

بررسی بیومکانیکی ترمیم خود به خودی آسیب‌های غضروفی - استخوانی در زانوی خرگوش

* فهیمه کمالی^۱، دکتر اسماعیل ابراهیمی^۲، دکتر محمد بیات^۳، دکتر گیتی ترکمان^۴، دکتر مهیار صلواتی^۵

چکیده

هدف: هدف از این مطالعه بررسی ترمیم خود به خودی آسیب‌هایی به اندازه ۴ در ۵ میلی‌متر در غضروف شیار پاتلار خرگوش نر بالغ است.

روش بررسی: در یک مطالعه تجربی و مداخله‌ای ۲۱ خرگوش نر بالغ سفید از نژاد Dutch (وزن 0.7 ± 2.2 کیلوگرم، ۴ ماهه) برای این مطالعه انتخاب شدند. خرگوش‌ها به گونه تصادفی، به ۳ گروه (۴، ۸ و ۱۶ هفته) تقسیم شدند. در هر گروه بین ۸-۶ خرگوش قرار داده شد. پای مقابل به عنوان کنترل انتخاب شد. در گروه آزمایشی، در شرایط استریل و بیهوشی جراحی ناحیه زانو انجام شد و نقصی به قطر ۵ و عمق ۴ میلی‌متر در شیار پاتلار استخوان ران توسط دریل ایجاد شد. پای مقابل بدون جراحی جهت مقایسه استفاده شد. پس از گذشت چند هفته خرگوش‌های هر گروه کشته شده و هر دو زانوی آنها جدا شد و به وسیله آزمایش‌های بیومکانیکی با روش ایندنتاسیون (indentation) مورد ارزیابی قرار گرفتند. ضخامت غضروف و مادل الاستیک آنی و تعادلی پس از ۹۰۰ ثانیه اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که هیچ اختلاف معنی‌داری در میانگین مقدار مادل الاستیک آنی و تعادلی بین هفته‌های (۴، ۸ و ۱۶) در هر دو پا وجود ندارد ($P > 0.05$). از سوی دیگر در مقایسه بین دو پا مشخص شد که مادل الاستیک آنی در ۱۶ هفته بین دو پا دارای اختلاف معنی‌داری است، به گونه‌ای که میانگین مقدار این متغیر در پای آسیب دیده بیشتر از پای سالم بود ($P > 0.05$). نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که آسیب‌های غضروفی - استخوانی با اندازه ۵×۴ میلی‌متر، در شیار پاتلار خرگوش نر بالغ به گونه خود به خود ترمیم می‌شود.

کلید واژه‌ها: ترمیم / غضروف مفصلی / ایندنتاسیون / مادل الاستیک

- ۱- دانشجوی دکتری فیزیوتراپی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
- ۲- دکتری فیزیوتراپی، استاد دانشگاه علوم پزشکی ایران
- ۳- دکتری آناتومی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
- ۴- دکتری فیزیک پزشکی، دانشیار دانشگاه تربیت مدرس
- ۵- دکتری فیزیوتراپی، استادیار دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۷/۱۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۱۰/۲۰

* آدرس نویسنده مسئول:

تهران، اوین، بلوار دانشجو، بن‌بست کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، گروه فیزیوتراپی
تلفن: ۲۲۴۲۳۲۵۰ - داخلی ۲۳۶

* E-mail: fahimehkamali@hotmail.com



مقدمه

غضروف مفصلی از نظر بیومکانیکی یک بافت همبند، ویسکوالاستیک، غیر هموزن و غیر ایزوتروپ است. مشکل اصلی در غضروف عدم وجود عروق، اعصاب، جریان لنف و پایین بودن متابولیسم این عنصر است (۱، ۲). تغذیه اصلی غضروف به عهده مایع سینوویال و در برخی مواقع از استخوان زیر آن می‌باشد (۳). آسیب به غضروف مفصلی بسیار شایع است. ۶۱/۵ درصد از آرترو پلاستی‌های زانو مربوط به آسیب‌های غضروف است. این آسیب‌ها در فرآیند برخی از بیماریها همچون استئوآرتریت، رماتیسم مفصلی و همراه با تعداد زیادی از بیماریهای ژنتیکی و متابولیک همچون اکرومگالی، بیماری پاژت، هموفیلی و ... و نیز بدنال ضربه ایجاد می‌شود. آسیب‌های ناشی از ضربه به غضروف، بدنال ضربه مستقیم یا غیر مستقیم در نتیجه شکستگی‌های داخل مفصلی، ضربات خیلی شدید و به دنبال آسیب به لیگامان‌ها رخ می‌دهد (۳).

نقص‌های غضروف مفصلی به گونه معمول همراه با ناتوانی و علائمی همچون درد، قفل شدن (locking) مفصل و ورم می‌باشد و اعتقاد بر این است که این آسیب‌ها منتهی به استئوآرتریت پیشرفته می‌شود (۱). این عضو دارای پتانسیل بسیار محدودی در ترمیم است و ضایعات غضروفی بالاتر از ۴-۲ میلی‌متر به صورت نادر ترمیم می‌شود (۳). ترمیم خود به خودی غضروف در آسیب‌های سطحی غیر ممکن و در آسیب‌های غضروفی - استخوانی به صورت بافت فیبری است که با استفاده، دچار از کار افتادگی (Failure) می‌شود (۵).

در مطالعات روی ترمیم خود به خودی آسیب‌های غضروفی - استخوانی در خرگوش به گونه معمول از نقص‌هایی با قطر ۳ میلی‌متر و پایین‌تر استفاده می‌شود. بر اساس مطالعات موجود آسیب‌هایی به این اندازه به گونه خودبخود در عرض ۱۲ هفته ترمیم می‌شوند (۶، ۵، ۲). ولی در مورد آسیب‌های بزرگتر داده‌های کمی در دست است. لذا هدف از این مطالعه بررسی تغییرات بیومکانیکی طولانی مدت (۱۶ هفته) در ترمیم خود به خودی آسیب‌های غضروفی - استخوانی با ابعاد ۵×۴ میلی‌متر در شیار پاتالار خرگوش نر بالغ است.

روش بررسی

در این مطالعه از ۲۱ راس خرگوش نر بالغ (Adolescent) سفید از نژاد داچ (Dutch) که بین ۱/۸ الی ۲/۲ کیلوگرم وزن و ۴ ماه سن داشته و در انستیتو پاستور ایران تکثیر می‌شوند، استفاده شد. نوع مطالعه تجربی حقیقی و از نوع کارآزمایی کنترل شده تصادفی است. خرگوش‌ها ابتدا نزدیک به دو هفته در حیوانخانه نگهداری شدند تا به شرایط آن خو بگیرند. سپس

به گونه تصادفی به روش منظم به گروه‌های ۴، ۸ و ۱۶ تقسیم شدند. برای ایجاد ضایعه در غضروف مفصلی، ابتدا خرگوش‌ها به وسیله تزریق داخل عضلانی کتامین هیدروکلراید (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دیازپام (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس موی سطح قدامی کپسول مفصلی زانوی راست آنها تراشیده شده و پوست ناحیه با بتادین ضد عفونی شد و با تیغ بیستوری نمره ۱۵ برش طولی در سمت داخل لیگامان پاتالار در شرایط استریل ایجاد تا انتهای دیستال ناحیه شیار پاتالار (femoral trochlea) در معرض دید قرار بگیرد. یک ضایعه کامل غضروفی - استخوانی به قطر ۵ میلی‌متر و عمق ۴ میلی‌متر در ناحیه تحمل‌کننده وزن شیار پاتالار به وسیله دریل ایجاد و سپس برش جراحی با نخ بخیه سیلک ریورسال کوتینگ^۱ دوخته شد. به منظور کاهش درد، پنتازوسین در روز جراحی و تا دور روز پس از آن به خرگوش‌ها تزریق شد. در ۲۴ ساعت پیش از جراحی و ۲ روز پس از آن خرگوش‌ها آنتی بیوتیک پنی‌سیلین جی، پروکائین تزریقی به میزان ۴۰۰ هزار واحد بر کیلوگرم (IU/kg) در هر بار تزریق به صورت داخل عضلانی در یافت کردند. پای چپ به عنوان کنترل سالم باقی ماند. خرگوش‌ها به گونه آزادانه و بدون استفاده از هر گونه اسپلینت درون قفس‌ها به سر بردند و دسترسی آزاد به آب و خوراک خرگوش داشتند. خرگوش‌ها در هر سه گروه در سه زمان ۴، ۸ و ۱۶ هفته با گاز آغشته به کلروفرم کشته شده و بررسی بیومکانیک روی آنها انجام شد.

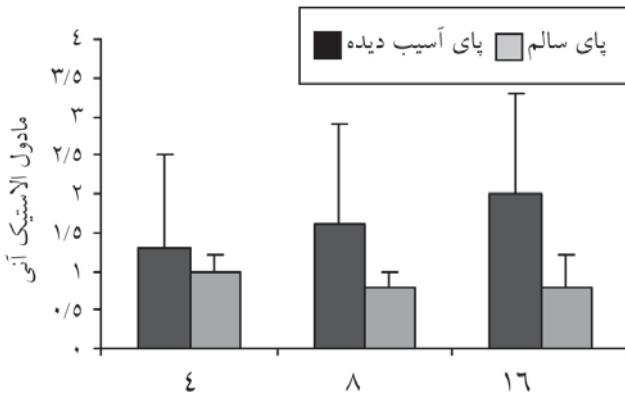
بررسی بیومکانیک:

پای راست خرگوش‌های هر دو گروه از ناحیه زانو جدا و در کیف پلاستیکی در فریزر در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد (۷). یک ساعت پیش از انجام آزمایش ایندنتاسیون نمونه‌ها از فریزر خارج و در دمای اتاق نگهداری شد. نمونه‌ها در طول آزمایش در محلول نرمال سالین ۰/۹٪ گذاشته می‌شد تا مرطوب بماند.

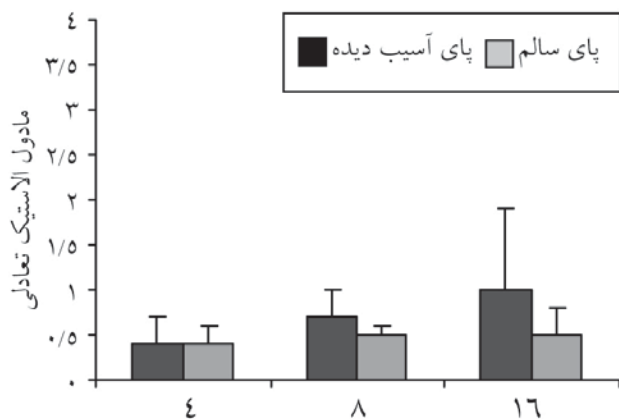
تست ایندنتاسیون (indentation testing) متدی برای آنالیز خواص مکانیکی غضروف مفصلی است که در آن مدل مورد نظر روی استخوان زیرین قرار گرفته و با آن مورد بررسی قرار می‌گیرد (۸، ۹). در این پژوهش از روش استرس ریلکسیشن (Stress-Relax) استفاده شده است (۹). به منظور انجام این آزمایش ایندنتوری به قطر یک میلی‌متر دارای انتهای صاف و نفوذناپذیر بر روی قسمت مرکزی شیار پاتالار عمود می‌شد. پس از ایجاد ۰/۲ میلی‌متر تغییر شکل، برای مدت ۹۰۰ ثانیه، این تغییر شکل ثابت باقی ماند (۱۰). دستگاه مورد نظر ژوئیک مدل ۲/۵ و ساخت کشور آلمان بود که داده‌ها را به صورت کامپیوتری ارزیابی می‌کرد. مقدار مادول الاستیک آنی و تعادلی (پس از ۹۰۰ ثانیه)



تفاوت معنی داری بین دو پا دیده نشد ($p > 0.05$)، (نمودار ۳ و ۴).
نمودار شماره ۳ - مقایسه میانگین مادول الاستیک آنی در هفته‌ها بین دو گروه به صورت دو به دو



نمودار شماره ۴ - مقایسه میانگین مادول الاستیک تعادلی در هفته‌ها بین دو گروه به صورت دو به دو



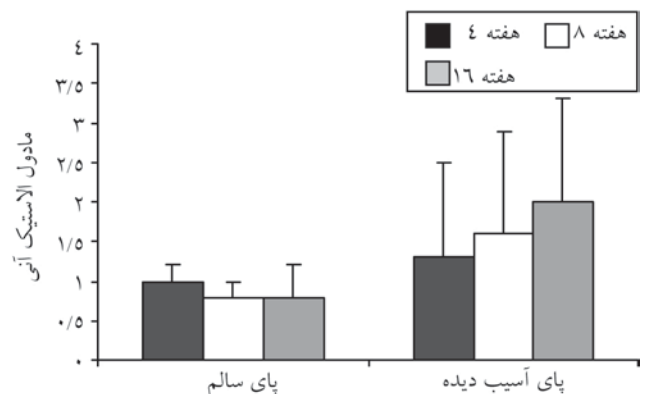
بحث

در این مطالعه تغییرات بیومکانیکی ایجاد شده در ترمیم خود به خودی نقص غضروفی - استخوانی به اندازه ۵×۴ میلیمتر در شیار پاتلار خرگوش مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که نقص‌های ۵×۴ میلیمتر در شیار پاتلار به گونه خودبخود ترمیم می‌شود. به گونه ای که پس از ۴ هفته هیچ تفاوت معنی داری از نظر بیومکانیکی بین گروه مداخله و پای مقابل وجود نداشت. از سوی دیگر نتایج به دست آمده از مقایسه هفته‌های (۴، ۸ و ۱۶) نشان داد که هیچ تفاوت معنی داری بین هفته‌ها از نظر ویژگی‌های بیومکانیکی وجود ندارد. نتایج کنونی با پژوهش‌های پیشین برابری دارد. کیو و همکاران در پژوهشی که در سال ۲۰۰۳ مبنی بر مشاهده پیشرفت صفحه زیر غضروف (ساب کندرال) انجام گرفت، در حین ترمیم نقص‌های غضروفی - استخوانی ۳×۳ میلی‌متر خرگوش نشان دادند که در گروه کنترل یعنی ترمیم

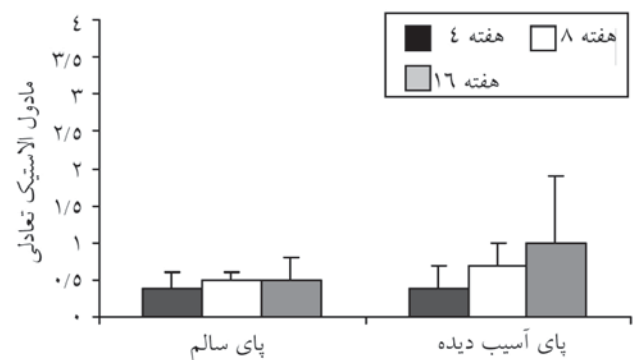
از روی شیب منحنی بار به زمان (load/time) محاسبه شد. این آزمایش روی هر دو پای سالم و ضایعه دیده انجام شد. جهت بررسی نرمال بودن متغیرها در هر گروه از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف، برای مقایسه میانگین‌ها از آنووا (AVONA) و جهت مقایسه دو پا از آزمون تی زوجی (Pair t- test) استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار اس.پی.اس.اس نسخه ۱۲ استفاده شد و سطح معنی داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی نتایج آزمون آنووا نشان داد که میانگین مقدار مادول الاستیک آنی و تعادلی بر حسب هفته‌ها (۴، ۸ و ۱۶ هفته) در هر دو گروه (پای سالم و پای آسیب دیده) اختلاف معنی دار ندارد ($P > 0.05$)، (نمودار ۱ و ۲).
نمودار ۱ - مقایسه میانگین مادول الاستیک آنی بین هفته‌ها در دو پای سالم و آسیب دیده



نمودار ۲ - مقایسه میانگین مادول الاستیک تعادلی بین هفته‌ها در دو پای سالم و آسیب دیده



از سوی دیگر نتایج ناشی از آزمون تی زوجی جهت مقایسه پای سالم و ضایعه دیده نشان داد که میانگین مقدار مادول الاستیک آنی در ۱۶ هفته بین دو پا معنی دار شده است ($p < 0.05$)، به این معنی که این میانگین در پای آسیب دیده بیشتر از پای سالم بوده است. در ۴ و ۸ هفته هیچ



خودبه‌خودی، هیچ تفاوت معنی داری بین هفته‌های (۸، ۱۶ و ۳۲) به صورت مکانیکی و بافتی وجود نداشت (۱۱).

از سوی دیگر وین و همکاران (۲۰۰۱) در پژوهش خود مبنی بر دوام طولانی مدت غضروف ترمیم شده در مفاصل بزرگ نشان دادند که در ترمیم خود به خودی نقص‌های غضروفی - استخوانی با قطر ۳/۵ میلیمتر در کشکک سگ، مادل الاستیک هیچ تفاوت معنی داری بین هفته‌ها (۱۲، ۲۴ و ۳۲ هفته) ندارد (۱۲). نتایج به دست آمده از آزمون تی زوجی جهت مقایسه دوپا نشان داد که در هفته شانزدهم تفاوت معنی داری بین پای سالم و پای ضایعه دیده در میانگین مقدار مادل الاستیک آبی وجود دارد و این میانگین در پای مداخله بیشتر از سالم است. نتایج حاصل از مطالعات قبلی با این نتیجه مطابقت نمی‌کند. در مطالعه‌ای که توسط داگلاس و همکاران (۲۰۰۱) انجام شد، ترمیم خودبه‌خودی نقص ۶×۶ میلیمتر در غضروف کندیل داخلی ران ۲۴ بز به مدت یک سال تحت بررسی بافتی و میکروراديوگرافی قرار گرفت. پای مقابل در ۱۸ بز به عنوان کنترل در نظر گرفته شد. نتایج نشان داد که نقص‌های بزرگ غضروفی - استخوانی با این ضخامت در بز به گونه خودبخودی ترمیم نمی‌شود. اگرچه در پژوهش‌های دیگری که توسط هوبرگست و همکاران (۱۹۹۹) و برنان و همکاران (۱۹۹۸) به طور جداگانه انجام شد، نقصی با همین سایز در شیار پاتلار بز و سگ کاملاً ترمیم شده بود (۱۴، ۱۵). خانم شاگلدی در پژوهشی دیگر ترمیم نقص‌های غضروفی - استخوانی بزرگ را تحت بررسی قرار داد. نقصی به اندازه ۶×۶ میلیمتر در کندیل خارجی ران زانوی چپ ۱۶ بز ایجاد شد و به مدت ۶ و ۱۲ ماه پس از آن ترمیم خود به خودی مورد بررسی قرار گرفت. پای مقابل به عنوان کنترل انتخاب شد و ارزیابی توسط بافت‌شناسی، میکروسکوپ الکترونی و فوجی پرشر دیتکشن^۱ انجام گرفت. نتایج نشان داد که فشار تماسی^۲ بافت ترمیم شده به گونه معنی داری در ۶ ماه کمتر از گروه کنترل بود و در ۱۲ ماه از ۶ ماه هم کمتر شده بود. از سوی دیگر کانوری در پژوهشی مبنی بر ترمیم نقص‌های

بزرگ غضروفی - استخوانی در کندیل داخلی ران اسب، نتیجه گرفت که نقص‌های غضروفی - استخوانی زیر ۳ میلیمتر به گونه کامل پس از ۱۲ هفته ترمیم می‌شود، ولی نقص‌های بالای ۹ میلیمتر ترمیم نمی‌شود (۱۶). با توجه به انجام این مطالعه بر روی شیار پاتلار و با توجه به منابع موجود مبنی بر ترمیم سریعتر نقص‌های شیار پاتلار (۱۵، ۱۴) و از سوی دیگر مؤثر بودن محیط مکانیکی بر ترمیم غضروف (۱۷)، شاید علت اختلاف پژوهش حاضر با پژوهش‌های قبلی تفاوت در محل ضایعه باشد که در پژوهش‌های قبلی در کندیل داخلی و کشکک و در پژوهش حاضر در شیار پاتلار بوده است. علت دیگر زیاد شدن سفتی غضروف پس از ۱۶ هفته را شاید بتوان جایگزینی بافت فیروز به جای غضروف شفاف دانست که باعث زیادتر شدن مجازی سفتی در غضروف می‌شود. مطالعات بافت‌شناسی که در مقاله‌های بعدی ارائه می‌شود این ادعا را ثابت می‌کند.

یکی از محدودیت‌های این پژوهش عدم استفاده از گروه کنترل مجزاست. مطالعات پیشین نشان داده است که تغییر بارگذاری روی پای مخالف ناشی از بی‌حرکتی، تغییرات بیوشیمیایی در محتویات غضروف، به ویژه کاهش پروتوگلیکانها را در پای مخالف ایجاد می‌کند (۱۸). از آنجا که محتویات ماتریکس غضروف مهمترین علت کارایی بیومکانیکی غضروف هستند (۱۹)، احتمال می‌رود که ریمادلینگ در این محتویات یکی از علل ترمیم باشد. بنابراین به منظور دقت بیشتر در داده‌ها، پیشنهاد می‌شود تحقیقات بعدی با گروه کنترل مجزا انجام شود.

نتیجه‌گیری

از یافته‌های این پژوهش چنین نتیجه می‌شود که اولاً آسیب‌های بالاتر از ۳ میلی متر هم به طور خود به خود ترمیم می‌شوند، ثانیاً محیط بیومکانیکی یا به عبارت دیگر محل ضایعه، یکی از عوامل مهم در ترمیم غضروف است.

منابع:

- 1- Hunziker EB, Quinn TM, Hauselmann J. Articular cartilages repair a review. *Osteoarthritis and cartilage* 2001; 10: 432-436
- 2- Shawn W. Current concept reviews the healing of Ac. *J of Bone Joint surgery* 1998; 80(12): 1795-1812
- 3- BuckWalter JA. Articular cartilage injuries. *J Clinical ortho and related research* 2002; 402: 21-37
- 4- Jia YL, Guo ZY. Effect of low power He-Ne laser irradiation on rabbit articular chondrocytes in vitro. *Laser surg Med* 2004; 34: 323-8
- 5- Shahgaldi BF. Repair of large osteochondral defects: load-bearing and structural properties of osteochondral repair tissue. *The knee* 1998; 111-117
- 1 - Fuji Pressure Detection
- 2 - Contact Pressure

- 6- Ostuka Y, Mizuta H, Takagi K, et al. Requirement of fibroblast growth factor signaling for regeneration of epiphyseal morphology in rabbit full thickness defects of AC. *Develop-Growth differ* 1997; 39: 143-156
- 7- Dicky TC, Gabriel YF, Mason CP, et al. Therapeutic low energy laser improves the mechanical strength of repairing medial collateral ligament. *Laser in surgery and medicine* 2002; 31: 91-96
- 8- Smith CL, Mansour JM. Indentation of an osteochondral repair. *J of Biomechanics* 2000; 33: 1507-1511
- 9- Malmonge SM, Zavaglia CA, Belangero WD. Biomechanical and histological evaluation of hydrogel implant in AC. *Brazilian J of Med and biolo research* 2000; 33(3): 305-309
- 10- Maria L, Kathryn M, Glenn D, et al. Material properties of articular cartilage in the rabbit tibia plateau. *J of biomechanics* 2005, July



- 11- Qui Y-S, Shahgaldi BF, Revell WJ, et al. Observation of subchondral plate advancement during osteochondral repair. Osteoarthritis and cartilage 2003; 11: 810-820
- 12- Wayne JS, McDowell CL, Willis MC. Long -term survival of regenerated cartilage on large joint surfaces. J of rehab research and development 2001; 38(2):191-200
- 13- Douglas W, Jackson MD, Peogy A, et al. Spontaneous repair of full – thickness defects of AC in goat model. J of Bone J surgery 2001; 83: 53-64
- 14- Huiberegste MB. Development of a cartilage defect model in the goat for autologous chondrocyte implantation reseach. Trans Orthop Res Soc 1999; 24: 797
- 15- Breinan HA. Histological evaluation of the course of healing of canine AC defects treated with cultured autologous chondrocyte. Eng 1998; 101-114
- 16- Convery RF, Akeson WH, Keown GH. The repair of large osteochondral defects, Clinical ortho and related research, 1972 Jan / feb; 253-262
- 17- Buckwalter JA, Martin JA, Olmstead M, et al. Osteochondral repair of primate knee femoral and pattelar articular surface. The Iowa orthopedic Journal 2003; 23: 66-74
- 18- Ahsan T, Sah RL. Biomechanics of integrative cartilage repair, Osteo-Arthritis and Cartilage 1999; 7: 29-40
- 19- Narmoneva DA, Cheung HS, Wang JY. Altered swelling behavior of femoral cartilage following joint immobilization in a canine model. J of orthopedic research 2002; 20: 83-91