



**T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TAVŞANLARDA KEMİK-TENDON
İYİLEŞMESİNDE
KEMİK İLİĞİ VE PERİOSTUN
ROLLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. CENGİZ ÇELİK

KAYSERİ-2006



T. C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA KEMİK-TENDON İYLEŞMESİNDE
KEMİK İLİĞİ VE PERİOSTUN
ROLLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Cengiz Çelik

Danışman
Prof.Dr. Mahmut Argün

KAYSERİ-2006

TEŞEKKÜR

Bu uzmanlık tezinin her aşamasında değerli katkılarda bulunan ve uzmanlık eğitimimde değerli emekleri olan tez danışmanlarım Sayın Prof. Dr. Mahmut Argün, Prof. Dr. Mehmet Tuncel ve Doç. Dr. Sinan Karaoğlu'na, Histolojik inelemelerdeki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Histoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sayın Doç. Dr. Petek Korkusuz'a, Biyomekanik Çalışmadaki katkılarından dolayı Kocasinan Meslek Yüksekokulu okutmanlarından Sayın Mahmut Korkmaz'a, İstatistik değerlendirmelerdeki katkılarından dolayı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Ana Bilim Dalı Öğretim Görevlilerinden Sayın Uzm. Ünal Erkomaz'a ve Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırmalar Merkezi Görevlilerine teşekkür ederim. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca büyük desteklerinden dolayı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ali Baktır'a, Sayın Prof. Dr. Cemil Yıldırım Türk'e, Sayın Doç. Dr. Mahmut Mutlu'ya, Sayın Doç. Dr. Şevki Erdem'e, Sayın Doç. Dr. Mehmet Halıcı'ya, Sayın Yard. Doç. Dr. Fuat Duygulu'ya, Sayın Uzm. Dr. Ahmet Güney'e ve beş buçuk yıllık yolculuğumda bana eşlik eden tüm asistan arkadaşlarıma en derin şükran duygularımı sunmayı borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
TÜRKÇE ÖZET.....	IX
İNGİLİZCE ÖZET.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. EMBRİYOLOJİ.....	3
2. 2. ANATOMİ.....	3
2. 3. HİSTOLOJİ.....	4
2. 4. BİYOMEKANİK.....	5
2. 5. DAMARSAL BESLENME VE İNNERVASYON.....	7
2. 6. LİGAMENT İYİLEŞMESİ.....	8
2.7. NORMAL KEMİK-TENDON İYİLEŞME SÜRECİ	9

2.8. ÖÇB YARALANMA SIKLIĞI VE MEKANİZMASI.....	10
2.9. TEDAVİ.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3. 1. CERRAHİ UYGULAMA.....	18
3. 2. BİYOMEKANİK ÖLÇÜMLER.....	25
3. 3. HİSTOLOJİK İNCELEMELER.....	27
3. 4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRMELER.....	30
4. BULGULAR.....	32
4. 1. BİYOMEKANİK ÖLÇÜM SONUÇLARI.....	32
4. 2. HİSTOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI.....	38
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR.....	56
7. KAYNAKLAR.....	58
8. TEZ ONAY SAYFASI.....	67

KISALTMALAR

- A.B.D :Amerika Birleşik Devletleri
- ant : Anterior
- BMP : Bone morphogenetic protein
- BGF : Bone growth faktör
- cm : Santimetre
- FGF : Fibroblast growth faktör
- İ.M. : İntramusküler
- K : Kemik
- m : Muskulus
- mm : Milimetre
- Nw : Newton
- nm : Nanometre
- LAD : Polipropilen
- ÖÇB : Ön çapraz bağ
- Post : Posterior
- PT : Patellar tendon
- SAM : Strain at break “Kopma anındaki gerilim”

- TAB : Tenacity at break “Kopma anındaki dayanıklılık”
- TAM : Tenacity at maksimum “En yüksek dayanıklılık”
- TGF- β : Transforming growth faktör beta
- μg : Mikrogram

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Tüm gruplardan elde edilen veriler.....**33**

Tablo 2: Altı haftalık grupların varyans analizi değerleri.....**34**

Tablo 3: Altı haftalık grupların varyans analizi değerleri**34**

Tablo 4: Grupların iki ortalama arası önemlilik değerleri.....**35**

Tablo 5: TAM, TAB ve SAM değerlerinin Sheffe alt grup karşılaştırma sonuçları.....**35**

Tablo 6: Ara dokudaki kollagen lif dizilimi skorlanması.....**40**

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Deneklerin kafeslere yerleştirilmesi.....**17**

Şekil 2: Çalışmada kullanılan cerrahi set.....**19**

Şekil 3: Supin pozisyonda operasyon masasına alınan denek.....**20**

Şekil 4: Ekstensör digitorum longus tendonunun yapışma yerinden kesilmesi...**20**

Şekil 5: Tibiada Kirshner teli ile tünel açılması.....**21**

Şekil 6: Tendonun tibia lateraline tespiti.....	22
Şekil 7: Tibia lateralinden periostun kazınması.....	22
Şekil 8: Tendon etrafına periost dokusunun sarılmış hali.....	23
Şekil 9: İliak kanattan kemik iliği aspirasyonu yapılması.....	24
Şekil 10: Tendon içerisine kemik iliği enjeksiyonu yapılması.....	24
Şekil 11: Cilt insizyonunun ipek ile tamiri.....	25
Şekil 12: Çekme testlerinin yapıldığı çekme cihazı.....	26
Şekil 13: Çekme cihazı için yapılan parça “çene”.....	26
Şekil 14: Tendonun çekme cihazına yerleştirilmiş hali.....	27
Şekil 15: Histolojik kesit oluşturmakta kullanılan kesme cihazı.....	28
Şekil 16: Kemik tünelin çıkartılmış hali.....	29
Şekil 17: Kemik tünelin dermatom bıçağı ile ikiye ayrılması.....	29

Şekil 18: Altı haftalık grupların ışık mikroskopik görüntüleri.....41

Şekil 19: Oniki haftalık grupların ışık mikroskopik görüntüleri.....42

Şekil 20: Tüm grupların elektron mikroskopik görüntüleri.....43

ÖZET

Amaç: Tendon içerisine uygulanan kemik iliği aspiratının, tendon iyileşmesine olan etkisinin araştırılması ve bu iyileşmeyi hızlandıran en etkin yöntemin bulunması.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma için 36 adet Yeni Zelanda tipi albino tavşanın arka bacakları kullanıldı. Her iki arka bacağın ekstensör digitorum longus tendonu proksimal yapışma yerinden disseke edildikten sonra, aynı bacak tibia metafizinde açılan kemik tünel içerisine tespit edildi. Gruplar tünel içerisindeki tendona uygulanan işlemlere göre oluşturuldular. S “Kontrol” grubunda tendona herhangi bir işlem uygulanmaz iken, P “Periost” grubunda tünel içerisindeki tendona periost, K “Kemik iliği” grubunda ise taze kemik iliği aspiratı uygulandı. Ayrıca her grup kendi içerisinde ikiye “altı ve oniki haftalık olarak” ayrıldı. Sakrifikasyon işleminden sonra tibia ve tendonla birlikte çıkartılan kemik-tendon bileşkesi çekme cihazına yerleştirilerek 5mm/saniye hızında çekildi. Çekme işlemi tendon kopana

veya kemik-tendon bileşkesinden ayrılana kadar sürdürüldü. İşlem sırasında kopma yeri ve kopma esnasında uygulanan enerji değerleri Newton cinsinden kaydedilerek değerlendirildi (Tenacity at maksimum (TAM) En yüksek dayanıklılık, Tenacity at break (TAB) Kopma anındaki dayanıklılık, Strain at break (SAM) Kopma anındaki

gerilim). Ayrıca her gruptan elde edilen iki kemik-tendon bileşkede ışık ve elektron mikroskopik incelemeler yapıldı.

Bulgular: İlk altı haftalık değerlendirmede periost grubu, kontrol ve kemik iliği gruplarından istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterir iken ($p < 0.01$, $p < 0.01$), kemik iliği ile kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0.084$). Oniki haftalık grupların değerlendirilmesinde kemik iliği ve periost grupları arasında anlamlı fark yok iken ($p = 0.504$), kemik iliği ve periost grupları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gösterdi. ($p < 0.01$, $p = 0.54$ “anlamlı olarak yorumlandı”). Grupların haftalara göre kendi içlerindeki değerlendirilmelerinde ise altı ve oniki haftalık periost grubunda anlamlı iyileşme görülmez iken ($p = 0.063$) ; kemik iliği ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p < 0.001$, $p < 0.001$ “SAM”, $p < 0.05$ “TAB”). Histolojik incelemelerde ilk altı haftada kontrol grubunda diğer gruplara göre daha kalın, daha az organize, ve daha gevşek fibrovasküler bağ dokusuna sahip ara doku gözlenir iken, özellikle periost grubunda ara dokunun daha düzenli ve sıkı olduğu saptandı. Onikinci hafta sonunda ise kemik iliği ve periost grubunda iyileşme süreci benzerdi.

Sonuç: Kemik-Tendon iyileşmesinde periost ilk haftalarda en önemli hızlandırıcı yöntem iken ilerleyen haftalarda iyileştirici hızını kaybetmektedir. Yeni geliştirdiğimiz taze kemik iliği uygulaması ilk haftalarda kontrol grubu ile benzer iyileşme gösterir iken ilerleyen haftalarda iyileşme hızı üzerinde belirgin artışa neden olmaktadır. Oniki hafta sonunda kemik iliği ve periost grupları benzer/yarışabilir iyileşme kalitesine ulaşmışlardır.

Anahtar kelimeler: Kemik-Tendon iyileşmesi, periost, kemik iliği

The Roles Of Periosteum And Bone Marrow On Tendon-Bone Healing On Rabbits

ABSTRACT

Purpose: The research of the effects of intratendinoz injected bone marrow aspirate on tendon-bone healing and the invent of the most effectiv method on acceleration of tendon-bone healing.

Material and Method: Thirtysix albino New Zealand rabbit legs were used. Both extensor digitorum longus tendons of the legs were dissected from to origo of the proximal part, and then fixed intra metaphysis of the same leg tibial tunnel. Groups were formed according to the applications of tendons intra tunnel, with S “Control” group no thing applied to the tendon, P “Periosteum” group was applied periosteum and K “Bone Marrow” group was applied bone marrow aspirate. Every group divided into two subgroups by six and twelve weeks. After sacrifice of the rabbits, the bone tendon complex put into traction machine and pulled by a 5

mm/sc speed. Traction was applied until the tendon rupture or bone-tendon junction separation.

During the process, the rupture point and the energy applied was recorded in Newton. [Tenacity at maximum (TAM), Tenacity at break (TAB), Strain at break (SAM)] Although both tendon-bone complexes were examined with light and electron microscopes.

Findings: Within the first six weeks periosteum group showed the most statistically significant healing in all groups ($p < 0.01$, $p < 0.01$). On the other hand, there were no statistical difference between bone marrow and control groups ($p = 0.084$). During the twelve weeks examination, there were no significant difference between bone marrow and periosteum groups ($p = 0.504$), to the contrary, bone marrow and periosteum groups showed statistically significant healing compared with control group ($p < 0.01$, $p = 0.54$ “It was interpreted significantly”). For the periosteum group within six and twelve weeks statistically significant healing wasn’t shown ($p = 0.063$), but statistically significant difference was shown for bone marrow and control groups ($p < 0.001$, $p < 0.001$ “SAM”, $p < 0.05$ “TAB”). Histologic examination within the six weeks, into control group, less thicker, less organized and looser fibrovascular tissue was shown. The fibrous tissue was less looser and organized especially at the periosteum group. At twelve weeks, the periosteum and bone marrow group showed similar healing patterns.

Result: For the bone-tendon healing, periosteum is the most important accelerator method within the first couple of weeks. However, it loses its healing speed during the following weeks. New bone marrow application shows similar healing with control group during the first weeks. However, during the following

weeks its healing effect increases significantly. During twelveth week bone marrow periosteum groups showed similar/ head-to-head healing quality.

Key words: Bone-Tendon Healing, Periosteum, Bone Marrow

GİRİŞ VE AMAÇ

Diz eklemi vücudumuzun en önemli eklemlerindendir. Genç nüfusun yoğunluğu, trafik kazalarının sıklığı, çalışma ve spor alanlarının sağlıksız koşulları bu eklemde yaralanma ihtimalini arttıran en önemli demografik ve çevresel etkenlerdir.

Eklem içi önemli yapılardan biri olan ön çapraz bağ (ÖÇB) sıklıkla diz yaralanmalarından etkilenir. Diz travmalarında % 60-70 oranında ön çapraz bağ yaralanması görüldüğünü belirten çalışmalar mevcuttur (1,2,3). Bu yaralanmalar sonucu hastaların aktivite düzeyleri azalmakta ve önemli ekonomik kayıplar olmaktadır. Ayrıca tedavi edilmeyen hastalarda ciddi instabilite ve buna bağlı diğer diz patolojileri ile sekonder osteoartrit gelişebilmektedir. Ön çapraz bağ yaralanmalarının önemli morbidite kaynağı olması ve ciddi ekonomik kayıpları beraberinde getirmesi nedeniyle, dünyada ve özellikle ülkemizde önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır.

ÖÇB cerrahisinin primer tamirden sentetik materyeller ile rekonstrüsyona kadar geniş bir kapsamı vardır. Ancak ülkemizde ve dünyadaki en popüler yaklaşımlar bone-patellar tendon-bone (K-PT-K) veya hamstring tendonları ile yapılan rekonstrüksiyonlardır. Her iki yöntemin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları vardır. K-PT-K'in tünel içerisinde daha kısa iyileşme süresi ve operasyon sonrası rehabilitasyona daha erken başlanabilmesi en önemli avantajıdır. Erken

rehabilitasyon refleks sempatik distrofi, kemik ve eklem kontraktürleri ve musküler atrofiler gibi olası komplikasyonları azalttığı gibi günlük hayata dönüş süresi ve ekonomik kayıpları azaltmaktadır. Hamstring tendonları ile yapılan tedavilerde donör saha morbiditesi düşük olmasına rağmen uzun süreli kemik tünel-tendon iyileşmesi ve buna bağlı geç rehabilitasyon en önemli dezavantajdır (4,5).

Kemik-tendon iyileşmesini hızlandırmak amacıyla bu güne kadar pek çok çalışma yapılmıştır. bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), bone morphogenetic protein-2 gen transferi, bone morphogenetic protein-7 (BMP-7), bone growth faktör karışımı (BGF), periost, kemik iliği stromal hücreleri ile yapılan çalışmalarda iyileşme süresinin kısaldığı gösterilmiştir (6-15).

Literatürde bulunan ve iyileşme süresini kısalttığı gösterilen BMP-2, BMP-7, BGF gibi bazı maddelerin temini oldukça zor ve masraflıdır. Ayrıca BMP-2 gen transferi ve kemik iliği stromal hücre transferi için ileri laboratuvar teknolojisi ve uzun süreli hücre kültürleri gerekmektedir. Ülkemiz ekonomik koşullarında bu yöntemlerin kullanımı için gerekli maddelerin ve laboratuvar alt yapısının temini zordur.

Bu deneysel çalışmada daha önce yapılmış olan periost çalışması, literatürde olmayan kemik iliği aspiratı ve kontrol grubu ile deneysel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmada periost literatürde kemik-tendon iyileşmesine katkısının gösterilmiş olması, kolayca temin edilebilmesi, ek masraf gerektirmemesi ve ek morbiditeye yol açmaması nedeniyle tercih edildi. Kemik-tendon iyileşmesi ile ilgili olarak kemik

iliği stromal hücre nakli daha önce yapılmış olmasına rağmen, kemik iliği aspiratı ile yapılan çalışma yoktur. Halbuki literatür bilgilerine dayanarak bilinmektedir ki; kemik iliği aspiratının kemik kaynamasına olumlu etkileri mevcuttur. Ayrıca kemik iliği stromal hücrelerinin buldukları ortama göre fibroblast gibi hücrelere farklılaştıkları gösterilmiştir. Bu literatür bilgilerinden yola çıkarak ek maliyet gerektirmeyen ve morbiditeyi arttırmayacak kemik iliği aspiratının kemik-tendon iyileşmesine katkıda bulunabileceği düşünöldü (11). Özetle çalışmanın amacı ; ölkemiz koşullarında hastanın kendisinden rahatça temin edilebilecek ve ek maliyet gerektirmeyen kemik iliği aspiratı ve periost ile kemik-tendon iyileşmesini hızlandırılabilenine gösterilmesi idi.

BULGULAR

Biyomekanik ölçümler Erciyes Üniversitesi Kocasinan Meslek Yüksek Okulu Tekstil Bölümü Laboratuvarında Instron® 4411 (Instron Corp.®-İngiltere) ekme cihazı ile, Histolojik incelemeler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Histoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

3.1. BİYOMEKANİK ÖLÇÜM SONUÇLARI

Biyomekanik ölçümlerde kullanılan çekme cihazından Newton “Nw” biriminden üç ayrı değer alındı (Tablo 1).

Tenacity at maksimum (TAM) “En yüksek dayanıklılık” değeri: Literatürdeki benzer çalışmalarda temel veri olarak kullanılan bu değer çalışmada temel veri olarak kullanıldı.

Tenacity at break (TAB) “Kopma anındaki dayanıklılık” değeri: TAM’ı destekleyici veri olarak kullanıldı.

Strain at break (SAM) “Kopma anındaki gerilim” değeri: TAM’ı destekleyici veri olarak kullanıldı.

Tablo 1. Tüm gruplardan elde edilen biyomekanik veriler.

		S.A.M	T.A.M	T.A.B
s12	n	10	10	10
	ortalama	18,25070	48,7070	34,5870
	standart sapma	7,647048	24,18590	24,10519
p12	n	8	8	8
	ortalama	24,33125	65,2500	45,9350
	standart sapma	6,919309	19,24261	19,19659
k12	n	10	10	10
	ortalama	25,44700	71,5390	48,6660
	standart sapma	17,023484	19,33060	19,21805
s6	n	10	10	10
	ortalama	9,61470	32,2300	14,7370
	standart sapma	2,953576	9,88037	3,40414
p6	n	9	9	9
	ortalama	29,51778	57,1000	27,5799
	standart sapma	11,236654	16,68764	18,42865
k6	n	10	10	10
	ortalama	13,75730	35,3890	16,6920
	standart sapma	4,564518	9,31469	5,39937
Total	n	57	57	57
	ortalama	19,84223	51,1325	30,9214
	standart sapma	11,576807	22,07800	20,72250

Biyomekanik ölçümler için her grupta on materyal ile ölçüm yapılması planlandı. Ancak P12 grubunda iki denek enfeksiyon nedeni ile kaybedildi, P6 grubundan bir örnek ise yumuşak doku ayırımında tendonun kaza ile kesilmesinden dolayı çalışmadan çıkartıldı.

Gruplar haftalara göre kendi aralarında varyans analizi “ANOVA” ile incelendi alt grup karşılaştırmaları varyansların homojenliğine göre Sheffe ve Tamhane testi ile yapıldı.

Tablo 2. Altı haftalık grupların haftalara göre varyans analizi değerleri.

		<i>SAM</i>	<i>TAM</i>	<i>TAB</i>
<i>S6</i>	<i>ORT</i>	9.61	32.23	14.74
	<i>SS</i>	2.95	9.88	3.40
<i>P6</i>	<i>ORT</i>	29.51	57.10	27.58
	<i>SS</i>	11.24	16.69	18.43
<i>K6</i>	<i>ORT</i>	13.75	35.90	16.70
	<i>SS</i>	4.56	9.31	5.40
	<i>F</i>	20.980	11.427	3.765
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.037

Tablo 3. Oniki haftalık grupların haftalara göre varyans analizi değerleri.

		<i>SAM</i>	<i>TAM</i>	<i>TAB</i>
<i>S12</i>	<i>ORT</i>	18.33	43.22	28.93
	<i>SS</i>	8.11	17.86	17.14
<i>P12</i>	<i>ORT</i>	24.33	65.25	45.94
	<i>SS</i>	6.92	19.25	19.20
<i>K12</i>	<i>ORT</i>	25.80	75.46	51.40
	<i>SS</i>	18.02	15.73	18.20
	<i>F</i>	0.930	7.867	3.729
	<i>P</i>	0.409	0.002	0.04

Tablo 4. Grupların iki ortalama arası önemlilik değerleri.

Değişken	Grup	Ort	SS	F	P
SAM	S12	18.33	8.11	0.930	0.409
	P12	24.33	6.92		
	K12	25.80	18.02		
	S6	9.61	2.95		
	P6	29.51	11.24		
	K6	13.75	4.56		
TAM	S12	43.22	17.86	7.867	<0.05 ¹
	P12	65.25	19.25		
	K12	75.46	15.73		
	S6	32.23	9.88		
	P6	57.10	16.69		
	K6	35.90	9.31		
TAB	S12	28.93	17.14	3.729	<0.05 ¹
	P12	45.94	19.20		
	K12	51.40	18.20		
	S6	14.74	3.40		
	P6	27.58	18.43		
	K6	16.70	5.40		

Tablo 5. Grupların TAM,TAB ve SAM değerlerinin Sheffe ile alt grup karşılaştırma sonuçları.

Değişken	Grup	Ort	SS	t	P
SAM	S12	18.33	8.11	3.182	<0.05
	S6	9.62	2.95		
	P12	24.33	6.92		
	P6	29.52	11.24		
	K12	25.80	18.02		
	K6	13.77	4.56		
TAM	S12	43.22	17.86	1.683	0.111
	S6	32.23	9.88		
	P12	65.25	19.24		
	P6	57.10	16.69		
	K12	75.46	15.73		
	K6	35.39	9.31		
TAB	S12	28.94	17.14	2.442	<0.05
	S6	14.74	3.40		
	P12	45.94	19.20		
	P6	27.58	18.43		
	K12	51.40	18.20		
	K6	16.70	5.40		

Altı haftalık S6 grubunda test edilen on tendondan dokuz tanesi kemik-tendon bileşkesinden, bir tanesi tendon gövdesinden koptu (%10 başarı). P6 grubundaki dokuz tendondan sekiz tanesi tendon gövdesinden, bir tanesi kemik-tendon bileşkesinden koptu (%89 başarı). K6 grubundaki on tendondan sekiz tanesi kemik-tendon bileşkesinden, iki tanesi tendon gövdesinden koptu (%20 başarı).

Altı haftalık gruplar içerisinde en yüksek ortalama TAM değeri 57.1 Nw ile P6 grubunda iken, bu değer K6 grubunda 35.38 Nw, S6 grubunda 32.23 Nw idi. Gruplar kendi aralarında ANOVA “varyans analizi” ile karşılaştırıldığında TAM, SAM ve TAB değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulundu (TAM: $p<0.001$, TAB: $p<0.05$, SAM: $p<0.001$). TAB değeri açısından Tamhane testi ile alt grup karşılaştırması yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (P6-S6: $p=0.199$, P6-K6: $p=0.321$, K6-S6: $p=0.723$). TAM değerlerinin Sheffe ile yapılan alt grup karşılaştırmasında S6 grubu ile K6 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken ($p=0.084$), P6 grubu ile arasında anlamlı fark vardı ($p<0.01$). Aynı şekilde P6 grubu ile K6 grubu arasında da anlamlı fark bulundu ($p<0.01$). Özetle; ilk altı haftalık kaynamaya bakıldığında periost grubu diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı daha iyi kaynama gösterir iken, kemik iliği ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı (Tablo 2).

Oniki haftalık gruplardan S12 grubunda test edilen on tendondan sekiz tanesi tendon gövdesinden kopar iken iki tanesi tendon-kemik bileşkesinden koptu (%80 başarı). P12 grubundaki sekiz tendon ve K12 grubundaki on tendon tendon gövdelerinden koptu (%100 başarı).

Oniki haftalık gruplardan en yüksek ortalama TAM değerine 71.53 Nw ile K12 grubu sahipti. Bu değer P12 grubunda 65.25 Nw, S12 Nw grubunda 48.70 olarak bulundu. Bu grupların kendi aralarında ANOVA ile karşılaştırılmalarında SAM değeri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken ($p=0.409$), TAM ($p<0.01$) ve TAB ($p<0.05$) değerinde anlamlı fark bulundu. Sheffe ile yapılan alt grup karşılaştırmalarında; S12 ile K12 grupları arasında TAM ve TAB değeri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p<0.01$, $p<0.05$). K12 grubu ile P12 grupları arasında TAM ($p=0.501$) ve TAB ($p=0.826$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4). P12 ile S12'nin TAM değeri için Sheffe ile yapılan alt grup karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmamasına rağmen ($p=0.54$) p değerinin anlamlı düzeye yakınlığı, çalışmanın deneysel olması ve denek sayısının az olması nedeni ile klinik olarak anlamlı kabul edildi. Sonuç olarak oniki haftalık gruplarda K12 grubu ile P12 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasına rağmen her iki grup S12 grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha iyi kaynama gösterdi (Tablo 3).

Kontrol, periost ve kemik iliği gruplarının altı ve oniki haftalık sonuçları kendi aralarındaki anlamlılıkları student t “iki ortalama arasındaki önemlilik testi” ile incelendi (tablo 4).

Kontrol grubunun çekme testlerinde altıncı haftada %10 başarılı sonuç alınır iken onikinci haftada %80 başarılı sonuç alındı. S6’da ortalama TAM değeri 32.23 Nw iken S12’de bu değer yaklaşık %50 artarak 48.70 Nw’a ulaştı. Ancak bu artışa rağmen student t testinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bunun üzerine destekleyici değerlerin anlamlılıkları incelendi ve SAM değerinde ($p<0.001$) ve TAB değerinde ($p<0.05$) anlamlı fark bulundu. Bu bulgular ışığında TAM değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen destekleyici p değerlerinin ileri derece anlamlılıkları ile S6 ile S12 arasında anlamlı fark yönünde yorumlandı. Özetle; kontrol grubu oniki haftalık sürede tüm zamana dengeli şekilde yayılan kaynama göstermiştir. Bu grupta belli bir zaman aralığında daha hızlı kaynama gözlenmemiştir (Tablo 5).

Periost kullanılan deneklerin altı ve oniki haftalık sonuçları kendi aralarında karşılaştırıldığında çekme testlerinde altıncı haftada %89 başarılı sonuç alınır iken, onikinci haftada %100 başarılı sonuç elde edildi. TAM değeri ortalaması altıncı haftada 57.1 Nw iken, onikinci haftada bu değer %14.3 artarak ortalama 65.25 Nw’a ulaşmıştır. İki ortalamasının istatistiksel karşılaştırmasında anlamlı fark bulunmamıştır. ($p=0.063$). Destekleyici değerlerde de anlamlı fark yoktur. (SAM: $p=0.277$, TAB: $p=0.063$). Özetle; periost grubunda ilk altı haftalık kaynamadan sonra ikinci altı haftalık dönemde istatistiksel olarak anlamlı derecede hızlı kaynama görülmemiştir (Tablo 5).

Kemik iliği kullanılan deneklerin altıncı ve onikinci hafta sonuçları kendi aralarında karşılaştırıldığında altı haftalık çekme testlerinde %20 başarılı sonuç alınır iken onikinci haftadaki çekme testi başarıları %100 olarak gerçekleşti. TAM

ortalamalarına bakıldığında altıncı haftada ortalama değer 35.39 Nw iken bu onikinci haftada %102 artarak ortalama 71.54 Nw olarak gerçekleşti. Ortalamalar arasındaki istatistiksel farka bakıldığında iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Destekleyici değerlerden TAB'da da anlamlı fark bulundu ($p<0.001$). Yapılan ölçümler ve istatistiksel hesaplamalar göstermektedir ki; kemik iliği uygulanan gruplarda ilk altı haftada görülen kaynama ile ikinci altı haftada görülen kaynamalar arasında ikinci altı hafta lehine istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Diğer bir deyişle altıncı haftadan sonra iyileşmede belirgin bir hızlanma söz konusudur (Tablo 5).

3.2.HİSTOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI

Kontrol ve deney gruplarından altıncı ve onikinci haftalarda elde edilen tendon örnekleri, yerleştirildikleri kemik tünel içinde, tendonun iyileşme sürecini gösteren parametreler için ışık ve transmisyon elektron mikroskobu düzeyinde incelendi. Histolojik olarak tendonun iyileşmesi, trabeküler/spongiyöz kemiğin tendon-kemik ara yüzündeki fibröz bağ dokusunun içine ve oradan da tendona yürümesiyle gerçekleşmektedir. Ara yüzün kemikleşmesinin tamamlanmasıyla tendonun çevresindeki kemik dokusuyla bütünleşmesi beklenmektedir. Buradan hareketle, ara yüzdeki kollagen fibrillerin düzen ve devamlılığı ile ilgili ışık mikroskobu düzeyindeki skorlama sonuçları ham veri olarak tablo 6'da gösterilmiştir. Tendon-kemik birleşkesinin stabilitesi temelde, ara yüzde oluşan kemiğin miktarı, mineralizasyonu ve olgunlaşması ile doğru orantılı olarak artar. Bunun için kollagen fibril oriyantasyonu, hücresel bileşenlerle beraber ultrastrüktürel düzeyde de değerlendirilmiştir.

Altıncı haftanın sonunda kontrol grubunda kemik-tendon ara yüzündeki sıkı, fibrovasküler bağ dokusunun kalınlığının periost ve kemik iliği gruplarına göre daha kalın ve göreceli olarak daha az organize olduğu dikkati çekti (Şekil 18). Kollagen fibrillerin bu dönemde çoğunlukla tendon-kemik aksına paralel dizilmekle birlikte özellikle periost ve kemik iliği gruplarında dik yerleşimli olanlarının da (Sharpey liflerine benzer biçimde) varlığı dikkati çekti. Elektron mikroskop düzeyinde yapılan incelemede, tendon-kemik arasındaki fibrovasküler bağ dokusunun altıncı haftanın sonunda kontrol grubunda periost ve kemik iliği uygulanan gruplara göre daha gevşek düzenlendiği izlendi. Özellikle periost grubunda bu dönemde ara dokunun

diğer gruplara göre daha sıkı ve düzenli bir görünüm kazanmakta olduğu; kollagen fibril demetlerinin belli bir yöne doğru oriyante olduğu dikkati çekti (Şekil 20).

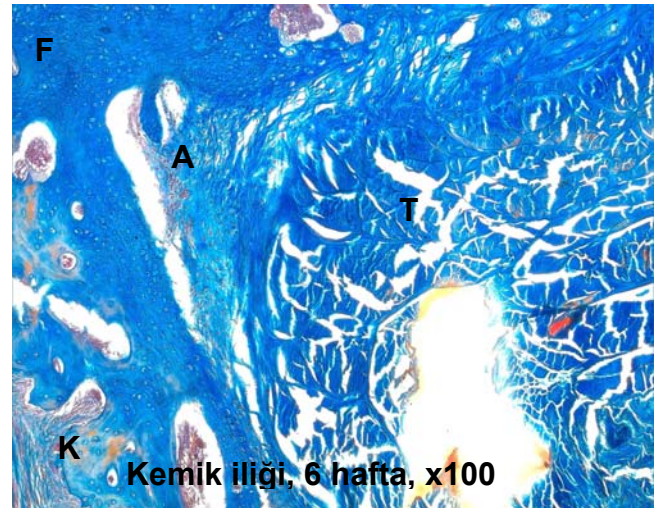
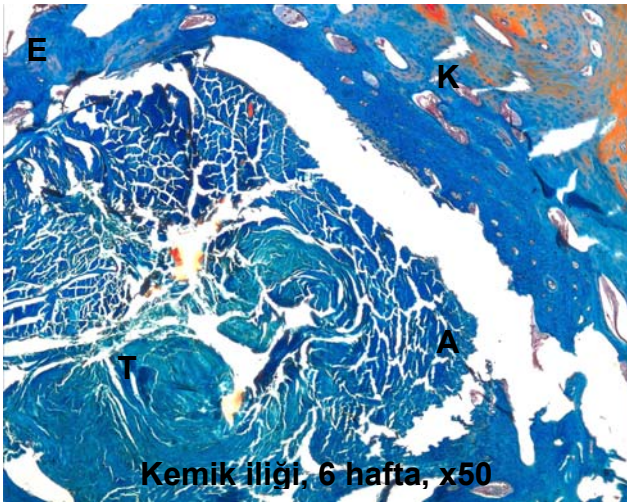
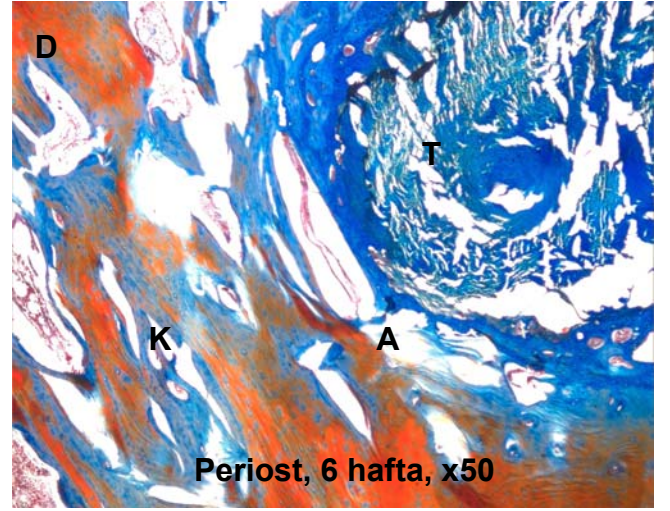
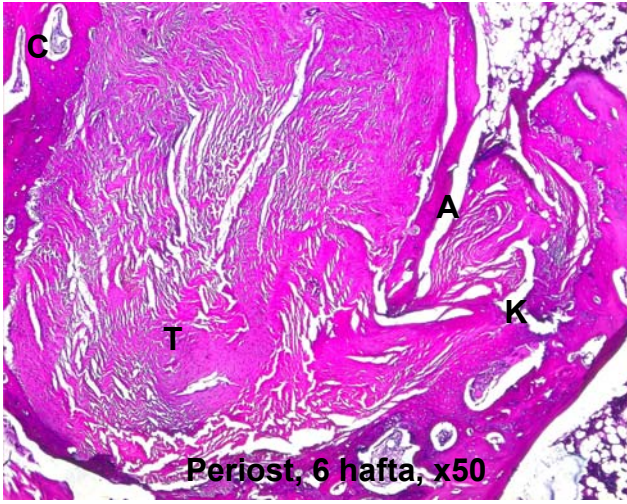
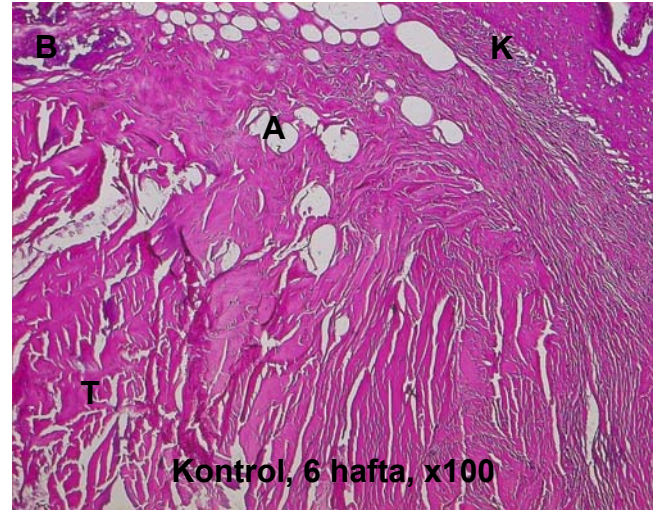
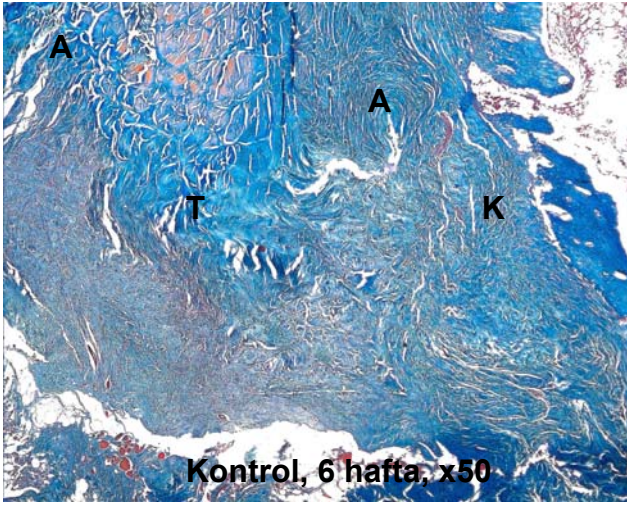
On ikinci haftanın sonunda tüm gruplarda kemik-tendon arasındaki fibröz bağ dokusunun ileri derecede incelenerek reorganize olduğu, kollagen fibrillerin yeniden yapılanarak daha dik konum aldıkları ve tendona sıkıca tutundukları izlendi. Kemik iliği ve periost gruplarında kemiğin tendonun içine doğru büyümesi ve yeniden yapılanması sürecinin kontrol grubuna göre daha hızlı geliştiği ve aradaki bağ dokusunun iyice incelendiği gözlemlendi (Şekil 19). Periost gruplarında altı ve onikinci haftaların sonunda kemik trabeküllerinin tendonla daha iyi bütünleştiği saptandı. Bu grupta kalın kemik trabekülleri, aktif osteoblast ve rezorptif osteoklastlarıyla yeniden yapılanma sürecinde diğer gruplara göre daha ileri evrede izlendi. Diğer yandan kemik iliği enjekte edilen grupta da onikinci haftanın sonunda Periost grubuyla benzer/yarışabilir tendon iyileşme paterni saptandı. Ancak enjeksiyon alanında iliğin persiste ettiği bölgelerde kemikle integrasyon önlenmediğinden; olumlu etki minimal düzeydeydi. İnce yapı düzeyinde yapılan incelemede, on ikinci haftanın sonunda tüm gruplarda iyice incelenen ara dokuda kemiğe hem paralel, hem de dik yönde seyreden çok hızlı bir kollagen fibril sentezinin varlığı dikkati çekti (Şekil 20). Bu dönemde özellikle periost grubunda tendonun çok yakın komşuluğunda, oldukça yoğun, demetler halinde düzenlenmiş, komşu kemik yüzeyine adeta yapışık ve oldukça kompakt kollagen fibrillerin varlığı izlendi. Bu grupta tendon dokusunun deneklerin büyük bir bölümünde pek çok bölgede kemik tünelle doğrudan temasta olduğu saptandı. Kemik iliği uygulanan grupta da temas alanlarının varlığı izlenmiş olmasına rağmen; iliğin varlığını sürdürdüğü bölgelerde ara doku varlığını sürdürdü.

İleri dönemlerde iliğin rezorbe olarak potansiyel stimulan etkiyle kemiğin yapım ve yeniden yapılanmasını uyarması beklenmektedir. Her iki deney grubunda kemik-tendon ara yüzünde kıkırdak adalarının varlığı saptandı. Kemik iliği uygulanan grupta 12. haftada elektron mikroskobu düzeyinde fibröz kıkırdak zonlarına rastlandı.

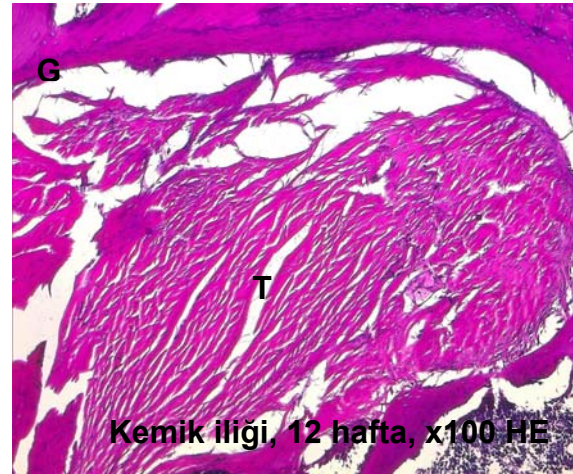
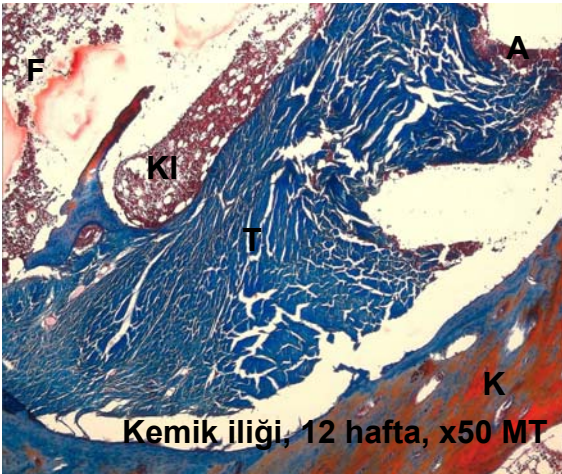
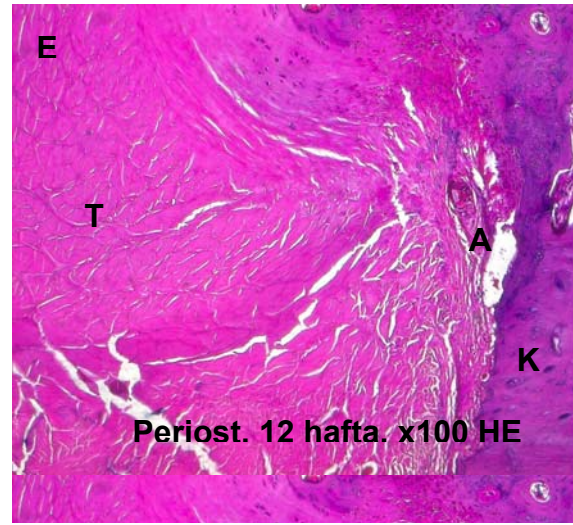
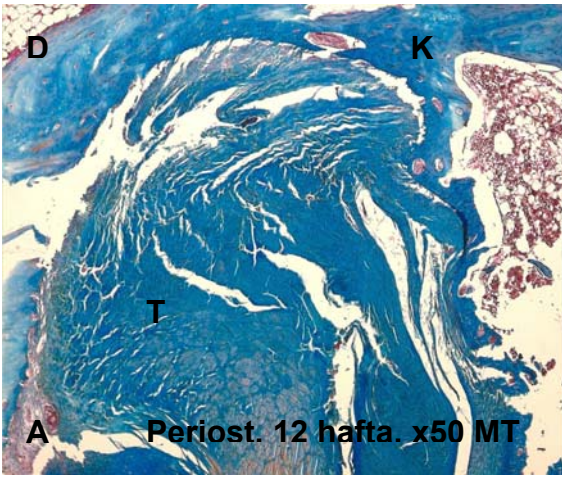
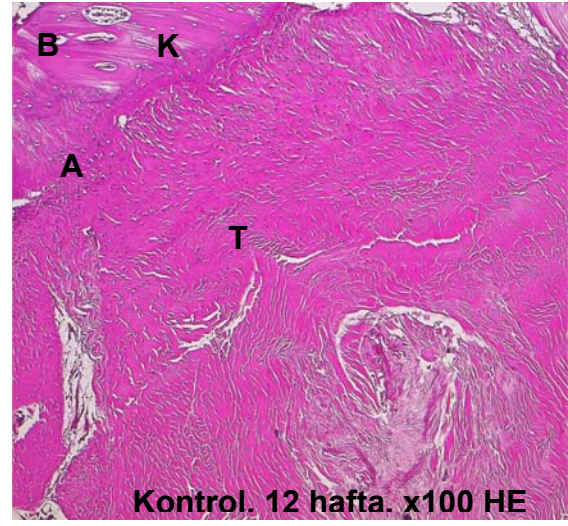
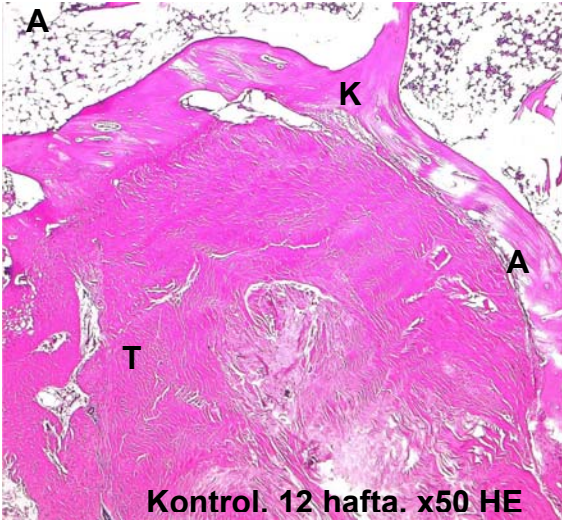
Tablo 6. Ara dokudaki kollagen lif dizilimi skorlanması.

	6. Hafta			12. Hafta		
	Kontrol	Periost	Kemik iliği	Kontrol	Periost	Kemik iliği
Tendon ve kemik arasında doğrudan temas/insersiyon	n=2 -	n=2 -	n=2 -	n=2 -	n=2 2*/2	n=2 1*/2
Ara yüzde kollagen fibriller devamlı	-	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2
Ara yüzde kollagen fibriller devamlı değil	2/2	-	-	-	-	-
Ara yüz yok	-	-	-	-	-	-

(*) tendon ve kemiğin doğrudan temas ettiği bölgelerin varlığını göstermektedir



Şekil 18 : Altı haftalık grupların ışık mikroskopik görünümü K: Kemik, A: Ara doku, T: Tendon, HE :Hematoksilen Eozin, MT : Mallory Trikrom



Şekil 19: Oniki haftalık grupların ışık mikroskopik görünüşleri K: Kemik, A: Ara doku, T: Tendon, KI: Kemik iliği, HE: Hematoksilen Eozin, MT: Mallory Trikrom

TARTIŞMA

ÖÇB kopukları halen ülkemizde ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Trafik kazaları, spor yaralanmaları ve iş kazaları önemli yaralanma etkenleridir. Diz eklemi ÖÇB yaralanmaları en sık olarak 2. ve 3. dekatlarda görülmekte yani ağırlıklı olarak genç popülasyonu etkilemektedir (50). Bu yaşlarda oluşan yaralanmalar ciddi iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açabildiği gibi tedavi edilmemesi halinde diz eklemine ciddi instabiliteye ve bunun sonucunda önemli bir morbidite kaynağı olan sekonder osteoartrit de neden olabilmektedir.

1903 yılında Rabson (70) tarafından tanımlanan primer sütür tekniği ÖÇB cerrahisinin başlangıcı olmuştur. Aynı tarihten itibaren ÖÇB tedavisi için birçok teknik denenmiş ve önerilmiştir. Bunlardan bazıları sentetik ligamanlar, otogreftler ve allogreftler ile yapılan rekonstrüksiyonlar ve ekstraartiküler tekniklerdir. Sentetik greftler ve ekstraartiküler cerrahi seçenekleri günümüzde neredeyse geçerliğini yitirmiştir. Patellar tendon veya hamstring tendonları kullanılarak yapılan artroskopik rekonstrüksiyonlar halen en sık tercih edilen cerrahi yöntemlerdir.

Hamstring tendonları veya patellar tendon kullanılarak yapılan rekonstrüksiyonlar sonrası kemik tünel içersinde tam bir kemik-tendon veya kemik-kemik iyileşmesi oluşuncaya kadar tünel içi alan greft dayanıklılığının en zayıf olduğu yerdir. Bu alanın

başarılı bir iyileşme için erken post-operatif dönemde dayanma kapasitesinin üzerindeki gerilmelerden korunması amacıyla diz ekleminin aşırı ve kontrolsüz hareketlerinin kısıtlanması gerekir. Kas atrofileri, eklem kontraktürleri ve refleks sempatik distrofi gibi uzun süreli immobilizasyona bağlı komplikasyonları önlemek, post-operatif erken mobilizasyon, eklem hareket açıklığının yeniden kazanılması ve günlük aktivasyona geri dönüş gibi fonksiyonları yeniden kazanmak amacıyla yapılacak rehabilitasyon işlemlerinin erkenden başlanması ancak kaliteli ve çabuk bir kemik-kemik veya kemik-tendon iyileşmesi ile mümkündür. Bu nedenlerle greft seçiminde göz önünde bulundurulması gereken en önemli etkenlerden ikisi greftin tünel içi iyileşme süresi ve sonuçta ulaşılan iyileşmenin kalitesidir.

İlk defa Campbell tarafından kullanılan ve daha sonra Marshall ve Mc Intosh'un geliştirdiği kemik-patellar tendon-kemik "K-PT-K" kullanılarak yapılan ÖÇB rekonstrüksiyonu sık tercih edilen cerrahi yöntemlerden biridir. K-PT-K ile yapılan rekonstrüksiyonlarda tünel içi kısım tendonla birlikte kemik bloktur ve kemik-kemik iyileşme süresi kemik-tendon iyileşme süresine göre daha kısadır. Kemiğin iyileşme süresinin tendona göre daha kısa olması daha erken ve hızlı rehabilitasyona imkan verir (77). Bu sayede olası komplikasyonlar en aza indiği gibi tam aktivasyona dönüş süresi kısalmaktadır. Ancak K-PT-K önemli iyileşme avantajına rağmen genel artroskopik cerrahi komplikasyonlara (enfeksiyon, kondral lezyonlar, greft rejeksiyonu vb.) ilave olarak patella kırığı, patellar tendon kopması, diz ön ağrısı ve patellar tendinit gibi ciddi donör saha komplikasyonlarına neden olması K-PT-K kullanımını sınırlayan en önemli faktörlerdir.

K-PT-K kullanılarak yapılan ÖÇB rekonstrüksiyonlarında donör saha komplikasyonları greft seçimi ve greft tespit yöntemleri konusunda yeni arayışlara neden olmuş ve hamstring tendonlarının ÖÇB rekonstrüksiyonlarında kullanımı yaygınlaşmıştır. Hamstring tendonları cerrahi esnasında tek insizyonla temin edilebildiği gibi genel artroskopik cerrahi komplikasyonlara ilave olarak donör saha komplikasyonu K-PT-K'e göre daha azdır. Ancak tünel içi kemik-tendon iyileşmesi K-PT-K'deki kemik-kemik iyileşmesine göre daha uzun sürmektedir. Bu nedenle genellikle rehabilitasyonda daha korunmacı davranılmakta ve daha yavaş ilerlemektedir. K-PT-K ile yapılan rekonstrüksiyon sonrası yaklaşık altı ay sonunda sportif aktivasyona dönülebilir iken bu süre hamstring tendonları ile dokuz aya kadar uzayabilmektedir (77,78). Rodeo ve arkadaşları (79) köpekler üzerinde kemik-tendon iyileşmesini histolojik ve biyomekanik olarak incelemişlerdir. Bu çalışmada kemik-tendon bileşkesinin en az sekiz-oniki hafta süreyle istenilen iyileşme düzeyine ulaşmadığı, bu süre içinde diz eklemi üzerine uygulanacak aşırı yüklerin ve tam eklem hareketinin tendon üzerinde oluşturacağı gerilimin önlenmesi gerektiği belirtilmiştir.

Normal kemik-tendon iyileşmesi ile ilgili en kapsamlı çalışmalardan biri Rodeo ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (79). Köpekler üzerinde ekstraartiküler kemik tünel içerisindeki kemik-tendon iyileşmesi histolojik ve biyomekanik olarak incelenmiştir. Bu çalışmada; implantasyonun erken dönemlerinde kemik-tendon ara yüzeyinde öncelikle sellüler fibröz iyileşme dokusu görüldüğü, iyileşme dokusu içerisinde dördüncü haftadan itibaren kollajen fibrillerin bulunduğu, ilerleyen haftalarda kollajen fibrillerin sayıları ve matürasyonlarının artarak kemik-tendon

arasında sağlam bir bağlantı kurduğu belirtilmiştir. Oluşan kollajen fibriller histolojik olarak Sharpey fibrilleri ile yakın benzerlik gösterdiği ve zamanla mineralize oldukları tespit edilmiştir. Aynı süreçte tendon etrafında kemiğe komşu alanda yeni bir trabeküler tabaka oluştuğu ve bu tabakanın zamanla mineralize olarak yeniden şekillendiği (remodelizasyon) histolojik incelemelerde saptanmıştır. Biyomekanik çekme testlerinde ölçümlerde ilk sekiz haftalık tendonların kemik-tendon bileşkesinden ayrıldığı, oniki haftadan itibaren ise tendon veya muskulotendinöz bileşkeden koptuğu ve özellikle ikinci ile onikinci haftalar arasında kemik-tendon bileşkesinin dayanıklılığının hızla arttığı belirtilmiştir. Kemik-tendon bileşkesinin dayanıklılığı yeni kemik doku oluşumu, iyileşme dokusunun maturasyonu ve mineralizasyonu ile doğru orantılı artmaktadır şeklinde sonuç yorumu yapılmıştır. Aynı konuda Arnoczky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (80). Her iki çalışmada da görüldüğü gibi sonradan oluşturulan kemik-tendon bileşkesi doğal histolojik yapıdan farklılık göstermektedir. Doğal histolojik yapı dört tabakalı geçiş özelliği ile ideal tutunma şekli olup önemli biyomekanik özelliğe de sahiptir. Bu yapıda tendondaki gerilim fibröz kıkırdak aracılığı tutunma alanının tamamına eşit olarak dağıldığı için birim alandaki stres miktarı azalmakta ve tüm bileşkenin toplam dayanıklılığı artmaktadır. Tüm tünel boyunca doğal histolojik yapıyı kısa zamanda oluşturulduğunu gösteren literatür çalışması henüz yoktur. Shino ve arkadaşlarının köpeklerdeki çalışmasında dört geçişli doğal histolojik yapı implantasyondan 30-52 hafta sonra kısmen görülmüştür (81). Yamakado ve arkadaşlarının Japon tavşanları üzerinde yaptıkları çalışmada kompresif güçlerin doğal histolojiye en yakın kemik-tendon bileşkesi oluşturduğunu tespit etmişlerdir

(7). Ancak her iki çalışmada da tüm tünel boyunca uzanan ve doğal histoloji ile birebir aynı dört geçişli histolojik yapı görülmemiştir.

Shino ve arkadaşlarının (81) çalışması gibi uzun takip süreli çalışmalarda erken dönem iyileşme bulgularına ilaveten elliki haftalık takiplerde doğal histolojik yapıya benzer histolojik bulgular elde edilmiştir. Ayrıca Rodeo ve arkadaşlarının (79) çalışması gibi daha sık aralıklarla (2,4,8,12 ve 24. haftalarda) oluşturulan grupların incelenmesi ile çalışmamıza göre daha detaylı biyomekanik ve histolojik veriler elde edilmiştir. Çalışmamızda oluşturulan gruplar mevcut bütçe ve laboratuvar olanakları dahilinde altı ve onikinci haftalarda incelendi. Daha fazla denek ile, daha uzun süreli, daha sık zaman aralıklarında yapılacak biyomekanik, elektron mikroskopik, ışık mikroskopik ve immunohistokimyasal incelemeler ile kemik tendon iyileşmesi hakkında daha detaylı ve güvenilir veriler elde edileceği kesindir. Ancak literatürdeki benzer çalışmalarda kemik-tendon iyileşme sürecinde önemli biyomekanik ve histolojik değişimlerin post-operatif altı ile sekizinci haftalar arasında olduğu ve bu dönemden sonra iyileşmede keskin değişimlerin olmadığı görülmektedir (79,81). Dolayısı ile altı ve oniki haftalık dönemler kemik-tendon iyileşmesi hakkında önemli değişimlerin gözlenebilmesi ve ölçülebilmesi için en uygun zamanlardır. Çalışmamızda bu özellikler düşünülerek gruplar altı ve oniki haftalık zaman aralıklarında oluşturuldu.

Çalışmamızdaki kontrol grubu halen hamstring tendonları ile yapılan rutin kemik-tendon iyileştirme yöntemini temsilen oluşturuldu ve normal kemik-tendon iyileşmesi hakkında temel değişimlerin gözlemlenmesini ayrıca literatürde var olan

çalışmalar ile çalışmamızı karşılaştırma imkanı verdi, altı haftalık kontrol grubunda yapılan çekme testinde %10 başarılı sonuç alındı. Buna karşın bu oran Rodeo ve arkadaşları'nın (79) çalışmasında %0 olarak gerçekleşmiştir. Her iki oran arasındaki farkın düşük olması nedeni ile tesadüfi (anlamsız) olarak oluşabileceği de düşünülebilir. Zira on örnekli iki grup arasındaki %0 ve %10 oranları yakın sayılabilir. Ancak söz konusu çalışmanın köpek modeli üzerinde yapılması ve dolayısı ile tendonlar arasındaki kalınlık farkları bu oransal değişikliği açıklayabilir. Çalışmada kullanılan köpek tendonlarının tavşan tendonundan daha kalın olması uygulanacak daha fazla yük ile kopmalarına neden olacaktır. Bu nedenle uygulanacak yük tendonun kopma düzeyini aşmayacağından kopma sıklıkla kemik-tendon bileşkesinden olacak ve çekme testindeki başarı oranı düşecektir. Kyung ve arkadaşları (10) ise tavşan modelinde başarı oranını %33 olarak bildirmişlerdir. Fakat bu çalışma ile çalışmamız arasında bazı teknik farklar vardı. Şöyle ki; Kyung ve arkadaşları çekme testinde tendonu çekme cihazına yerleştirdikten sonra muskulotendinöz bileşkenin üzerinden klemplemişlerdir. Bu nedenle test esnasında kopmaların bir bölümü bu alandan olmuş ve başarı oranı yükselmiştir. Çalışmamızda tünel klemp arasındaki mesafe kısa tutularak ve muskulotendinöz bileşkeden olabilecek ayrılmaları önlemek için bu alanı Ti-cron sütürler ile güçlendirerek muskulotendinöz bileşkeden ve klemp yerinden olabilecek kopmalar engellenmiştir. Böylece biyomekanik ölçümlerde kemik-tendon bileşkesinin dayanıklılığı literatürdeki benzer çalışmalara göre daha doğru ölçülmeye çalışılmıştır. Dolayısı ile daha yüksek çekme değerlerinde başarılı sonuçlar alınmıştır.

Kontrol grubunun ilk altı haftadaki iyileşmesi istatistiksel olarak periost grubundan daha yavaş iken (TAM $p<0.01$), kemik iliği grubu ile arasında anlamlı fark yoktu (TAM $p=0.084$). Oniki haftanın sonunda kontrol grubu kemik iliği grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha az iyileşme gösterdi (TAM $p<0.001$). Periost grubu ile arasındaki fark ise periost lehine anlamlı olarak yorumlandı (TAM $p=0,54$)

Oniki haftalık kontrol grubunda yaptığımız çekme testinde %80 başarılı sonuç alınmıştır. Aynı iyileşme süresinde Rodeo ve arkadaşları (79) %100 başarılı sonuç bildirmişlerdir. Ancak başarılı çekme testlerinin bir kısmında tendon kopma alanı muskulotendinöz bileşke ve klemp yeridir bu nedenle ve daha öncede belirtildiği farklı model üzerinde çalışılmış olması bu oransal farklılığı açıklayabilir.

Kontrol gruplarının kendi içlerindeki karşılaştırmalarında oniki haftalık süreç boyunca dengeli bir iyileşme gözlenmiş olup belirli bir döneme özel iyileşme hızında artış veya yavaşlama yoktur. Histolojik incelemelerde ilk altıncı hafta sonunda görülen diğer gruplara göre daha kalın ve organize olmayan ara fibröz doku ve kemik tendon aksına paralel kollajen fibriller Rodeo ve arkadaşları'nın (79) histolojik verileri ile benzerlik göstermektedir.

Klinik uygulamada, herhangi bir hızlandırıcı etken uygulanmaksızın yalnızca tendonun kemiğe tespiti ile yapılan ÖÇB rekonstrüksiyonları sonrası en az oniki hafta süre ile kemik-tendon bileşkesinin zorlayıcı güçlerden korunması tavsiye edilir. Bu süre içerisinde bileşkede aşırı gerilime yol açabilecek rehabilitasyon uygulamalarından kaçınılmalıdır. Ancak oniki hafta sonunda kemik-tendon bileşkesi güvenli sayılabilecek dayanıklılığa ulaşmaktadır (79).

Donör saha problemlerinin azlığı nedeniyle tercih edilen hamstring tendonları ile yapılan rekonstrüksiyonlarda en önemli dezavantaj olan geç iyileşmeyi çeşitli yöntemler ile hızlandırıp en kısa zamanda ve en az donör saha komplikasyonu ile iyileşme oluşumuna çalışılmıştır. Bu yöntemlerden bazıları kemik-tendon bileşkesine periost, çeşitli saflaştırma işlemlerinden geçirilmiş kemik iliği, BMP-2, BMP-7, bone growth faktör (kemik büyüme faktörleri karışımı olup BMP-2, BMP-3, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, transforming growth faktör (TGF)- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 ve fibroblast growth faktör (FGF)-1 içerir) gibi büyüme faktörleri ve BMP-2 gen transferi uygulamaktır (6,8-12,14).

Kemik büyüme faktörleri (BMP) büyüme ve farklılaşma faktörleridir. Bu faktörler güçlü osteojenik ve osteoindüktif kapasiteye sahiptirler. Transforming Growth Faktör (TGF- β) büyüme faktörleri ailesinin parçası olup demineralize kemik matriksinin komponentlerinden biridir ve iskelet dışı alanda endokondral ossifikasyon oluşturabilir. Bu faktörler sahip oldukları etkiyi mezenşimal hücrelerin osteosit ve kondrositlere farklılaşmasını uyarak gösterirler (8).

Anderson ve arkadaşları (9) kemik-tendon iyileşmesini hızlandırmak amacı ile tavşan modelinde kemik tendon bileşkesine bone growth faktör uygulamışlar ve ilk sekiz haftada kontrol grubuna göre istatistiksel olarak da anlamlı ($p < 0.001$) %85 daha fazla ortalama TAM değeri bildirmişlerdir. Rodeo ve arkadaşları (14) ise köpekler üzerindeki çalışmalarında tendon etrafına BMP-2 uygulamışlar ve biyomekanik ölçümlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme bildirmişlerdir. Benzer çalışmalardan biri de Martinek ve arkadaşlarınca (6) yapılmıştır. Bu

çalışmada tendon etrafına uygulanan BMP-2 gen transferi ile kontrol grubuna göre anlamlı iyileşme görülmüştür. Büyüme faktörlerinden BMP-7'nin kemik-tendon iyileşmesine etkisi Mihelic ve arkadaşlarınca (8) incelenmiş ve iyileşmeyi arttırıcı etki gösterilmiştir. Bu çalışmalardan anlaşıldığı gibi büyüme faktörlerinin iyileşme üzerine olumlu etkileri açıktır. Ancak tüm bu olumlu etkilerine rağmen büyüme faktörlerinin temini zor ve ekonomik maliyeti yüksektir. Örneğin BMP-2'nin 2 µg'lık dozunun fiyatı 115 Amerikan doları olup deneysel çalışmalarda tek tendon için çok daha yüksek dozlara gereksinim olduğu bilinmektedir (14,82). Üretimleri ise ileri laboratuvar koşulları ve teknoloji gerektirmektedir. Bu nedenlerle büyüme faktörlerinin günümüz koşullarında kullanımı sınırlıdır.

Periost tüm kemiklerin dış yüzeyini saran kas-kemik bağlantısının oluşmasında ve büyümede önemli görevleri olan çok işlevli bir dokudur. Özellikle kambiyum tabakasında bulunan multipotent mezenkimal hücreler uygun çevre koşullarında fibroblastlara farklılaşarak kırık iyileşmesi ve yeni kemik oluşumunda rol alır. Ayrıca kondrojenik potansiyeli nedeni ile kırıkta defektlerinde greft olarak kullanılmaktadır (83). İn vitro ortamda kültüre edilen periost hücrelerinin bol miktarda tip X kollajen ürettikleri tespit edilmiştir. Tip X kollajen bir hipertrofik kondrosit spesifik kollajen tipi olup büyüme plağının mineralizasyonunda, kal dokusu oluşumunda, kırık iyileşmesi sırasında encondral ossifikasyonda önemli rollere sahiptir (10,83-85). Literatürde periostun kemik tendon iyileşmesine etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur (10,12,15). Kyung ve arkadaşları (10) tavşan modeli üzerinde ekstraartiküler kemik-tendon iyileşmesini incelemişlerdir. Bu çalışmada periost uygulanan kemik-tendon ile hiçbir işlem uygulanmayan kemik-tendonun

iyileşmeleri karşılaştırılmıştır. Rodeo ve arkadaşlarının çalışmasında normal kemik-tendon iyileşmesinde yaklaşık onikinci haftada ulaşılan biyomekanik dayanıklılığa periost uygulaması ile % 75 oranında (sekiz tendondan altısı) 6. haftada ulaşılmıştır. Seri histolojik incelemelerde periost kullanılan grupta normal iyileşme dokusunda gözlenen kollajen fibriller, sharpey fibrilleri, tünel etrafı yeni kemik doku oluşumu ve mineralizasyon daha erken ve daha fazla miktarda görülmüştür. Othara ve arkadaşları (12) ise taze ve taze dondurulmuş periostun kemik-tendon iyileşmesine katkılarını tavşanlar üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda taze periostun taze dondurulmuş periosta göre daha fazla hücrel aktivasyon gösterdiği ve kemik-tendon iyileşmesine daha fazla katkı sağladığı belirtilmiştir. Çalışmamızda literatürde bulunan diğer çalışmalarda olduğu gibi aynı deneğin tibia ön yüzünden alınan alınan taze periost kullanılmıştır. (10,15). Bu yöntem aynı insizyonla yapılabilmesi nedeniyle ek morbidite oluşturmadığından klinik olarak kullanılmasının mümkün olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda periost uygulanan grupların çekme testlerinde altıncı haftada %89 başarılı sonuç alınmıştır. Aynı sürede Kyung ve arkadaşları (10) %67 başarılı sonuç bildirmişlerdir. Bu çalışmanın üçüncü haftasında çekme testi yapılmış ve başarı oranı %33 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada üç-altı haftalar arasında çekme testindeki başarı oranı iki katına çıkmıştır. Onikinci haftada yapılan çekme testinde %100 başarılı sonuç alınmıştır. Aynı sürede Chen ve arkadaşları (15) %90 başarılı sonuç bildirmişlerdir. Aynı çalışmanın dördüncü haftasında başarı oranı %0, sekizinci haftada başarı oranı %80'dir. Yaptığımız ölçümler ve literatürdeki iki çalışmada ilk altı-sekiz haftalık dönemlerde hızlı ilerleme dikkat çekicidir. Çalışmamız ile

literatürde diğer çalışmaların çekme testi başarı oranları arasında bazı farklar görülmektedir. Ancak çekme testi uygulayıcının tecrübesi, çekme cihazının teknik özellikleri, tendonun tespit şekli gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Bu yüzden aynı çalışmada elde edilen sonuçların kendi içerisinde karşılaştırılması daha doğrudur. Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçların (TAM gibi) daha objektif değerler ile yorumlanması daha sağlıklı olacaktır. Kyung ve arkadaşları'nın (10) çalışmasında ölçülen TAM değeri üçüncü haftada 31.5 iken altıncı haftada yaklaşık %48 artarak 46.9 olarak ölçülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$). Chen ve arkadaşları'nın çalışmasında (15) dördüncü haftadaki TAM değeri 44.66 iken sekizinci haftada yaklaşık %37 artıp 61.38 'e yükselmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Aynı çalışmada sekiz-oniki hafta arası değer artışı %17 olarak gerçekleşmiştir. Yani onikinci haftadaki TAM değerinin yaklaşık %85'ine ilk sekiz haftada ulaşılmıştır. Çalışmamızda biyomekanik ölçümlerde aynı oran %87 olarak gerçekleşmiş olup her iki literatür örneğinde olduğu gibi altıncı-sekizinci haftalardan sonra periost grubunun iyileşme hızında bir yavaşlama göze çarpmaktadır.

Histolojik incelemelerimizde göze çarpan en önemli özellik normal kemik-tendon bileşkesinde onikinci haftada görülen Sharpey fibrillerinin altıncı haftada görülmesiydi. Aynı incelemelerde yer yer düzensiz fibröz kıkırdak adacıkları görüldü. Fibröz kıkırdak doğal dört geçişli histolojik yapının önemli yapılarından biri olup bu özellik benzer literatür çalışmalarında (10,15) görülmemiştir.

Literatürdeki iki çalışma ve yaptığımız biyomekanik ölçümler göstermektedir ki; periost kemik-tünel iyileşmesini hızlandırmak yönünde etki gösterdi. Herhangi bir hızlandırıcı etken olmaksızın yapılan uygulamalarda sekiz-oniki haftada ulaşılan kemik-tendon iyileşme düzeyine ilk altı haftada ulaşılmaktadır. Klinik uygulamada kontrol grubu için ilk sekiz-oniki hafta uygulanması gereken koruyucu tedbirler periost uygulanması halinde altı hafta sonunda sonlandırılarak hızlandırılmış rehabilitasyon uygulamalarına güvenle başlanabilir.

Kemik iliği zengin multipotent hücre içeriğine sahiptir. Bu hücreler uygun çevre koşullarında farklılaşarak yeni doku oluşturabilirler. Çeşitli dokuların (kas, tendon, kemik, yağ, kıkırdak) kemik iliği öncül hücrelerinden üretimlerine dair çalışmalar literatürde mevcuttur (86,87). Ayrıca kemik iliğinin tek başına veya başka maddelerle (kemik matriks, kalsiyum fosfat vb.) birlikte kemik defektleri ve gecikmiş kaynamada kullanımı ile çok sayıda başarılı sonuç bildirilmiştir (89-94).

Diğer konularda yeterli miktarda yayın olmasına rağmen kemik iliğinin kemik-tendon iyileşmesinde kullanımı ile ilgili literatürdeki tek çalışma Ouyong ve arkadaşlarına (11) aittir. Bu çalışma Yeni Zelanda tavşanlarında yapılmış olup ekstraartiküler kemik-tendon iyileşmesine kemik iliğinin etkisi kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Çalışmada kullanılan kemik iliği iliak kanattan aspire edildikten sonra Ficoll-Paque (Pharmacia®) santrifügasyon metodu ile hücre ve intersellüler matriks olarak ayrılmıştır. Ardından yaklaşık iki hafta süren kültürlerden sonra elde edilen çok sayıda saf kemik iliği hücresi istenilen dokulara farklılaşması için laboratuvar ortamında uygun maddeler ile muamele edilmişlerdir.

Bizim çalışmamızda kemik iliği alındığı anda ve işlemde geçirilmeden kullanılmıştır. Yağ doku farklılaşması için 1-metil-3 izobütilksantin, deksametazon, insülin ve indometazin, kırık doku için TGF- β 3, kemik doku için β -gliserol fosfat, deksametazon ve askorbik asit kullanılmıştır. Bu hücreler fibrin yapıştırıcı ile karıştırılarak tünel içerisine enjekte edilmiştir. Sonuçta kemik iliği enjekte edilen tünel kontrol grubuna göre daha hızlı iyileşme göstermiştir. Ayrıca immünohistokimyasal çalışmada kemik-tendon ara yüzeyinde kırık dokuya özgül tip II kollajen tespit edilmiştir. Bu çalışmada ortaya çıkan önemli sonuçlardan biri oluşan iyileşme dokusunun doğal dört geçişli kemik-tendon bileşkesine benzerliğidir. Bu fibröz kırık yapı ilk altı hafta içerisinde oluşmasına rağmen kemik-tendon ara yüzeyinin yarısında görülmektedir. Ouyong ve arkadaşları bu güne kadar doğal kemik-tendon bileşkesine en yakın yapıyı elde etmiş olmalarına rağmen uzun ön hazırlık dönemi, ileri teknoloji laboratuvar gerektirmesi ve yüksek tedavi maliyetine neden olduğundan bu yöntemin klinik kullanımını günümüzde sınırlıdır.

Çalışmamızda ekonomik koşullar göz önüne alınarak daha ucuz ve kolay klinik uygulama imkanları düşünülmüş taze kemik iliği aspiratı kullanılmıştır. Literatürde taze kemik iliği aspiratı ile değişik konularda yapılmış pek çok çalışma vardır (88-94). Himanishi ve arkadaşlarının (88) Yeni Zelanda tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada kemik iliği ve komponentlerinin ayrı ayrı osteoindüktif etkileri incelenmiştir. Bu çalışma göstermiştir ki; Ficoll Paque santrifügasyon tekniği ile intersellüler matriksten ayrılan kemik iliği hücreleri tam kemik iliğine göre daha az osteoindüktif etkiye sahiptir. Kemik iliği hücrelerinin kemik veya kırık doku hücrelerine farklılaşabilmeleri için intersellüler matrikse gereksinimleri vardır. Yani

taze kemik iliği aspiratı herhangi bir işleme tabi tutulmadan intersellüler matriks ile birlikte uygun ortama enjekte edilmesi durumunda intersellüler matriks ve çevresel faktörlerin etkisi ile farklılaşmalarını tamamlar. Bir başka deyişle işlemde geçmemiş taze kemik iliği aspiratında muhtemelen birbirini tamamlayan sinerjistik etki yapan, uyumlu bir kompozisyon söz konusudur. Çalışmamızda bu literatür bilgisinde dikkate alınarak daha düşük maliyetle kemik-tendon iyileşmesini hızlandırmak amacı ile taze kemik iliği aspiratı kullanıldı. Ayrıca Ouyang ve arkadaşlarının tüm tünel boyunca fibröz kıkırdak elde edememenin nedeni olarak gösterdikleri tünel içi materyalin düzensiz dağılımını engellemek amacı ile çalışmamızda kemik iliği aspiratı tendonun tünelde kalan kısmına saat 3, 6, 9, 12 hizalarından enjekte edildi.

Çalışmamızda Ouyang ve arkadaşlarının çalışmalarında gözlemledikleri tendon-kemik ara yüzeyinin yarısını dolduran ancak tüm ara yüzey boyunca devamlılık göstermeyen fibröz kıkırdak dokusu yer yer ve adacıklar halinde görülmüştür. Ayrıca tendon içerisine kemik iliği enjeksiyonu yapılan alanlarda iyileşmenin enjeksiyon yerine bağlı olarak geciktiği görüldü. Çalışmamızda ve Ouyang ve arkadaşlarının çalışmasında elde edilen histolojik verilerin farklılığı uygulanan teknikten kaynaklanabilir. Ancak bu tekniğin uygulama güçlükleri ve maliyeti klinik kullanımını zorlaştırmaktadır. Ouyang ve arkadaşlarının elde ettiği histolojik bulgularla uygulanan metodun iyileşmeyi hızlandırdığı düşünülebilir. Ancak biyomekanik ölçümlerin yapılmamış olması iyileşme hakkında objektif verilerin bulunmamasına, bu da yeni oluşturulan fibröz kıkırdağın kemik-tendon bileşkesindeki dayanıklılığa etkisinin anlaşılmasına neden olmuştur.

Literatürde kemik-tendon iyileşmesine kemik iliğinin katkısı ile ilgili tek çalışma olan Ouyang ve arkadaşları'nın (11) çalışmasında biyomekanik ölçümlerin yapılmaması nedeni ile çalışmamız, kemik iliği uygulanmış ve kemik-tendon iyileşmesinin biyomekanik olarak ölçüldüğü literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızdaki biyomekanik ölçümlerde elde edilen sonuçlar operasyondan sonra ilk altı haftada kontrol grubuyla kıyaslandığında dayanıklılık değerleri istatistiksel olarak farksız iyileşme göstermiştir. Ancak ikinci altı haftada kemik iliği grubu diğer iki gruba göre çok hızlı gelişme göstermiştir ve oniki hafta sonunda kemik iliği grubu kontrol ve periost gruplarından ortalama TAM değerinde daha yüksek düzeye ulaşmıştır. İstatistiksel olarak ise kemik iliği ve periost grubu kontrol grubuna göre anlamlı yüksek iken kemik iliği ve periost grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Hamanishi ve arkadaşları (88) kemik iliğinin kallus oluşumu üzerine etkilerini araştırmışlar ve kallus oluşumunun hem genç hem de adult tavşanlarda ilk beş hafta nispeten yavaş olurken daha sonraki haftalarda daha hızlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olmasına rağmen çalışmanın başında amaçlanan ilk haftalardaki iyileşmeyi hızlandırma amacına ulaşamadığını ancak sonuçta ulaşılan kaliteyi arttırdığını göstermektedir. Kemik iliğinin ikinci altı haftadaki hızlı iyileşmesinin nedeni olarak kemik iliğinin rezorbe olması için gereken süre gösterilebilir. Rezorbsiyondan sonra kemik iliğinin potansiyel stimulan etkisi ile kemik yapım ve yeniden yapılanmasını uyarması beklenebilir. Özetle kemik iliği uygulanan kemik-tendon bileşkelerinin kontrol grubunda olduğu gibi ilk sekiz-oniki haftalık dönemde zorlayıcı etkenlerden korunmalıdır. Ancak onikinci haftadan sonra diğer gruplara göre daha güvenli bir iyileşme olduğu söylenebilir.

Oniki hafta sonunda kemik iliği grubu histolojik iyileşme bakımından periost grubu ile benzer veya yarışabilir gelişme göstermiştir. Ancak histolojik veriler gözleme dayalı ve biyomekanik verilere göre subjektif olup her gruptan iki örnek incelemesi yapılmıştır bu yüzden biyomekanik ölçümler gibi ölçülebilir ve objektif sayılmazlar. Dolayısı ile TAM gibi ölçülebilen ve istatistiksel olarak karşılaştırılabilen değerler ile kemik-tendon iyileşmesi hakkında histolojik gözlemlere göre daha doğru yorumlar yapılabilir.

Kemik iliği hücrelerinin uygun hücrelere farklılaşmaları için uygun çevresel koşullara ihtiyaç vardır. Bu koşulların nasıl olması gerektiği ve hangi tür farklılaşma için nasıl bir ortam oluşturulması gerektiği hakkında henüz kesin bilgiler yoktur.

Çalışmamızda oluşturulan kontrol grubunun günümüzde hamstring tendonları ile rutin uygulanan ÖÇB rekonstrüksiyonları benzer olduğu düşünüldüğünde rehabilitasyon için güvenli dayanıklılığa ulaşmak için yaklaşık oniki hafta gereklidir. Kemik-tendon bileşkesine periost uygulamasının klinik uygulamada greft almak için geçen süre nedeniyle operasyon süresini uzatabileceği düşünülebilir. Ancak periost uygulanması halen kemik-tendon iyileşmesini en fazla hızlandıran ve iyileşme kalitesine en fazla katkıda bulunan yöntemdir. Kemik iliği uygulanan kemik-tendon iyileşme modelinde ise kısa dönemde hızlı iyileşme elde edilememesine rağmen, sonuçta ulaşılan iyileşmenin kalitesi artmaktadır. Kemik iliğinin iyileştirici etkisinin hızlandırılması klinik olarak ideale en yakın hızlı ve kaliteli iyileşme sağlayabilir. İn vitro ortamda kemik iliği hücrelerini kemik, kıkırdak, kollagen gibi dokulara farklılaşmasını sağlayan 1-metil-3 izobütülsantin, deksametazon, insülin,

indometazin, TGF- β 3, β -gliserol fosfat, deksametazon ve askorbik gibi kimyasalların tünel içerisine kemik iliği ile birlikte uygulanması kemik-tendon iyileşmesini hızlandırabilir. Ayrıca tünel içi çevresel koşullar ve kemik iliğinin çevresel koşullarla ilişkileri hakkında yapılacak çalışmalardan elde edilecek sonuçlar kemik iliği ile daha hızlı iyileşme elde edilmesine yardımcı olabilir. Kemik-tendon bileşkesine aynı zamanda hem kemik iliği hem de periost uygulanabilir. Bu sayede ilk haftalarda periostun etkisi ile hızlı iyileşme oluşturulabilirken; ilerleyen haftalarda ise kemik iliğinin etkisi ile iyileşme kalitesinde artış sağlanabilir. Bu konularda yapılacak daha ileri çalışmalar ile kemik-tendon iyileşmesi hakkında daha yeni ve ileri sonuçlara ulaşılabilir.

SONUÇLAR

Yeni Zelanda tavşanları üzerinde ekstraartiküler kemik tünel-tendon kaynamasına literatürde daha önce yapılmış olan periost uygulaması ve ilk kez uygulanan tendon içerisine taze kemik iliği aspiratı enjeksiyonu kontrol grubu ile karşılaştırmalı değerlendirilmiştir. Çalışmamız bu üç grubun deneysel olarak karşılaştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Bu çalışmadan aşığıdaki sonuçlar çıkarılmıştır.

1. İlk altı haftalık değerlendirmede periost uygulanan grup kontrol grubundan daha hızlı kaynama göstermiştir. Aynı zaman diliminde periost grubu kemik iliği grubundan da daha hızlı kaynama göstermiş olup bu veri halen mevcut literatür kaynaklarında yoktur. Bu hızlı kaynama özelliği nedeni ile periost kemik-tendon kaynamasını hızlandırma amacına yönelik uygulanabilecek ideale en yakın yöntemdir.
2. Kemik iliği aspiratı uygulanan grup ilk altı haftada kontrol grubundan daha anlamlı kaynama göstermez iken ikinci altı haftalık dönemde hızlı kaynama göstermiş olup oniki hafta sonunda periost ve kontrol gruplarından daha yüksek düzeye ulaşmıştır. Bu özelliği ile kemik iliği enjeksiyondan kısa zaman sonra kaynamayı hızlandırmamasına rağmen sonuçta diğer iki gruptan

daha iyi değerlere ulaşılması nedeni ile kemik iliğinin kemik tünel içerisindeki kemik-tendon iyileşmesine olumlu katkısı açıktır.

3. Oniki hafta sonunda periost grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmada periost grubu lehine daha anlamlı kaynama görülmüştür. Periost uygulanan grup ilk altı haftada hızlı kaynama göstermesine rağmen ikinci altı haftada anlamlı derecede kaynama artışı gerçekleşmemiştir. Periostun ilk haftalardaki hızlı kaynaması ve sonraki haftalarda kaynamanın yavaşlaması literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumludur.
4. Kontrol grubu ilk altı hafta ve ikinci altı haftada dengeli kaynama göstermiş olup kaynama hızında belli döneme özgü hızlanma veya yavaşlama görülmemiştir. İlk altı haftada kaynama düzeyi kamik iliği ile farklı olmamasına rağmen oniki haftalık sonuç değerlerde diğer iki gruptan da daha az kaynama görülmüştür.
5. Kontrol grubunun histolojik incelemelerde ilk altı haftada organize olmayan kollajen fibriller ana ara doku yapısı iken ikinci altıncı hafta sonunda Sharpey fibrilleri görülmüştür. Periost grubunda ise kontrol grubunda oluşan histolojik veriler daha erken haftalarda gözlenmiştir. Oluşan histolojik veriler biyomekanik sonuçlar ile paralellik göstermektedir.

6. Periost ve kemik iliği gruplarının histolojik incelemesinde yer yer adacıklar halinde fibröz kıkırdak hücreleri görülmüştür. Bu yapı periost ile yapılan diğer literatür çalışmalarında görülmemiştir. Kemik iliği ile yapılan literatür çalışmasında bu yapıya benzer histolojik özellikler belirlenmiştir.
7. Genel bir değerlendirme yapılacak olursa tendon-kemik iyileşmesine periost hız ve kaliteli iyileşme katkısı sağlar iken kemik iliği periost kadar olmayan ancak oldukça kaliteli bir katkıda bulunmaktadır.
8. Periost ve kemik iliğinin kemik-tendon iyileşmesindeki olumlu katkıları çeşitli nedenlerle yapılan tenoliz işlemlerinde tenolizi hızlandırmak veya kalitesini arttırmak amacıyla kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. De Haven K.L. Diagnosis of acute knee injuries with hemarthrosis. Am J Sports Med 1980; 8:9
2. Gillquist J. , Hagberg G. , Oretorp N. Arthroscopy in acute injuries of knee joint. ACTA Orthop Scand 1977 48:190

3. Noyes F.R. , Bassett R.W. , Grood E.S. , Butler D.L. Arthroscopy in acute traumatic hemarthrosis of the knee: Incidence of anterior cruciate tears and other injuries. *J Bone Joint Surg* 1980; 62:687-695
4. Sachs R.A. , Daniel D.M. , Stone M.L. , Garfein R.F. Patellofemoral problems after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 1989; 17:760-5
5. Simonian P.T. , Harrison S.D. , Cooley V.J. , Escabado E.M. , Deneka D.A. , Larson R.V. Assessment of morbidity senitendinosus and gracilis harvest for ACL reconstruction. *Am Knee Surg* 1997;10:54-9
6. Martinek V. , Latterman C. ve ark. Enhancement of tendon-bone integration of anterior cruciate ligament grafts with bone morphogenetic protein-2 gene transfer. *J Bone Joint Surg* 2002;84:1123-1131

7. Yamakado K. , Katsuhiko K. , Hiroshi Y. ve ark. The influence of mechanical stress on graft healing in a bone tunnel. *J Arthroscopy Rel Surg* 2002;18:82-90
8. Mihelic R. , Pecina M. ,Jelic M. ve ark. Bone morphogenetic protein-7 (Osteogenetic protein) promotes tendon graft integration in anterior cruciate ligament reconstruction in sheep. *Am J Sports Med* 2004;32:1619-162
9. Anderson K. , Seneviratne A.M. , İzava W. ve ark. Augmentation of tendon healing in an intraarticular bone healing with use of a bone growth factor. *Am J Sports Med* 2001;29:689-698
10. Kyung H.S. , Kim S.Y. , Oh C.W. , Kim S.J. Tendon-to-bone tunnel healing in a rabbit model: the effect of periosteum augmentation at the tendon-to-bone interface. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2003;11:9-15
11. Ouyang H.W. , Goh J.C.H. , Lee E.H. Use of bone marrow stromal cells for tendon graft-to-bone healing. *Am J Sports Med* 2004;32:321-327
12. Ohtera K. , Yamada Y. , Aoki M. , Sasaki T. Effects of periosteum wrapped around tendon in a bone tunnel:A biomechanical and histological study in rabbits *Crit Reviews in Biomed Engineer* 2000;28:115-118
13. Shoemaker S.C. , Rechl H. , Campbell P. , Kram H.B. ,Sanchez M. Effects of fibrin sealant on incorporation of autograft and xenograft tendons within bone tunnels. *Am J Sports Med* 1989;17:318-324
14. Rodeo S.A. , Suzuki K. , Deng X. , Wozney J. , Warren R.F. Use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 to enhance tendon healing in a bone tunnel. *Am. J Sports Med* 1999;27:476-488
15. Chen C.H. , Chen W.J. , Shih C.H. , Yang C.Y. , Liu S.J. , Lin P.Y. Enveloping the tendon graft with periosteum to enhance tendon-bone healing in a bone tunnel: A biomechanical and histologic study in rabbits. *J Arthroscopy Rel Surg* 2003;19:290-296
16. Sisk T.D. , Crenshaw A.H. *Campbell Operativ Orthopedics* S. Terry Canale ed. *Knee injuries* Mosby Year book Inc , Missouri, 1992;1487-1732

17. Harty M. , Joyce J.J. Surgical anatomy and exposure of the knee joint. The American Academy of Orthopedic Surgeons. Instructional Course Lectures, Mosby Co. St. Luis, 1971, pp 206-218
18. Girgis F.G. , Marshall J.L. , Al Monajem A.R.S. The cruciate ligaments of the knee joint. Anatomical, functional and experimental analysis. Clin Orthop 1975;106:216-231
19. Ellison A.E. , Berg E.E. Embriology, anatomy and function of the anterior cruciate ligament . Orthop Clin North Am 1985;16:3-13
20. Johnston T.B. , Davies D.V. , Davies F. Gray's Anatomy Descriptive and Applied Centenary Edition Longman, Green and co. 1998
21. Arnoczky S.P. The anatomy anterior cruciate ligament Clin Orthop 1983;172:23-26
22. Johnson R.J. The anterior cruciate ligament problem. Clin Orthop 1983;172:14-18
23. Brantigan O.C. , Voshell A.F. The mechanics of the ligaments and menisci of the knee joint. J Bone Joint Surg 1941;23:44-46
24. Feagin J.A. Jr. , Curl W.W. Isolated tear of the anterior cruciate ligament: 5 year follow up study. Am J Sports Med 1976;4:95-100
25. Amiel D. , Frank C.B. , Harwood F.L. ve ark. Tendons and ligaments : A morphological and biochemical comparison. J Orthop Res 1984;1:257-265
26. Amiel D. , Kleiner J.B. , Akeson W.H. The natural histology of the anterior cruciate ligament autograft of patellar tendon origin. Am J Sports Med 1986;14:449-462
27. Cooper R.R. , Misol S. Tendon and ligament insersion: A light and electron microscopic study. J Bone Joint Surg 1970;52:1-20
28. Arnoczky S.P. Blood supply to the anterior cruciate ligament and supporting structures. Orthop Clin North Am 1985;16:15-28

29. Noyes F.R. , De Lucas J.L. , Torvik P.J. Biomechanics anterior ligament failure: An analysis of strain rate sensitivity and mechanism of failure in primates. *J Bone Joint Surg* 1974;56:236-253
30. Sisk T.D. Knee injuries *Campbell's Operative Orthopedics*. S. Terry Canale ed. Mosby, Inc. , St Louis. 1996; 1487-1732.
31. Nicholas J.A The five-one-reconstruction for anteromedial instability for the knee. *J Bone Joint Surg* 1973;55:899-922
32. Kennedy J.C. , Wainberg H.W. , Wilson A.S. The anatomy and function of the anterior cruciate ligament. As determined by clinical and morphological studies. *J Bone Joint Surg* 1974;56:223-235
33. Detenbeck L.C. Function of the cruciate ligaments in knee stability *J Sports Med* 1974;5:144-153
34. Mains D.B. , Andrews J.G. , Stonecipher T. Medial and anterior posterior ligament stability of the human knee, measured with a stress apparatus. *Am J Sports Med* 1977;5:144-153
35. Slocum D.B. , Larson R.L. Pes anserinus transplantation. A surgical procedure for control of rotatory instability of the knee. *J Bone Joint Surg* 1968;50:226-242
36. Kennedy J.C. , Fowler P.J. Medial and anterior instability of the knee An anatomical and clinical study using stress machines. *J Bone Joint Surg* 1968;53:1257-1270
37. Butler D.L. , Noyes F.R. , Grood E.S. Ligamentous restrains to anterior-posterior drawer in the human knee. A biomechanical study. *J Bone Joint Surg* 1980;62:259-270
38. Arnoczky S.P. , Rubin R.M. , Marshall J.L. Microvascularite of the cruciate ligaments and its response to injury . An experimental study in dogs. *J Bone Joint Surg* 1979;61:1221-1229

39. Furman W. , Marshall J.L. , Girgis F.G. The anterior cruciate ligament : A functional analysis based on postmorte studies. J Bone Joint Surg 1976;58:179-185
40. Frank C. , Amiel D. , Woo S.L.Y. , Akeson W. Normal ligament properties and ligament healing. Clin Orthop 1985;196:15-25
41. Kennedy J.C. , Complete dislocation of the knee joint. J Bone Joint Surg 1963;45:889-904
42. Noyes F.R. , Butler D.L. , Paoulos L.E. , Grood E.S. İntraarticular cruciate reconstruction : Perspectives on graft strength, vaskularizasyon and immediate motion after replacement. Clin Orthop 1983;172:71-77
43. Arnoczky S.P. The anatomy anterior cruciate ligament. Clin Orthop 1983;172:19-25
44. Clayton M.L. , Weir G.J.Jr. Experimental investigations of ligamentöz healing Am Joint Surg 1959;98:373-378
45. Jack E.A. Experimental rupture of medial collateral ligament of the knee. J Bone Joint Surg 1950;32:396-402
46. Frank C. , Schachar N. , Dittrich D. Natural histology of healing in the repaired medial collateral ligament. J Orthop Res 1983;1:179-188
47. O'Donoghue D.H. , Rackwood C.A. Jr. , Frank G.R. , Jack S.C. , Kenyon R. Repair of the anterior ligament in dogs. J Bone Joint Surg 1966;73:503-519
48. Hefti F.L. , Kress A. , Fasel J. , Morscher E.W. Healing of the transected anterior cruciate ligament in the rabbit. J Bone Joint Surg 1991;73:373-383
49. Miyasaka K.C. , Daniel D. , Stone M.L. , Hirsman P. The incidence of the knee ligament injuries in the general population. Am J Knee Surg 1991;4:3-9
50. Tandoğan R. ÖÇB rekonstruksiyonları. Diz cerrahisi. Haberal Eğitim Vakfı 1999;157-159

51. Rovere G.D. , Adair D.M. Anterior cruciate deficient knees: A review of the literature. *Am J Sports Med* 1983;11:412-419
52. Snook G.A. A short history of the anterior cruciate ligament and the treatment of tears. *Clin Orthop* 1983;172:11-13
53. O'Donoghue D.H. Surgical treatment of fresh injuries to the major ligament of the knee. *Clin Orthop* 1991;271:3-8
54. Kannus P. , Jarvinen M. Conservatively treated tears of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg* 1987;69:1007-1012
55. Warren R.F. , Levy I.M. Meniscal lesions associated with anterior cruciate ligament injury. *Clin Orthop* 1983;172:32-37
56. Rong G. , Wang Y. The role cruciate ligament in maintainig knee joint stability. *Clin Orthop* 1987;215:65-71
57. Gollehon D.L. , Warren R.F. , Wickiewicz T.L. Acute repairs of the anterior cruciate ligament past and present. *Orthop Clin North Am* 1985;16:111-125
58. O'Donoghue D.H. Surgical treatment of injuries to ligaments of the knee. *JAMA* 1959;169:1423-1431
59. Feagin J.A. , Lambert K.L. Mechanism of injury and pathology of anterior cruciate ligaments. *Orthop Clin North Am* 1985;16:41-45
60. Yumans W.T. The so called isolated anterior cruciate ligament syndrome: A report of 32 cases with some observation on treatment and its effect on results *Am J Sports Med* 1978;6:26-30
61. Alm A. , Liljedahl S.O. , Stromberg B. Clinical and experimental experience in reconstruction of anterior cruciate ligament. *Orthop Clin North Am* 1976;7:181-189
62. Mc Devitt C.A. , Muir H. Biochemical changes in the cartilage of the knee in experimental and natural osteoarthritis in the dog. *J. Bone Joint Surg* 1976;58:94-101

63. Mc Daniel W.J. , Dameron T.B.Jr. Untreated ruptures of the anterior cruciate ligament. A follow up study. J Bone Joint Surg 1980;62:696-705
64. Balkfors B. The course of knee injuries. ACTA Orthop Scand 1982;53 (Suppl.198):7-99
65. Ericksson E. Sport injuries of the knee ligaments: Their diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention. Med Sci Sports 1976;8:133-144
66. Jacobsen K. Osteoarthrosis following insufficiency of the cruciate ligaments in men. A clinical study. ACTA Orthop Scand 1977;48:520-526
67. Marshall J.L. , Olsson S.E. Instability of the knee. A long term experimental study in dogs. J Bone and Joint Surg 1971;53:1561-1570
68. Hakan E. Postoperatif diz rehabilitasyonu Romotol Tıb Rehab 1996;7:184-190
69. Ellison A.E. Distal iliobibial bant transfer for anterolateral rotatory instability of the knee. J Bone and Joint Surg 1981;63:560-569
70. Rabson A.W.M. ruptured cruciate ligaments and their repair by operation Ann Surg.1903;37:716-718
71. Marshall J.L. , Warren R.F. , Wickiewicz T.L. , Reider B. The anterior cruciate ligament: A technique of repair and reconstruction. Clin Orthop 1979;143:97-106
72. Cabaud H.E. , Rodkey W.G. , Feagin J.A. Experimental studies of acute anterior cruciate ligament injury and repair. Am J Sports Med 1979;7:18-22
73. Cabaud H.E. , Rodkey W.G. , Feagin J.A. Acute anterior cruciate ligament injury and augmented repair. Experimental studies. Am J Sports Med 1980;8:395-401
74. Hey Groves E.W. Operation for the repair of crucial ligaments. Lancet 1917;2:674-675
75. Jones K.G. Reconstruction of the anterior cruciate ligament .A technique using the central one-third of the patellar ligament. J Bone Joint Surg 1963;45:925-932

76. Clancy W.G. , Nelson D.A. , Reider B. , Narechania R.G. Reconstruction using the central one-third of the patellar ligament, augmented by extraarticular tendon transfers. *J Bone Joint Surg* 1982;64:352-359
77. Berry B. Phillips General principles of arthroscopy S. Terry Canale ed. *Campbell's Operative Orthopedics*. Mosby Inc. , St Louis. 2003;2497-2665.
78. Karaoğlu S. , Duygulu F. , Halıcı M. , Eroğlu M. Hızlandırılmış rehabilitasyon yönteminin hamstring tendonları kullanılarak rekonstrükte edilmiş ön çapraz bağ üzerine etkileri: 59 vakanın ortalama 19 ay takip sonuçları. *Clinical Research* 2001;12:50-55
79. Rodeo S. A. , Arnoczky S.P. , Torzilli P.A. Tendon-Healing in a Bone Tunnel *J Bone Joint Surg* 1993;75:1795-1803
80. Arnoczky S. P. , Torzilli P. A. , Warren R. F. , Allen A. A. Biologic fixation of ligament prostheses and augmentations An evaluation of bone ingrowth in a dog *Am J Sports Med* 1988;16:106-112
81. Shino K. , Kawasaki T. , Hirose H. Gotoh İ. Replacement of the Anterior Cruciate Ligament by an Allogenic Tendon Graft Bone Tunnel. *J Bone Joint Surg* 1984;66:672-681
82. Irvine C.A. Osteogenic core technologies (O.C.T. –U.S.A) 17 Hammond ste. 411 92618 U.S.A. www.octusa.com, info@octusa.com
83. Argün M. , Baktır A. , Türk C.Y. The chondrogenic potential of free Autogenous periosteal and fascial grafts for biological resurfacing of major full-thickness defects in joint surfaces (An experimental investigation in the rabbit) *Tokai Exp Clin Med* 1993;18:107-116
84. Topping R. E. ,Anderson P.C. , Baligian G. Type X Collagen Expression by Incubated Periosteum *Trans. Orthop Res Soc* 1994;19:390
85. Grant W. T. , Wang G. J. , Balian G. Type X Collagen syntesis during endcondral ossification in fracture repair. *J Biol Chem* 1987;262:9844-9849

86. Prockop D. J. Marrow stromal cells as stem cells for non-hematopoietic tissue. *Science* 1997;276:71
87. Pittinger M. F. , Mackay A. M. , Beck S. C. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284:143
88. Hamanishi C. , Yoshii T. , Totani Y. , Tanaka S. Bone mineral density of lengthened rabbit tibia is enhanced by transplantation of fresh autologous bone marrow cells. *Clin Orth Rel Surg* 1994;303:250-255
89. Healey J. , Zimmerman P. A. , Jessop A. B. , McDonnell M. Percutaneous bone marrow grafting of delayed union and nonunion in cancer patients. *Clin Orth Rel Res* 1990;256:280-285
90. Lindholm T. S. , Urist M. R. A Quantitative analysis of new bone formation by induction in composite grafts of bone marrow and bone matrix *Clin Orth Rel Res* 1980;150:288-300
91. Neeraj K. G. , Sanjiv G. , Surendra S. Percutaneous autogenous bone marrow grafting in 20 cases of ununited fracture. *ACTA Orthop Scand* 1993;64:671-672
92. Ohgushi H. , Goldberg V. M. , Caplan A. I. Repair of bone defects with marrow cells in a porous ceramic. *ACTA Orthop Scand* 1989;60:334-339
93. Bhan S. , Mehara A. K. Percutaneous bone grafting for nonunion and delayed union of fractures of tibial shaft *Int Orth* 1993;17:310-312
94. Paley D. , Young M. C. , Wiley A. M. , Fornasier V. L. , Jackson R. W. Percutaneous bone marrow grafting of fractures and bony defects. *Clin Orth and Rel Res* 1986;208:300-312

