



Menisküs yırtıklarında hystoakril (n-bütül-2-siyanoakrilat) yapıştırıcının in vivo uygulaması : tavşanlarda gerçekleştirilen deneysel çalışma

In vivo application of hystoacryl (n-butyl-2-syanoacrylate) adhesive for meniscal tears: experimental study in rabbits.

İrfan Ayan¹, Mehmet Çolak¹, Ebru Ballı², Sinem Öztuna², Fehmi Kuyurtar³

1. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD.
2. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD.
3. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD.
Mersin, Türkiye

Amaç

Menisküs onarımı için birçok teknik ve malzeme geliştirilmiştir. Bunların arasında dikişler, menisküs okları ve vidalar bulunmaktadır. Menisküs onarımında yapıştırıcı kullanımı fibrinle başlamıştır. Hystoakril, siyanoakrilat ailesinin uzun zincirli bir üyesidir. Cilt, tendon ve kemik gibi dokular için emilebilir ve güçlü bir yapıştırıcıdır. Toksik değildir. İnflamatuar etkisi çok azdır ve doku iyileşmesini bozmadığı bildirilmektedir. Çalışmamızda uzun zincirli siyanoakrilat türevi olan hystoakril (N-Butül-siyanoakrilat) yapıştırıcının menisküs yırtıklarında iyileşme sürecine, kıkırdak ve sinoviyuma etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Dokuz Yeni Zellanda cinsi tavşanın 18 dizi eşit sayıda bölünerek 3 grup oluşturuldu. Birinci grupta menisküs 5 mm kesilip bırakıldı. 2. grupta menisküsler aynı miktar kesilip 3/0 prolenle vertikal olarak dikildi. 3. grupta ise menisküsler hystoakril ile yapıştırıldı. Tavşanların takibi 6. haftada sonlandırıldı. Makroskopik ve histolojik yöntemlerle diz içi sinoviyum, eklem kıkırdığı ve menisküsler değerlendirildi.

Bulgular

İkinci gruptaki parsiyel iyileşme görülen bir olgu dışında diğer gruplarda menisküsler iyileşmedi. Makroskopik olarak hiçbir grupta kıkırdak dejenerasyonu ve sinoviyal inflamasyon görülmedi. Diz içi sinoviyumun inflamasyonu için yapılan lökosit sayımı sonunda en iyi grubun 3. grup olduğu görüldü.

Çıkarımlar

Siyanoakrilat ile in vivo koşullarda gerçekleştirilen tek çalışma olan bir menisküs transplantasyon çalışmasında, 2-3. haftalarda iyileşme gözlenmemiş ve sinoviyumda aşırı inflamasyonun yanısıra kıkırdakta kazeoz nekroz gibi önemli hasarlar bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda menisküslerde tüm gruplarda, grup 2'deki bir örnek dışında iyileşme görülmedi. Ancak sinoviyum ve kıkırdak dokuda inflamasyon ve dejenerasyona rastlanmadı.

Sonuç olarak eklem içi uygulanan hystoakril yapıştırıcının 6 haftalık takip sonunda eklem içinde inflamasyon oluşturmadığı, kıkırdak, sinoviyum ve diğer eklem içi yapılara zarar vermediği saptandı.

Anahtar sözcükler: Hystoakril, menisküs, sinoviyum, eklem kıkırdığı, inflamasyon, onarım.

Objectives

Various techniques and materials were developed for meniscal repairs; among these are sutures, darts and screws. Hystoacryl is a strong and absorbable adhesive for skin, tendon and bone. It is not toxic, has a minimal inflammatory effect and does not disturb tissue healing. The only in vivo study in the literature in which syanoacrylate was used for meniscal transplants in rabbits revealed no healing at weeks 2 and 3. Severe inflammation in the synovium and articular cartilage necrosis were observed in that study. Effect of hystoacryl glue (n-butyl-syanoacrylate) on meniscal, articular cartilage and synovium healing was assessed in this study.

Materials and methods

Eighteen knees of nine New Zealand rabbits were equally divided into three groups. Five millimeter long cuts were made on all menisci and left without any intervention in the first group, repaired by vertical matrix sutures in the second group and fixed with hystoacryl in the third group. After 6 weeks, macroscopic and histological assessment of the meniscus, articular cartilage and synovium were completed.

Results

Partial meniscus healing took place only in one rabbit of the second but not in the first and third groups. Articular cartilage degeneration or synovial inflammation was not observed macroscopically in any of the groups. Synovial inflammation, according to leukocyte counts was lower in the third group compared to the other groups.

Conclusion

Meniscal healing was observed in only one rabbit in group 2. Meniscal healing was not observed in any other rabbit in this study. Inflammation and/or degeneration of the synovium or articular cartilage were not recorded. In conclusion, intraarticular application of hystoacryl does not cause intraarticular inflammation, articular cartilage damage, and synovial reaction at week 6 week of application.

Key words: Hystoacryl, meniscus, synovium, articular cartilage, inflammation, repair.

Menisküsler diz eklemine işlevleri açısından önemlidir.^[1] Bu nedenle özellikle genç hastalarda kanlanmanın iyi olduğu periferik uzunlamasına yırtıkların onarımına özen gösterilmektedir.^[1]

Günümüzde menisküs yırtıkları açık ya da artroskopik; (içeriden dışarıya, dışarıdan içeriye ya da tamamen içeriden uygulanabilen) yöntemlerle onarılmaya çalışılmaktadır.^[2] Menisküs onarım yöntemlerinden beklenen, yırtık uçlarının anatomik konumda olması ve birincil sağlamlığın (stabilitenin) sağlanmasıdır. Böylelikle iyileşme sürecinde cerrahi sonrası rehabilitasyon ve yük verme daha erken ve güvenle olabilmektedir. Günümüzde uygulanan onarım yöntemlerine (nörovasküler komplikasyonların olabilmesi, anatomik onarımın her zaman başarılabilmesi, deneyim gerektirmesi) ya da kullanılan malzemeye (düşük birincil sağlamlık, malzemenin kırılması ve diz içine yer değiştirerek kıkırdak yaralanmasına neden olması) ait dezavantajların olması araştırmacıları daha kolay teknik ve sağlam onarım malzemelerinin araştırmasına yöneltmiştir.

Günümüz yöntemleri içinde birincil sağlamlığı en iyi olan yöntemin, dikey matris dikiş tekniği olduğu kabul edilmektedir. Menisküs onarımında yapıştırıcıların gündeme gelmesi ise Arnoczky ve arkadaşlarının^[9] 1988 yılında ve Nabeshima ve arkadaşlarının^[10] ise 1995 yılında fibrin kullanması ile başlamıştır. Siyanoakrilatların uzun zincirli türevleri menisküslerde ilk olarak Koukobis ve arkadaşları^[11] (2-oktil Siyanoakrilat) ile Ayan ve arkadaşları^[12] [Histoakril (N-butil-2-Siyanoakrilat)] tarafından in vitro çalışmalarda kullanılmıştır. Siyanoakrilatın menisküste in vivo uygulanması ise ilk olarak Reckers ve arkadaşları^[13] tarafından tavşanlarda yapılan menisküs nakli ile olmuştur.

Histoakril siyanoakrilat ailesinin bir üyesidir ve biyolojik uyumluluğu olan, eriyebilen polimerik güçlü bir doku yapıştırıcısıdır. Toksik ve alerjik değildir. Yerel antibakteriyeldir. Çok az inflamasyona neden olur ve doku iyileşmesini bozamaz. Bu özellikleri nedeniyle ve daha önce gerçekleştirilen in vitro çalışmalarda histoakrilin menisküs onarımında birincil sağlamlığı arttırdığı gösterildiğinden bu çalışmada varsayımımızı histoakrilin menisküs yırtıklarında in vivo olarak da birincil sağlamlığa katkı yapacağı ve iyileşmeyi sağlayacağı, diz içi kıkırdak ve sinoviyuma yan etki oluşturmayacağı üzerine kurduk. Bu varsayım doğrultusunda makroskopik ve histolojik değerlendirmeler yapmayı amaçladık. Eğer histoakrilin menisküs yırtıklarında iyileşmeyi destekleyen ve aynı zamanda eklem içi yapılara yan etkisi olmayan bir yapıştırıcı olduğu sonucuna varabilirsek çalışmamızın ileri klinik araştırmalara ışık tutabileceğini düşündük.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma, etik kurul onayı alındıktan sonra üniversitemizin hayvan laboratuvarında yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 5-7 kg arasında olan 9 Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. Tavşanlar her grupta üçer tavşan (6'şar diz) olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Daha sonra ketamin (50 mg/kg) ve xylazin (10mg/kg) anestezisi altında tavşanların her iki diz eklemleri mediyal parapatellar kesiyle açıldı. Patella laterale disloke edildi. Ön ve arka çapraz bağa müdahale edilmedi. Mediyal menisküs ortaya çıkarıldıktan sonra ön-orta periferik bölgesinden 11 nolu bistüri ile kapsülün 1-2 mm mediyalinden ona paralel tam kat yaklaşık 5mm uzunluğunda kesi yapıldı.^[14] Bu kesiler 1. grupta tamir edilmeden bırakıldı (Şekil 1).



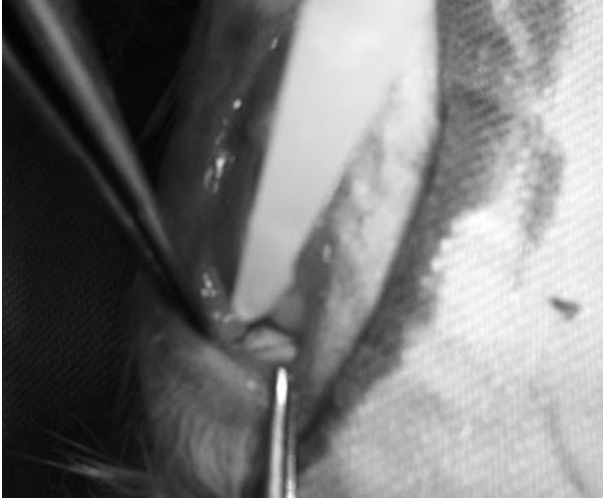
Şekil 1. Grup 1 ameliyat görüntüsü.

2. grupta 3/0 prolenle bir adet vertikal dikiş konarak (Şekil 2),



Şekil 2. Grup 2 ameliyat görüntüsü.

3. grupta kesi hattına 0,10-0,15 ml histoakril yapıştırıcı damlatılarak onarıldı (Şekil 3).



Şekil 3. Grup 3 ameliyat görüntüsü.

Son grupta, işlem sırasında, kesi hattı kenarlardan 1-2 dakika sıkıştırılarak beklendi ve menisküslerin tibiya eklem yüzüne olası yapışmaları kontrol edilip gerekirse ince bir klemp yardımı ile serbestleştirildikten sonra patella redükte edilerek parapatellar insizyon 4/0 vikril, cilt ise 3/0 prolenle kapatıldı. Diz eklemlerine herhangi bir immobilizasyon uygulanmadı. [15]

Tavşanlar altı hafta uygun laboratuvar koşullarında beslendikten sonra yüksek doz ketamin ile öldürüldü. Daha sonra diz eklemi aynı şekilde açılıp diz içi yapılar ve onarım bölgesi gözlemlendi. Enfeksiyon kontrolü için eklem sıvısı alınarak kültür gerçekleştirildi. Diz içi yapıların makroskopik değerlendirmesinde Henning ve arkadaşları [16] (Tablo 1) ile Petersen ve arkadaşlarının [17] sınıflamaları kullanıldı (Tablo 2). Bu sınıflamalardan Peterson ve arkadaşlarının sinir iyileşmesindeki yapışıklığı değerlendirmek için geliştirdiği değerlendirmeyi biz çalışmamızda menisküs dokusuna uyarladık. Daha sonra, mediyal menisküsün tamamı, menisküse komşu sinovyum ve mediyal tibiyal platodan kıkırdak örnekleri alındı.

Tablo 1. Henning ve arkadaşlarının [16] makroskopik menisküs iyileşmesini değerlendirme yöntemi

Evre	Tanımlama
Evre 1	İyileşme, %50'den fazla
Evre 2	İyileşme, %50-10 arasında
Evre 3	İyileşme, %10'dan az

Tablo 2. Petersen ve arkadaşlarının [17] iyileşme dokusunu değerlendiren yöntemi

Doku	Evre	Tanımlama
Cilt – Kas - Fasiya	1	Cilt – Kas ve Fasiya tamamen kapalı
	2	Cilt – Kas ve Fasiya parsiyel açık
	3	Cilt – Kas ve Fasiya tamamen açık
Menisküs	1	Dokuyu çevre dokulardan ayırmak için diseksiyona gerek yok ya da hafif künt diseksiyon gerekli.
	2	Dokuyu çevre dokulardan ayırmak için orta ya da şiddetli diseksiyon gerekli.
	3	Dokuyu çevre dokulardan ayırmak için keskin diseksiyon gerekli.

Tablo 3. Her diz için 10 alanda gerçekleştirilen toplam lökosit sayıları, ortalama ve standart sapmalar ile istatistik sonuçları.

Denek (Diz)	Grup 1 (Onarım yok)	Grup 2 (Dikiş var)	Grup 3 (Histoakril)
1	62	27	12
2	36	24	13
3	58	30	23
4	49	26	26
5	48	26	22
6	38	13	28
Ortalama±Standart Sapma	48.5±10.4	24.3±5.9	20.7±6.7
	Grup1-2: p<0.01	Grup 1-3: p<0.01	Grup 2-3: p>0.05

HİSTOLOJİ

Elde edilen kıkırdak, sinovya ve menisküs dokuları %10'luk nötral formalin ile tespit edildi. Tüm dokular ışık mikroskopik takip sürecine uygun olarak izlendi. Örnekler parafin bloklar haline getirildi ve mikrotom ile 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Sinovya ve kıkırdak kesitleri hematoksilin eozin (H&E) ile, menisküs kesitleri ise Masson's trikrom yöntemiyle boyandı. Tüm kesitler Olympus BX50 ışık mikroskopunda incelendi. Kıkırdak kesitleri morfolojik değişiklikler yönünden incelendi ve Nikon Coolpix 5000 dijital kamera ile fotoğrafları çekildi. Menisküs kesitlerinde kıkırdak iyileşme bölgesi değerlendirildi. İlave olarak yeni vaskülarizasyonlar immünohistokimyasal yöntemle değerlendirildi. Bunun için 5 µm kalınlığındaki menisküs kesitleri adezif poli-L-lizin kaplı lamlara alındı ve deparafinizasyon ile rehidratasyon işlemlerinden sonra distile su ile yıkandı. Endojen peroksidaz aktivitesini yok etmek için metanolde %3'lük hazırlanmış hidrojen peroksitte 10 dakika bekletildi. Nonspesifik antikor bağlanmasını yok etmek için oda ısısında blok solüsyonu (Ultra V Blok, Lab Vision, Cat # TA-125-UB) ile 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra kesitlerin üzerine % 5 sığır serum albümin solüsyonunu içeren PBS'de hazırlanmış 1/50 dilüsyondaki tavşan poliklonal Ig G VEGF primer antikorunu (Santa Cruz Biotechnology, Cat # sc 152) damlatıldı ve +4°C'de bir gece bekletildi. Ertesi gün önce biyotin ile bağlanmış sekonder antikor solüsyonunda (Lab Vision, Cat # TP-125-BN) 10 dakika, ardından Streptavidin-peroksidaz solüsyonu (Lab Vision, Cat # TS-125-HR) ile 20 dakika inkübe edildi ve PBS ile yıkandı. Son aşama olarak peroksidaz substratı olan diaminobenzidin (DAB) damlatıldı ve boyanma yoğunluğu mikroskop altında kontrol edilerek 1 dakika beklendi. Kesitler distile suda 5 dakika yıkandıktan sonra hematoksilin ile zıt boyama yapıldı. Negatif kontrol için ayrılan kesitlere primer antikor içermeyen % 0.5 PBS-BSA damlatıldı.

Sinovya kesitlerinde inflamasyon şiddetini değerlendirmek için lökosit sayımı yapıldı. Bu sayım, her kesitte x400 büyütmede 10 farklı alanda gerçekleştirildi. Her bir denek için alınan örneklerde sayılan lökositlerin toplamları üzerinden karşılaştırma yapıldı (Tablo 3). Bunun için SPSS 10.0 programında, tek yönlü ANOVA ile Bağımsız t-testi kullanıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Makroskopik ve mikrobiyolojik bulgular:

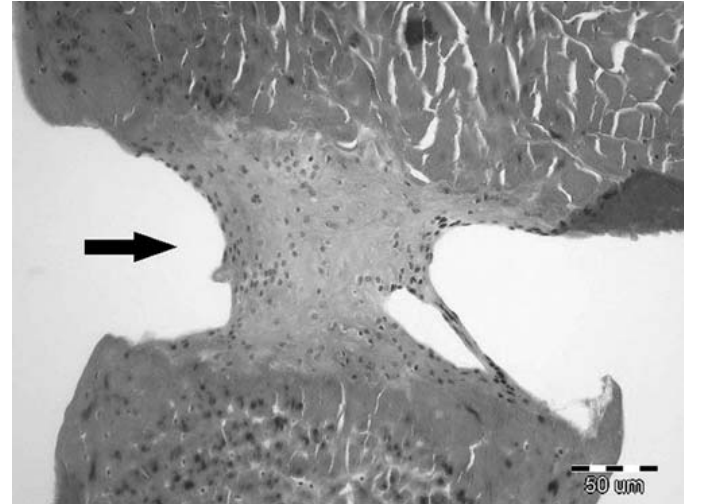
Makroskopik olarak örneklerde kızarıklık, şişlik ve hassasiyet gibi enfeksiyon bulgularına rastlanmadı. Cilt kas ve fasiyalar Petersen ve arkadaşlarının^[17] değerlendirme yöntemine göre (Tablo 2) tamamen

iyileşmişti. Diz içi kıkırdak yapılarda, çapraz bağ ve menisküslerde sinovyal hipertrofi, dejenerasyon ve inflamasyon gibi patolojilere rastlanmadı (Tablo 3).

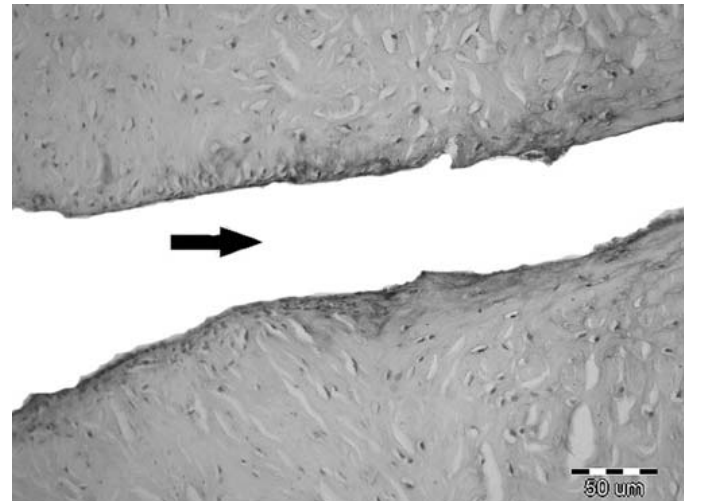
Tüm gruplarda menisküs onarım hatında makroskopik iyileşme Petersen ve arkadaşları^[17] ile Henning ve arkadaşlarını^[16] geliştirdiği yöntemlere (Tablo 1,2), göre değerlendirildi. Bunlarda 2. gruptaki parsiyel iyileşme görülen bir örnek dışında iyileşme olmadığı saptandı. Eklem sıvısı kültürlerinde enfeksiyona rastlanmadı.

Histolojik ve immünohistokimyasal bulgular:

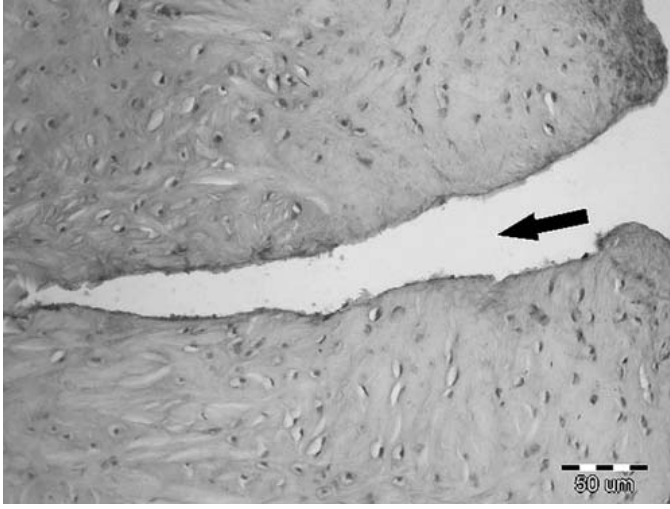
İkinci gruptaki parsiyel iyileşme görülen bir örnek dışında (Şekil 4) hiç bir grupta menisküslerde iyileşme izlenmedi. İmmünohistokimyasal çalışmalarda gruplardaki hiçbir menisküste yeniden damarlanma saptanmadı (Şekil 5,6,7). Menisküs onarımında komşu sinovyum ve kıkırdak dokuların normal olduğu görüldü. Bu dokularda inflamasyon ve dejeneratif değişiklikler izlenmedi.



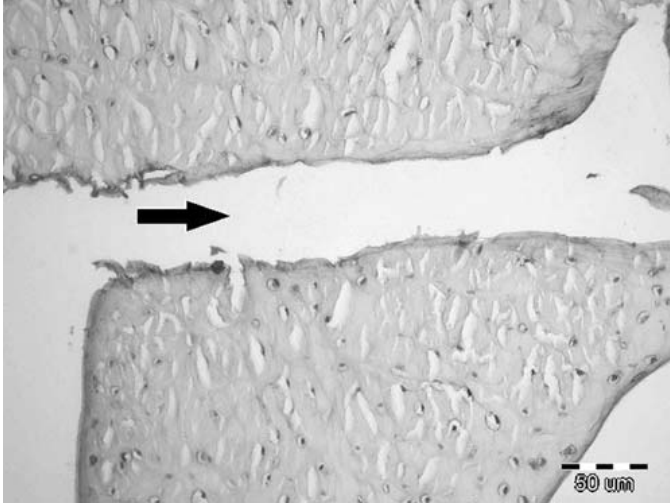
Şekil 4. Grup 2'deki iyileşme gösteren tek olgunun menisküs görüntüsü (Ok iyileşme dokusunu göstermektedir). (Mason's trichrome X 600)



Şekil 5. Grup 1'de iyileşmemiş menisküs (immünohistokimyasal boyama). (Ok menisküsteki kesi hattını göstermektedir). (HE X 600)



Şekil 6. Grup 2'de iyileşmemiş menisküs (immünohistokimyasal boyama). (Ok menisküsteki kesi hattını göstermektedir). (HE X 600)



Şekil 7. Grup 3'de iyileşmemiş menisküs (immünohistokimyasal boyama). (Ok menisküsteki kesi hattını göstermektedir). (HE X 600)

En yüksek lökosit sayısına sahip olan grup, 1. grup ve en düşük olan ise 3. gruptu (Histoakril grubu). İstatistiksel değerlendirmede 1. ile 2. ve 1. ile 3. gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark varken ($p < 0.01$), 2. ile 3. grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmada menisküslerde tüm gruplarda, grup 2'deki bir örnek dışında iyileşme görülmedi. Histoakril grubunda snoviyum ve kıkırdak dokuda inflamasyon ve dejenerasyona rastlanmadı. Eklem içine uygulanan histoakril, 6 haftalık izlem sonunda eklem içinde inflamasyon oluşturmamış ve diz içi kıkırdak, snoviyum ve diğer yapılara zarar vermemiştir.

Menisküs onarımı Jakop ve arkadaşlarına^[3] göre Annandale ile başlamış ve 1936 yılında King ve arkadaşları ilk olarak köpek menisküslerine ait onarım sonuçlarını bildirmiştir. Menisküslere ait damarsal yapının tanımlanmasından sonra özellikle

genç hastalarda iyileşme olasılığının yüksek olduğu periferik uzunlamasına yırtıkların onarılması gerektiği bildirilmiştir.^[3,8] Bu amaçla bir çok yöntem ve bu yöntemlerde kullanılmak üzere pek çok malzeme geliştirilmiştir. Bu malzemeler arasında dikişler, menisküs okları ve vidaları bulunmaktadır. Menisküs onarımında yapıştırıcı kullanımı ise fibrin yapıştırıcı ile başlamıştır. Menisküs dokusunda gerçekleştirilen az sayıdaki deneysel çalışmada,^[10,11] in vitro ve in vivo olarak siyanoakrilatlar kullanılmıştır. Literatürde biri histoakril diğeri 2-oktil siyanoakrilat ile in vitro olarak menisküslerde gerçekleştirilen iki çalışmada dikişle birlikte uygulanan yapıştırıcının dikişe gelen yükü ilk aşamada karşılamaya yardımcı olduğu ve yırtık uçların ayrılmasını geciktirdiği gösterilmiştir.^[10,11] Menisküs iyileşmesi sırasında yırtık uçların birbirine yakın olması araya sinoviyal sıvının girmemesi önlemektedir.^[6,18] Klinikte menisküs onarımından sonra dizin fleksiyon ve ekstansiyonu sırasında oluşan makaslama kuvvetlerin etkisi ile onarım hattında ayrılmalar olabileceği ve onarım hattına yük gelerek, yırtığın iyileşmesini geciktireceği düşünülerek yaklaşık 4-8 hafta arası tam aktif hareket ve yük verilmemektedir.^[4] Oysa in vitro çalışmaların ışığında siyanoakrilat yapıştırıcının tendonlardaki çevresel dikiler gibi etki ederek ilk yüklenme sırasında yırtık kenarlarının ayrılmasını geciktireceği için hem iyileşmenin daha hızlı olacağı hem de daha erken ve etkin fizik tedavi yöntemlerinin uygulanabileceği belirtilmiştir.^[11,12]

Histoakril, syanoakrilat ailesinin uzun zincirli bir üyesidir. Cilt, tendon ve kemik gibi dokular için polimerik, emilebilir ve güçlü bir yapıştırıcıdır. Toksik değildir. Çok az inflamatuvar yanıtı neden olur ve doku iyileşmesini bozmaz.^[13,19] Bu yapıştırıcı klinik ve deneysel olarak vasküler cerrahide embolik ve hemostatik etmen olarak; oftalmolojide retina yırtıkları ve kornea ülserlerinin tedavisinde; plastik ve rekonstrüktif cerrahide, greft cerrahisi, tendon onarımı ve kemiğin tespitinde ve ortopedik cerrahide de, osteokondral kırık tespitinde kullanılmıştır.^[10,13,19,20]

Literatürde Becker^[20] ve arkadaşları ile Petersen ve arkadaşlarının^[21] menisküs onarımı için in vivo çalışmalarında onarım sonrasında yeni damarlanmaların birinci haftada oluşmaya başladığı bildirilmiştir. Buna karşılık King ve arkadaşları^[22] yeni damarlanmanın daha çok 4-10. haftalarda gözlemlendiğini bildirmiştir. Bu çalışmalarda 6. haftada iyileşmiş olan menisküs dokularına da rastlanmış ancak esasen 10 haftadan sonra iyileşmenin görüldüğü bildirilmiştir.^[21] Huang ve arkadaşları^[23] ile Ishima ve arkadaşlarının^[14] onarmadan bıraktıkları menisküslerde bile 10. haftada iyileşmeye rastlanmıştır. Oysa bizim çalışmamızda 6. hafta sonunda ikinci grupta parsiyel iyileşme görülen bir örnek dışında diğer gruplardaki menisküslerde yeniden damarlanma ve iyileşmeye rastlanmadı. Bunun

olası nedenleri arasında enfeksiyon, erken hareket, değerlendirme süresinin 6 hafta olması ve 3. grup için histoakrilin iyileşmeyi önlediği yorumları yapılabilir.

Histoakrilin bakteriostatik olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiş olması,^[13,25,26] bizim çalışmamızda hiç bir denekte makroskopik olarak enfeksiyona rastlanmaması ve eklem sıvısı kültürlerinde üreme olmaması nedeniyle enfeksiyon nedeniyle iyileşmenin olmadığı görüşünden uzaklaşıldı.

Literatürde menisküs iyileşmesi ile erken hareket verilmesine ilişkin çalışmalarda uzun süreli hareketsizliğin iyileşmeyi kötü yönde etkilediği bildirilmektedir.^[24,27,28] Ancak bunun etkisiz olduğunu bildiren çalışmalar da vardır.^[24,29] Biz çalışmamızda Guisasola ve arkadaşları^[26] ve Ochi ve arkadaşlarının^[27] çalışmalarında önerdiği gibi cerrahi sonrasında tavşanların kafes içinde hareketlerine hemen izin verdik. Bu nedenle tüm gruplarda izlenen iyileşme eksikliğini biz daha çok değerlendirme süremize bağladık.

Literatürde her ne kadar 6. haftada iyileşme bildirilen örnekler varsa da bunların sayısı daha sonraki haftalarda iyileşme gözlenen çalışmalara göre daha azdır. İyileşmenin özellikle 10. haftadan sonra görüldüğü bildirilmektedir.^[15,24] Bizim çalışmadaki değerlendirme süremiz literatüre göre menisküs iyileşmesi için erken sayılabilir. Ancak klinik uygulamalara baktığımızda, menisküs onarımından sonra uygulanan pek çok rehabilitasyon programında yük vermede kısıtlama ve dizlik uygulamalarının 6 haftayla sınırlandırıldığı görülmektedir.^[30] Bu nedenle çalışmamız Petersen ve arkadaşları^[17] gibi 6. hafta sonunda sonlandırıldı.

Reckers ve arkadaşlarının^[13] siyanoakrilat ile literatürdeki in vivo menisküs transplantasyon çalışmasında, 2-3. haftalarda iyileşme sağlanmamış ve çevre sinovyumda inflamasyon, kıkırdaklarda nekroz gibi önemli hasarlar bildirilmiştir. Bunun nedeninin siyanoakrilatın, ektotermik reaksiyonla polimerize olmasına ve aşırı inflamatuvar yanıt oluşturmaya bağlıdır. Siyanoakrilatın bu tip doku yanıtı oluşturduğu bilinmektedir.^[10, 31] Bu yanıt etil ve metil siyanoakrilat gibi kısa zincirli türevlerinde, uzun zincirli türevlerine [2-Oktil Siyanoakrilat, butyl(Histoakril) ve isobutil siyanoakrilat] göre daha güçlü ve sık görülmektedir.^[10,32,33] Reckers ve arkadaşları^[13] çalışmalarında siyanoakrilatın hangi türevini kullandıklarını bildirmemiştir. Bizim kullandığımız histoakril ise bu grubun uzun zincirli bir türevi olup daha az inflamatuvar yanıt oluşturduğu bildirilmektedir.^[32,33] Çalışmamızda gerçekleştirilen lökosit sayımında 3. grup (histoakril grubu), 2.(sütür grubu) ile 1. gruptan (onarım gerçekleştirilmeyen) daha iyi durumda idi. Yine tüm gruplarda kıkırdak ve menisküse komşu sinovyumdan alınan örneklerde de makroskopik ve mikroskopik olarak bir patolojiye

rastlanmamıştır.

Öztuna ve arkadaşları^[28] tendon iyileşmesinde, Eskandari ve arkadaşları^[29] kas içi yapılarda ve Yılmaz ve arkadaşları^[19] insanda eklem içi osteokondral kırıklarda histoakril uygulamıştır. Ayrıca, diğer çalışmalarda da, histoakrilin kemik iyileşmesinde, kornea hasarlarında, sinir ve damar onarımında iyileşmeyi engellemediği gösterilmiştir.^[34-36] Bu çalışmada da histoakrilin iyileşmeyi önlemediği gösterilmiştir.

Sonuç olarak eklem içine uygulanan histoakrilin 6 haftada eklem içinde yabancı cisim doku yanıtı oluşturmadığı ve eklem kıkırdığı, sinoviyum ve diğer yapılara zarar vermediği gösterilmiştir.

Çalışmamızın eksikleri olarak tek zaman kesitinde (sadece 6. haftada) inceleme yapılmış olması ve b) denek sayısının azlığı gösterilebilir. Bu nedenle histoakrilin inflamatuvar yanıt ve menisküslerdeki iyileşmeye etkisini gözlemek için daha uzun süreli ve farklı zaman kesitlerinde izlemine yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Suzuki Y, Takeuchi N, Sagehashi Y, Yamaguchi T, Itoh H, Iwata H. Effects of hyaluronic acid on meniscal injury in rabbits. Arch Orthop Trauma Surg. 1998;117:303-6.
2. Asik M, Sen C, Taser OF, Sozen YV, Alturfan AK. Arthroscopic meniscal repair with the use of conventional suturing materials. Acta Orthop Traumatol Turc 2002;36:228-235. Turkish
3. Walsh SP, Evans SL, O'Doherty DM, Barlow IW. Failure strengths of suture vs. biodegradable arrow and staple for meniscal repair: an in vitro study. Knee. 2001;8:151-6.
4. Jakob RP, Staubli HU, Zuber K, Esser M. The arthroscopic meniscal repair. Techniques and clinical experience. Am J Sports Med 1988;16:137-42.
5. Schneider F, Schroeder JH, Labs K. Failed meniscus repair. Arthroscopy 2003;19:E93-E96
6. Aşık M, Sener N, Akpınar S, Durmaz H, Gökşan A. Strength of different meniscus suturing techniques. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 1997;5:80-3.
7. Barber FA, Herbert MA, Richards DP. Load to failure testing of new meniscal repair devices. Arthroscopy 2004;20:45-50.
8. Farnig E, Sherman O. Meniscal repair devices: a clinical and biomechanical literature review. Arthroscopy 2004;20:273-286.
9. Arnoczky SP, Warren RE, Spivak JM. Meniscal repair using an exogenous fibrin clot. An experimental study in dogs. J Bone Joint Surg Am. 1988;70:1209-17.
10. Nabeshima Y, Kurosaka M, Yoshiya S, Mizuno K. Effect of fibrin glue and endothelial cell growth factor on the early healing response of the transplanted allogenic meniscus: a pilot study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 1995;3:34-8.
11. Koukoubis TD, Glisson RR, Feagin JA Jr, Seaber AV, Vail TP. Augmentation of meniscal repairs with cyanoacrylate glue. J Biomed Mater Res 1995;29:715-20
12. Ayan I, Colak M, Comelekoglu U, Milcan A, Ogenler O, Öztuna V, Kuyurtar F. Histoacryl glue in meniscal repairs

- (a biomechanical study). *Int Orthop*. 2007;312:241-6.
13. Reckers LJ, Fagundes DJ, Cohen M, Raymundo JL, Moreira MB, Paiva VC. Medial meniscus transplantation using cyanoacrylate in rabbits. *Acta Cir Bras*. 2006;21:92-6.
 14. Ishima M, Wada Y, Sonoda M, Harada Y, Katsumi A, Moriya H. Effects of hyaluronan on the healing of rabbit meniscus injured in the peripheral region. *J Orthop Sci*. 2000;5:579-84.
 15. Takeuchi N, Suzuki Y, Sagehashi Y, Yamaguchi T, Itoh H, Iwata H. Histologic examination of meniscal repair in rabbits. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;338:253-61.
 16. Henning CE, Lynch MA, Yearout KM, Vequist SW, Stallbaumer RJ, Decker KA. Arthroscopic meniscal repair using an exogenous fibrin clot. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;252:64-72.
 17. Petersen J, Russell L, Andrus K, MacKinnon M, Silver J, Kliot M. Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery*. 1996;38:976-83.
 18. Amarante MT, Constantinescu MA, O'Connor D, Yaremchuk MJ. Cyanoacrylate fixation of the craniofacial skeleton: an experimental study. *Plast Reconstr Surg* 1995;95:639-46.
 19. Yilmaz C, Kuyurtar F. Fixation of a talar osteochondral fracture with cyanoacrylate glue. *Arthroscopy* 2005;21:1009.
 20. Becker R, Pufe T, Kulow S, Giessmann N, Neumann W, Mentlein R, Petersen W. Expression of vascular endothelial growth factor during healing of the meniscus in a rabbit model. *J Bone Joint Surg Br*. 2004;86:1082-7.
 21. Petersen W, Pufe T, Stärke C, Fuchs T, Kopf S, Neumann W, Zantop T, Paletta J, Raschke M, Becker R. The effect of locally applied vascular endothelial growth factor on meniscus healing: gross and histological findings. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2007;127:235-40.
 22. King TV, Vallee BL. Neovascularisation of the meniscus with angiogenin. An experimental study in rabbits. *J Bone Joint Surg Br*. 1991;73:587-90.
 23. Huang TL, Lin GT, O'Connor S, Chen DY, Barmada R. Healing potential of experimental meniscal tears in the rabbit. Preliminary results. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;267:299-305.
 24. Bonutti PM, Weiker GG, Andrish JT. Isobutyl cyanoacrylate as a soft tissue adhesive. An in vitro study in the rabbit Achilles tendon. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;229:241-8.
 25. Cheski PJ, Matthews TW. Endoscopic reduction and internal cyanoacrylate fixation of the zygoma. *J Otolaryngol*. 1997;26:75-9.
 26. Guisasola I, Vaquero J, Forriol F. Knee immobilization on meniscal healing after suture: an experimental study in sheep. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;395:227-33.
 27. Ochi M, Kanda T, Sumen Y, Ikuta Y. Changes in the permeability and histologic findings of rabbit menisci after immobilization. *Clin Orthop Relat Res*. 1997;334:305-15.
 28. Oztuna V, Yilmaz A, Yilmaz C, Eskandari MM, Ayan I, Milcan A, Kuyurtar F. The use of N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) in primary tendon repair: a biomechanical study with sheep flexor tendons. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2005;39:258-62.
 29. Eskandari MM, Ozturk OG, Eskandari HG, Balli E, Yilmaz C. Cyanoacrylate adhesive provides efficient local drug delivery. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;451:242-50.
 30. Ogus TN, Hulusi Us M, Çiçek S, Ozkan S, Yüksel Oztürk O, Isik O. Sternal cyanoacrylate gluing in mediastinitis. Effects on infection, stability and bone healing. *J Cardiovasc Surg*. 2002;43:741-6.
 31. Watté CM, Elks R, Moore DL, McLellan GJ. Clinical experience with butyl-2-cyanoacrylate adhesive in the management of canine and feline corneal disease. *Vet Ophthalmol*. 2004;7:319-26.
 32. Tonelli E Jr, de Almeida HC, Bambirra EA. Tissue adhesives for a sutureless fadenoperation: an experimental study in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:4340-5.
 33. Morgan CD, Wojtys EM, Casscells CD, Casscells SW. Arthroscopic meniscal repair evaluated by second-look arthroscopy. *Am J Sports Med*. 1991;19:632-7;
 34. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy ME. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. A comparative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116:546-50.
 35. Seiff SR. Cyanoacrylate fixed silicone sheet in medial blowout fracture repair. *Ophthalmic Surg*. 1989;20:674-6.
 36. Barber FA. Accelerated rehabilitation for meniscus repairs. *Arthroscopy*. 1994;10:206-10.
 37. Ahn JH, Wang JH, Yoo JC. Arthroscopic all-inside suture repair of medial meniscus lesion in anterior cruciate ligament-deficient knees: results of second-look arthroscopies in 39 cases. *Arthroscopy*. 2004;20:936-45.
 38. Roeddecker K, Muennich U, Nagelschmidt M. Meniscal healing: a biomechanical study. *J Surg Res*. 1994;56:20-7.