoryal matriks adını alır (13,14,17).

Damar sinir ve lenf yapısı bulunmayan eklem kıkırdağı dört kaynaktan beslenir. Bu kaynaklar sinovial membran, sinovial sıvı, perikondrium ve subkondral kemiktir. Subkondral kemikteki damarlar, kalsifiye kıkırdak tabakasını delerek kıkırdak hattına geçerler. Kıkırdak dokusunun beslenmesi perikondriumdaki kapiller sistemden sıvının difüzyonu ile olur. Küçük moleküller eklem kıkırdağını difüzyonla geçerler. Daha büyük moleküllerin difüzyon

katsayıları moleküler hacimle ters orantılıdır. Kıkırdağın büyük moleküllere karşı permeabilitesi içindeki glikozamin değişikliklerinden çok fazla etkilenir (13,14,17).

Histogenezis:

Kıkırdak mezenşimal dokudan gelişir. Mezenşimal hücrelerde izlenen ilk değişiklik uzantıların geri çekilip yuvarlak hale geldikten sonra hızla bölünüp çoğalarak mezenşimal yoğunlaşmaların oluşmasıdır. Doğrudan mezenşimal hücrelerden farklılaşarak meydana gelen bu hücelere kondroblast adı verilir. Stoplazmaları ribozomdan zengin ve bazofiliktir. Matriksin sentezi ve depolanması ile kondroblastlar birbirlerinden uzaklaşmaya başlarlar. Kıkırdak hücrelerinin farklılaşması merkezden etrafa doğru olduğundan merkezdeki hücreler daha çok kondrosit özelliği gösterirken periferdeki hücreler tipik kondroblastlar halinde izlenir. Gelişmekte olan kıkırdak yüzeyindeki mezenşim perikondriumdaki kondroblast ve fibroblastları oluşturur (10).

Büyüme:

Kıkırdak interstisyel ve apozisyonel olmak üzere iki yolla büyür. İnterstisyel büyüme mevcut olan kondrositlerin mitotik bölünmelerinin sonucudur. Apozisyonel büyüme perikondriumdaki hücrelerin farklılaşması ile olur. Her iki durumda da yeni oluşmuş kondrositler kollagen lifleri ve ara maddeyi sentez ederler. Böylece gerçekte büyüme, basit bir hücre artışının ötesinde gerçekleşir. İnterstisyel büyüme daha az önem taşır, kıkırdak gelişiminin ilk dönemlerinde kıkırdak matriksinin içten dışa doğru gelişmesi sırasında ortaya çıkar. Ayrıca interstisyel büyüme uzun kemiklerin epifizyel kıkırdakları ile eklem kıkırdaklarında da görülür. Uzun kemiklerin uzamalarını sağlayan epifiz plaklarında ve encondral kemikleşmedeki kıkırdak modelinin ortaya çıkışında önemli rol oynar. Eklem kıkırdağında apozisyonel yol ile hücre ekleyecek bir perikondrium olmadığı için eklem yüzeyinde zamanla yıpranan hücreler ve matriks, kıkırdağın iç yüzeyinden takviye edilir. Vucudun diğer yerlerinde bulunan kıkırdaklarda matriks zamanla sertleşince interstisyel büyüme yavaşlar ve kıkırdak sadece bir bant halinde apozisyonel olarak büyür. Perikondriumun kondroblastları ise prolifer olarak etraflarını kıkırdak matriks ile sardıktan sonra kondrosit haline dönüşerek mevcut kıkırdağın yapısına katılırlar (10).

Artiküler kıkırdakta sentez için kontrol mekanizmaları:

Yapılan çalışmalarda çeşitli eksojen ve endojen faktörler artiküler kondrositlerin matris sentezini belirgin şekilde değiştirdiğini desteklemektedir (6). Çeşitli araştırmalardan alınan veriler laserasyona neden olan injuri, değişen hidrostatik basınç, osteoartrit, değişen oksijen basıncı, pH değişimi ve kalsiyum konsantrasyonu, büyüme hormonu, askorbik asit, vitamin E, kortizol, salisilatlar ve diğer non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve ksilozid gibi faktörlerin proteoglikan ve kollajenin sentez oranlarını değiştirdiğini göstermiştir.

Rejenerasyon:

Eklem kıkırdağında travmatik veya cerrahi olarak oluşan defektin tamir potansiyeli değişiklik gösterir (6). Kıkırdak dokusunun rejenerasyon ve tamir potansiyelinin zayıf olduğu bilinmektedir (15,19). Kıkırdağın zedelenmesi halinde rejenerasyon perikondrium tarafından sağlanır. Perikondriumun fibrositleri çoğalır ve defekt yavaş bir şekilde granülasyon dokusu ile dolar. Bu doku normalden daha az vaskülerdir ve fibröz doku olarak devam eder. Nadiren böyle doku içindeki hücreler kondroblast olabilir ve mekanik faktörlerin etkisiyle kıkırdak dokusuna dönüşebilir (20). Kıkırdaktaki cerrahi defektler subkondral bölge olaya karışmazsa iyileşmez (16,21). Subkondral bölgeden gelen kemik iliği hücreleri basınç, sürtünme kuvveti, hareket gibi mekanik ve çevre koşullarının etkisi ile defekti doldurmaya çalışırlar (16,22). Fibröz, fibrokartilaj veya hyalin kıkırdak gibi çeşitli tamir dokuları subkondral kemikten gelişecektir. Bu doku biyokimyasal ve biyomekanik olarak normal hyalin kıkırdaktan farklıdır (23,24).

Odun ve kemik gibi doğal malzemeler buldukları organizmalarda destek ve besin transportuna yardım etmek gibi benzer görevleri yaparlar (25). İşlevleri arasındaki bu benzerlik odunun kemik defektlerinde malzeme olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Odun dayanıklı ve yoğun bir malzemedir ve yapı olarak da kemiğe benzerlik göstermektedir (25).

Odunun yapısı ve fonksiyonu:

Odun hücrelerden oluşur. Her odun hücresi birbirine yapıştırıcı madde niteliğindeki orta lamel tabakası ile bağlıdır (26). Aynı işlevi yapan hücre toplulukları dokuları meydana getirirler. Odunda işlevleri birbirinden farklı; iletim, destek ve besin depolama olan üç farklı doku bulunmaktadır. Hücre bölündükten sonra ince bir primer çeper ile kuşatılır ve bu çeper hücre son şeklini almaya başladığında sekonder çepere dönüşür. Hücrelerin oluşumundaki en son safha odunlaşmadır, odunlaşma hücre çeperine lignin maddesinin girmesiyle oluşur (26).

Odunsu hücre çeperinde selüloz kafes şekline bir iskelet oluşturmakta bu iskeletin arasındaki boşluklara da lignin, hemiselüloz ve yan bileşikler dolmaktadır. Selülozun uzun zincir molekülleri yan yana gelerek iplik şeklindeki mikrofibrilleri oluşturur. Bu mikrofibriller de kısmen birleşerek fibril demetleri şeklinde hücre çeperi iskelet dokusunu oluştururlar. Fibril demetleri primer çeperde gevşek yapıda ve düzensiz örgü şeklinde iken sekonder çeperde daha sıkı ve hemen hemen birbirine paralel uzanırlar (26).

Kemik doku daha çok seramik – polimer ağırlıklı iken odunda polimerler daha fazladır, bu polimerlerin çapraz bağlanmaları en önemli kimyasal yapısını oluşturur (25). Odunun kimyasal yapısı; %40-50 selüloz, %25-40 hemiselüloz ve % 20-30 lignin, küçük partiküller, silika, inorganik kalsiyum, potasyum, magnezyum ve fosfattan oluşur.

Odunun fiziksel özellikleri; odun - su ilişkileri, ağırlık - hacim ilişkileri, termik, elektriksel ve akustik özelliklerin kapsar (26). Odun hücre çeperi içindeki miseller ve fibriller arası hücre boşlukları nedeniyle geniş ölçüde gözenekli bir cisimdir. Higroskopik (nemçeker) bir cisim olan odunun nem çekme özelliği iç yüzey alanı ile doğru orantılı olarak artar. Bu nedenle kurutma dolabında tam kuru hale getirilmedikçe içinde su bulunur. Tam kuru halini alabilmesi için kurutma dolabında ortalama 103 derece sıcaklıkta kurutulması gereklidir (26).

Odun malzemenin dışarıdan yapılan yüklenmeler ile biçimini değiştirmeye zorlayan güçlere karşı koyması onun mekanik özelliklerine bağlıdır. Kuvvetin tesir edişine göre dört farklı yüklenme ayırt edilir, bu yüklenmeler; devamlı ve yavaş yavaş artan statik yüklenme, ani şok şeklinde etkiyen dinamik yüklenme, uzun süreli aynı kuvvette etkiyen yorma yüklenmesi ve tesir yönü değişen değişken yüklenmedir (26). Bir dış kuvvetin etkisi ile şekli değişen cismin kuvvet kalkınca eski şeklini alabilmesi onun elastik özelliğinden kaynaklanır. Katı cisimler belli bir sınıra kadar etkiyen gücün kalkmasıyla eski halini alabilir bu sınıra elastiklik sınırı denir. Bu bölgede meydana gelen değişme elastik deformasyon adını alır ve zorlanma artırıldığında kırılma oluşur (26). Elastiklik modülü ağaç türlerine göre farklılıklar gösterir. Örneğin %12 nem altında liflere paralel ve liflere dik ortalama elastik modül tabloda gösterilmiştir (26)

Ağaç türü	Paralel yüklenme (kg/cm ²)	Dik yüklenme (kg/cm ²)
Kayın	125000	-----
meşe	130000	10000

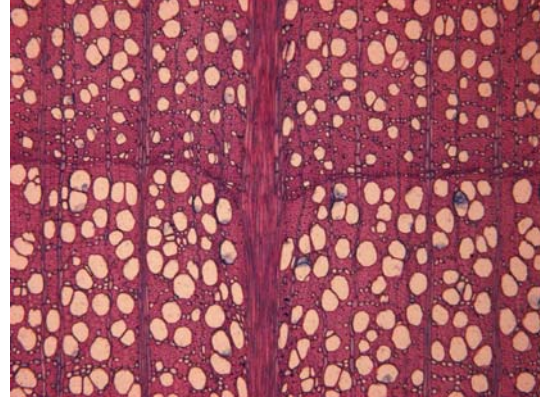
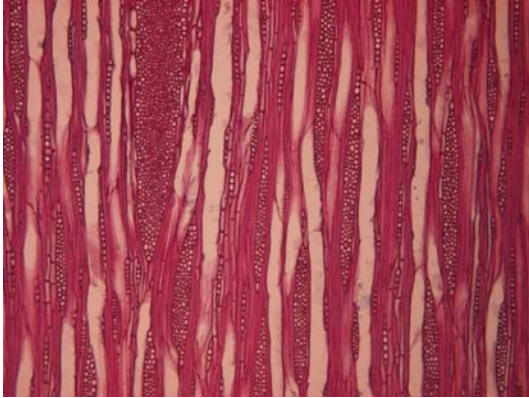
Tablo 1 . Bazı ağaçların elastik modüllerini gösteren tablo.

Elastiklik modülü çeşitli faktörlerden etkilenir. Lif yoğunluğu arttıkça artarken, su miktarı arttıkça, sıcaklık arttıkça ve liflerin eğimi arttıkça azalır. Yapıları incelendiğinde odun ve kemik arasında bu yönden oldukça benzerlik vardır. Kemiğin mekanik desteğini kollajen lifler verirken aynı işlevi odunda selüloz lifler yerine getirir (25). Odun malzemenin içerisine girmeye çalışan yabancı maddeye karşı koyma gücüne sertlik denilir ve çeşitli faktörlerden etkilenir. Liflerin yoğunluğu ile sertlik doğru orantılı olarak artarken su ile doygunluk arttıkça sertlik azalır. Tabloda bazı ağaç türlerinin sertlikleri verilmektedir.

Sertlik grubu	Ağaç türü
Çok yumuşak	Kavak, söğüt, ıhlamur,
Yumuşak	Çam, ladin, göknar, kızılğaç
Orta sert	Ceviz, armut, kestane, meşe, kayın
Sert	Gürgen, kızılıçık
Çok sert	Şimşir, leylak
Ekstra sert	Abanoz, lignum vitae

Tablo 2 . Ağaç türlerinin sertlik durumlarını gösteren tablo.

Osteokondral defekt tedavisinde kullanılan biomateryaller biouyumlu, bioaktif ve osteokondüktif olmalıdırlar(6,35). Odun bu sayılan özelliklerin tamamını gösteren bir biomateryaldir (6). Odunun polimerik kompozit yapısının kimyasal ve yapısal olarak, ortopedik cerrahide kullanılan metakrilat, silikon, polietilen gibi sentetik polimerlere benzemesi de odunun biomateryal olarak kullanılabilceğini göstergesi olabilir (6). Biz çalışmamızda defekt dolgusu olarak kullanacağımız odunu dizdeki mekanik yüklenmelere karşı koyabileceğini düşündüğümüz kayın ağacından hazırladık. Kayın orta setlikteki ağaç grubundandır, mekanik olarak liflere paralel basınç direnci, eğilme direnci, basınç direnci, eğilmede elastik modülü yüksektir (27). Biomekanik çalışmalar kayın ağacının elastik modülünün kemiğe benzediğini göstermiştir (6). Mikroskopik olarak dağınık trahelidir. Traheler; su iletimini sağlayan teğet çapı; 34 – 104 mikrometre, hücre uzunluğu 235 – 882 mikrometre olan hücrelerdir (27). Odun liflerine paralel hazırlanan implantlarda, kemik iliği ve beraberinde kök hücrelerin traheleri izleyerek implantın osteointegrasyonuna yardımcı olacağı düşünülmüştür (6,25). Resim 1 ve 2 de kayın ağacının transvers ve sagittal kesitleri görülmektedir.



Resim 1 ve 2. Kayın ağacının transvers ve sagittal kesitlerinde büyük boyuttaki trahelerin görünümü.

MATERYAL VE METOD

Çalışma Planı:

Bu çalışma KTÜ Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma laboratuvarında, hayvan etik kurulunun izni alınarak yapıldı. 12 adet erişkin dişi koyunun medial femoral kondillerinde 7 mm çapında 9 mm derinliğinde defekt oluşturuldu. Bir gruba odun greft koyularak çalışma grubu yapıldı. Diğer gruptaki defekt boş bırakılarak kontrol grubu yapıldı. 8 ve 16 hafta sonra odun greft üzerinde ve defekt alanı boş bırakılan kontrol grubunda oluşan tamir dokusuna bakıldı. Eklem kompartmanları makroskopik olarak değerlendirildi, defekt oluşturmadan önce ve sonrası karşılaştırıldı. İmplant yüzeyinde kıkırdak oluşumu, implant osteointegrasyonu histolojik olarak değerlendirildi. Tedaviden sonra femoral ve tibial kıkırdak kalitesi makroskopik olarak değerlendirildi.

Hayvanlar:

Koyunların ortalama ağırlıkları 21.5 kg (18.6kg- 25.4kg), ortalama yaşları 13 ay (11ay-16 ay) idi. 12 koyunun 24 dizi çalışmada kullanıldı. Koyunların sağ diz medial femoral kondilleri odun greft ile çalışma grubu, sol diz medial kondilleri ise kontrol grubu olarak belirlendi (Tablo 1).

Odun greft; 2 ay çalışma grubu	6 Sağ diz medial kondil
Odun greft; 4 ay çalışma grubu	6 Sağ diz medial kondil
Kontrol grubu	12 sol diz medial kondil

Tablo 3 . Deney grupları.

Koyunların her iki diz medial femoral kondillerine ICRS (International Cartilage Repair Society) kriterlerine göre grade IV lezyon oluşturuldu (28).

Grade I	Yüzeyel lezyon, fissür veya çatlak
Grade II	Lezyon kıkırdak kalınlığının %50 sinden az
Grade III	Kıkırdak kalınlığında parsiyel kayıp, kalsifiye tabakaya kadar kıkırdak kalınlığının %50 sinden fazla kayıp
Grade IV	Kıkırdak kalınlığında tam kayıp, kemik açıkta

Tablo 4. ICRS kıkırdak hasarı derecelendirilmesi (28).

İmplant:

İmplant edilecek greft; kayın ağacından 7 mm çapında ve 7 mm yüksekliğinde olacak şekilde konik olarak hazırlandı. Kullanılmadan önce 134 derece sıcaklıkta, 1 saat bekletilerek steri edildi.

Anestezi:

Ameliyat öncesi koyunlar 12 saat aç bırakıldı. Cerrahiden 15 dakika önce 1 mg/kg dozunda Xylazine Hidroklorür (Rompun) intramusküler yapılarak premedikasyon sağlandı. Ameliyattan 10 dakika önce 10 mg/kg dozunda Ketamin Hidroklorür (Ketalar) intramusküler enjeksiyonu yapılarak anestezi sağlandı. Gerektiğinde anestezi ek dozu için 10 mg/kg Ketamin kullanılarak ameliyata devam edildi.

Cerrahi:

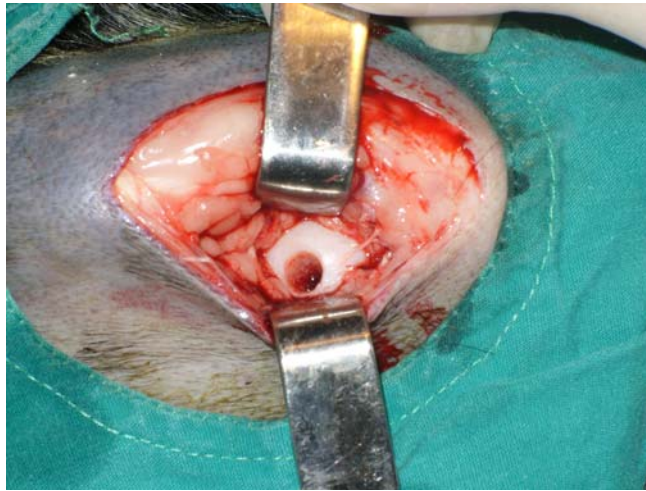
Anestezi derinliği sağlandıktan sonra koyunların dizleri traş edildi. Betadin sabun ile yıkandı ve tekrar Betadin solüsyon (Polyvinilpyrolidone Iode) ile boyandı. Steril yeşil örtülerle örtülerek steril ortam sağlandı. Önce sağ dize yaklaşıp; medial parapatellar insizyon ile cilt geçildi, patella ve patellar tendonun medialinde olacak şekilde kapsül açılarak medial femoral kondile ulaşıldı (Resim 3).

Medial femoral kondilde, ağırlık taşıyan bölgede olmasına dikkat edilerek 7 mm çapında ucu konik bir drill ile 7 mm çapında ve 9 mm derinliğinde ICRS tip IV (21) defekt oluşturuldu (Resim 4). Oluşturulan bu defekte 7 mm çapında ve 7 mm derinliğinde konik şekilde hazırlanmış odun greftler kıkırdak yüzeyden 2 mm derinde kalacak şekilde press fit tekniği ile yerleştirildi (Resim 5).

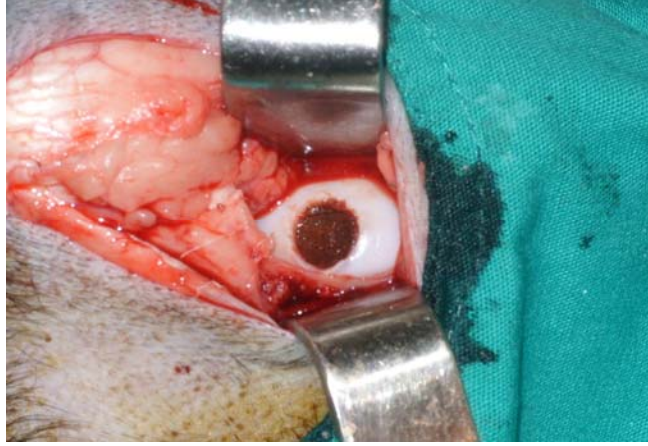


Resim 3. Koyun dizinde kapsül açılıp medial femoral kondilin ortaya konmasının görüntüsü.

Eklem serum fizyolojik ile yıkanarak drilleme sırasında ortaya çıkan partiküller temizlendi. Daha sonra kapsül 2/0 vikril ve cilt 2/0 ipek ile dikilerek kapatıldı. Her bir diz için ameliyat en kısa 30 en uzun 40 dakika sürdü. Koyunların sol dizlerine de aynı insizyon ile girildi aynı çap ve derinlikte ICRS tip IV osteokondral defekt yapılarak kontrol grubu oluşturuldu.



Resim 4 . Medial femoral kondilde oluşturulan defektin görüntüsü.

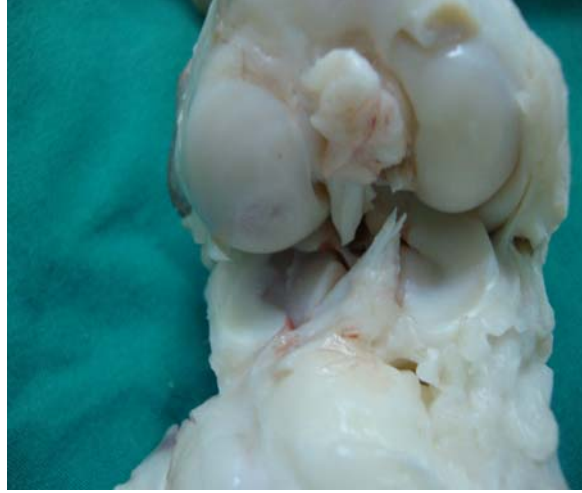


Resim 5 . Defekte odun greftin implante edildikten sonraki görüntüsü.

Koyunlar cerrahiden sonra uygun olarak hazırlanan yerlerine serbest bırakıldı. Dizler alçıya alınmadı ve aktif olarak harekete izin verildi. Postoperatif üç gün boyunca Sefazolin Sodyum 500 mg İM olarak günde bir kez verildi. Analjezik olarak içme sularına 1 gr/gün Parasetamol katıldı, postoperatif üç gün yara yeri Betadin Solüsyonu ile pansuman yapıldı ve ilk gün hariç yara kapatılmadı. On gün sonra sutürler alındı.

Ameliyattan sonraki 8'inci haftada ilk grup olan 6 koyun, 16'ncı haftada ikinci grup olan 6 koyun, 30 mg/kg letal dozda ketamin verilerek sakrifiye edildi. Klinik olarak; hareket, kontraktür, deformite açısından, makroskopik olarak; adezyon, yüzey düzgünlüğü, dejenerasyon ve histolojik olarak inceleme için alınan dizler hazırlandı.

Kaslar ve çevre yumuşak dokular uzaklaştırılarak diz eklemi ortaya koyuldu ve hem femur hemde tibia eklem yüzeyi makroskopik olarak muayene edildi (Resim 6) .



Resim 6 . Odun greft ile 4 aylık çalışma grubu oluşturulan dizin yumuşak dokular uzaklaştırıldıktan sonraki makroskopik görüntüsü.

Daha sonra odun greft yerleştirilen femur bölgesi 2X2 cm ebadında küçültülerek elmas kesicide (Low Speed Saw, İsomat, BUEHLER) iki parçaya ayrıldı. Doku ve içindeki odun greftin mikroskopik görüntüleri alındı. Sonra bu dokular %10 luk Formaline koyulduktan sonra %5 lik Nitrik asitte dekalsifiye edilerek içindeki odun greftle beraber parafine gömüldü. Lezyon ve içindeki odun greft 5 µm kalınlığında kesilerek Hematoksilen Eozin ile boyandı. Kesitler ışık mikroskobunda çalışmadan habersiz bir patolog tarafından histopatolojik olarak incelendi. Histolojik değerlendirme ICRS Visuel Histolojik Değerlendirme Skalasına göre yapıldı (29) (Tablo 5).

TABLO 5 : ICRS SKALASI (29)

ICRS Visuel Histolojik Değerlendirme Skalası:

1 - Yüzey:	
Düzgün, devamlı.....	3
Kesintili, irregüler.....	0
2 - Matriks:	
Hyalin.....	3
Miks;hyalin/fibrokartilaj.....	2
Fibrokartilaj.....	1
Fibröz doku.....	0
3 - Hücre Dağılımı:	
Kolumnar.....	3
Miks: kolumnar- cluster.....	2
Cluster.....	1
Tek tek hücreler.....	0
4 -Hücre Populasyonu Canlılığı:	
Çoğu canlı.....	3
Parsiyel canlı.....	2
%10 altında canlı.....	0
5 - Subkondral Kemik:	
Normal.....	3
Artmış remodelling.....	2
Kemik nekrozu, granülasyon	
Dokusu.....	1
Tutunmama,kırık, bazitse kallus....	0
6- Kıkırdak Mineralizasyonu:	
Normal.....	3
Anormal,uygunsuz lokalizasyon.....	0

BULGULAR

Ameliyattan sonraki 8. haftada birinci grup olan 6 koyun ve 16. haftada ikinci grup olan 6 koyun letal doz ketamin anestezisi verilerek sakrifiye edildi. Diz eklemleri yumuşak dokuların uzaklaştırılması ile ortaya kondu, kontrol ve çalışma grupları makroskopik ve mikroskopik olarak incelendi.

Klinik bulgular:

Ameliyattan sonraki dönemde 5 koyunda topallama görüldü, topallama 4 koyunda ikinci haftada düzelirken 1 koyunda üçüncü haftanın sonunda düzelme görüldü. Sakrifiye edilmeden önce yapılan muayenelerinde 12 koyunun 24 dizinin hiçbirinde hareket kısıtlılığı, kontraktür ve deformite yoktu. Hayvanlarda uygulanan anestezisyeye bağlı komplikasyon ve ölüm olmadı ve hiçbir hayvan dizinde enfeksiyon görülmedi.

Makroskopik bulgular:

2. ayda sakrifiye edilen kontrol grubunda ve çalışma grubunda defektler kısmi olarak dolmuştu, çukurluk devam ediyordu ve yüzey düzgün değildi (Resim 6-7). Kontrol grubunda ve çalışma grubunda karşı eklem yüzeyinde dejenerasyon görülmedi. Odun greft ile yapılan çalışma grubunda greftin çevre dokuya sıkıca tutunduğu, greftin eklem içerisine düşmediği görüldü (Resim 8).

4. ayda sakrifiye edilen grupta, kontrol grubunda 6 dizin hepsinde de defekt alanının dolmadığı çukur kaldığı görüldü. Çalışma grubunda ise 6 dizin 4 tanesinde (%66,6) yüzeyin tamamen dolduğu (Resim 9), 2 tanesinde ise (%33,3) tamamen dolmadığı (Resim 10) ve kıkırdak yüzeyden daha çukur olarak kaldığı gözlemlendi. Kontrol ve çalışma gruplarında karşı yüzeylerde dejenerasyon görülmedi ve çalışma grubunda greftin kemiğe sıkıca tutunduğu tespit edildi (Resim 11).



Resim 6 . 2 aylık çalışma grubunda yüzeyin düzgün olmadığını ve tam dolmadığını gösteren resim.



Resim 7 . 2 aylık kontrol grubunda yüzeyin kesintili ve tam dolmadığını gösteren resim.



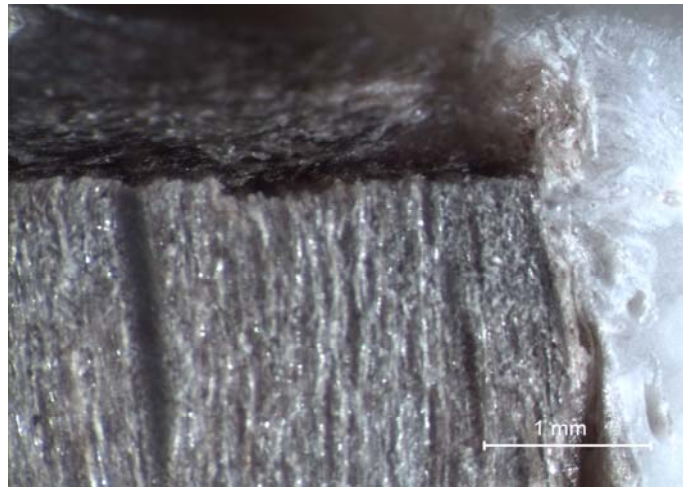
Resim 8 . 2 aylık çalışma grubunu gösteren görünüm (10 x).



Resim 9 . 4 aylık çalışma grubunda defekti tamamen dolu olduğunu gösteren görünüm.



Resim 10 . 4 aylık çalışma grubunda defektin çukur kaldığı olguyu gösteren görünüm.



Resim 11 . 4 aylık çalışma grubunda greftin etraf dokuyla ilişkisini gösteren görünüm (40 x).

Her iki grupta da yeni oluşan dokunun görünümü çevre kıkırdak dokudan daha farklıydı ve sınırları belirlenebiliyordu.

Mikroskopik bulgular:

Mikroskopik bulgular ICRS Visuel Histolojik Değerlendirme Skalasına göre değerlendirildi. Bu skalada; yüzey, matriks, hücre dağılımı, hücre popülasyon canlılığı, subkondral kemik ve kırıkta mineralizasyonuna göre değerlendirme yapılır (29).

2. ayda yapılan çalışmada:

Yüzey; kontrol grubunda olguların tamamında defektin kenarında sağlam eklem kırıktağının kesintiye uğradığı görüldü ve defekt alanının yüzeyinde çukurluk vardı. Çalışma grubunda da 6 olgunun hepsinde yüzey kesintili ve irregülerdi ve defekt alanının yüzeyinde çukurluk vardı.

Matriks; kontrol grubunda 1 olguda (%16,6) hyalin, 4 olguda (% 66,6) miks:hyalin/fibrokartilaj ve 1 olguda da (% 16,6) fibröz dokudan oluşuyordu. Çalışma grubunda ise 1 olguda (% 16,6) hyalin kırıktağ, 4 olguda (%66,6) miks; hyalin/fibrokartilaj, 1 olguda da(%16,6) fibrokartilajdan oluşuyordu.

Hücre dağılımı; kontrol grubunda 3 olguda (%50) miks; kolumnar/cluster, 1 olguda (%16,6) cluster ve 2 olguda (%33,3) tek tek hücreler şeklindeydi. Çalışma grubunda 5 olguda (%83,3) cluster tarzında dizilmişken 1 olguda (%16,6) tek tek hücreler şeklindeydi.

Subkondral kemik; kontrol grubunda 1 olguda (%16,6) artmış remodelling, 5 olguda (%83) kemik nekrozu, granülasyon dokusu vardı. Çalışma grubunda 2 olguda (%33,3) artmış remodelling, 4 olguda (%66,6) kemik nekrozu ve granülasyon dokusu içeriyordu. Hücrelerin canlılığı; kontrol ve çalışma gruplarında çoğu canlı iken mineralizasyon kontrol ve çalışma gruplarında normal olarak bulundu.

4. ayda yapılan çalışmada:

Yüzey; kontrol grubunda 3 olguda (%50) düzgün ve devamlı, 3 olguda (%50) çukurluk devam ederken, çalışma grubunda 4 olguda (%66,6) düzgün devamlı, 2 olguda ise(% 33,3). çukurluk devam ediyordu.

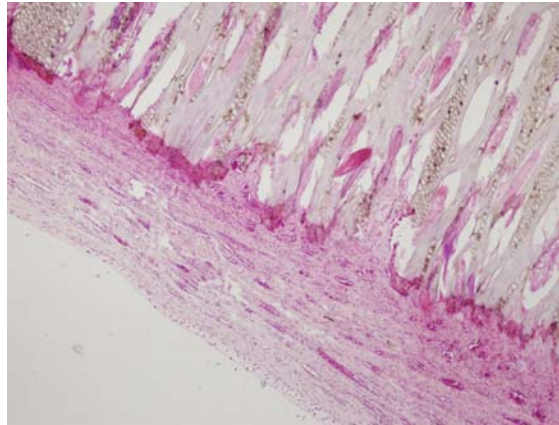
Matriks; kontrol grubunda 2 olguda (% 33,3) hyalin kırıktağ, 2 olguda (%33,3) miks; hyalin/fibrokartilaj ve 2 olguda (% 33,3) fibrokartilaj dokudan oluşurken çalışma grubunda 4 olguda (%66,6) hyalin kırıktağ, 2 olguda (% 33,3) miks;hyalin/fibrokartilaj dan oluşur.

Hücre dağılımı; kontrol grubunda 1 olguda (% 16,6) kolumnar, 3 olguda (% 50) miks; kolumnar/cluster, 2 olguda (% 33,3) cluster, çalışma grubunda ise 3 olguda (% 50) kolumnar, 2 olguda (% 33,3) miks; kolumnar/cluster ve 1 olguda (% 16,6) cluster tarzındadır.

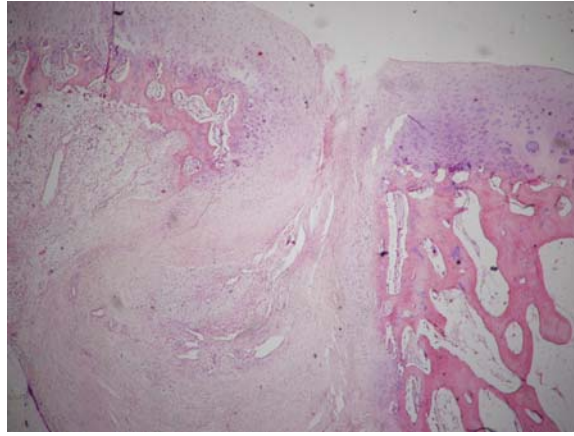
Subkondral kemik; kontrol grubunda 1 olguda (%16,6) normal, 2 olguda (% 33,3) artmış remodelling, 3 olguda (% 33,3) kemik nekrozu ve granülasyon dokusunu gösterir. Çalışma grubunda ise 1 olguda (% 16,6) normal, 4 olguda (% 66,6) artmış remodelling ve 1 olguda (% 16,6) kemik nekrozu ve granülasyon dokusu şeklindedir.

Hücre popülasyonunun canlılığı; kontrol ve çalışma grubunda çoğu canlı iken, kırıkta mineralizasyonu da hem kontrol hemde çalışma gruplarında normaldir.

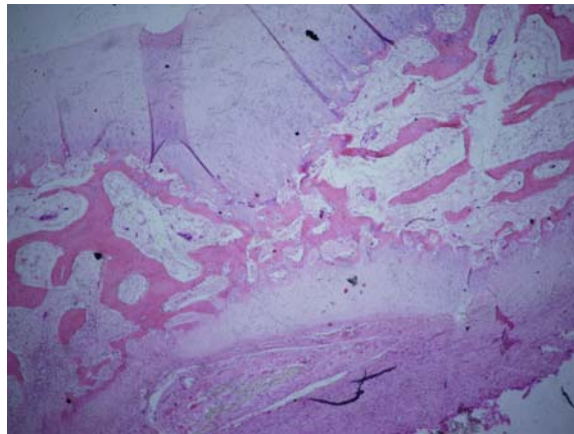
Odun-kemik ara yüzeyinde erken dönemde görülen enflamatuar hücreler kemiğin iyileşme sürecine bağlıdır, bu hücreler 8 haftalık grupta görülmüşken 16 haftalık grupta görülmemiştir.



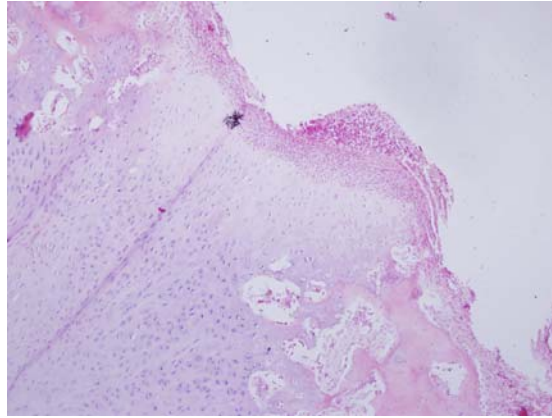
Resim 12 . 2 aylık çalışma grubunda odun greft üzerinde kırıkta hücreleri içermeyen, enflamatuar doku oluşumu görülen görünüm (H.E x 100).



Resim 13 . 2 aylık kontrol grubunda defekt alanının granülasyon dokusu ile dolduğunu gösteren görünüm (HE x 40).



Resim 14 . 4 aylık çalışma grubunda odun greft üzerinde hyalin benzeri kıkırdak oluştuğunu ve yüzeyin düzgün, kesintisiz olduğunu gösteren görünüm (H.E x 40)



Resim 15 . 4 aylık kontrol grubunda defekt alanının hyalin benzeri kıkırdak doku ile dolduğu, ancak yer yer boşlukların kaldığı ve yüzeyinde çukurluğun devam ettiğini gösteren görünüm (H.E x 100).

İstatiksel analizde; Kruskall-Wallis Varyans Analiz Testi ve Mann-Whitney U Testi kullanıldı.

Yüzey alanı açısından; 2 aylık çalışma ve 4 aylık çalışma grupları arasında anlamlı farklılık vardı ($P < 0,05$). 2 aylık kontrol 2 aylık çalışma ve 4 aylık kontrol 4 aylık çalışma grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($P > 0,05$).

Matriks açısından; 2 aylık çalışma ve 4 aylık çalışma grupları arasında anlamlı fark yoktu ($P > 0,05$). 2 aylık kontrol - 2 aylık çalışma ve 4 aylık kontrol - 4 aylık çalışma grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($P > 0,05$).

Subkondral kemik açısından; 2 aylık çalışma ve 4 aylık çalışma grupları arasında anlamlı fark vardı ($P < 0,05$). 2 aylık kontrol - 2 aylık çalışma ve 4 aylık kontrol - 4 aylık çalışma grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($P > 0,05$).

Canlılık ve mineralizasyon açısından; 2 aylık çalışma – 4 aylık çalışma, 2 aylık kontrol - 2 aylık çalışma ve 4 aylık kontrol - 4 aylık çalışma grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($P > 0,05$).

TARTIŞMA

Osteokondral defektler sınırlı oranda iyileşse de ağrı, hareket kısıtlılığı, kilitlenme gibi bulgular verebilir ve devamında dejeneratif osteoartrite yol açabilirler (5,30,31). Lokalize defektlerin cerrahi tedavisinde öncelikle biyolojik onarımın stimülasyonu amaçlanır ve bu amaçla subkondral kırık, osteokondral otogreft, otolog kondrosit implantasyonu, tendon ile onarım gibi yollar denenir (5,32). Ancak biyolojik onarım yöntemleri sonunda genelde fibröz veya fibrokartilaj doku oluşması bu tedaviden görülen yararları sınırlar (5,30,33). Biyolojik onarımın haricinde mevcut defekti doldurmak için biouyumlu birçok madde; bioaktif cam, karbon fiber gibi, biomateryaller giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır (6, 34). Literatürde bu materyallerin bazen kırıkta yüzey ile aynı seviyede olacak şekilde koyularak biouyumluluğuna, bioaktifliğine ve osteokondüktif potansiyeline bakıldığı (5,6), bazen de kırıkta yüzeyin altında kalacak şekilde koyularak sayılan özelliklerin yanında üzerlerinde yeni kırıkta oluşumuna bakıldığı (1) şeklinde yayınlar vardır. Yaptığımız çalışmada odun greftleri eklem yüzeyinden 2 mm derinde olacak şekilde yerleştirerek üzerinde yeni kırıkta oluşmasını araştırmamız literatür ile uyumludur.

Osteokondral defektlerin tedavisinde az sayıda bildirilen vaka olması, büyük ve karşılaştırmalı serilerin olmaması ve değerlendirmelerin kısa süreli olması nedeniyle tedavi büyük oranda deneysel çalışmalara dayanmaktadır (30). Literatürde kemik defektlerinde ve osteokondral defektlerde odun kullanıldığına dair yapılmış birkaç çalışma vardır (1,6,25). Odunun kolay elde edilebilir, ucuz, biouyumlu, bioaktif ve osteokondüktif bir materyal (6,34,35) olmasından dolayı biz yaptığımız deneysel çalışmada biomateryal olarak kayın ağacından hazırladığımız odun implantları kullandık. Literatürde bizim yaptığımız gibi implantları ağırlık taşıyan eklem yüzeyine yerleştiren bir çalışma Turhan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (1).

Kırıkta tamirlerinin araştırılmasında keçi, köpek, at, koyun gibi büyük hayvan modelleri kullanılır. Kırıkta kalınlığı ve kondrosit miktarı bu hayvanlarda daha fazladır. Hayvanların yaşı da kırıkta iyileşmesini etkiler. Genç hayvanlarda kırıkta iyileşmesi daha hızlı ve daha

fazladır (36,37). Çalışmamızda deney hayvanı olarak ortalama bir yaşında olan koyunları kullandık. Kıkırdak kalınlığı olarak uygun ve yaş olarak ta genç hayvan kullanmamız literatür ile uyumludur.

Hayvan deneylerinde kıkırdak iyileşmesi genellikle makroskopik, histolojik ve mekanik olarak değerlendirilir. Histolojik değerlendirmede en önemli parametrelerden biri; defektin ekstrasellüler matriks ile dolmasıdır. Osteokondral defektlerin değerlendirilmesinde birinci strateji; kıkırdağın restorasyonunun derecesi, boyutu, integrasyonu, yüzeyin düzgünlüğü ve matriks morfolojisine göre tanımlanmasıdır. Mekanik değerlendirme ise yeni kıkırdağın normal kıkırdağa göre elastisitesi ve permeabilitesi kıyaslanarak yapılır (38). Çalışmamızda histolojik değerlendirme ICRS Visüel Değerlendirme Skalasını göre yapılmış olmasına rağmen mekanik olarak değerlendirilememesi literatüre göre bir eksikliklerdir.

Deneyel olarak oluşturulan defektlere komşu kondrositlerin proliferasyonu genel bir bulgudur. Ancak bu proliferasyonun kıkırdak iyileşmesine bir katkıda bulunmadığı bilinmektedir. Convery'nin yaptığı bir çalışmada 4 mm den büyük defektlerin iyileşmeyi olumsuz yönde etkilediği bildirilmektedir (39). Yine literatürde 4 mm ye kadar olan defektlerin kritik defektler olduğu ve bunun üzerindeki spontan iyileşmesinin zor olduğu belirtilmektedir (6,35). Biz yaptığımız çalışmada koyun dizlerinin büyük olması nedeniyle 7 mm çapında defektler oluşturduk. Literatürle benzer büyüklükte çalışmalar vardır (2,32). Turhan ve arkadaşları koyun dizlerinde 8 mm defekt oluşturarak odun greft ile yaptıkları benzer çalışmada hyalin kıkırdak benzeri doku geliştiğini gördüler. Günay ve arkadaşları köpek dizlerinde oluşturdukları 8 mm çapındaki defektlere osteokondral greft koyarak yaptıkları çalışmada ise fibröz kıkırdak oluştuğunu tespit ettiler. Bizim çalışmamız Turhan ve arkadaşlarının çalışması ile benzer, ancak diğer çalışmadan üstün sonuçlar vermiştir.

Gross ve Ezerietis tarafından yapılan bir çalışmada; kalça eklemleri disloke edilen ve femur başları rezeke edilen tavşanlara daha sonra ardıç ağacından yapılan implant ile hemiarthroplasti uygulandı. Daha sonra 3, 6, 18 ve 36. aylarda ardıç implant, etrafındaki kemik ve odun ile kemik arasındaki ilişki incelendi. Histolojik incelemelerde ağaç implantın tavşan femuru içinde uyumunun iyi olduğu, mekanik stabilizeyi sağlamak için odunun kanalları içerisine doğru kemik doku geliştiği görüldü. Altıncı aydan itibaren odun kemik arasında sıkı bağlantı oluşmaya başladığı, odun dokunun yerini kemik doku almaya başladığı ve üçüncü yılın sonunda kemik içerisinde ince bir şerit halinde odun doku kalacak şekilde osteointegre olduğu

görüldü. Bizim çalışmamız bu çalışmaya nazaran çok daha kısa süreli olmasına rağmen dördüncü ayın sonunda odun ile kemik arasında sıkı bağlantılar olduğu görüldü (25).

Horsky ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 20 mm uzunluğunda ve 3 mm kalınlığında hazırlanan odun plaklar tavşan femur kırıklarında kullanıldı. Odun materyal dokular tarafından iyi tolere edildi ve başlangıçta PNL ve makrofajlarla karakterize akut bir enflamasyon dönemi görüldü (40). Bizim de 2 aylık çalışma grubumuzda makrofajlar ve PNL hakimiyetinde olan enflamasyon dönemi görüldü ancak 4 aylık çalışma grubunda makrofaj ve PNL görülmedi.

İmplant edilen materyallerin elastik modüllerinin kemik dokuya yakın olması gevşeme açısından önemlidir. Kemik implant ara yüzeyinde esnemenin az olması burada kemik remodellingine izin verir ve sıkı bağlantıya zemin hazırlar (41). Gevşeme aynı zamanda implantın yerine, boyutuna ve geometrisine de bağlıdır. Elastik modülü kemiğe yakın olan bir malzeme çok araştırılmıştır. Metallerin elastik modülleri kemiğe nazaran yüksektir, güçlüdürler ancak yük aktarımında etkin değildirler. Seramik malzemede de benzer problemler vardır, birçok farklı karışımlar hazırlanmasına rağmen elastik modülleri yüksektir. Ashby ve arkadaşları tarafından ortopedik cerrahide kullanılan malzemelerin elastik modüllerini gösteren bir tablo hazırlanmıştır. Bu tablo tüm malzemelerin birbirleriyle karşılaştırılmasını sağlar. Bu grafiğe göre odun trabeküler kemik ile benzer bir elastik modül gösterir (42). Bu sayede odun implant kemik dokuya etkili bir şekilde yük aktarabilir. Buradan çıkarılacak sonuçla odun malzemeyle hazırlanacak implantlar ile gevşemenin daha az görüleceği sonucu çıkarılabilir. Bizde deneyimizde kullandığımız odun implantın hiçbir deney hayvanında gevşemediğini görerek literatür ile aynı sonuca vardık.

Yapılan deneysel çalışmalarda postoperatif immobilize edilen gruplarda sıklıkla diz eklem hareketlerinde kısıtlılık, dizde kontraktür veya deformite olduğu buna karşılık postoperatif aktif hareket verilen gruplarda normal diz hareketlerinin korunduğu bildirilmiştir (43,44). Rubak, eklem hareket verilirse defekt bölgesinde hyalin kıkırdağa benzer doku olduğu, immobilize edilen hayvanlarda ise; defekt bölgesinin sadece fibröz doku ile dolduğunu bildirmiştir (45). Çalışmada defekt bölgesinde kollagen doku oluşumunun eklem mobilizasyonu ile paralellik gösterdiği ifade edilmiştir (46,47,48). Hall ve Mooney yaptıkları deneysel çalışmalarda eklemlere immobilizasyon uygulayıp, mekanik faktörleri ortadan kaldırdıklarında kıkırdağta atrofi, dejenerasyon ve çevre synovial dokudan kıkırdağa doğru

invazyon oluştuğunu söylemişlerdir (49,50). Yaptığımız çalışmada diz hareketlerinde kısıtlılık, kontraktür ve dizde deformite görmedik ve çalışma sonunda hyalin kırık benzeri doku geliştiği görüldü. Bu sonucun elde edilmesinde postoperatif dönemde koyunların barınak içerisinde serbest bırakılmalarının etkili olduğu ve bunun da literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Deneyel çalışmalarda, oluşturulan kırık defektli bölgeye öncelikle çevre perikondriumdan ve yumuşak dokulardan hücre göçü olduğu, gelen bu hücrelerin zamanla basınç ve sürtünme kuvveti gibi mekanik faktörlerin etkisiyle yeniden kırık hücrelerine dönüştüğü ancak bunun da sınırlı olduğu bildirilmiştir (51). Furukawa ve De Palma kırık defektli oluşan bölgede önce fibröz doku oluştuğu ancak bu dokunun zamanla mekanik etkiler altında dönüşüme uğrayarak hyalin kırık oluştuğunu bildirmişlerdir (52,53). Biz yaptığımız deneyel çalışmada defektleri özellikle yük taşıyan eklem yüzeyinde oluşturarak yeni oluşan dokunun mekanik yük altında kalmasına özen gösterdik. Deney sonunda 2 aylık çalışma grubunda %16.6 ve 4 aylık çalışma grubunda % 66.6 oranlarında hyalin kırık benzeri doku oluştuğu gözlemlendi. Bu sonuçlar literatür bilgilerini doğrulamakta ve bizim de literatür ile uyumlu olduğumuzu göstermektedir.

Kırık oluşumunu etkileyen faktörler arasında synovial dokunun ve synovial sıvının önemli olduğu vurgulanmıştır. Synovial sıvı kırıkdağın en önemli beslenme kaynağıdır, aynı zamanda yeni oluşan kırık hücrelerinin de diferansiyasyonunda da önemli rol oynar (54). Çalışmamızda hem 2. ay hem de 4. ayda alınan synovial doku örneklerinin incelemesinde synovial bir patolojiye rastlanmadı, synovial sıvı miktarında da artma veya azalma tespit edilmedi. Bu implante edilen odun grefte karşı yabancı cisim reaksiyonu gelişmemesi sonucunda oluştuğu düşünülmüştür.

Custers ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; keçi dizlerinde yaptıkları 5 mm çapındaki defektlere zirkonyum implantı kırık ile aynı hizada yerleştirerek tedavi ettikleri defektleri, mikro kırık ile tedavi ettikleri defektlerle karşılaştırdılar (5). Yirmi altı haftalık çalışma sonucunda zirkonyum implant ile yapılan defekt onarımının mikro kırığa üstün olduğu sonucuna vardılar. Karşı tibial yüzeyde mikro kırığa nazaran zirkonyum implant ile yapılan tedavide daha az kırık hasarı olduğu görüldü. Defekt onarımında implant ile doldurulan grupta defekt tamamen doldurularak kırık yüzey bütünlüğü restore edilir ve karşı yüzey ile uyumluluk sağlanır. Mikro kırıkta ise defektin boşluğu hemen dolmaz, bu durum karşı kırık

yüzey ile uyumsuzluk oluşturur ve karşı kıkırdak yüzeyde daha fazla hasar oluşturmaya neden olur. Zirkonyum implant ile tedavi ettikleri grubu da kendi içerisinde defekt ile aynı hizada olan ve 1 mm derine koyulacak şekilde iki grup halinde karşılaştırdılar ve 1 mm derine koyulan implant grubunda daha fazla kıkırdak hasarı tespit ettiler. Biz çalışmamızda odun implant ile tedavi ettiğimiz grubu mikro kırık ile değil ICRS tip IV defekt oluşturup boş bıraktığımız kontrol grubu ile karşılaştırdık. Defekt alanını hemen doldurarak karşı tibial yüzeyde hasar oluşmasını azaltmamız bu çalışma ile uyumludur, biz çalışmamızda karşı tibial yüzeyde kıkırdak hasarı görmedik. Ancak çalışmada 1 mm daha derine yerleştirilen implantlarda dahi karşı kıkırdak yüzeyde dejenerasyon oluşması çalışmamız ile uyumsuzdur. Biz çalışmamızda odun implantları 2 mm derine yerleştirdiğimiz halde karşı kıkırdak yüzeyde hasar görmedik. Custers ve arkadaşları karşı tibial yüzeyde glikozaminoglikan sentezinin fazla olması, konsantrasyonunun yüksek olması ve yıkımının az olması gibi kriterlere bakarak implant grubunda karşı yüzeyde hasarın daha az olduğunu söylemektedirler (5). Bizim çalışmamızda karşı yüzey hasarının olmadığı kararı makroskopik bir karardır ve biz glikozaminoglikan konsantrasyonunu ile ilgili bir çalışma yapmadık.

Eklemde bir kompartmanda olan defekt tüm eklemi etkiler. Bunun sebebi muhtemelen synovial sıvıdır. Eklemde çeşitli hastalıkları synovial sıvı miktarını dolayısıyla da kıkırdak metabolizmasını etkiler. Osteokondral defektlerde subkondral kemiğin implantlarla hemen kapatılması synovial doku reaksiyonuna engel olur ve synovial sıvının normal olarak salgınmasına yol açar. Sonuçta eklemde diğer kompartmanlarındaki kıkırdak yüzeylerin dejenerasyonu önlenir (5,55). Çalışmamızda karşı tibial yüzeyde ve eklemde diğer kompartmanlarında kıkırdak harabiyetinin az olması muhtemelen bu yüzden ve bu da literatür ile uyumludur.

Biomateryal olarak kullanılan polimerlerin bazıları; polilaktitler, poliglikolitler ve polihidroksibütiratlardır. Bu materyaller bioabsorbablardır ve metallerin yol açtığı kemik rezorpsiyonu, gevşeme ve neoplazi gibi yan etkilere yol açmazlar (7,56). Metaller gibi çıkarılmaları gerekmez, kemik rezorpsiyonu yapmazlar ve kemiğin büyümesine karşı mekanik engel oluşturmazlar (56). Ancak polimerlerin de enflamatuar doku ödemi, synovit gibi yan etkileri vardır. Matsusue ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptığı bir çalışmada (57) polilaktit rod tavşan femuruna intramedüller olarak yerleştirildi ve polilaktitin kemik iliği için toksik olduğu, erken dönemde implant etrafında ince bir fibröz doku oluştuğu görüldü. Toksik olmaması,

eklemde synovit yapmaması ve gevşeme bulgularına rastlanılmaması odun greftin polimerlere karşı bir üstünlüğüdür.

Seramikler esas olarak hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat ve cam kökenlidirler. Bunlar kemik iyileşmesini artırmak için tek başlarına yada başka materyallerle birlikte kullanılabilirler. Tek başlarına osteokondüktif özelliklerinden yararlanmak için kullanılacağı gibi ilaçlar ve hücreler için taşıyıcı olarak ta kullanılabilirler (58,59,60,61). Seramiklerin metallere en önemli avantajı konak doku ile biyolojik iletişime girebilmesidir. Gözenekli bozunabilir seramikleri kemiğe implante etmenin temel amacı; defektli bölgede doğal doku replasmanını sağlamaktır (62,63). Seramik ile etkileşime giren konak doku zamanla seramiği kemik doku ile değiştirmektedir. Dolgu materyali olarak kullanılan odun implant da osteokondüktiftir (6) ve konakla biyolojik etkileşime girebilir (25). Bu özelliklerinin yanında kolay elde edilebilir, kolay implante edilebilir ve ucuz olması odunun seramiğe karşı bir avantajıdır.

Heikkilä ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hidroksiapatit ve bioaktif camdan hazırlanan implantlar tavşan femurunda hazırlanan defektlere implante edildiler. 12 hafta sonra her iki implanta da osteointegrasyonun tama yakın olduğunu buldular. Bizde tüm gruplarda kemik dokunun integrasyonun tam olduğunu gözlemledik (64), bu sonuç odun grefti ile bioaktif cam ve hidroksiapatitin integrasyon açısından benzer olduğunu gösterdi.

Chiroff ve arkadaşları hidroksiapatit implant üzerinde hyalin kırık oluşurmaya çalıştılar. Ancak hidroksiapatit implant üzerinde daha çok fibröz kırık ve kemik oluşumu görüldü, hyalin kırık oluşumu oldukça sınırlıydı oysa odun implant üzerinde hyalin kırık benzeri doku oluştuğunu görmemiz odun greftin hidroksiapatite üstünlüğüdür.

Heikkilä ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada tavşan femurlarının proksimal metafizlerinde oluşturulan defektlere bioaktif cam granüller, kontrol grubuna da otolog kemik grefti konuldu ve bioaktif cam üzerinde yeni kemik oluşumu incelendi. 12 hafta sonra yapılan incelemede çalışma grubunda bioaktif cam üzerinde yeni kemik oluşumları gözlemlendi. Bu sonuç bioaktif camın biyouyumlu, bioaktif ve toksik olmadığını bir göstergesi olarak kabul edildi (65). Benzer olarak çalışmamızda kullandığımız odun implant ile kemik ara yüzeyinde sıkı bağlantılar olması ve odun üzerinde hyalin kırık benzeri doku oluşumlarının görülmesi odunun da bioaktif, biyouyumlu ve toksik olmadığını bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Carranza – Bencano ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tavşan patellasında eklem yüzeyinde oluşturulan 5 mm'lik defekt karbon fiber ile dolduruldu ve üzerinde hyalin

kıkırdak oluşumuna bakıldı (66). Tavşan dizleri ameliyattan sonra bir hafta alçı immobilizasyonuna alınarak patellar dislokasyondan korundu. 6 ay sonra kemik ve karbon fiber arasında fibröz doku oluşumu görüldü, yer yer hyalin kıkırdak adacıkları vardı ve hücreler düzensizdi. 9 ay sonra yüzeyde fibröz – hyalin kıkırdak karışımı bir tabaka görüldü. 12 ay sonra yüzeyde tamamen hyalin kıkırdaktan oluşan bir tabaka oluştu (66). Çalışmanın sonucunda karbon fiberin hangi mekanizmayla hyalin kıkırdak oluşturduğunun bilinmediği söylenmektedir. Biyolojik ve sentetik orjinli toksik olmayan materyallerin kemik ve kıkırdak onarımı için kullanılabileceği bildirilmiştir (67). Karbon fiber, kimyasal olarak inert ve vucut tarafından iyi tolere edilen bir madde olup implantasyonunda muntazam fibröz doku proliferasyonu oluşur. Deneysel çalışmalarda osteokondral defektlerin iyileşmesini artırdığı ve restore olan eklem yüzeyinin makroskopik görünümünü düzelttiği görülmüştür. Ümit verici neticelerden dolayı osteoartrit ve osteokondritis dissekans tedavisinde önerilmiştir. Ancak günümüzde kullanım alanı sınırlıdır.

Osteokondral defektlerin tedavisinde kullanılan diğer bir yöntemde kıkırdak hücrelerinin saflaştırılıp kütür ortamında çoğaltılması esasına dayanan otolog kondrosit implantasyonudur (30,68). Otolog kondrosit implantasyonu semptomatik olan 2–10 cm² lik lezyonlarda ideal bir tedavi yöntemidir. Bu yöntem invaziv bir yöntemdir, iki ayrı cerrahi işlem gerektirir, tekniği zordur ve sonuçta hyalin kıkırdak yerine fibröz kıkırdak oluşma riski vardır (4).

Otolog kondrosit implantasyonu derin olmayan defektlere uygulanabilir. 8 – 10 mm den derin defektlere otolog kondrosit implantasyonu tavsiye edilmez (69). Bizim uyguladığımız odun greft ile defekt onarımı ucuz bir yöntemdir. Uygulamanın tek aşamada gerçekleştirilmesi, donör saha morbiditesi olmaması, ICRS tip IV defektlere de uygulanabilmesi, kolay implante edilebilmesi, biouyumlu ve osteointegrasyonunun tam olması dolayısıyla otolog kondrosit implantasyonuna karşı avanyaj sayılabilir.

Otolog kondrosit implantasyonu uygulanan hastalarda kondrosit maturasyonu üç fazdan oluşur, hasta rehabilitasyonu bu fazlara göre yapılır (70-71) ve hastalar günlük yaşam aktivitelerine ve hafif spor aktivitelerine 4 – 6 ay sonra dönebilirler (69). Çalışmamızda odun greft sıkı implante olduğundan postoperatif immobilizasyona gerek duyulmadı ve denekler hemen bastırıldı.

Osteokondral hasarlarda, dizin ağırlık taşımayan yüzeyinden tıkaç şeklinde osteokondral greftler alınarak defekt bölgesine transfer edilir. Bu tekniğe mozaikplasti adı verilir. Büyük osteokondral hasarlarda kullanılabilir fakat ideal olanı 1–2 cm çapındaki lezyonlarda kullanımasıdır, üst sınır 3-4 cm olmalıdır. Optimal tedavi küçük lezyonlarda sağlanır (69). En önemli dezavantajı donör sahanın kısıtlı olması ve donör saha morbiditesi oluşturmalarıdır. Tekniğin önemli avantajlarından biri konulan greftler stabil olduğundan bizim tekniğimizde olduğu gibi erken basmanın tolere edilebilmesidir. Diğer bir avantajı greftlerin istenildiği zaman bulunabilmesi ve transfüzyon ile bulaşan hastalık riski taşımamasıdır (73). Ancak donör saha morbiditesi tekniğin faydasını sınırlar, bizim tekniğimizde de greft istenildiği zaman bulunabilir, donör saha morbiditesi ve hastalık bulaşma riski yoktur.

Osteokondral defekt tedavisinde kullandığımız odun grefti; ucuz, biouyumlu, biomekanik olarak solid ve stabil olması, üzerine kondrositlerin tutunabilmesine izin vermesi, eklem hareketine ve yük verilmesine imkan vermesi, tek seansta uygulanabilmesi, artroskopik olarak uygulanabilmesi nedenlerinden dolayı osteokondral defektlerin tedavisinde kullanılan diğer biomateriyallerle mukayese edildiğinde alternatif bir metod olabileceği kanısına varılmıştır.

SONUÇLAR

1. Ameliyat edilen dizlerde enfeksiyon, hareket kısıtlılığı, patellar dislokasyon, kontraktür görülmedi.
2. Kontrol grubunda çalışma grubuna nazaran daha ağırlıklı olarak fibröz kıkırdak oluştu ve kontrol grubunda 4 aylık grupta bile defekt normal kıkırdaktan rahatlıkla ayıt edilebiliyordu.
3. Osteokondral defekt onarımında kullanılan odun greftin dizde yabancı cisim reaksiyonu oluşturmadığı, üzerinde yeni kıkırdak dokunun tutunmasına izin verdiği ve kontrol grubu ile arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmasa da kıkırdak oluşumunu artırdığı görüldü.
4. Çalışma grubunda altı gruptan dördünde defektin tamamen dolduğu, çukurluk kalmadığı ve karşı tibia yüzeyinde makroskopik değerlendirme ile dejenerasyon oluşmadığı görüldü.
5. Kontrol grubunda defektin hiç bir grupta tam olarak dolmadığı, çukur ve kesintili bir yüzey oluştuğu görüldü.
6. Osteokondral defekt tedavilerinde kullanılan popüler yöntemler ile bizim odun grefti tekniğimiz karşılaştırıldığında benzer sonuçların elde edildiği görüldü.

ÖZET

Osteokondral defektlerin onarımı ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Yapılan tedaviler ile ilgili yayınlanmış geniş vaka sunumları olmadığından cerrahi tedaviler halen daha bu çalışmalara dayandırılmaktadır. Bugün için popüler olan cerrahi tedaviler; otolog kondrosit implantasyonu, mikrokırık, mozaikplasti ve biomateryallerle yapılan defekt doldurma yöntemleridir. Biz yaptığımız çalışmada biyolojik yöntemlerin dışında biomateryallerle yapılan defekt tedavisinde bioaktif cam, karbon fiber ve metallere alternatif olacağını düşündüğümüz odunu kullandık.

Deneysel çalışmamızda 12 koyunun 24 dizini kullandık. Kıkırdak kalınlığının yeterli ve rejenerasyonunun hızlı olması için ortalama bir yaşında koyunlar kullanıldı. Biomekanik olarak benzer yüklenmelere maruz kalmaları için koyunların her iki diz medial kondillerine 7 mm çapında ve 9 mm derinliğinde defekt oluşturuldu. Sağ dizdeki defekte eklem yüzeyinden 2 mm derinde olacak şekilde odun greft yerleştirilirken, sol dizdeki defekt boş bırakılarak kontrol grubu yapıldı.

8 ve 16 hafta sonra koyunlar yüksek doz ketamin verilerek öldürüldü. Dizler klinik, makroskopik ve histolojik (ICRS Visuel Histolojik Değerlendirme Skalası) olarak incelendi. Yapılan değerlendirmeler sonucunda çalışma grubunda odun greftin konak kemiğe sıkıca tutunduğu, üzerinde yeni kıkırdak doku oluşmasına destek olduğu, yabancı cisim reaksiyonu yapmadığı, eklem yüzeyinin dört grupta tamamen dolduğu görüldü. Kontrol grubunda ise defektin tamamen dolmadığı ve eklem yüzeyinin çukur kaldığı görüldü.

İstatiksel olarak matriks değerlendirmesinde 4 aylık kontrol ve çalışma grupları arasında anlamlı bir fark olmasa da çalışma grubunda hyalin kıkırdak oluşumunun daha fazla olduğu görüldü.

Bu sonuçlardan yola çıkarak osteokondral defekt tedavisinde odun greft kullanımının diğer biomateryallerle yapılan defekt tedavisine alternatif olabileceği sonucuna vardık.

SUMMARY

A lot of studies on repair of osteochondral defects have been done. Because absence of wide case studies reported on treatments, surgical treatments is based on above studies. Popular surgical treatments for today include autologous chondrocyte implantation, microfracture, mosaicplasty and defect filling methods done with biomaterials. In the present study, we have used the wood which could be alternative to bioactive glass, carbon fiber and metals in defect treatment done with biomaterials except that biological methods.

In the experimental study we have used 24 knees of 12 sheep. Those sheep whose mean age was one year were used to each enough cartilage thickness and rapid regeneration. A defect of 7 mm diameter and 9 mm depth on medial condyle of both knees was occurred to receive biomechanically similar loadings. A wood graft was put on defect on right knee as deep as 2 mm from joint surface whereas defect on left knee was left empty for control group.

Sheep were killed by high dose ketamine after 8 and 16 weeks. Knees were investigated by clinically, macroscopically and histologically (ICRS Visual Histologically Evaluation Scale). In the result of evaluation in the study group it was seen that wood graft was tightly hold on to bone, it supported a new cartilage tissue was not given any foreign body and joint surface was fully filled. Whereas in control group, it was seen that defect was not fully filled and joint surface was hollow.

In statistical matrix evaluation although there was no significant difference between control and study groups, in study group occurrence of hyaline cartilage was seen to be too much.

It was concluded that the wood graft for osteochondral defect treatment could be alternative to defect treatment performed by other biomaterials.

KAYNAKLAR

1. Kerimođlu S, Turhan A, ıtlak A, Yuluđ E, Aynacı O, Aydın H: Wood as a graft in osteochondral defect of the knee joint. ICRS 5th Symposium Gent/Belgium May 26-29,2004.
2. Gnay C, Sağlıyan A, nsaldı E, Yaman M: Kpek diz ekleminde deneysel oluşturulan osteokondral defektlerin otojen kansellz greft ile onarılması. F.. Sağlık Bil. Dergisi, 19(2): 107-113,2005.
3. Hung CT, Lima EG, Mauck RL, Taki E, LeRoux MA, Lu HH, Stark RG: Anatomically shaped osteochondral constructs for articular cartilage repair. J Biomech, Dec; 36(12): 1853-64,2003.
4. Safran MR, Kim HK, Zaffagnini S: The Use of Scaffolds in the Management of Articular Cartilage Injury, J Am Acad Orthop Surg, 16:306-311,2008.
5. Custers RJH, Saris DBF, Dhert WJA, Verbout AJ, van Rijen MHP, Mastbergen SC, Creemers LB: Articular Cartilage Degeneration Following the Treatment of Focal Cartilage Defects with Ceramic Metal Implants and Compared with Microfracture. J Bone Joint Surg Am,91:900-10,2009.
6. Aho AJ, Rekola J, Martinlinna J, Gunn J, Tirri T, Viitaniemi P, Vallittu P: Natural Composite of Wood as Replacement Material for Osteochondral Bone Defect. J Biomed Mater Res B, Vol 83(1):p 64-71,2007.
7. Korkusuz F, řenkyl A, Korkusuz P: Sert Doku – Biyomateryal Etkileřimleri – 2: Kemik – Seramik ve Kemik – Polimer Etkileřimleri, J Arth & Arthr Surg, Vol. 14, No. 2: 109-125,2003.
8. Treadwell BW and Mankin HJ: The synthetic processes of articular cartilage. Clin Orthop, 213: 50-61,1986.
9. Erbenđi T: Histoloji 1 . İkinici baskı .Beta A.ř., İstanbul , 1987, s. 85-96.

10. Jungueira LC, Carneiro J, Kelley RO: Basic Histology, Eighth ed., Beta A.Ş, İstanbul, s.124- 131,1998.
11. Turek SL: Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları (Çev. R Ege) Yargıçoğlu Matbaası, Ankara, s. 14-31,1980.
12. Weinstein SL and Buckwalter JA: Turek's Ortopaedics . Fifth ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, pp.37- 42,1994.
13. Walmsley R: Textbook of Anatomy . 11 th Ed., Oxford Universty Pres. London, p.207,1972.
14. Warwick R: Gray's Anatomy .35 th. Ed., W.B. Saunders Co., Philadelelphia,p.338,1973.
15. Argün M, Baktır A, Türk CY, Tuncel M, Üstdal M, Ökten T, Karakaş ES: Kıkırdak defektlerinin devamlı aktif hareket altında serbest otojen periost flebi ile tamiri. Artroplasti ve Artroskopik Cerrahi, 5: 9-15,1994.
16. Mitchell N and Shepard N: The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the subcondral bone. J Bone Joint Surg, 58-A: 230-233,1976.
17. Erkoçak A: Genel Histoloji. Dördüncü baskı. Kan Dağıtımıcılık ve Yayıncılık ltd Şti, İstanbul,s.229-235,1983 .
18. Turek SL: Ortopedi İlkeleri ve Uygulamaları (Çev. R Ege) Yargıçoğlu Matbaası, Ankara,s.154-181,1980.
19. Mankin HJ: The response of articular cartilage to mechanical injury . J Bone Joint Surg,64-A: 460-467,1982.
20. Frukawa T, Eyre DR, Koide S, Glimcher MJ: Biomechanical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee. J Bone Joint Surg, 62-A: 79-89,1980.

21. Salter RB: The biologic concept of continuous passive motion of synovial joints. Clin Orthop,242:12-25,1989.
22. Kim HKW, Moran ME, Salter RB: The potential for regeneration of articular cartilage in defect created by chondral shaving and subchondral abrasion. J Bone Joint Surg,73-A:1301-1315,1991.
23. Shahgaldi F, Amis AA, Heatly FW, McDowell J, Bentley G: Repair of cartilage lesions using biological implants. J Bone Joint Surg, 73-B: 57-64,1991.
24. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ: Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defect of articular cartilage. J Bone Joint Surg, 75-A :532-553,1993.
25. K. A. Gross, E. Ezerietis: Juniper wood as a possible implant material. J Biomed Mater Res A: 15; 64(4):672-83, Mar 2003.
26. Örs Y, Keskin H: Ağaç malzeme teknolojisi. Gazi Kitapevi, 1. baskı,2008.
27. Menev N: Odun anatomisi ve odun tanıtımı, KTÜ basımevi Trabzon, 2003.
28. Kleemann RU, Krockner D, Cedraro A, Tuischer J, Duda GN: Altered cartilage mechanics and histology in knee osteoarthritis : relation to clinical assessment (ICRS GRADE) . Osteoarthritis Cartilage, 13(11): 958-963,Nov 2003.
29. Varlet PM, Aigner T, Brittberg M, Ballough P, Hollander A: Histological assesment of cartilage repair. J Bone Joint Surg, 85-A,supp 2 : 43-57,2003.
- 30.** BY Gunnar Knutsen, MD, Lars Engebretsen, MD, PHD, Tom C. Ludvigsen, MD,Jon Olav Drogset: Autologous Chondrocyte Implantation Compared with Microfracture İn The Knee. J Bone Joint Surg,455-464,2004.
31. E. B. Hunziker: Articular Cartilage Repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. Osteoarthritis and Cartilage,10:432-463,2001.
32. Turhan AU, Aynacı O, Turgutalp H, Aydın H: Treatment of osteochondral defects with tendon autograft in a dog knee model.Knee Surg, Sports Traumatol, Arthrosc, 7: 64-68,1999.

33. Steadmann JR, M.D. Briggs KK, MBA, Rodrigo JJ MD: Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: Average 11 – year follow-up. *Arthroscopy*,7:477-484, 2003.
34. Nordström EG, Sanchez Munoz OL: Physic of bone bonding mechanism of different surface bioactive ceramic materials in vitro and in vivo. *Biomed Mater Eng*,11:221-231, 2001.
35. Aho AJ, Heikkela JT: Bone substitutes and related materials in clinical orthopaedics. *Advances in Tissue Banking* , vol.1. Singapore: World Scientific Publishing:pp73-108,1997.
36. Mankin HJ: Localization of tritiated thymidine in articular cartilage of rabbits. *J Bone Joint Surg*,45-A:529-540,1963.
37. Brainin HA, Hsu HP, Spector M: Chondral defects in animal models. Effects of selected repair procedures in canines. *Clin Orthop*, 391: 219-230,2001.
38. Scott A. Hacker, Healey RM, Yoshika M, Coutts RD: A methodology for the quantitative assessment of articular cartilage histomorphometry. *Osteoarthritis and Cartilage*,5: 343-355, 1997.
39. Convery FR, Akeson WH, Keown GH: The repair of large osteochondral defects. *Clin Orthop*, 82:253-262,1972.
40. Horsky I, Huraj E, Paukovic J: Utilization of wood in the manufacture of orthopedic implants . *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 54: 3-13,1987.
41. Maistrelli GL, Fornasier V, Binnington A, McKienze K, Sessa V, Harrington I: Effect of stem modulus in a total hip arthroplasty model. *J Bone Joint Surg.(Br)*,73: 43-46,1991.
42. Ashby MF, Gibson LJ, Wegst U, Olive R. The mechanical properties of natural materials. 1. Material property charts. *Proc R Soc Lond(A)*,450: 123-140,1995.
43. Fisterburg A: Reversibility of joint changes produced by immobilization in rabbits. *Clin Orthop*, 111: 290-298,1975.

44. Salter RB: Continuous passive motion and the repair full-thickness defects: A one year follow up . *Ortop Trans*,6: 226,1982.
45. Rubak JM, Poussa M, Ritsila V: Effects of motion on the repair of articular cartilage with free periosteal grafts. *Acta Ortop Scand*, 53: 187-191,1982.
46. Salter RB, Simmonds DF, Malcolm BW, Rumble EJ, Mc Michael D: The effects of continuous passive motion on the healing of articular cartilage defects- An experimental investigation in rabbits. *J Bone Joint Surg*, 57-A: 570-571,1975.
47. Ritsila V: Periosteal and perichondral graft in experimental and clinical surgery. *Proceedings of the seventh Intern Congress of Plastic and Reconstructive Surgery, Sao Paulo* : 30-32,1979.
48. Salter RB AND Field P: The effects of continuous passive compression on living articular cartilage. *J Bone Joint Surg*,42-A: 31-49,1960 .
49. Money V and Ferguson AB: The influence of immobilization and motion on the formation of fibrocartilage in the repair granuloma after joint resection in the rabbit.*J Bone Joint Surg*, 48-A: 1144-1155,1966.
50. Hall MC: Cartilage changes after experimental immobilization of knee joint of the young rat. *J Bone Joint Surg*, 45-A: 36-44,1963.
51. Meachim G and Roberts C: Repair of the joint surface from subarticular tissue in the rabbit knee. *J Anat*, 109:317-327,1971.
52. Frukawa T, Eyre DR, Koide S, Glimcher MJ: Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee. *J Bone Joint Surg*, 62-A: 79-89,1980.
53. De Palma AF: Process of repair of articular cartilage demonstrated by histology and autoradiography with tritiated thymidine. *Clin Ortop*, 48: 229-242,1966.
54. Delaney JP, O'Driscoll SW, Salter RB: Neochondrogenesis in free intraarticular periosteal autografts in an immobilized and paralyzed limb. *Clin Ortop*, 248: 278-282,1989.

55. Bello AE, Garret WE: Comparasion of synovial fluid cartilage marker concentrations and chondral damage assessed arthroscopically in acute knee injury. *Osteoarthritis and Cartilage*, 5: 419-426,1997.
56. Matsumoto M, Chosa E, Nabeshima K, Shikinami Y, Tajima N: Influence of bioresorbabl, unsintered hydroxyapatite /poly-l-lactide composite films on spinal cord, nevre roots, and epidural space, *J Biomed Mater Res*, 60: 101-109,2002.
57. Matsusue Y, Hanafusa S, Yamamuro T, Shikinami Y: Tissue reaction of bioabsorbabl ultra high strength poly(l-lactide) rod. *Clin Ortop*, 317:246-253,1995.
58. Takoaka T, Nakahara H, Yoshikawa H, Masuhara k, Tsuda T, Ono K: Ectopic bone induction on and in porous hydroxyapatite combined with collagen and bone morphogenetic protein. *Clin Ortop Rel Res*, 234: 250-254,1988.
59. Noshi T, Yoshikawa T, Dohi Y, Ohgusgi H: Recombinant human bone morphogenetic protein – 2 potantiates the in vivo osteogenic ability of marrow/ hydroxyapatite composites. *Artificial Organs*, 25:201-208,2001.
60. Krajewski A, Ravaglioli A, Roncari E, Pinasco P, Montanari L: Porous ceramic bodies for drug delivery. *J Mat Sci Mat Med*, 12:763-771,2000.
61. Korkusuz F, Uchida A, Shinto Y, Araki N, Inoue K, Ono K: Experimental implant-related osteomyelitis terated by antibiotic-calcium hydroxyapatide ceramic composites. *J Bone Joint Surg* 75-B, 111-114,1993.
62. Block JE, Thorn MR: Clinical indications of calcium-phosphate biomaterials and related composites for ortophaedic procedures. *Calcif Tissue Int*, 66: 234-238,2000.
63. Holmes RE, Bucholz RW, Mooney V: Porous hydroxyapatite as a bone-graft substitute in metaphyseal defects. *J Bone Joint Surg*, 6A: 904-911,1986.
64. Heikkela JT, Aho AJ, Yli-Upro A, Andersson ÖH, Aho HJ: Bioactive glass versus hydroxyapatite in reconstruction of osteochondral defects in the rabbit. *Acta Ortop Scand*, 64(6):678-682,1993.

65. Heikkela JT, Aho AJ, Yli-Upro A, Andersson ÖH, Aho HJ: Bone formation in rabbit cancellous bone defects filled with bioactive glass granules. *Acta Ortop Scand*, 66(5):463-467,1995.
66. Carranza-Bencano A, Armas-Padron JR, Gili-Miner M, Lozano MA: Carbon fiber implants in osteochondral defects of the rabbit patella. *Biomaterials*, 21:2171-2176,2000.
67. Kang HJ, Han CD, Kang ES, Kim NH, Yang WI: An experimental intraarticular implantation of woven carbon fiber pad in to osteochondral defect of the femoral condyle in rabbit. *J Yonsei Med*,32:108-116,1991.
68. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isakson O, Peterson L: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*,331: 889-895,1994.
69. Winslow JA and Cole JB: Cartilage restoration part:2. *Am J Sports Med*, 33(3):443-460,2005.
70. Gillogly SD, Voight M, Blackburn T: Treatment of articular cartilage chondrocyte implantation. *J Orthop Sports Phys Ther*, 28: 241-251,1998.
71. Minas T and Peterson L: Advanced techniques in autologous chondrocyte implantation. *Clin Sports Med*, 18: 13-44,1999.
72. Hangody L and Fules P: Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defect of weight bearing joints. *J Bone Joint Surg*, 85-A,supp 2: 25-32,2003.
73. Duchow J, Hess T, Kohn D: Primary stability of pressfit implanted osteochondral grafts: Influence of graft size repeated insertion and harvesting technique. *Am J Sports Med*,28:24-27, 2000.

