

## Eklem kıkırdağı incinmelerinin onarımı -Deneysel Çalışma-

Fikret Öztöp<sup>(1)</sup>, Levent Köstem<sup>(1)</sup>, Fikri Öztöp<sup>(2)</sup>

Eklem kıkırdağı incinmelerinin ve bunların onanımının daha iyi öğrenilebilmesi amacıyla 7 erişkin ve 11 erişkin olmayan tavşan dizinde, çeşitli eklem kıkırdağı incinmeleri yapıldı. Oluşan onarımlar makroskopik, stereodiseksiyon mikroskopu ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. Bu konu ile ilgili literatür gözden geçirilerek, bulgularımız tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Eklem kıkırdağı travmaları, deneysel çalışma, eklem kıkırdağı tamiri

### The Repairment of Joint Cartilage Injuries: An Experimental Study

*Therapy of Joint cartilage Injuries is still a major problem. In order to understand the nature of repairment or persistent injury process one should first clarify the still unsolved, cartilage physiology. Many different repairment patterns in the literature and clinical problems caused by cartilage injuries in daily life have motivated us for such a study.*

*For better understanding of joint cartilage injuries and their repairment, various joint cartilage lesions were produced experimentally at knees of 7 adult and 11 nonadult rabbits. The repairment processes were evaluated by macroscopic appearance, stereodissection and light microscopic findings our results were evaluated in the light of related literature.*

*In our study, other than the osteochondral lesions of the adult ones, no repairment tissue that could be defined as indifferntiated connective tissue was observed. We could see immature cartilage cells, that could be called atypical chondrons, in the superficial and whole thickness (more evidently) defects of adult and nonadult animals. However we could not detect any effect of these cells in filling up the cartilage defect.*

*Our findings were in the direction that there was no repairment process in superficial defects. Comparing our findings and others in various literature is obvious that there are many different models in repairment of joint cartilage defects. This reveals that factors determining the cartilage recovery are not fully known yet. In order to state what type of recovery model is preeminent in cartilage defects we believe that it is necessary to make researches on many other animal groups for a much longer period of time*

**Key words:** Joint cartilage injuries, experimental study repairment of cartilage

Eklem kıkırdağı incinmelerinin sağaltımı günümüzde halen bir sorun olarak sürmektedir. Bu incinmelerdeki onarılma veya onarılamama olayının doğasını saptayabilmek için, öncelikle halen çözülmemiş olan kıkırdak fizyolojisinin açıklığı kavuşması gerekmektedir.

Erişkin insan eklem kıkırdağı hyalin tiptedir. Bu kıkırdak damarsız olup, sinirsel yapıları yoktur.(8) Beslenmesi sinovyal sıvının difüzyonu ile olur. Olgunlaşmamış hayvanlarda alttaki kemikteki damarlı yapılardan sızan besleyici maddeler ek beslenme kaynağı oluşturur. (6)

Kıkırdak dokusu, az sayıda hücre ve çok bol hücre dışı matriksten oluşur. Kondrosit etkinliği matriksin sentezi ve belkide onun bozulması ve uzaklaştırılması için gereklidir. Matriks hücreler çevresinin homeostazını sürdürüp eklem kıkırdağının biyomekanik özelliklerini sağlayan ara bileşendir.

Eklem kıkırdağının onarımı çok eskiden beri araştırmacıların ilgisini çeken bir konu olmuştur. Campbell konu ile ilgili literatürü taradığı çalışmasında(2) Hunter'in 1743'te Hipokrat'tan beri kıkırdağın bir kez bozuldu mu, onarımının olmadığını", 1840 larda Leidy, Kolliker ve Paget'in "eklem kıkırdağının rejeneratif gücünün olmadığını ve onarımının eklem komşu dokulardan gelen fibröz doku ile olduğunu", söylemektedir.

Aynı makalede, Redfern'in 1851 deki deneysel çalışmasında fibröz doku ile iyileşmeden söz ettiği ve Seggel ile Faciolini'nin de bu görüşe destek verdiğiinden söz edilmektedir.

Carlson immatür tavşanlarda "atipik kondronlar" ile iyileşmeden söz ederken, Calandruccio(1) köpek yavrularında yüzeysel defektlerde hyalin kıkırdak ile iyileşmeler saptadı.

Fuller ve Ghadially(3) ise yüzeysel defektler de onarım olmadığını gözlediler.

Literatürdeki bu çok farklı onarım özellikleri ve günlük yaşamdaki kıkırdak yaralanmalarının yarattığı klinik sorunlar bizi bu deneysel çalışmaya yönlendirdi.

### Gereç ve Yöntem

Çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Merkezinden sağlanan ve bakımları aynı kurumda sürdürülen tavşanlar kullanıldı. Ort. ağırlıkları 2 kg. olan 7 erişkin erkek ve ort. ağırlıkları 500 g. olan 11 erişkin olmayan (ort. 8 haftalık) erkek tavşanlar 30 mg./kg. lık İ.V. Nembutal anestezisi altında opere edildi.(10)

Sağ diz leteral femoral kondiline subkondral kemiğe

varmayacak şekilde bistüri ile longitudinal olarak yüzeyel kırırdağ lezyonu, medial femoral kondile ise yine bistüri ile subkondral kemiğe dek uzanan tam kalınlıkta kırırdağ lezyonu yapıldı. Sol diz ekleminde aynı şekilde medial parapatellar insizyon ile açıldıktan sonra, medial femoral kondile keski-çekiç yardımı ile kondilin tam kalınlığında osteokonal bir kırık yapıldı. Bu dizin lateral femoral kondili kontrol amacıyla sağlam bırakıldı.

Operasyon sonrası serbest bırakılan hayvanların 6 tanesi -ki bunların hepside erişkin olmayan tavşanlardandı- çeşitli dönemlerde öldüklerinden çalışma dışı bırakıldılar. Böylece 7 erişkin ve 5 erişkin olmayan tavşan ameliyat sonrası 8 haftayı doldurdıklarında kesilerek öldürüldüler ve her iki femur alt uçları disseke edilerek çalışma için alındı.

Parçalar öncelikle serum fizyolojiğe konuldu. Daha sonra kırırdağ yüzeyler çini mürekkebi ile boyandı ve yeniden fizyolojik serum ile yıkanarak küçük büyütme stereodiseksiyon mikroskobu ile değerlendirildi. Bu değerlendirmeden sonra parçalar öncelikle %10 luk formalin ile fikse edildi ve daha sonra da %10 luk formik asit ile dekalifikasyon yapıldı. Parafin boklara gömülen parçalardan seri kesitler alındı ve kesitler Hematoksilin-Eosin ile boyanarak mikroskopik olarak değerlendirildi.

## Sonuçlar

### Makroskopik Gözlemler

Sağ femur kondillerindeki yüzeyel lezyonların tümü ve tam kalınlıktakilerin ise bazıları (özellikle erişkin olmayan hayvanlardakiler) belirgin olarak izlenemedi. Sol femur medial kondiline yapılmış olan osteotomi lezyonları ise hayvanların tümünde belirgin olarak izlenmekte idi. Bu lezyonların çevresindeki kırırdağ yüzeylerinde tarazlanmalar görüldü.

İki erişkin olmayan hayvanda her iki dizde patellanın laterale subluksasyonu izlendi. Bu deneklerin lateral femoral kondillerinin dış kısımlarında parlaklığın yitimi, opaklaşma, kondilde genişleme ve yüzeyel kayganlığın yitimi şeklinde değişiklikler gözlemlendi. Lezyon yapılan kondillerde de lezyon yapılmayan kontrol kondiline göre yapıda değişen derecelerde opaklaşma izlendi. Eklem sıvıları normal miktarlardaydı. Patellanın lateral subluksasyonu olan iki hayvanda sinovyal hipertrofi izlendi. Diğer deneklerde sinovya normal görünümdeydi.

### Stereodiseksiyon Mikroskobu Gözlemleri

Sağ femur lateral kondillerinde karbon partikülleri yapılan lezyona uyan alanda ince bir çizgi halinde ve kırırdağ içine girerek tutulmuştu. Bu gözlemlerde karbon partiküllerinin tutulduğu alanda kırırdağta iyileşmeye ait bulgu izlenmedi.

Sağ femur medial kondilinde ise lezyon bölgesinin bir tarafında saydam bir kabanklığın bulunduğu, kırırdağtaki yanğın halen varolduğu ve bu bölgede karbon partiküllerinin tutulduğu gözlemlendi.

Sol femur medial kondilinde geniş bir alanı kapsayan lezyon bölgesi rahatlıkla izlenebiliyordu. Bu alan ke-

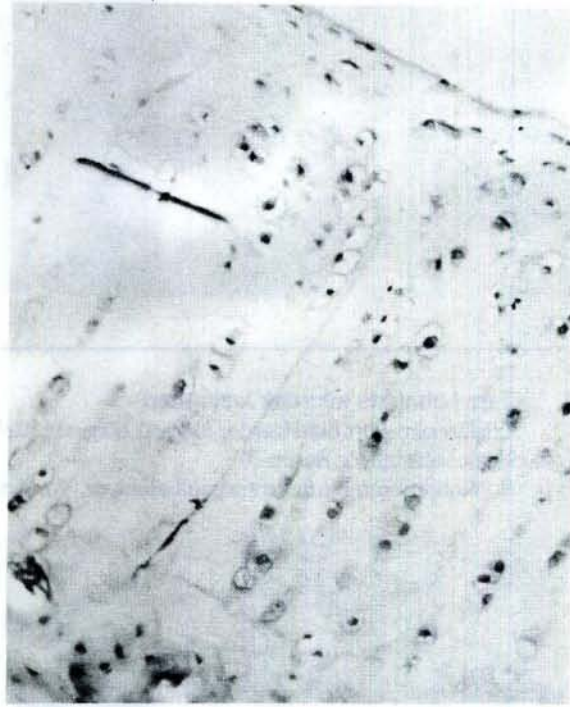
mik iliğinden gelmiş izlenimini veren bir doku ile doldurulmuş, ancak yüzeyi düzensiz ve burada bol miktarda karbon partikülü tutulmuş, Bu lezyonun çevresindeki kırırdağ yüzeyinde de tarazlanmayı destekliyen şekilde karbon partikülleri izlendi.

Sol femur lateral kondilinde ise hiç karbon partikülü tutulmamıştı.

## Histolojik Gözlemler

### Yüzeyel kırırdağ lezyonları

Erişkin olmayan deneklerde: Bu hayvanlarda yapılan seri kesitlerde lezyona ait belirgin defektli bir bölge izlenemedi. (Resim-1)



Resim 1:

Lezyona uyan bölümde yüzeyde hafif bir çukurlaşma ve yüzeyin düzensizliğinin yitimi eklem yüzeyinde bazofilik boyanma izlendi. Geçiş ve radial zonda kırırdağ yüzeyine dik bazofilik boyanan bir çizgi görüldü. Bu çizginin her iki yanında 1-2 sıralık genişlikte içleri boş kondrositler (Hayalet hücreler) ile belirlenen kırırdağ nekrozu izleniyor. Nekroz alanı çevresinde yer yer genç kondrositler izlenmekte, ancak defekt alanına yönelik bir onarım olayı hiç bir denekte gözlenmedi. Bazofilik çizgi bazı deneklerde tidemark'a dek ilerlemiş. Kalsifiye kırırdağ ve subkondral kemiklet herhangi bir değişim gözlenmedi.

Erişkin deneklerde: Lezyon bölgesi rahatça seçilebiliyor. Yüzeyel hücreler nekrotik ve radial zona dek defekt izleniyor. (Resim-2)

Radial zondan tidemark'a dek ise bazofilik bir çizgi uzanmakta. Defektin kenarları boyunca kırırdağ nekrozu var. Bunun çevresinde bazı olgularda genç kırırdağ hücreleri izlenmesine karşın onarıma ait bir bulgu yok.



Resim 2:

#### **Tam kalınlıkta kırıkta lezyonları**

Erişkin olmayan deneklerde: Lezyon bölgesi belirgin olarak seçilebiliyor(Resim-3)

Subkondral kemiğe dek inen yank izleniyor. Yanğın



Resim 3:

bir tarafında yüzeye doğru bir kabanklık oluşmuş. Bu kabanklık içinde yüzeysel kırıkta hücrelerinin nekrozu yanında indiferansiye bağ dokusu şeklinde bir değişim izlendi. Yank çevresinde normalde yüzeye dik duran hücre kolonlarının yanktan uzaklaşacak şekilde bir yaylanma gösterdikleri görüldü. Bu hücre kolonları ile yank arasında ise 6-8'li yeni kırıkta hücreleri kolonlaşma yapmaksızın dizilmişlerdi. Subkondral kemik lezyonun altına gelen bölümde kalınlaşmış ve yeni kemik trabekülleri izleniyor. Bundan lezyona herhangi bir doku ilerlemesi görülmedi.

Erişkin deneklerde: Tidemark'ı geçip kalsifiye kırıkta dağa dek uzanan koni şeklinde geniş bir defekt izleniyor(Resim- 4)



Resim 4:

Defektin kenarlarında 2-3 sıralık hayalet hücreleri şeklinde kırıkta nekrozu. Bunların çevresinde yer yer 8-10 kırıkta hücreleri kolon yapmaksızın dizilmişler. Bunun çevresindeki kırıkta kolonları ise yüzeye dik olan normal dizilimlerinden farklı olarak lezyondan uzaklaşan yay şeklinde bir dizilim göstermektedirler. Subkondral kemik kalınlaşmış. Buradan lezyona doğru herhangi bir doku ilerlemesi yok.

#### **Osteokondral lezyonlar**

Erişkin olmayan deneklerde: Lezyon bölgesinde kama şeklinde çöküklük. Lezyonun kenarlarının birinde geniş bir nekroz alanı izlenirken karşı tarafta fibroblast görünümünde rejenere hücreler alanı görülüyor. Tidemark bölgesinde hücrelerde bir düzensizlik, subkondral kemikte yer yer rezorbsiyon alanları ve yeni kemik yapımı izleniyor. (Resim-5)



Resim 5:

Erişkin deneklerde: Geniş lezyon bölgesi tamamen indiferan mezankimal bir doku ile doldurulmuş. Bu doku kemiğe yakın bölgelerde osteoblastik bir aktivite gösterirken, ekleme yaklaştıkça hücreler yuvarlaklaşmakta ve kırırdağ hücreleri özelliğini kazanmakta. Hatta bazı alanlarda yüzeyin genç hyalin kırırdağ hücreleri görünümündeki hücrelerle kaplandığı izlenmektedir. (Resim-6)



Resim 6:

### Tartırma

İntraartiküler incinmelerin sağaltımı ortopedide önemli bir sorundur. Osteokondral ve intrakartilajinöz lezyonların hyalin kırırdağ ile iyileşip iyileşemeyeceği ve ekleme kırırdağında dejeneratif değişikliklerin gelişip gelişmeyeceği sorusu büyük önem taşımaktadır. (9)

Eski araştırmacıların çoğu klinik deneyimlerinde hyalin kırırdağ incinmelerinin normal hyalin kırırdağ ile değil, fakat başlıca fibröz doku ve fibröz kırırdağ ile iyileşeceğini bulmuşlardır. (2)

Hunter 1743'te "Hipokrat'tan beri ülsere kırırdağın problemleri bir konu olduğunu ve bir kez bozuldu mu tamirinin olmadığını" bildirmiştir. Yaklaşık bundan 100 yıl kadar sonra Leidy, Kolliker ve Paget kırırdağ rüptürünün birleşmediğini, ekleme kırırdağının rejeneratif gücünün olmadığını ve kırırdağ yanıklarının ekleme komşu dokulardan gelen fibröz doku ile doldurulduğu prensiplerini benimsemişlerdir. Buyazarlar ekleme kırırdağının iyileşme sürecine girmediğini, iyileşmenin pannus, perikondrium, ligament tutunma yerleri veya subkondral kemikten kaynaklanan fibröz dokunun işe karışması ile olduğunu söylemektedirler.

Başka bir çok yazar da, daha sonraları bu görüşleri paylaşmışlardır. Bu yazarlardan olan Maximow ve Bloom'da ekleme kırırdağının perikondrium veya komşu fasialardan gelen gelişmemiş bağ dokusu ile onandığı ve erişkin kırırdağ hücrelerinin mitoz yeteneğinin olmayışı nedeniyle bağımsız kırırdağ rejenerasyonu yeteneğinin olmayacağını belirttiler.

Redfern 1851'de köpek eklemlerinde yaptığı çalışmalarda, burada ki yara iyileşmesinin ekleme kırırdağının kondrositleri tarafından salgılanan hücreler arası maddeden geliştğini fibröz bir doku ile olduğunu bildirmiş ve bu görüşü ile bu defektlerin iyileşmesinde ekleme kırırdağı hücrelerinin rolü olduğu görüşünü başlatmıştır.

Seggel ve Fascioli, Redfern'in aşığıda özetlenen bulgularının çoğunu desteklemişlerdir; İncinmiş kırırdağın kenarları boyunca görülen saydam alan çevredeki kırırdağtan buraya bir matriks akımının olduğunu düşündürmektedir ve lokalize olarak artmış kondrosit alanları genellikle "kümelenme" (klumping) olarak adlandırılmaktadır. Redfern'in 100 yılı geçen bir süre önce tanımladığı bu bulgular bizim erişkin ve erişkin olmayan deneklerde tam kalınlıktaki kırırdağ defektlerindeki bulgularımıza uygunluk göstermektedir.

Daha sonraki araştırmacıların çoğu, defetlerin iyileşmesinde hyalin kırırdağın minör bir rolü bulunduğunu kabul etmekle birlikte asıl iyileşmenin değişik kaynakların birinden gelen fibröz dokunun proliferasyonu ile başlatıldığına inanmaktadırlar. Gurlt, Fisher, Shands, Key ve İto fibröz dokunun kemik iliği, sinovyal membran ve bazende ekleme kırırdağı hücrelerinden doğduğunu vurgulamaktadırlar. Bizim çalışmamızda erişkin deneklerin osteokondral lezyonları dışında indiferansiye bağ dokusu diyebileceğimiz bir onarım dokusu izlenmemiştir.

Son zamanlarda bazı araştırmacılar, defetlerin hyalin kırırdağ ile onanımı üzerinde odaklaştılar. Carlson 98 erişkin ve 21 erişkin olmayan tavşanda patella kırırdağının ortasında yüzeyel defetler yaptı. Yazar kendisinin "atipik kondronlar" diye isimlendirdiği hücrelerle bir iyileşme olduğunu gözledi. Bu bölgede artmış hücresel aktivitenin bir göstergesi olarak radyoaktif kükürt tutuluşunda artış gösterdi. Yalnızca iki hayvandaki defektin hyalin kırırdağ ile tam olarak doldurulduğunu bildirmektedir. Bizim çalışmamızda, erişkin ve erişkin olmayan hayvanların

yüzeyel ve tam kalınlıktaki (Bunlarda daha belirgin olarak) defektlerde atipik kondronlar denebilecek genç kırkırdak hücreleri izledik. Ancak biz bu nücrelerin kırkırdaktaki defektin doldurulması konusunda bir etkisini izleyemedik.

Calandruccio(1) köpek yavrularında 16 yüzeyel ve 30 tam kalınlıkta oluşturulan defektler üzerinde gözlemler yaptı. Yazar yüzeyel eklem incinmelerinde oldukça sabit bir şekilde hyalin kırkırdakın oluştuğunu buldu. Bu dokunun kaynağının eklem yüzeyinin yüzeyel hücreleri olduğunu saptadı. Yazar şu görüşü öne sürmüştür; "Şayet önceden varolan kırkırdak yeni oluşan kırkırdakın oluşumunda rol oynadıysa, bu mezankimal yahutta fibroblastik dokunun kırkırdaka farklılaşması yolunda olmuştur. "Tam kalınlıktaki kırkırdak defektlerinde subkondral kemikten defekt içerisine doğru aktif bir granülasyon dokusunun geliştiğini buldu. 30 defektten yalnızca 3 ünün hyalin kırkırdak ile iyileştiğini gözledi. Tam ve tam olmayan defektlerin onanımındaki farkların subkondral kemikten gelişen granülasyon dokusunun kırkırdak gelişimini inhibe etmesine bağlı olduğunu bu önlenebilseydi, kırkırdak onanımının bütün gücüyle gerçekleşmiş olabileceğini öne sürdü. Buna karşın Fuller ve Ghadially(3) elektron mikroskopik gözlemlerinde yüzeyel defektlerin onanımına ait hiçbir bulgu gözlemediklerini bildirmişlerdi. Bizim bulgularımız yüzeyel defektlerde hiç bir onanım olayı olmadığı yönündedir.

Mankin 6 haftalık immatür tavşanlarda H ile işaretli timidin kullanılabilecek alana komşu kondrositlerin proliferasyonu buldu. Daha sonra eklem yüzeyinde oluşturulan yarıklarda DNA ve protein sentezi ile ilgili bir çalışmada dış kaynaklı tamir dokusunun görülmeye başlandığı ilk 7 günden önceki süre içerisinde hyalin kırkırdakın, hiç veya çok az katkısı olduğunu ileri sürdü. Her iki makalede de defektin kenarları boyunca nekrozun, fibrin birikiminin ve yüzeyel tabakalardan çıkıyormuş gibi görünen indifferansiye hücrelerin defekt içine doğru geliştiğini güzel örnekleri ile ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda da erişkin olmayan bir deneğin tam kalınlıktaki defektinde benzer bulgular izlenmiştir.(Fotograf-3)

Campbell(2) matür ve immatür köpekler ve danalar üzerindeki deneysel çalışmaları ve radius başı ve patella kırıklarından sonra hastalardan çıkarılmış materyeller üzerindeki bulguları şöyle özetlemiştir;

"Bulgularımız aynı tür ve aynı yaşta olan hayvanlarda eklem yüzeyinin incinmesine karşı gelişen cevaplarda büyük değişiklikler bulunduğunu gösterdi. Eklem kırkırdakındaki büyük bir defektin dolduran yoğun hyalin kırkırdak

gelişimi yalnızca çok immatür bir hayvanda görüldü. Buna karşılık aynı yaşta bir başka hayvanda aynı nitelikteki bir defekt çok az iyileşme gösterdi. Daha küçük defektler fibröz doku ve fibröz kırkırdak, anormal hyalin kırkırdak ve bir kaç öremekte fibröz doku ve bunu örten sinovyal membran gibi değişik dokularla iyileşti. Parçaları önemli yerdeğiştirme göstermeyen bir insan radius başı kırığı eklem yüzeyinin kenarları normal olmadığı halde fibröz kırkırdak ile iyi bir iyileşme gösterdi. Yerdeğiştirmiş bir patella kırığı olan hasta kırktan 6 hafta sonra şaşılabilecek bir onanım kapasitesi gösterdi. Kırktaki büyük bir defekt fibröz doku ve fibröz kırkırdak ile oldukça düzgün bir eklem yüzü oluşturarak iyileşti."

Gerek kendi bulgularımız, gerekse literatürdeki bulgulardan açıkça görüldüğü gibi eklem kırkırdak defektlerinin iyileşmesinde birbirinden oldukça farklı modeller ortaya çıkmaktadır. Bu iyileşme olayını etkileyen faktörlerin tümünün henüz yeterince bilinmediğini ortaya koymaktadır. Kırkırdak defektlerinde hangi tip iyileşme modelinin daha önde geldiğini söyleyebilmek için çok daha fazla sayıda hayvan grupları üzerinde ve bugünkülerden çok daha uzun süreler kullanılarak konunun araştırılması gerektiği inancındayız.

## Kaynaklar

- 1- Calandruccio R.A., Gilmer W.S.Jr. Proliferation, regeneration and repair of articular cartilage of immature animals. J. Bone Joint Surg., 44A: 431, 1962
- 2- Campbell C.J. The healing cartilage defects. Clin. Orthop., 64: 45, 1969
- 3- Fuller J.A., Ghadially F.N. Ultrastructural observations on surgically produced partial-thickness defects of articular cartilage. Clin. Orthop. 86: 193, 1972
- 4- Hamerman D., Rosenberg L., Schubert M. Diarthrodial Joints revisited. J. Bone Joint Surg., 52A: 725, 1970
- 5- Mankin H.J., Lippiello L. The turnover of adult rabbit articular cartilage. J. Bone Joint Surg., 51A: 1591, 1969
- 6- Mc Kibbin B., Holdsworth F.W. The nutrition of immature joint cartilage in the lamb. J. Bone Joint Surg., 48B: 793, 1966
- 7- Salter R.B., Simmonds D.F., Malcolm B.W., Rumble E.J., Mac Michael D. The effects continuous passive motion on healing of articular cartilage defects J. Bone Joint Surg., 57A:570,1975
- 8- Turek S.L. Orthopaedics principles and their application J.B. Lippincott Company. Third edition 1977
- 9- Wigren A., Falk J., Wik O. The healing of cartilage injuries under the influence of joint immobilization and repeated hyaluronic acid injections. Acta Orthop. Scand., 49: 121, 1978
- 10- Yüçetürk G. Ortopedik deneysel çalışmalarda tavşanın kullanılması. Acta Orthop. Turcica, 14: 24, 1980

Yazışma Adresi: Dr. Fikret Öztop  
Ziya Gökalp Bul. No: 2062 Alsancak/İZMİR