2020

DOKTORA TEZİ

Mustafa AKKAYA

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HAYVAN MODELLERİ ÜZERİNDE OLUŞTURULAN MENİSKÜS DEFEKTLERİNİN BİYO-UYUMLU BİR JEL KULLANILARAK ONARILMASI

DOKTORA TEZİ

Mustafa AKKAYA

KAS-İSKELET SİSTEMİ VE REJENERATİF TIP PROGRAMI

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HAYVAN MODELLERİ ÜZERİNDE OLUŞTURULAN MENİSKÜS DEFEKTLERİNİN BİYO-UYUMLU BİR JEL KULLANILARAK ONARILMASI

DOKTORA TEZİ

Mustafa AKKAYA

KAS-İSKELET SİSTEMİ VE REJENERATİF TIP PROGRAMI

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Hayvan Modelleri Üzerinde Oluşturulan Menisküs Defektlerinin Biyo-Uyumlu Bir Jel Kullanılarak Onarılması

Mustafa AKKAYA

Doktora Tezi

20.08.2020

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Murat BOZKURT

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN

Prof. Dr. Murat BOZKURT

Prof. Dr. Siyami KARAHAN

Prof. Dr. Halil Murat AYDIN

Doç. Dr. Nurdan ÇAY

Okuduğumuz ve Savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Doktora derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Prof. Dr. Seyfullah Oktay ARSLAN

Enstitü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

20.08.2020

Mustafa AKKAYA

“Canım annem ve babama ithafen…”

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimin başlangıcından, tezimin tamamlanma aşamasına kadar bilgi ve deneyimleri ile yoluma ışık tutmuş olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum, her konuda desteğini hissettiğim, engin tecrübelerini benimle paylaşarak sosyal ve mesleki açıdan yetişmemde büyük katkıları olan, daima yardımını ve desteğini hissettiğim, değerli danışman hocam Prof. Dr. Murat Bozkurt'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamda, tez konusunun belirlenmesine, planlanmasına ve deneylerin tamamlanmasına kadar tüm aşamalarda derin bilgi ve deneyimlerini paylaşan, gerekli tüm olanakları sağlayan, değerli arkadaşım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Doğan AŞIK'a çok teşekkür ederim.

Tez için gerçekleştirilen tüm deneylerde ve sonrasındaki analizlerde bana yardım eden değerli çalışma arkadaşlarım Dr. Ali Torabi ve Emin Yusuf Aydın'a, tez çalışması içerisinde yer alan biyomekanik analizlerin yapılması için tüm laboratuvar imkanlarını seferber eden Prof. Dr. Halil Murat Aydın ve laboratuvarında bu konu üzerinde ileri uzmanlığı ve deneyimi ile yardımlarını esirgemeyen yüksek lisans öğrencisi Bengisu Topuz'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık, uzmanlık ve akademik hayatımın her döneminde kader arkadaşlığı yaptığım, ayrıca doktora sürecinde de beraber tüm çalışmalarımızı sürdürdüğümüz, sadece mesleki hayatta değil özel hayatta da birbirimize yoldaş olduğumuz çok değerli kardeşim Doç. Dr. Safa Gürsoy'a ve yine asistanlık hayatımın neredeyse ilk gününden beri birlikte çalıştığım, paylaştıklarımız ve birlikte geçirdiğimiz bu uzun süreler sonunda artık kardeşten öte bir yeri olan kıymetli arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Emin Şimşek'e ayrıca teşekkür ederim.

Bu uzun süreçte her zaman yanımda olduklarını bildiğim, benim bugünlere gelmem de büyük emekleri olan annem Gülşen Akkaya ve babam Seyfettin Akkaya'ya en derin teşekkürlerimi sunarım.

Hayatta karşılaştığım tüm zorluklarla baş etmemi sağlayan ve bana olan desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim, hayat arkadaşım Selver Kübra'ya ve hayatıma anlam katan çok değerli kızım Melek Karen'e sabırları ve destekleri için, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET ……...v

ABSTRACT vi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vii

ŞEKİLLER DİZİNİ viii

TABLOLAR DİZİNİ ix

1.GİRİŞ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

2.1.Menisküslerin Morfolojik Yapısı 4

2.1.1.Embriyoloji ve Gelişim……4

2.1.2.Biyokimyasal ve Hüceresel İçerik……...5

2.1.3.Genel Anatomi……....6

2.2.Menisküs Biyomekaniği ve Fonksiyonları..... 8

2.2.1.Biyomekanik Özellikleri……..8

2.2.2.Fonksiyonları……...9

2.3.Menisküs Yaralanmaları 10

2.3.1.Menisküs Yaralanmalarındaki Klinik Bulgular..... 11

2.3.2. Menisküs Yaralanmalarının Sınıflandırılması……..13

2.3.3.Menisküs Yaralanmalarında Kullanılan Tedavi Yöntemleri..... 14

2.3.3.1.Konservatif Tedavi ……...…14

2.3.3.2.Cerrahi Tedavi……...15

2.3.3.3.Biyolojik Tedaviler……..……18

2.4. Biyobozunur - Yeşil Polimerler……20

2.4.1.Aljinat Hakkında Genel Bilgi……..……...21

2.4.2.Aljinatın Biyokimyasal Yapısı ve Jel Oluşturma Özelliği……...22

2.4.3.Aljinatın Kullanım Alanları……..……..24

3.MATERYAL VE YÖNTEM…….25

3.1.Hayvanlar……..25

3.2.Hayvan Deneyinin Tasarımı…….26

3.3.Menisküs Defektlerinin Oluşturulması Prosedürü……....26

3.4.Biyo-uyumlu Jelin Hazırlanması…….....28

3.5.Biyo-uyumlu Jelin Uygulama Yöntemi 31

3.6.Biyomekanik Değerlendirme 33

3.7.İstatistik…….34

4.BULGULAR……...35

4.1.Biyojelleşme İçin Belirlenen Konsantrasyonlar..... 35

4.2.Biyojele Ait Makroskopik Bulgular…….36

4.3 Biyojel Yüklü ve Normal Menisküslere Ait Biyomekanik Bulgular.....36

5.TARTIŞMA 40

6.SONUÇ VE ÖNERİLER..... 43

7.KAYNAKLAR..... 44

8.EKLER..... 55

EK-1.Etik Kurul İzni 55

EK-2.Özgeçmiş 56

ÖZET

Hayvan Modelleri Üzerinde Oluşturulan Menisküs Defektlerinin Biyo-Uyumlu Bir Jel Kullanılarak Onarılması

Menisküsler; diz eklemi hareketlerinin sorunsuz olarak sağlanması, alt ekstremite yük dağılımının organize edilmesi ve eklem içi yapıların korunmasını sağlayan intra-artiküler dokulardır. Artan hayat temposu ile birlikte menisküs yaralanmaları her geçen gün daha yüksek oranlarda görülmekte ve hayat kalitesinde bozulmaya sebep olmaktadır. Menisküs yaralanmalarının şekline, boyutuna ve hastanın eklem sağlığına bağlı olarak literatürde tedavi yöntemleri konservatif ve cerrahi olarak ikiye ayrılmıştır. Menisküs dokusunun kendine has beslenme ve iyileşme kondisyonlarına bağlı olarak birçok yaralanma tipinde konservatif tedavilerin yetersiz kaldığı ve cerrahi tedavilere ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Cerrahi tedavilerin ise biyolojik ve rejeneratif içerikleri olması durumunda iyileşme süresinin hızlandığı ve eklem içi fonksiyonların ise büyük ölçüde korunduğu gösterilmiştir. Bu tezin amacı; kronik menisküs yaralanmaları sonrası menisküslerde oluşan defektlerin menisküs dikiş tedavilerine ihtiyaç duymadan enjekte edilebilir bir biyojel yardımı ile onarılmasının hayvan modelleri üzerinde değerlendirilmesidir. Araştırmada oluşturulan hayvan modelinde kontrol grubu ve her bir deney grubu için onar hayvan modeli oluşturuldu. Biyojel ile menisküs defektinin onarılması sonrası biyomekanik değerlendirme yapıldı. Hazırlanacak biyojelin yapısı için yapılan in-vitro çalışmada aljinat %2 ve kalsiyum klorür ($CaCl_2$) %10 çözeltide kullanıldı. Makroskopik değerlendirme de bu konsantrasyon oranları en iyi elastisite ve sağlamlılık gösterdi. Eşbasınçlı senkron enjektör sistemi ile uygun çarpışma havuzu ve çıkış lümeni sayesinde filamantöz yapıda biyojel ile çalışma grubunda önceden hazırlanan menisküs defektleri onarıldı. Ardından çalışma ve kontrol grubunda biyomekanik testlere geçildi. Yapılan değerlendirmeler sonrası elastisi düzeyleri normal menisküs dokusu için; 7,658 ± 1,017 ve biyojel yüklü menisküs dokusu için; 6,974775 ± 0,955 olarak benzer elastisite de bulundu. Sonuç olarak elde edilen verilerden menisküs defektlerinin enjekte edilebilir biyojel ile onarılmasının menisküs dokusunun eklem içindeki biyomekanik destek fonsiyonlarını yerine getirmesine katkısı olacağı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aljinat, biyojel, biyomekanik, defekt, kalsiyum klorür, menisküs.

ABSTRACT

The Repair of Meniscus Defects Induced in Animal Models Using a Biocompatible Gel

Meniscus is an intraarticular tissue that enables smooth knee joint movement, organizes distribution of loads in lower limbs and protects intraarticular structures. The incidence of meniscus injuries has been increasing each day with the accelerating pace of life, thereby leading to poorer quality of life. The treatment methods were classified in two categories, i.e. conservative and surgical, in the literature depending on the type and size of meniscus injuries and joint health of patients. It is known that conservative treatments fail to suffice and surgical treatment is needed in many types of meniscus injuries, based on the unique nutrition and healing condition of meniscal tissue. In addition, surgical treatments were shown to shorten the recovery period and considerably protect intraarticular functions, when they had biological and regenerative components. This thesis aimed to evaluate the repair of meniscus defects observed after chronic meniscus injuries in animal models, with the aid of an injectable biogel and without the need for suturing. In the mentioned study of animal models, ten animal models were used for the control group and each of the experimental groups. Biomechanical evaluation was performed after the repair of meniscus defects with biogel. In the in vitro study concerning the structure of the biogel to be prepared, alginate 2% and calcium chloride ($CaCl_2$) 10% were used in the solution. Macroscopic examination also showed that these concentrations provided the best elasticity and strength. Previously induced meniscus defects were repaired in the study group with the use of a biogel, which had filamentous structure due to the use of a suitable collision pool and output lumen, by employing an isostatic synchronous injection system. This was followed by biomechanical tests in the study and control groups. As a result of the evaluations, elasticities were found to be similar; 7.658 ± 1.017 for normal meniscus tissue and 6.974775 ± 0.955 for meniscus tissue injected with biogel. Consequently, it was observed that the repair of meniscus defects with injectable biogel contributed to the intraarticular biomechanical support functions of meniscus tissue.

Keywords: Alginate, biogel, biomechanics, calcium chloride, defect, meniscus.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AÇB : Arka Çapraz Bağ

Ca^{+2} : Kalsiyum

$CaCl_2$: Kalsiyum Klorür

KMI : Kollajen Menisküs İmplantı

ÖÇB : Ön Çapraz Bağ

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kollajen liflerinin menisküs içindeki dizilimi 5
Şekil 2.2. Menisküs dokusunun eklem içi görünümü 7
Şekil 2.3. Menisküs dokusunun kanlaması 8
Şekil 2.4. Menisektomi tipleri..... 16
Şekil 2.5. Kollajen menisküs implantları 19
Şekil 2.6. Sentetik poliüretan menisküs implantı……20
Şekil 2.7. Yeşil polimerler grupları..... 21
Şekil 2.8. Aljinatın son ürün hali 23
Şekil 3.1. Mezbahaneden temin edilen koyun diz eklemleri 25
Şekil 3.2. Menisküs defektleri için kullanılan biyopsi punç 25
Şekil 3.3. Çalışma için hazırlanmış menisküs grupları. 26
Şekil 3.4. Çalışma için hazırlanmış medial ve lateral koyun menisküsü. 27
Şekil 3.5. Menisküs defektlerinin hazırlanması 27
Şekil 3.6. Eşbasınçlı tek lümenli senkron enjektör sistemi. 31
Şekil 3.7. Farklı konsantrasyonlar hazırlanan biyojel örnekleri. 32
Şekil 3.8. Biyojelin menisküs defektine uygulanması 33
Şekil 3.9. Biyomekanik testler için kullanılan cihaz..... 34
Şekil 3.10. Biyomekanik test için hazırlanan biyojel yüklü menisküs 34
Şekil 4.1. Biyojel için çözelti hazırlığı. 35
Şekil 4.2. Çalışma için hazırlanan biyojelin makroskopik bulgusu. 36
Şekil 4.3. Kompresyonda menisküste meydana gelen değişikler. 37
Şekil 4.4. Birinci normal menisküs dokusuna ait stress-strain grafiği. 37
Şekil 4.5. İkinci normal menisküs dokusuna ait stress-strain grafiği. 38
Şekil 4.6. Birinci biyojel yüklü menisküs dokusuna ait stress-strain grafiği. 38
Şekil 4.7. İkinci biyojel yüklü menisküs dokusuna ait stress-strain grafiği..... 38

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan $CaCl_2$ ve Aljinat Konsantrasyonları..... 30
Tablo 4.1. Menisküs dokularının biyomekanik analiz sonuçları..... 39

1. GİRİŞ

Artan hayat temposu ve spor aktivitelerindeki yaygınlaşma ile günümüz popülasyonunda diz ekleminin fonksiyonlarında çok önemli bir yeri olan menisküslere ait problemlerde artış görülmektedir (1). Menisküs problemleri özellikle yaşam kalitesinde ciddi bozulmalar sebep olarak iş gücü kaybını da beraberinde getirmektedir (2). Menisküs problemlerinin başında menisküs yırtıkları gelmektedir. Menisküs yırtıklarının tedavi protokolü ise ikiye ayrılmaktadır. Birincisi konservatif tedavi yöntemlerini içerir. İkincisi ise cerrahi yöntemlerdir. Cerrahi yöntemler ile menisküs yırtıkları tamir edilebilir ya da menisektomi uygulanabilir. Tedavi yöntemlerinin seçimi hastanın şikayetlerine, menisküs yırtığının şekline ve hekimin tecrübesine göre değişiklik göstermektedir (3).

Menisküsler; alt ekstremite yük dağılımını sağlama, hareketleri kolaylaştırma ve stabiliteye katkıları sayesinde eklem içinde korunması gereken önemli yapıların başında gelir. Gelişmiş cerrahi tekniklere rağmen menisküs dokusundaki iyileşme potansiyelin zayıf olması, iyileşme sürelerinin uzun olması sebebi ile birçok cerrah tarafından menisküs yırtıkları, menisektomi yapılarak tedavi edilmektedir (4). Ancak ilk kez 1948 yılında Fairbank tarafından gösterilmiş olan menisektomi sonrası eklem içi değişiklikler sırası ile; distal femurda osteofit oluşumu, kondil distelinde düzleşmesi ve eklem mesafesinde azalma şeklinde tanımlanmıştır (5). Uzun dönem takipli güncel çalışmalar da Fairbank'i desteklemektedir (6). Menisektomi uygulanmış ya da tedavisiz kalmış menisküs yırtıkları sonrası diz ekleminde çeşitli eklem içi değişiklikler oluşmaktadır. Bu durum kıkırdak hasarına dolayısı ile erken dönem de osteoartrit bulgularının hızla gelişmesine sebep olmaktadır (7). Bunun önüne geçmek adına eklem içi biyolojik tedavilere ihtiyaç vardır.

Onarımı mümkün olmayan kronik menisküs yırtıkların da ya da geçirilmiş menisektomiye bağlı oluşan menisküs defektlerinin tedavisinde güncel literatürde uygulanan biyolojik tedavi menisküs skafoldları ile eklem restorasyonun yeniden sağlanmasıdır (8). Literatürde birçok skafold ile çalışma mevcuttur ancak en sık

kullanılan poliüretan bazlı sentetik skafoldlardır (9). Menisküs skafoldlarının cerrahi olarak uygulama metodu artroskopik yöntemlerle gerçekleştirilmekte olup, defektli bölgeye sütürasyon teknikleri kullanılarak skafoldun sabitlenmesi sağlanmaktadır (10). Böylece sentetik bir materyal ile doku birleşmesi sağlanarak histolojik olarak gösterilmiş bir iyileşme elde edilmeye çalışılır (11). Bu sayede eklem içinde biyomekanik dayanıklılık sağlayan bir yapı meydana getirilir.

Çalışma; "Menisküs defektleri cerrahi sütürasyona ihtiyaç duymayan, menisküs dokusu ile biyo-uyumlu bir jel kullanılarak uygun şekilde biyomekanik olarak onarılabilir." hipotezini test etmek amacı ile tasarlanmıştır.

Çalışmada; menisküs defektine uygulanan biyo-uyumlu jelin normal menisküs dokusuna göre biyomekanik açıdan kıyaslanması amaçlanmıştır. Bu karşılaştırma ile biyo-uyumlu jelin menisküs defektlerinde orijinal menisküs dokusuna eş değer biyomekanik özellikler gösterebildiğini ortaya çıkarmak hipotezin geçerliliğini göstermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Tarihte kayıtlı ilk "Menisküs" kelimesi MÖ 630 – 570 arasında yaşadığı düşünülen şair Sappho tarafından "Balıkçı'nın Türbesi" isimli şiir de kullanılmıştır (12). Bilimsel bir terim olarak ilk kez kullanımı ise 1611 yılında Johannes Kepler'in yazmış olduğu "Dioptrice" isimli kitapta geçmektedir (13). Menisküs; Latince "meniskos – ay / hilal" kelimesinden kaynak almaktadır (14). Literatürde ilk olarak artık organ olarak tanımlanmış bir yapıdır (15). Canlıların gelişim basamaklarını inceleyen çalışmalarda bipedal yürüyüşe geçen tüm canlılarda benzer medial menisküs morfolojisi tespit edilmişken lateral menisküste farklılıklar olduğu bildirilmiştir (16). Menisküsler diz ekleminin lateral ve medial kompartmanında yer alan fibrokıkırdak yapıda tibia platosunun yaklaşık 2/3'ünü kaplayan, transvers düzlemde üçgen kesitli yapılardır (17). Menisküslerin en önemli görevi; tibiofemoral eklem uyumluluğunu arttırarak kıkırdaklar üzerinde oluşan stresi azaltmaktır (18). Ek olarak diz ekleminde; şok emilimi, stabilite, lubrikasyon, beslenme ve propriosiyon görevleri de bulunmaktadır (18).

Literatürde bilinen ilk menisküs onarımını 1883 yılında Thomas Annandale gerçekleştirmiştir (19). Ancak o dönemde menisküslerin diz eklemindeki fonksiyonlarının önemsiz olduğunun düşünülmesi sebebiyle karşılık görmemiştir. Daha sonraki çalışmalarda menisküs fonksiyonlarının diz eklemi için hayati öneme sahip olduğunun kanıtlanması ile menisküs yırtıklarının tedavisinde gelişmeler yaşanmıştır (20). Açık cerrahi teknikler ile menisküs onarımına ait başarılı sonuçlar literatürde gösterilmiş olsa da günümüzde artroskopik onarım teknikleri standart hale gelmiştir (21) . İlk artroskopik menisküs onarımı 1969 yılında Ikeuchi tarafından Japonya'da yapılmıştır (22, 23).

Artroskopik menisküs onarımı literatürde üç farklı teknik olarak tanımlanmıştır. Bu teknikler; içten – dışa (inside-out), dıştan – içe (outside-in) ve hepsi içeride (all-inside) olarak isimlendirilmiştir. İçten – dışa tekniği 1980'lerde Charles Henning tarafından, dıştan – içe tekniği ise yine 1980'lerde Russell Warren tarafından

popülarize edilmiştir (22, 24) . Hepsi içeride tekniği ise biyoteknolojideki gelişmelere bağlı olarak 1990'ların başında tanımlanmıştır (25) .

Onarımı mümkün olmayan menisküs yırtıkları için uygulanan menisektomi sonrası eklem dejenerasyonunun kısa sürede geliştiğinin gösterilmesi ve menisküs transplantasyonunun total menisküs yokluğu gibi özel durumlarda uygulanması sebebiyle menisküslerin fonksiyonlarını sağlayacak implantlar tasarlanmıştır (7, 26).

İlk üretilen sentetik implantların eklem içinde başarılı sonuçlar vermesinden (27) sonra biyolojik yöntemlerin araştırılması başlamıştır (28) . Bunun sonucunda kollajen menisküs implantı (KMI) üretilmiştir. Tip 1 kollajenden zengin domuz tendonu kaynaklı bu implantlar uzun yıllar kullanılmıştır (29) . Ancak artan ihtiyaçlara bağlı olarak temini daha kolay ve teknolojinin gelişimi ile biyouyumluluğu daha yüksek sentetik implantların üretimi başlamıştır. Kısa ve orta süreli takiplerinde başarılı sonuçlar alınmış olması, kollajen menisküs implant tercihinden sentetik poliüretan kaynaklı implantlara yönelmeye sebep olmuştur (30).

Biyoteknolojinin gelişmesi sonrası kişiye özel tedavilerin giderek yaygınlaştığı günümüzde biyo-mühendislik çalışmaları ile rejeneratif tedaviler büyük bir ivme kazanmıştır (31). Minimal invaziv tedavi yöntemlerinin gelişmesi hastaların iyileşme sürelerinin kısalmasının yanında genel doku bütünlüğünün de korunması ile birlikte biyolojik iyileşmenin daha yüksek olmasını sağlamaktadır. Özellikle doku hedefli tedaviler son dönemlerde oldukça popülerdir (32). Diz eklemi için tarihsel olarak bakıldığında özellikle eklem içi restorasyonun sağlandığı açık cerrahi prosedürlerin neredeyse tamamının yerini kapalı (artroskopik) cerrahi prosedürler almıştır. İlerleyen yıllarda ise biyolojik olarak hedeflenmiş ya da konumlandırılmış tedavilerin literatürde rutin uygulamalar olarak kullanılması kaçınılmaz gözükmektedir.

2.1.Menisküslerin Morfolojik Yapısı

2.1.1.Embriyoloji ve Gelişim

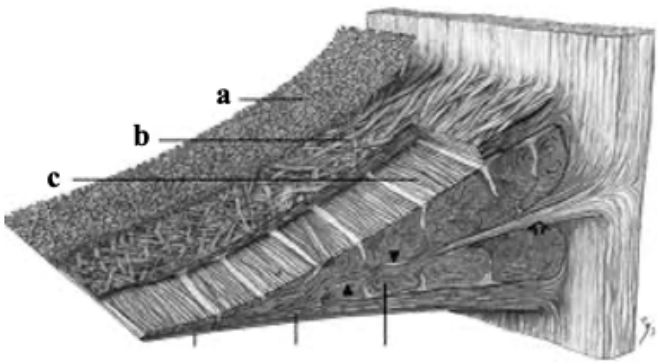
Embriyolojik olarak incelendiğinde gestasyon sonrası yaklaşık 8 – 10. haftalarda medial ve lateral menisküsler tanımlanabilmektedir (33). Gestasyonel dönemin ilerlemesi ile hücresel matürasyonda ilerler. Bu dönemde tüm menisküs

dokusu vasküler yapıdadır (33). Doğum sonrası dönemde ise vasküler yapı yavaşca nihai şekline doğru ilerler ve menisküslerin iç kısımlarındaki kan damarları gittikçe azalır. Onbir yaş civarı ise menisküslerin iç kısımları tamamen avasküler bir hal alır. Erişkin dönemde menisküslerin sadece %10 - %30'luk periferal kısmında vaskülarizasyon devam eder (34). Medial menisküsle karşılaştırıldığında lateral menisküsün gelişimsel varyasyonları daha fazladır (33). Tibia platosu mediyalde ve lateralde fetal dönemden erişkin döneme kadar, menisküsler tarafından değişken oranlarda kaplanır; bu oranlar, lateralde %75–93, medialde ise %51–74'tür (35).

2.1.2.Biyokimyasal ve Hücresel İçerik

Menisküs dokusunun makromoleküler çatısını kollajenler, ekstrasellüler matriksin %60-70'lik kısmını ise su oluşturmaktadır. Menisküs yapısında esas olarak kollajen Tip 1 ve ek olarak 2,3,5 ve 6 kollajenler bulunurlar. Proteoglikanlar ise menisküs dokusunda %2 oranında yer alır. Glikozaminoglikanlar ise su moleküllerini bağlayarak dokunun kompresif dayanıklılığını sağlarlar (36).

Menisküsler fonksiyonları kollajen dizilimi sayesinde çok özel görevler gerçekleştirebilirler (Şekil 2.1). Kollajen dalları en üst tabakada fibriller bir yapı şeklindedir ve bunun altındaki dizilim dağınık olarak düzenlenmiştir. Alt tabakalara doğru inildikçe dairesel fibriller ve bunlara eşlik eden doğrusal yapıda kollejen dizilimi bulunur. Bu fibriller kombinasyon sayesinde menisküsler kompresif yükler altında genişler ve eklem içindeki temas alanını arttırırlar (37). Menisküslerin viskoelastik yapısı biyokimyasal içerik ve fibril düzeni açısından ana belirleyicidir (38).

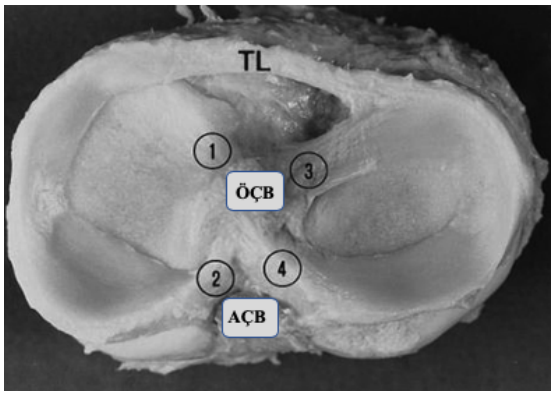


Şekil 2.1. Kollajen liflerinin menisküs içindeki dizilimi; yüzeyel tabaka (a), lamellar tabaka (b), merkez tabaka (c) (39).

2.1.3.Genel Anatomi

Menisküsler diz ekleminin medial ve lateralinde yer alan kresentrik görünümlü üçgen kesitli fibrokıkırdak yapıda dokulardır. Menisküslerin üst yüzeyleri kondillere uyumu ve derinliği arttıracak şekilde konkav alt yüzleri ise düzdür. Bu yapıları ile eklem yüzeyini derinleştirerek buradaki uyumunu arttırırlar. Menisküsler periferik bölgelerinden eklem kapsülüne yapışırlar ancak popliteus tendonu ile olan komşuluğunda ötürü lateral menisküsün bir kısmında bulunmaz (Şekil 2.2). Tibial platoya koroner (meniskotibial) bağlar ile bağlanırlar. Ayrıca menisküs kökleri menisküsleri subkondral kemiğe tespit ederler ve makaslama ile gerilme güçlerini yumuşak dokudan kemiğe transfer ederler (17). Medial menisküs tibial platonun %60'ını kaplarken lateral menisküs %80'nini kaplar (40).

Medial menisküs hilal şeklinde tibial platonun üzerinde bulunur ve çapı lateral menisküsten daha geniştir. İki boynuzu mevcuttur. Ön boynuz interkondiller alana ve ön çapraz bağa (ÖÇB) tutunur. Arka boynuz tibial eminensin hemen arkasına tutunur. Periferik kenarları eklem kapsülüne sıkıca bağlanmıştır. Arka boynuzunun yüzeyi ön boynuzundan geniştir (41). Lateral menisküs medial menisküse göre daha dairesel yapıda, küçük ve hareketlidir. Yine iki boynuzu mevcuttur. Ön boynuz interkondiler bölgeye eminensin arkadsına tutunur. Lateral menisküs ön boynuz yapışma alanının yaklaşık %63'lük kısmı ÖÇB ile birleşmektedir (41). Medial ve lateral menisküs transvers intermeniskal ligament sayesinde birbirine bağlanırlar (42). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki diz hareketleri sırasında medial menisküs eklem kapsülü ile yapmış olduğu sıkı bağlantıya bağlı olarak lateral menisküse göre daha az yer değiştirmektedir (43).

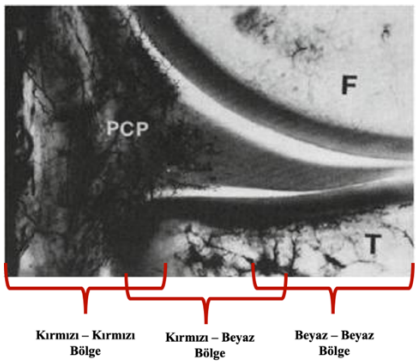


Şekil 2.2. Menisküs dokusunun eklem içi görünümü: 1. Medial menisküs ön boynuz, 2. Medial menisküs arka boynuz, 3. Lateral menisküs ön boynuz, 4. Lateral menisküs arka boynuz, TL: Transvers ligament, ÖÇB: Ön çapraz bağ, AÇB: Arka çapraz bağ (14).

Menisküslerin kanlanması doğum sonrası yürümeye başlanması ile azalır. 1,5 yaşında sağlıklı ve yürüyen bir çocukta menisküsün sadece periferik %25-33'lük bir kısmında kanlanma vardır (44). Merkezdeki fibrokıkırdak bölge avasküler kalır. Kanlanmadaki bu azalma menisküs yaralanmaları sonrası iyileşme ile doğrudan ilişkilidir. Menisküs boynuzlarında ise kanlanma zengin olarak kalır bu durum boynuz bölgelerindeki sinirlerin beslenmesi için gereklidir (45). Erişkin menisküslerinin beslenmesi periferik bölgeden kan damarları merkezi bölgede ise sinovyal sıvıdan difüzyon yoluyla olur. Bunun sağlanabilmesi için vücut ağırlığı ve kas kuvveti yoluyla menisküslerin aralıklı yüklenme ve stres rahatlamasına ihtiyaçları vardır. Bu da yürüme sırasında gerçekleştirilir.

Menisküs yapısı coronal kesitten incelendiği zaman kanlanma açısından üç bölgeye ayrılır. Periferde kalan 1/3'lük bölge tam kanlanan "kırmızı-kırmızı" alandır. Orta üçte birlik kısım "kırmızı-beyaz" alan olarak adlandırılır ve kanlanması zayıftır. Merkezde yer alan ve kanlanmadan yoksun kısım ise "beyaz-beyaz" alan olarak adlandırılır (Şekil 2.3) (34). Menisküs yırtıkları en sık kanlanmanın olmadığı "beyaz-beyaz" alanlarda görülür (46). Kanlanma medial ve lateral genikulat arterin superior ve inferior dalları aracılığı ile olmaktadır. Bu arterlerden çıkan dallar diz ekleminde bir ağ oluşturarak menisküsleri periferden beslerler. Literatürde mikroenjeksiyon

yöntemi ile yapılan çalışmada medial menisküsün periferal %10-30'u, lateral menisküsün ise periferal %10-25'inin vasküler yapıya sahip olduğu görülmüştür (34).



Şekil 2.3. Menisküs dokusunun kanlaması (34).

Menisküslerin nöral anatomisi vasküler anatomisine benzerdir. Özellikle periferik bölgede ve boynuzlarda serbest sinir uçları ile birlikte Ruffini, Paccini ve Golgi tendon organı olmak üzere üç farklı mekanoreseptör bulunur. Menisküslerin periferik bölgesinde yoğun mekanoreseptör ağı bulunurken beyaz-beyaz bölgede bulunmaz (45). Bunun sebebi periferik bölgedeki yüklenme ve basınç değişikliklerine eklem uyumu için cevap verilmesi gerekirken santral bölge için böyle bir ihtiyaç yoktur (47). Mekanoreseptörler eklem içindeki basınç ve stres değişiklikleri durumlarında afferent sinirlerle santral sinir sistemine uyarıları iletir. Buradan alınan cevap efferent sinirler ile taşınarak diz çevresindeki kasları etkiler ve kas tonusu değişiklikleri ile motor kontrol sağlanır (48). Ayrıca serbest sinir sonlanmalarına nöroinhibisyon için uyarı gönderdikleri de gösterilmiştir (47).

Menisküs yaralanmaları sonrası propriyoseptif özellik azalmaktadır. Bu durum diz ekleminde pozisyon alma özelliğini bozmakta ve instabilteye sebep olmaktadır. Tüm bu etkiler ise tekrarlayan mikrotravmalar ile birlikte osteoartrit progresyonunu hızlandırır (49).

2.2.Menisküs Biyomekaniği ve Fonksiyonları

2.2.1.Biyomekanik Özellikler

Menisküslerin biyomekanik fonksiyonları mevcut anatomik lokalizasyonları ve viskoelastik özelliklerine bağlıdır. Menisküsler uygulanan bir yük karşısında hem viskoz hem de elastik özellikler sergilerler. Bu durum, elastik fazdan başlayarak yüklenme sırasında viskoz faza geçen bir süreci tanımlar. Bu özel yapı su içeriğine bağlı olan kollajen-proteoglikan yapıdan kaynaklanır (50). Bu özellikleri sayesinde diz ekleminde birçok önemli görevi üstlenirler. Ancak ana görevleri diz eklemine gelen yükleri dağıtmak olarak tanımlanabilir. Literatürde yapılan çalışmalar diz eklemine gelen yüklerin 2/5'nin medial menisküsün, 3/5'nin ise lateral menisküs tarafından karşılandığı belirtilmiştir (51, 52).

Gerilim, germe kuvveti uygulandığında bir dokunun davranışını ifade eder. Gerilme özellikleri menisküslerin tabakaları arasında farklılık göstermektedir. Medial menisküs için en yüksek gerilme modülünün anterior ve posterior bölgede olduğu, lateral menisküs için ise posterior bölgede olduğuna dair çalışmalar vardır (53, 54).

2.2.2.Fonksiyonlar

Yük Aktarımı;

Menisküslerin büyüklükleri ve şekilleri eklem içi fonksiyonlarında önemli rol oynar. Diz eklemi yüklenmeye maruz kaldığı zaman temas alanları öncelikle menisküsler üzerine olur (55). Menisküslerin periferal dairesel lifleri korunduğu sürece aksiyel yüklenmeler ön ve arka boynuz arasında taşınarak absorbe edilir. Eklem hareketleri sırasında ekstansiyondaki ekleme gelen yüklerin %50'sini fleksiyonda ise %85'ini menisküsler taşımaktadır. Menisküsün santral bölgesine yapılan kısmı menisektomi sonrası menisküslere olan yüklenme %65 artar (21). Bu sonuçlar parsiyel menisektominin masum bir girişim olmadığını göstermektedir. Total medial menisektomi sonrası temas alanı %75 azalmakta ve menisküs yüklenmesi %235 artmaktadır (56). Dolayısı ile eklem içi menisküslerin korunması çok önemlidir.

Şok Absorbsiyonu;

Menisküsler diz ekleminde viskoelastik yapıları sayesinde yürüme sırasında proksimal tibiada oluşan titreşimleri absorbe ederler. Yapılan çalışmalar da menisektomi uygulanmış diz eklemlerinde şok absorbsiyonun %20 azaldığı gösterilmiştir (57). Literatürde yapılmış bazı çalışmalar ise diz eklemindeki şok

absorbsiyonundan eklemi çevreleyen kasların eksentrik kasılmaları ile sağlandığını göstermiş menisküslerin bu anlamda küçük bir rol oynadığını belirtmişlerdir (52, 58). Bu iki farklı görüş sebebi ile literatürde ortak fikir birliği bulunmamaktadır.

Stabilite;

Sağlam menisküsler diz ekleminde tüm yönlerdeki aşırı hareketleri sınırlandırarak eklem stabilitesine katkıda bulunurlar (55). Medial menisküs tibianın anterior translasyonunu sınırlandırmada (59), lateral menisküs ise kombine olarak aksiyel ve rotasyonel yükleri kısıtlamada önemli görevleri olduğu gösterilmiştir (60). Literatürdeki çalışmalar ÖÇB yırtığı ile menisküs hasarları birlikteliğini incelemiş ve ÖÇB yetmezliği olan dizlerde daha belirgin bir instabilite olduğunu göstermiştir (61).

Propriyosepsiyon;

Menisküs dokusunda üç farklı mekanoreseptör tanımlanmıştır. Bunlar; eklem hareket hissinin algılanmasını sağlayan hızlı adaptasyondan sorumlu Pacinian korpüskülleri ve eklem pozisyonu algısını sağlayan yavaş adaptasyondan sorumlu olan Ruffini ve Golgi Tendon organıdır (47). Mekanoreseptörler menisküs dokusu içinde daha kanlanmanın mevcut olduğu 2/3'lük kesimde yer alırlar (45).

Eklemin Kayganlaştırılması ve Kıkırdağın Beslenmesi;

Eklem hareketleri sırasında özellikle yüklenmeye bağlı olarak menisküsler sinovyal sıvı üretimini arttırırlar ve eklem içi kayganlığı arttırarak kıkırdaklara binen yükü azaltmaya çalışırlar. Yapılan çalışmalarda menisektomi sonrası sürtünme katsayısında bir artış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca periferal meniskal dokuda bulunan kan damarlarına lokalize olmuş mikrokanal sistemin eklemin kayganlaştırılması ve kıkırdağın beslenmesi için gerekli olan sıvının transportunu sağladığı düşünülmektedir (55).

2.3.Menisküs Yaralanmaları

Menisküsler dizin en sık yaralanan yapılarındandır. Akut menisküs yırtıkları genç hastalarda sıklıkla spor travmalarına bağlı görülürken dejeneratif yırtıklar ileri

yaştaki hastalarda belirgin bir travma öyküsü olmadan da görülebilir. Akut menisküs yırtıklarının insidansı 100.000'de 60–70 dir. Erkeklerde kadınlara oranla 2,5 kat daha sık görülmektedir. Erkeklerde en sık 20-30 yaş arasında, kadınlarda ise en sık 10-20 yaş arasında görülür. Sıklıkla yük taşıyan ekstremiteye diz fleksiyondayken gelen rotasyonel bir yüklenme sonrası oluşmaktadır. Bu tarz yaralanmalara sıklıkla ÖÇB travması ve osteokondral travmalar eşlik eder (62).

Meniskal dokunun yaşla birlikte viskoelastik özelliklerinin gerilemesi ve kollajen içeriğindeki bozulmalara da bağlı olarak ilerleyen yaşlarda dejeneratif yırtıklar sıkça görülür. İlerleyen yaşlarda hastalarda basit diz eklemi travmaları ile menisküs yırtıklar meydana gelebilir.

Medial menisküs yırtıkları, lateral menisküsün eklem kapsülü ile olan zayıf bağlantısına bağlı olarak daha hareketli olması sebebi ile lateral menisküse oranla daha fazla görülmektedir. Ancak literatürde yapılan çalışmalar göstermiştir ki menisküs yaralanmaları ÖÇB yırtıkları ile sıklıkla birliktedir. Akut ÖÇB yaralanması ile lateral menisküs yırtıklarının, kronik ÖÇB yırtıkları ile de medial menisküs yırtıklarının yakın ilişkisi bulunmaktadır (63).

Menisküs yırtıkları diz eklemindeki rotasyon ve fleksiyon-ekstansiyon hareketlerinin birlikteliği ile görülür. Sıklıkla spor travmalarına bağlı olarak görülen bu kombine yaralanmaların oluşma riski en fazla olduğu spor dalı futboldur. Bunu atletizm, Amerikan futbolu ve kayak izler (51, 64, 65).

Hastalardan iyi bir anamnez alınması ayırıcı tanı için oldukça önemlidir. Özellikle yaralanma mekanizması, semptomların süresi, şikayetlerini artıran aktiviteler ve daha önceki yaralanmalar bilinmesi gereken ana konulardır.

2.3.1.Menisküs Yaralanmalarındaki Klinik Bulgular

Ağrı:

Akut travma sonrası ağrı çok yüksek düzeyde görülür. Diz eklem hattında palpasyon ile görülen hassasiyet mevcuttur. Ağrı ve hassasiyet efferent kapsüler duyu sonlanmaları ile taşınır. Ayrıca eklem içindeki sinovitte ağrıyı arttırır.

Şişlik:

Travma sonrası eklemde her zaman için effüzyon olması beklenmez. Effüzyon gelişimi günler içinde eklemdeki sinovite ve ligamentöz yapışma yerlerindeki ayrılmalara bağlıdır. Effüzyonun içeriği önemlidir. Hemartroz tarzı bir effüzyon oluşması yaralanmanın kapsüler olduğunu ve buradaki vasküler yapıların hasarlandığını veya eklem içi bağlarda meydana gelmiş bir travmaya bağlı olabileceğini akla getirmelidir.

Takılma ve Kilitlenme:

Sıklıkla dizin değişik fleksiyon derecelerinde ani olarak takılıp, hareket etmemesi şeklinde tanımlanabilir ve menisküs yırtıklarında sıklıka görülür. Özellikle büyük yırtığı olan hastalarda kilitlenme daha fazla görülmektedir. Kilitlenme serbest menisküs parçasının eklem içine sıkışması sonucu oluşmaktadır, aralıklı ve sürekli olabilir. Takılma ve kilitlenme izole menisküs yırtıkları için özel bir bulgu değildir. Osteofitler, tümörler ve eklem içindeki serbest cisimlere bağlı olarata bu durum oluşabilir. Bazı özel durumlardan (kollateral bağların ve hamstring kaslarının spazmı) ayırmakta önemlidir.

Boşluğa basma-düşme hissi:

Yürürken ya da diz eklemine yük verdiği sırada boşluğa düşme-basma hissi olan hastalarda öncelikli olarak eklem içi bağlarda yırtık olabileceği akla gelmelidir. Bazı hastalar hareket sırasında kayma hissi yaşadıklarını belirtebilirler bu durumda menisküs arka boynuzunun eklem stabiltesine katkısının azalmış olduğunu ve yırtık oluştuğu düşünülmelidir. Hastalarda sıklıkla diz önü kaslarında atrofi görülebilir ancak bu durum menisküs yırtıklarına özgü olmayıp daha çok eklemdeki kronik bir rahatsızlığı gösterir (17, 51, 65).

Hastaların muayeneleri bir bütün olarak yapılmalıdır. Hastanın yaşı, boyu ve kilosu not edilmeli ve bazal metabolizma indeksi hesaplanmalıdır. Eldeki veriler ile yırtık tipi hakkında ön fikir oluşturulabilir. Ayrıca tüm alt ekstremite incelenmeli, eklem hareket açıklıkları karşılıklı olarak değerlendirilmeli ve nörovasküler muayene ile değerlendirilmelidir. İnspeksiyonda; eklem bulguları, kas dokularındaki değişiklikler incelenmelidir. Palpasyonda eklem hattı değerlendirilmeli bu bölgedeki

ağrı ve hassasiyet kaydedilmeli ayrıca değişik hareket açıklıklarında tekrar edilmelidir. Eklemdeki şişlik pateller ballotman ile değerlendirilebilir. Son olarak aktif-pasif hareketler ile eklem hareket açıklığı değerlendirilmeli ve bağ muayenesi eklem stabilitesi değerlendirilmelidir.

2.3.2.Menisküs Yaralanmalarının Sınıflandırılması

Artroskopik olarak değerlendirilen menisküs yırtıkları tamir edilebilecekleri bölgelere göre sınıflandırılırlar. Bu sınıflama da tamir edilen bölgedeki kan akımına bağlı olarak iyileşme potansiyeli de değerlendirilmektedir. Menisküslerde vaskülarizasyon eklem kapsülünden merkeze doğru azalır. Tanımlanan üç bölge incelendiğinde (46);

Kırmızı - kırmızı bölge yırtıkları;

Bu bölge menisküs dokusunun üçte birlik periferal kısmını içerir. Eklem kapsülüne ve dolayısı ile vasküler alana en yakın kısım olduğu için bu isim verilmiştir. Bu bölgedeki yırtıkların her iki kenarı da vasküler bölge sınırları içerisindedir. Yüksek vasküler ağdan ötürü tedavi sonrası iyileşme problemi yaşanmaz.

Kırmızı - beyaz bölge yırtıkları;

Bu bölge menisküs dokusunun üçte birlik orta kısmını içerir. Sıklıkla yırtık vasküler ve avasküler bölge arasındadır. Yırtık sonrası tedavide sıklıkla iyileşme sorunu görülmez ancak iyileşmeyi hızlandırıcı ek tedavilere ihtiyaç olabilir.

Beyaz - beyaz bölge yırtıkları;

Bu bölge menisküs dokusunun üçte birlik merkez kısmını içerir. Yırtık tamamen avasküler bölgeye yerleşmiş durumdadır. Oluşan yırtıklar tamir sonrası dönemde iyileşmeyi arttırıcı tedaviler ile desteklenmezlerse iyileşme potansiyelleri düşüktür.

Artroskopik değerlendirme sırasında biyolojik olarak bölünmüş bu bölgeleri birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Ancak menisküs yırtıklarının tedavi edilebilme özellikleri birçok faktöre bağlıdır. Bunlar arasında yırtık lokalizasyonu,

şekli, boyutu, akut ya da kronik olması sayılabilir. Bu yüzden klinik olarak onarımı mümkün olan yırtıklar iyileşme potansiyelleri ne olursa olsun tedavi edilmelidirler.

2.3.53.Menisküs Yaralanmalarında Kullanılan Tedavi Yöntemleri

Menisküs yırtıkları hastanın, eklemin ve yırtığın durumuna göre iki şekilde tedavi edilirler. Bunlar konservatif tedaviler ve cerrahi tedaviler olak Günümüzde konservatif yaklaşımlara belirli endikasyon dışında oldukça az başvurulur. Cerrahi tedavide yaklaşım ise yırtık menisküs dokusunun eksizyonu (menisektomi) veya tamiri şeklinde olabilmektedir. Ancak menisküs dokusunun tamiri mümkün olmayan vakalarında meniskal implantlar, menisküs doksunun tam yokluğunda ise meniskal transplantasyon uygulanabilir. Günümüzde menisküs cerrahileri kapalı (artroskopik) yöntemlerle ile gerçekleştirilmekte olup açık cerrahi menisküs transplantasyonu gibi özel cerrahi tekniklerde kısmi olarak gerekmektedir.

2.3.3.1.Konservatif Tedavi

Menisküs yırtıklarının stabil ve semptomatik olmayan 5mm'den küçük olanları konservatif olarak takip edilebilirler. Lokalizasyonlarına göre iyileşme potansiyelleri takip edilebilir. Tam kat olmayan yırtıklar genelde ilerlemezler ve iyileşme potansiyeli yüksek yırtıklardır. Periferik yerleşimli yırtıklar vasküler ağ içinde oldukları sürece konservatif olarak iyileşebilirler. Pujol ve Beaufils'in yakın dönemde yaptıkları bir çalışmada lateral menisküsün konservatif olarak takiplerinin iyileşme açısından oldukça efektif olduğu görülmüştür (66). Menisküs yırtığına ait semptomların minimal olduğu ve izole menisküs hasarı düşünülen hastalarda anti-inflamatuar tedavinin yanında ek konservatif destekler ile takip uygulanabilir. Ancak sempotatik hastalarda; takılma-kilitlenme, boşluğa basma hissi ve bunlara eşlik eden ağrı mevcutsa genellikle cerrahi tedavi uygulamak gerekmektedir. Hastalarda eşlik eden eklem içi diğer patolojilerin varlığı dikkatlice sorgulanmalı ve araştırılmalıdır. Konservatif olarak iyileşme potansiyeli düşünülmeyen osteokondral hasar ve bağ lezyonlarında hastalara cerrahi tedavi önerilmelidir. Şayet bu tür hastalarda izole

menisküs tedavisi uygulanmaya çalışılır ve eşlik eden patolojiler tedavi edilmez ise hastaların şikayetlerinde artış ayrıca menisküs tedavisinde başarısızlık görülür (66).

2.3.3.2.Cerrahi Tedavi

Konservatif olarak takip edilemeyecek ve semptomatik menisküs yırtıkları tedavisiz kaldıkları süre içinde eklem içi dejenerasyona sebep olmakta, hastanın yaşam kalitesini bozmaktadır. Günümüzde menisküs yırtıklarının cerrahi tedavisi sıklıkla artroskopik yoldan yapılmaktadır ve açık menisküs tamiri birçok cerrah tarafından terk edilmiştir. Menisküs tamiri için geçerli cerrahi endikasyonlar arasında; yaralanma sonrası ağrının devam etmesi, takılma-kilitlenme gibi semptomlar, eşlik eden; eklem aralığında hassasiyet, şişlik, hareket kısıtlılığı, ağrıyı arttıcı testlerin pozitif olması ve yapılan radyolojik tetkikler sonucunda menisküs yırtığı ön tanısının olması sayılabilir.

Menisküs yırtığı nedeni ile cerrahi planlanan hastalarda erken dönemde eksizyon (menisektomi) veya menisküs tamiri uygulanabilecek tedavi seçenekleridir. Bu cerrahi girişimler açık ya da artroskopik yöntemlerle yapılabilir. Günümüzde menisküs lezyonlarının tedaviside artroskopik tekniğin avantajları sebebiyle açık cerrahi prosedürler neredeyse terk edilmiştir.

Ayrıca geçirilmiş menisektomi öyküsü olan, ilerlemiş veya ihmal edilmiş ciddi meniküs yırtığı bulunan hastalarda periferal menisküs dokusu mevcutsa artroskopik menisküs implantı uygulanabilir. Ancak menisküs dokusunun perifer ve kök kısımlarının tam yokluğu mevcutsa açık ya da artroskopik olarak menisküs allogreft transplantasyonu uygulanabilir.

2.3.3.2.1.Açık Menisküs Cerrahisi;

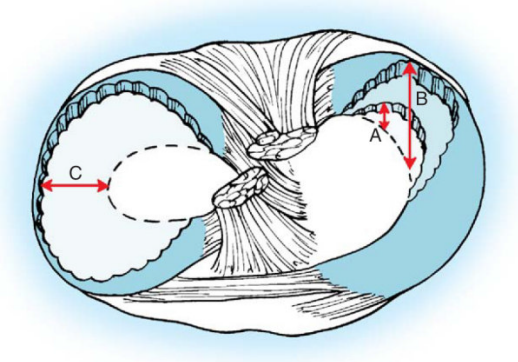
Retroligamentöz girişim ile artrotomi yapılarak uygulanan açık menisküs tamiri DeHaven tarafından tanımlanmıştır (67). Eklem kapsülü posteriordan açılarak kollateral ligamente doğru yapılan insizyon ile menisküslerin arka ve iç kısmına ulaşılabilir. Ancak lateral kısma ulaşım kısıtlı ve zor olduğu için anterior yaklaşım uygulanabilir. Bu yaklaşımın ana faydası kapsüle yakın periferal meniskal dokunun

güçlü bir şekilde onarımına olanak sağlamasıdır. Ancak santrale yakın (kırmızı-beyaz bölge) bölgeden itibaren bu teknikle onarım zor ve yetersizdir. Aynı zamanda mevcut insizyon bölgesine bağlı olarak safen sinirin dallarının yaralanma riskide mevcuttur.

2.3.3.2.2.Kapalı (Artroskopik) Menisküs Cerrahisi;

İlk artroskopik menisküs tamirini 1969'da Ikeuchi yapmıştır (23). Açık menisküs tamirine göre daha az invaziv olması ve tüm menisküs bölümlerine ulaşabilirlik sağlaması en önemli avantajlarıdır. Artroskopik girişimler ile hastanede kalış süreleri kısalmış ve düşük komplikasyon oranları sonucunda sağlık giderlerinde belirgin azalma sağlanmıştır. Yapılan çalışmalarda artroskopik prosedürlerin açık cerrahi girişimlerden üstün olduğu gösterilmiştir (68).

Artroskopik olarak menisküs tamiri birçok yırtık tipi için ilk seçenek olmasına rağmen tamiri mümkün olmayan yırtıkların tedavisinde sıklıkla menisektomi uygulanmaktadır. Yırtık tipi ve lokalizasyonuna göre parsiyel, subtotal ve total olmak üzere üç şekilde menisektomi uygulanabilir. ***Parsiyel menisektomi****:* tamiri mümkün olmayan dejenere ya da yırtık olan bölgeden stabilite elde edilecek kadar az menisküs dokusu alımasıdır. ***Subtotal menisektomi****:* Santralden başlayarak bir kısım periferik menisküs dokusunun da alınmasını ifade eder. Ancak menisküsün dairesel bütünlüğü bozulmuş olduğundan biyomekanik olarak ciddi fonksiyonel kayıplar oluşturur. ***Total menisektomi****:* tamiri ve parsiyel eksizyonu mümkün olamayan çok sınırlı vakalarda başvurulabilecek bir yöntemdir. Menisküs dokusu eklem içinde ek bir bağlantı ya da kalıntısı olmayacak şekilde tamamen çıkarılır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Menisektomi tipleri; a)Parsiyel menisektomi, b)Subtotal menisektomi, c)Total menisektomi (69).

Tamir edilmesi planlanan bir menisküs yırtığı için; iyileşme potansiyelleri yüksek olan genç hastalar, periferal vasküler bölgeye yakın 3cm altında dejenere olmayan yırtıklar, instabil olmayan yırtıklar, vasküler bölgede bulunan longitudinal kompleks olmayan yırtıklardır en yüksek avantaja sahip olanlardır. Avasküler bölgede bulunan yırtıklarda iyileşme potansiyeli bulunmadığından ötürü tamir önerilmez. Eşlik eden ikincil patolojiler varsa mutlaka değerlendirilmeli ve tedavileri edilmelidir.

Artroskopik menisküs yırtığı tamirinde yırtık tipi ve yerleşimine göre üç farklı teknik kullanılmaktadır. Bunlar inside-out, outside-in ve all-inside yöntemleridir. İlk iki teknikte yırtık menisküs dokusu eklem içinde sabitlendikten sonra dikiş ipleri eklem kapsülü üzerinde açık olarak bağlanmaktadır. Bu tekniklerde en önemli komplikasyon safen sinir dallarının zedelenmesidir. All-inside tekniğinde ise yırtık menisküs dokusunu sabitleyen dikişler artroskopik olarak uygulanmakta ve yardımcı cihaz ile gönderilen implantlar kapsülün arkasında kalırken düğüm eklem içerisinde kalmaktadır.

Menisküs yırtıklarında hastaların tedaviye olan yanıtlarını etkileyen faktörler bulunmaktadır. Bunları inceleyecek olursak; öncelikle hastanın yaşı ilk sırada gelmektedir. 50 yaş ve üzeri tamir için uygun hasta profili olarak değerlendirilmez. Ancak hastanın biyolojik durumu ve yırtık menisküs tekrar değerlendirilmeli tedavi planı bu şekilde yapılmalıdır. İkinci sırası travmanın zamanı gelmektedir. Travma sonrası erken dönemde uygulanan tamirlerin sonuçları geç dönemde yapılanlara göre daha iyidir. İlk 12 haftalık dönemde uygulanan tamirlerde başarı şansı daha yüksektir. Üçüncü sırada yırtık yerleşimi gelmektedir. Tedavi planını belirleyen en önemli faktör olarak gösterilmektedir. Vasküler bölgede bulunan periferik yırtıklarda tedaviye yanıt en yüksektir. Ancak genç-orta yaş grubu hastalarda yapılan çalışmada avasküler bölgedeki yırtıklarında onarım sonrası %75-80 arasında iyileşme potansiyeli olduğu gösterilmiştir (70). Son faktör olarak eklem içindeki diğer patolojilerin de menisküs tamiri üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Özellikle ÖÇB rekonstrüksiyonu uygulanan hastalarda eşlik eden menisküs yırtığı varsa aynı seansta tamir sonuçları oldukça başarılıdır. Bu durumun sebebi olarak cerrahi işlem sırasında açığa çıkan

büyüme faktörleri olduğu düşünülmektedir. Ancak instabilitenin eşlik ettiği ve tedavi edilmediği dizlerde izole menisküs yırtığı tedavisinin sonuçları iyi değildir (66).

Tüm bu bilgiler ışığında ve yapılan çalışmalar sonucunda menisküs onarımı her zaman için menisektomiye göre ön planda tutulması gereken tedavi seçeneği olmalıdır. Hastaların ileriye dönük hayat kalitesi ve eklem fonksiyonlarının korunabilmesi için menisküsler eklem içinin vazgeçilmez unsurlarıdır (71) .

2.3.3.3.Biyolojik Tedaviler

Ortopedik cerrahi prosedürler içinde menisküs tedavileri yıllık ortalama bir milyon vaka serisi ile en çok uygulanan tedaviler arasındadır. Birçok yırtık tipinde onarım mümkün olmasına rağmen menisektomi prosedürü oldukça yaygındır. Ancak genç hastalara uygulanan menisektomi sonrası eklem fonksiyonunda bozulma ve osteoartrit bulguları gelişir, ağrı ve hayat kalitesinde bozulmaya neden olur. Özellikle genç ve aktif hastalara uygulanan menisküs allogreft transplantasyonu ile bu durumun önüne geçilmeye çalışılmıştır. Ancak transplantasyon cerrahisinin katı endikasyonları sebebiyle yararlanamayan hasta grupları ve greft temininde yaşanan zorluklar ile ameliyat sonrası gelişen kompikasyonlar sebebiyle yeni tedavi çözümlerine ihtiyaç duyulmuştur. Günümüzde en çok kullanılan iki çeşit menisküs implantı vardır. Bunlar kollajen kaynaklı ve sentetik poliüreten menisküs implantlarıdır.

2.3.3.3.1.Kollajen Kaynaklı Menisküs İmplantları (KMI)

Yapılan klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri sonrası menisküs implantları geliştirilmiş ve ilk olarak poroz polimer implantlar üretilmiştir. Bu implantlarda eklem içinde yabancı doku reaksiyonu gelişmemiş ve üzerlerini fibröz-kıkırdak benzeri bir doku örterek iyileşme sağlamışlardır. Devam eden arayışlar sonrası kollajen menisküs implantları üretilmiştir. Bunlar tip1 kollajenden zengin domuz aşil tendonu kaynaklı glikozaminoglikandan zengin implantlardır (Şekil 2.5). Rodkey ve ark. tarafından 300 hastalık bir olgu serisinde KMI'lar 1 yıl sonra yapılan kontrol artroskopilerinde üzerlerinin yeni menisküs dokusu ile kaplandıkları ve iyi sonuçları oldukları raporlanmıştır (72). KMI'nın yapılan takiplerinde 2,5 yıl sonra MR görüntülemede

normal menisküs dokusu şeklinde göründükleri ancak uzun dönem takiplerinde kısmi olarak hacim kaybına uğradıkları görülmüştür (73). Tüm bu sonuçlarla menisküs defektleri KMI'lar tedavi edilen hastaların 6 aydan 10 yıla kadar olan takiplerinde ağrılarında azalma, aktivite düzeylerinde artış görülmüştür (74).



Şekil 2.5. Kollajen menisküs implantları (75).

2.3.3.3.2.Sentetik Biyouyumlu Poliüretan Menisküs İmplantları

Hasta sayısının artması ve teknolojinin gelişmesi ile birlikte yeni sentetik biyouyumlu poliüretan menisküs implantları üretilmiştir (Actifit™, Orteq Bioengineering, 2008, İngiltere), (Şekil 2.6). İçerdiği yüksek porozlu sentetik matriksi sayesinde vasküler bölgeden damarlanmayı ve hücre tutulumunu arttırır. Ayrıca alifatik poliüreten yapısı sayesinde optimal mekanik sağlamlık, biyouyumluluk ve güvenli biyobozunma sağlar.

Polimer yapısı iki çeşit biyomateryalden oluşur, bunlar yumuşak kısmını oluşturan polyester ve sağlam kısmını oluşturan poliüretandır. Sentetik implantın yumuşak %80'lik kısmındaki biyobozunur polyester yapıyı poly(ε-caprolactone) oluşturur. Geri kalan %20'lik sert ve sağlam kısımını iki adet 1,4-butanediisocyanate ve bir adet 1,4-butanediol halka tekrarları oluşturur. Bu bölüm kısmi biyobozunur yapıdadır ve insan hücresinin 5000 katı daha küçük yapılardan oluşmuştur.

Biyobozunma implant içerisinde bulunan poly(ε-caprolactone) ester köprülerinin su ile hidrolizi mekanizmasına dayanır. Sert kısım ise daha dayanıklı bir yapıda olup makrofajlar taradından fagosite edilerek biyobozunum sürecini tamamlar. Bu süreç oldukça yavaş ilerler ve ortalama 4-6 yıl arasında biyobozunma tamamlanırken implant biyouyumlu hale gelir. Sentetik menisküs implantlarının uzun dönemde kıkırdak doku üzerindeki koruyucu etkisi hakkındaki çalışmalar henüz yeterli değildir (26, 76). Yapılan çok merkezli çalışmalarda onarımı mümkün olmayan

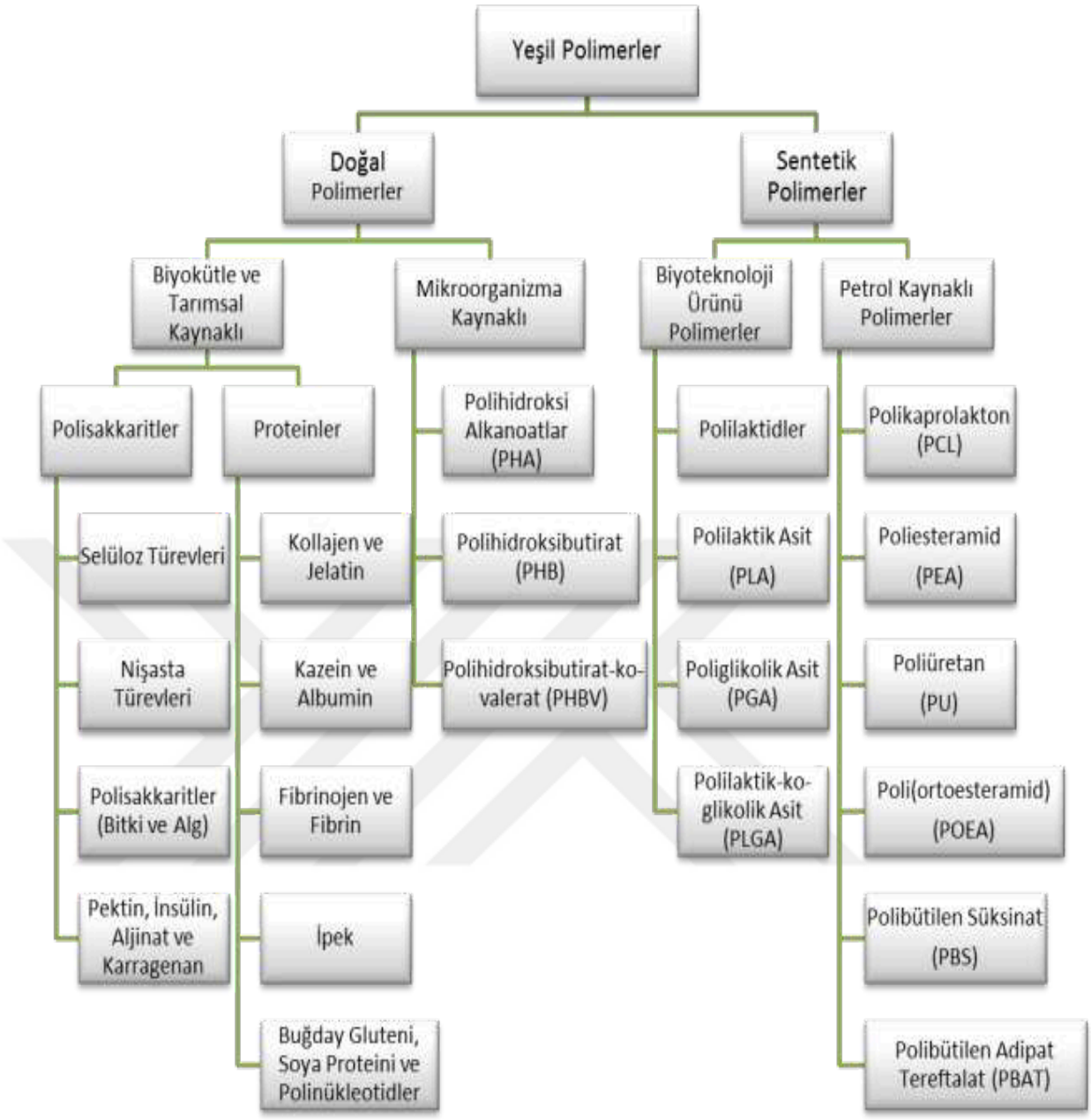
menisküs yırtıkları ve meniskal doku kayıplarında uygulanan sentetik poliüretan kaynaklı menisküs implantı kısa ve orta dönem takiplerde başarılı bulunmuştur (26).



Şekil 2.6. Sentetik poliüretan menisküs implantı, *(Dr.Murat Bozkurt'un arşivinden izni ile kullanılmıştır).*

2.4.Biyobozunur - Yeşil Polimerler

Biyobozunur polimerler biyolojik organizmalar etkinliğinde çeşitli enzimatik reaksiyonlara uğrayarak degradasyon sürecine giren ve son ürün olarak çevresel kirliliğe neden olmayan çeşitli minaraller ve inorganik bileşenler açığa çıkaran polimerler olarak tanımlanır. Literatürde "Yeşil Polimerler" olarakta isimlendirilirler. Degradasyon sürecine bağlı olarak açığa çıkan bileşenler aerobik yada anaerobik koşullara bağlı olarak değişiklik gösterir (77). Birçok alanda kullanımı olan bu polimerler doğal ve sentetik olarak ikiye ayrılırlar. İlk grup polimerler doğal kaynaklardan yenilenebilen yapıdayken, ikinci grup ise petrol kaynaklı polimerlerdir. Tablo 2.1 'de "Yeşil Polimerler" in iki grup içinde incelenmiş hali verilmiştir.



Şekil 2.7. Yeşil polimerler grupları (78).

2.4.1.Aljinat Hakkında Genel Bilgi

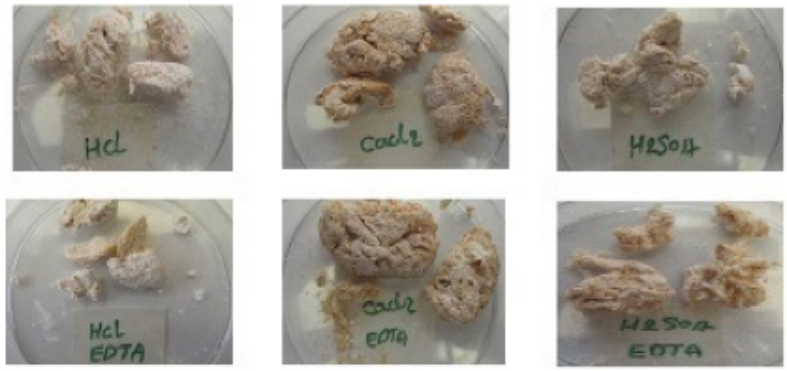
Aljinat; soğuk sularda yaşayan Phaeophyceae sınıfında yer alan kahverengi alglerden elde edilen doğal bir anyonik polisakkarit türüdür. İlk olarak 1880 yılında İngiliz Kimyager Edward Stanford tarafından kahverengi deniz yosunlarının hücre duvarının alkali ekstraksiyonundan elde edilmiş hidrofilik yapıda maddelerdir. Bu deniz yosunlarının yaşam alanlarına bağlı olarak bünyelerinin %40'lık bölümüne

kadar aljinik asit molekülü içerdiği bilinmektedir. İlk üretim yıllarında aljinik asit olarak hazırlanmıştır daha sonra ise ham aljinat üretimi olarak devam etmiştir. Günümüzde Dünya bazında en çok üretimi yapan ülke Çin olarak bilinmektedir (yıllık 20 bin ton). Aljinat üretiminde kullanılan deniz yosunları büyük gövdeli, 180 cm çapa kadar görülebilen köklere sahiptirler. Bu kök ve gövde yapısı üzerinde yüzlerce yaprak benzeri yapıları bulunmaktadır. Bu yosunlar yılda dört kez hasat edilebilmektedir ve uzun ömürlüdürler. Literatürde birçok farklı ismi bulunmakla birlikte başlıcaları; Sodyum Aljinat, Aljinik Asit Monosodyum Tuzu, Yosun Ekstraktesi, Tagat, Amnucol olarakta bilinmektedir. Kimyasal adı D-Galactronik Asit olarak geçer. Ayrıca E kodu: E401 olarak kayıtlıdır.

2.4.2.Aljinatın Biyokimyasal Yapısı ve Jel Oluşturma Özelliği

Biyokimyasal Yapı

Aljinat; β-D(1-4)-Mannuronik Asit ile α-L(1-4)-Gluronik Asit moleküllerinin birleşmesi ile meydana gelen biyobozunur yapıda, pH'sı 6.0 – 8.0 aralığında bulunan, kokusu bulunmayan ve beyaz liflere sahip doğrusal yapıda bir polisakkarittir. Yapısında bulunan mannuronik asit ve guluronik asit moleküllerinin birlikte farklı dizilimleri sayesinde değişik geometrik şekillerde bulunabilirler. Aljinatlar genel olarak düzenli yapılar içeren kopolimerler olarak bilinirler. Molekül yapısında yaklaşık %40 mannuronik asit, %18 gluronik asit ve geri kalınında dönüşümlü yapıda mannuronik-gluronik asit tekrarkları bulunur. Bu moleküler yapı yosunların yaşadığı coğrafi bölgelerle doğrudan ilişkili bulunmuştur. Buna bağlı olarak farklı tiplerde aljinatlar elde edilmiştir. Dolayısı ile aljinatın yapısındaki monomerlerin sıralanma şekli ve oranı direkt olarak yapısını etkilemektedir. Moleküler ağırlığı içeriğindeki dizilim ve alg yapısına bağlı olarak 50 – 100.000 dalton ağrılığı arasında değişir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Aljinatın son ürün hali (79).

Jel Oluşturma Özelliği

Aljinatın kullanım özelliklerinden bir başkası ise içeriğinde bulunan karboksil grubu sayesinde katyonlar birleşerek reaksiyon vermesidir. Bu birleşme yeteneği ile jel formuna geçer. Özellikle Ca^{+2} iyonları ile yapısında bulunan karboksilat gruplarnın bağlanması üç boyutlu bir yapı meydana gelmesini sağlar. Bu reaksiyonun gerçekleşmesi için diğer polisakkaritlerden farklı olarak ortamda ısı gerekmez. Jel yapısını; aljinatın içeriğinde bulunan Na iyonları ile ortama eklenen Ca^{+2} iyonlarının birbirleri arasında yer değiştirmesi sayesinde oluşan zincir şeklindeki yapı oluşturur. Jel yapısının oluşma süresi ortam ısısına bağlı olarak değişebilir. Özellikle Ca^{+2} iyonlarının ortam ısısındaki değişime bağlı olarak difüzyon hızlarındaki azalma sebebi ile daha yavaş çaprazlaşması oluşur ancak hızdaki azalma daha sıkı bir şekilde çaprazlaşmayı sağladığı için oluşan jelin mekanik mukavemeti de artmaktadır. Ek olarak yapısında bulunan monomerlerin oranlarındaki değişime bağlı olarak farklı yapıda jeller oluşturulabilir. Gluronik Asit moleküllerinin ağırlıkta olduğu yapılarda daha güçlü jeller oluşurken ortamda kalsiyum iyon konsantrasyonunun da arttırılması jel yapısında değişikliğe sebep olur. Ortam pH'nın değişmesi de jel yapısını etkiler. Aljinat çözeltisi pH 5 – 11 arasında sabit viskozitededir. Ayrıca ortam ısısı da viskositeye etkilidir. Her 6 derecelik artış viskozite de yaklaşık %10'luk bir azalma oluşturur.

2.4.3.Aljinatın Kullanım Alanları

Aljinat yapısındaki özelliklere bağlı olarak endüstride farklı alanlarda kullanılmaktadır. Suda çözünebilmesi ile kullanıldığı çözeltinin yoğunluğunu arttırabilir, yapısındaki Na iyonları ile hazırlanmış aljinat çözeltisine eklenecek Ca^{+2} iyonlarının yer değiştirmesi sonrası jel formu oluşturabilmesi ve son olarakta film formuna girebilmesi ile birçok farklı alanda kullanılabilir.

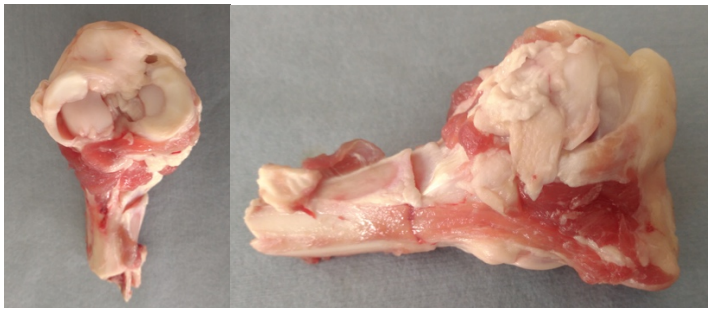
İlk kullanım alanları gıda sanayisinde konservelerde olmuştur. Günümüzde ise birçok gıda sektöründe kullanılmaktadır. Özellikle; konserveler, dondurulmuş gıdalar, pasta malzemeleri, dondurma gibi ürünlerde kullanımı oldukça yaygındır. Ayrıca tekstil sanayisinde de geniş kullanım alanları mevcuttur. Kumaş boyama işlemlerinde oldukça işlevsel olarak kullanılmaktadır. Medikal alanda özellikle yara kapama ürünlerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yapısının biyobozunur olması sebebi ile vücuttan uzaklaştırılmasında toksik madde yaratmaz. Ayrıca son dönemlerde enkapsülasyon çalışmaları ile yavaş salınımlı ilaç mekanizmaları ve hedeflenmiş tedaviler alanında da kullanılmaktadır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Araştırma hayvan menisküsleri ile gerçekleştirildi. Bu deney için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi'ne bağlı Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulu izni alınmıştır (Bkz. EK-1). Hayvan menisküsleri uygun boyuttaki hayvan dizlerinin bir bütün olarak hayvan kesimhanesinden temin edilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Aljinat jeller ise Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kıkırdak Doku Laboratuvarı'nda hazırlanmıştır. Biyomekanik testler ise Hacettepe Üniversitesi Teknokent'te bulunan Aydin Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

3.1.Hayvanlar

Araştırmamızda 20 adet koyun dizi mezbahaneden temin edilerek diz eklemlerindeki menisküs dokuları kullanılmıştır (Şekil 3.1). Hayvan deneylerinde diz eklemleri kullanılan hayvanlar Akkaraman cinsine ait, yaşları 20 ay ile 22 ay arasında değişmekteydi. Elde edilen menisküs dokularının üzerinde 3mm çapında 5 mm derinliğinde tam kat menisküs defekti 3mm çaplı biyopsi punç seti (BP-30F - Kai Medical Europe GmbH, Solingen, Germany) kullanılarak oluşturuldu (Şekil 3.2.). Kontrol grubu için on (10), deney grubu için on (10) menisküs kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Mezbahaneden temin edilen koyun diz eklemleri.



Şekil 3.2. Menisküs defektleri için kullanılan biyopsi punç.

3.2.Hayvan Deneyinin Tasarımı

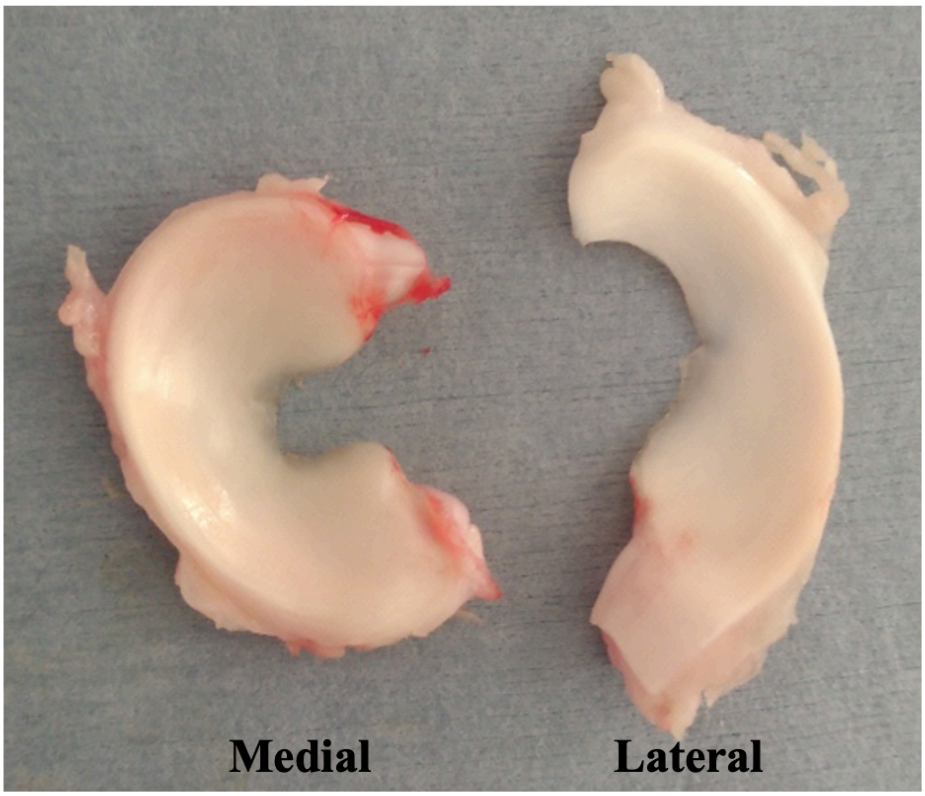
Deneylerde jel formunda hazırlanan aljinat kullanılmıştır. Koyun menisküsleri iki gruba ayrılmıştır. 1. Deney grubu kontrol grubu olmuş ve herhangi bir menisküs defekti oluşturulmamıştır. 2. Deney grubunda ise 3mm'lik biyopsi punç ile menisküs üzerinde menisküs defekti oluşturulmuştur. Ardından bu defektlerin üzerine çift enjektör sistemi ile bir enjektörde aljinat çözeltisi diğer enjektörde kalsiyum klorür ($CaCl_2$) ile birlikte enjekte edilmiştir. Çift enjektör sisteminin ucunda oluşan jel formunun menisküs defektlerini tamamen doldurması sağlanmıştır. Oluşturulan iki deney grubuna ait çalışma akış şeması Şekil 3.3'de ayrıntılı olarak verilmiştir.



Şekil 3.3. Çalışma için hazırlanmış menisküs grupları.

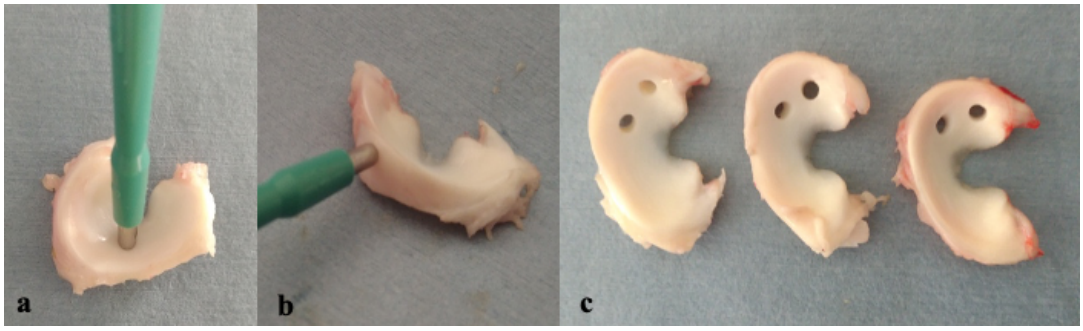
3.3.Menisküs Defektlerinin Oluşturulması Prosedürü

Menisküs defektlerinin oluşturulması prosedürü Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kıkırdak Laboratuvarının içinde gerçekleştirilmiştir. Eklemli olarak alınan koyun dizlerine uygun şekilde anteriordan kesi yapılarak eklemlerine giriş sağlanmıştır. Ardından çevre yumuşak dokular temizlenmiş ve çapraz bağlar eksize edilerek diz eklemi tam fleksiyona alınmıştır. Medial ve lateral kollateral bağlar da kesilerek menisküslere bir bütün olarak ulaşılmıştır. Ardından diseksiyon yapılarak menisküsler tibial platodan ayrılmış ve kök bağlantıları kesilerek total olarak eksize edilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Çalışma için hazırlanmış medial ve lateral koyun menisküsü.

Ardından 3mm çapa sahip biyopsi punç ile menisküs üzerinde 2 vertikal 2 horizontal toplam 4 adet tam kat menisküs defekti oluşturuldu (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Menisküs defektlerinin hazırlanması; vertikal(a) ve horizontal (b) defektlerin biyopsi punç ile oluşturulması, defekt oluşturulmuş menisküsler (c).

3.4.Biyo-uyumlu Jelin Hazırlanması

Aljinat daha önce giriş bölümünde de açıklandığı üzere biyolojik olarak parçalanabilir olması ve degradasyonu sonrası son ürün olarak toksik madde açığa çıkarmaması sebebi ile araştırmada tercih edilmiştir. Jelasyon mekanizması için iyonik jelleşme tekniği ve bağlayıcı olarak $CaCl_2$ seçilmiştir. Farklı yöntemler ve çeşitli bağlayıcılar ile değişik konsantrasyonlardaki aljinat ile jel formu kullanım amacına göre farklı yoğunluklarda hazırlanabilmektedir. Menisküs defektlerine enjekte edilerek uygulanacak aljinat jel formu için en iyi konsantrasyonun tespit edilebilmesi adına in-vitro çalışmalar yaparak gerekli oranlar belirlendi. En iyi konstrasyondaki jel karakterizasyonu için planlanan optimizasyon prosedürleri ise şu şekilde belirlenmiştir;

1. Hazırlanan jel enjektör sistemi ile enjekte edileceğinden çıktının şekli yapı olarak filamentli olacaktır. Menisküs defektinin tam olarak doldurulabilmesi için hazırlanan jelin; kırılgan olmayan ve kabul edilebilir esnekliğe sahip, pürüzsüz ve uygun kıvamda olması gerekmektedir.

2. Jelleşme süreci enjeksiyonla eşzamanlı olarak gerçekleşeceğinden, jel iletiminin tıkanmasını önlemek ve en iyi akışı sağlamak için uygun çapta enjektör ucu planlanmalıdır. Bu durum jel kalitesini de doğrudan etkiler. Dikkat edilmesi gereken bir diğer konu; çapraz bağlayıcı ve aljinatın çarpışması için uygun alanın yaratılmasıdır. Enjektör sisteminin uzunluğu iki maddenin birbiri ile tam muamele ederek uygun jel formasyonuna geçmesi için çok önemlidir.

3. Hammaddelerin (Aljinat ve $CaCl_2$) enjeksiyonu için senkron basınç uygulaması oluşturulabilecek bir sisteme ihtiyaç vardır. Eşzamanlı uygulama, jelleşme oranını optimize etmek için çok önemlidir, çünkü asenkron hammadde uygulaması, yalnızca aljinat veya yalnızca $CaCl_2$'ün enjektör lümeninden çıkışına neden olur. Bu durum da jelleşme optimizasyonu için istenmez.

4. Hazırlanan jel optimum dayanıklılığa ve dirence sahip olmalıdır. Bu nedenle jel dayanıklılığı benzer diz koşullarında in-vitro olarak test edilmelidir. Bu amaçla, tüm $CaCl_2$ çözeltisi normal pH = 7,20 - 7,40 olarak

test edilmiştir, ayrıca tüm jel grupları 37^0 derece sıcaklığında su banyosunda 2 gün boyunca normal ve hiperosmolar serum (406 mOsm yarı salin dekstroz) ortamıyla inkübe edilmiştir. Yarı salin dekstroz seçimi, sinovyal sıvının hiperosmolar ve osmolaritesinin yaklaşık 400 mOsm olmasından ötürü tercih edilmiştir. Bu sayede hiperosmolar olan ortam ile normal ortam arasındaki dayanıklılık test edilebilecek ve jelin diz eklemi koşullarındaki davranışı (büzüşme, sertleşme, kırılganlıkta artma gibi…) incelenebilecektir.

Kalsiyum Klorür Çözeltisi Hazırlığı

$CaCl_2$ çözeltisi; $CaCl_2$ tozunun (Sigma – Aldrich, Merck KGaA, ABD) distile su ile karıştırılması ile hazırlanır. Kullanılan toz formlar anhidrit ve dihidrat formundadır. En iyi konsantrasyonu elde etmek için çeşitli dozlarda farklı solüsyonlar hazırlanarak incelenmiştir. Çalışılan konsantrasyonlardaki içerik %5, %8, %10, %13, %15 ve %20 olarak hazırlanmıştır (Tablo 3.1). Bu konsantrasyon aralıkları literatürdeki diğer çalışmalarda konsantrasyon arttırılarak ve pH düşürerek uygun iyonik jelleşme stabilitesi gösterilmiş diğer yayınlar örnek alınarak planlanmıştır. pH değişkenliği çalışmamız için uygun olmadığından farklı konsatrasyonlardaki kalsiyum klorür ve aljinat solüsyonu hazırlığı tek değişkenler olarak planlanmıştır. Daha iyi bir jelleşme sürecinin incelenmesi adına çözelti sıcaklığını da diğer bir değişken olarak değerlendirilmiştir.

Aljinat Çözeltisi Hazırlığı

Alginat çözeltisi; distile su ile aljinat tozunun (Sigma – Aldrich, Merck KGaA, ABD) %2 ve %3 konsantrasyon kombinasyonlarında hazırlandı (Tablo 3.1). Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde bu konsantrasyon değerlerinin optimum sonuçlar verdiği görülmüştür ve çalışmamızda da bu değerlerin kullanılmasına karar verilmiştir.

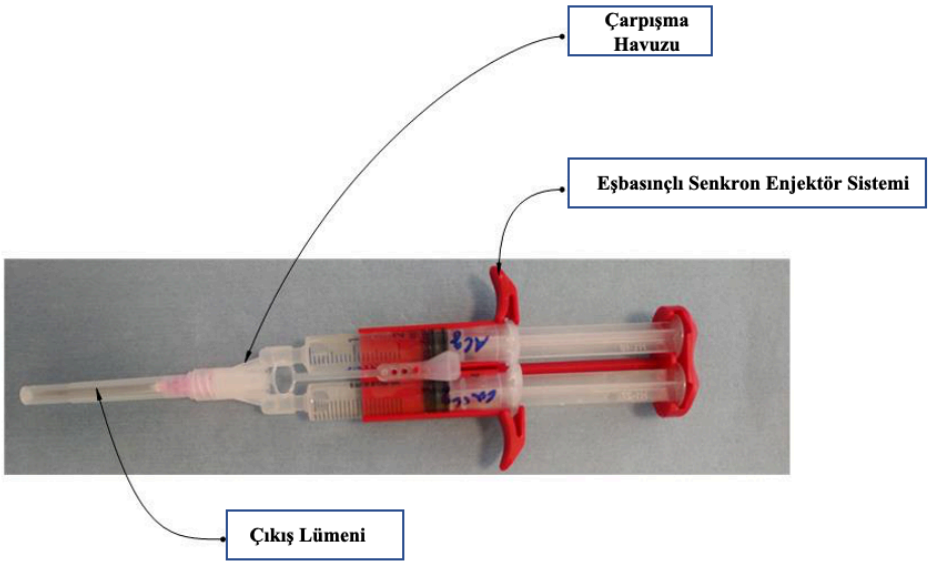
Tablo 3.1. Çalışmada Kullanılan $CaCl_2$ ve Aljinat Konsantrasyonları.

$CaCl_2$ Formaları ve Konsantrasyonları	Aljinat Konsantrasyonları
$CaCl_2$ - *Anhidrat* *5%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Anhidrat* *8%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Anhidrat* *10%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Anhidrat* *13%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Anhidrat* *15%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Anhidrat* *18%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Anhidrat* *20%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Dihidrat* *5%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Dihidrat* *8%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Dihidrat* *10%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Dihidrat* *13%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Dihidrat* *15%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Dihidrat* *18%*	2%
	3%
$CaCl_2$ - *Dihidrat* *20%*	2%
	3%

3.5.Biyo-uyumlu Jelin Uygulama Yöntemi

Daha önce de belirtildiği gibi, uygulamada başarıya götürecek en önemli faktör, jelleşmeyi oluşturmak için çarpışma havuzuna doğru eş zamanlı hammadde iletimi ve ardından menisküs defektine doğru uygun jel akışını sağlamaktır. Bunun için uygun eş zamanlı basınç yapılabilen ve çıkış lümeni yeterli genişlik ile uzunluğa sahip çift enjektör sistemi planlandı.

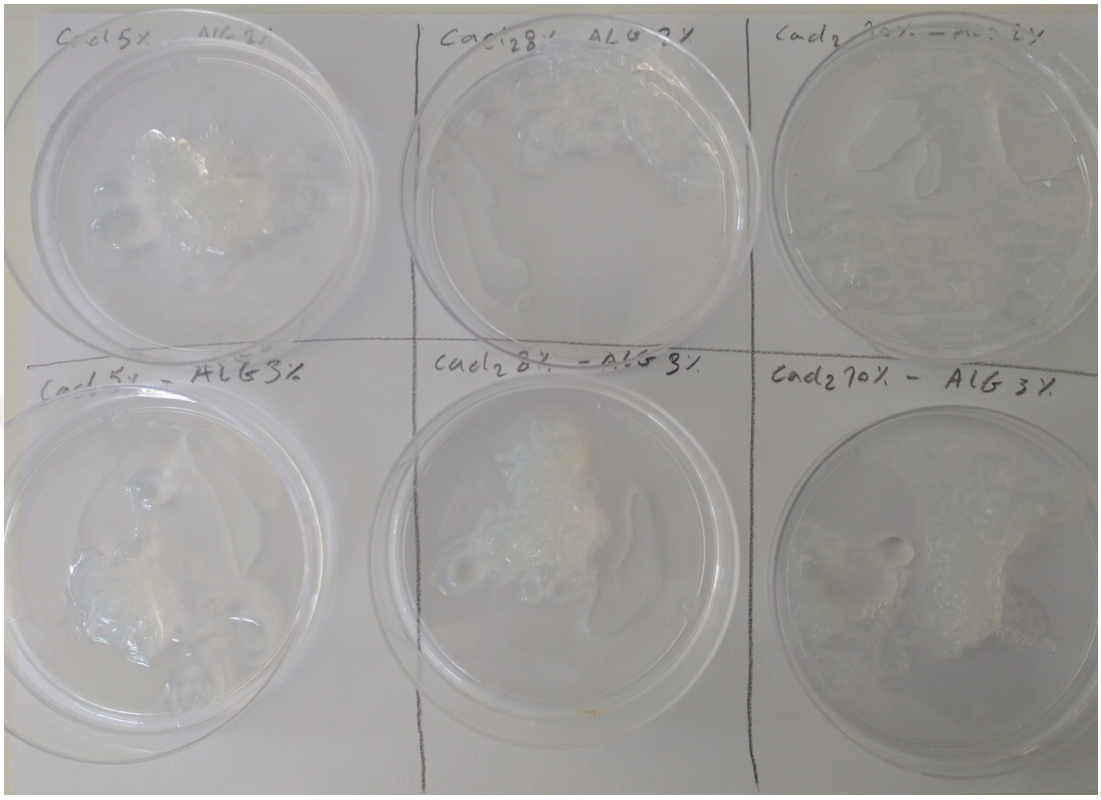
Lümen çapını ve uzunluğunu değiştirerek ön çalışma tasarımımızda çarpışma havuzunun farklı boyutlarını da inceledik ancak gruplar arasında belirgin bir fark görülmedi. Bu nedenle, ana çalışma sistemlerimiz için resimde gösterilen enjeksiyon sistemini kullandık (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Eşbasınçlı tek lümenli senkron enjektör sistemi.

Distile su ile anhidrit ve dihidrat formları olarak hazırlanın $CaCl_2$ çözeltisi (%5, %8, %10, %13, %15, %20) ve %2 ile %3'lük aljinat çözeltisi 2cc'lik şırıngalara ayrı ayrı dolduruldu. Eşbasınçlı tek lümenli çift enjektör sistemi ile $CaCl_2$ ve aljinat

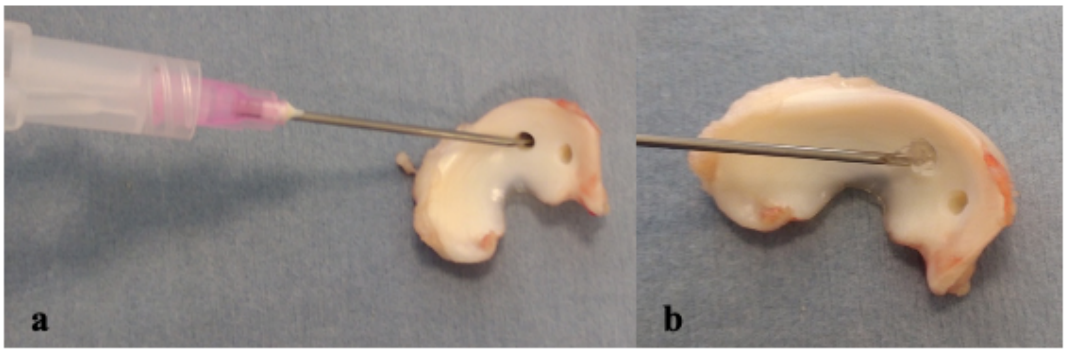
çözeltilerinin farklı kombinasyonları ayrı ayrı boş uygulamalar yaparak jel formları petri kaplarında makroskopik olarak incelendi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Farklı konsantrasyonlar hazırlanan biyojel örnekleri.

Yapılan makroskopik değerlendirme sonrası; elastik özelliği en uygun, frajil yapıda olmayan ve mukavemeti optimum olan biyojel formunun; %10 $CaCl_2$ ve %2 aljinat olan çözeltilerle hazırlanabileceği tespit edildi.

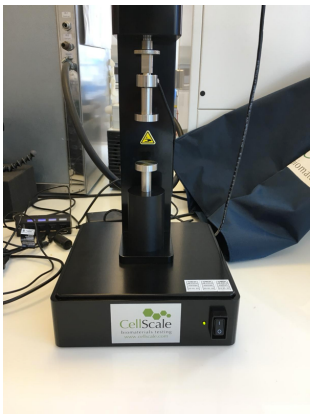
Ardından uygun bulunan çözetli formları ile hazırlancak biyojelin menisküs defektlerine eşbasınçlı enjektör sistemi ile uygulama prosedürüne geçildi (Şekil 3.8).



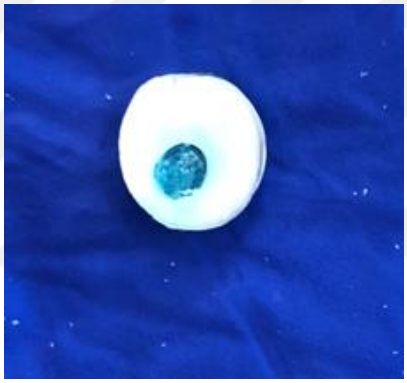
Şekil 3.8. Biyojelin menisküs defektine uygulanması; enjeksiyon öncesi (a) ve enjeksiyon sonrası (b).

3.6.Biyomekanik Değerlendirme

Menisküse dokusuna yüklenme sırasındaki cevap biyomekanik testler uygulanarak incelenebilir. Yüklenme kuvveti uygulandığında menisküsteki deformasyon ölçülebilir ve kuvvet-deformasyon eğrisi hesaplanabilir. Elastisite=Young modülü bir malzemenin kendisine uygulanan kuvvet sonrası elastik şekilde değiştirmesinin ölçüsüdür. Daha ayrıntılı ifade edilecek olursa; birim kesit alanına sahip bir malzemede, birim boyu bir kat arttırmak için uygulanması gerekli kuvveti gösterir. Çalışmamızda defektif bölgesine biyojel yüklü menisküsler ve defekt oluşturulmamış olan kontrol grubuna CellScale Univert Biomaterial Tester (CellScale,Canada – Hacettepe Teknokent, Aydin Laboratuvarı) (Şekil 3.9) marka kompresyon test cihazı yardımı ile 50N'luk basma kuvveti (3mm/sn) uygulanarak yüklenme testi yapılmıştır. Cihazda test uygulanabilmesi için her iki gruptaki menisküler 8x8mm çapında 5mm yüksekliğinde silindirik olarak hazırlanarak test cihazına uygun hale getirilmiştir (Şekil 3.10). Elde edilen sonuçlardan elastisite modülü hesaplanmıştır.



Şekil 3.9. Biyomekanik testler için kullanılan cihaz.



Şekil 3.10. Biyomekanik test için hazırlanan biyojel yüklü menisküs.

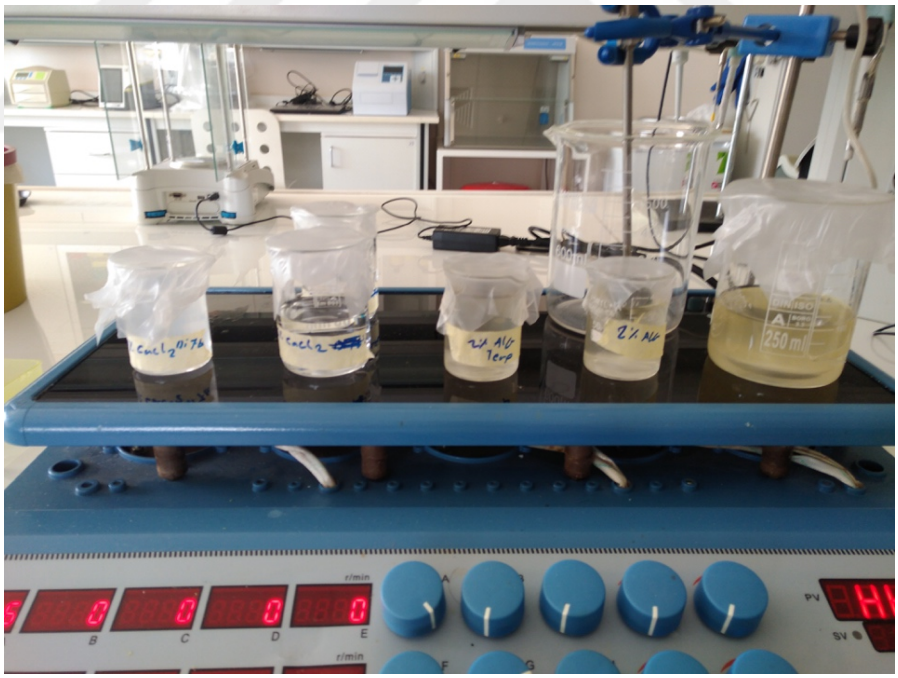
3.7.İstatistik

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma ile verildi. Fark bulunduğunda; farkın kaynağını belirleyebilmek amacı ile bağımsız t teste başvurulmuştur. İstatistiksel kararlarda; $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel farklılığın göstergesi olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Biyojelleşme için Belirlenen Konsantrasyonlar

Nihai biyojel çözeltimizi yapmak için sırasıyla $CaCl_2$ için %10 ve aljinat için %2 olan ön incelememizde optimum $CaCl_2$ ve aljinat konsantrasyonumuzu belirledikten sonra, %10'lu $CaCl_2$'yi arıtılmış su ekleyerek ve manyetik karıştırıcı ile 1 saat karıştırarak uygun çözüme ulaşana kadar hazırladık. Buna paralel olarak, %2'lik aljinat çözeltisi hazırlamak içim aljinat çözeltisine damıtılmış su ekledik ve önce tüm aljinat tozunun damıtılmış suda çözünmesini sağlamak için 1 saat hızla karıştırdıktan sonra çözeltiyi manyetik karıştırıcı ile 2 saat daha yavaşça karıştırmaya devam ettik (Şekil 4.1). Çözeltilerden tüm hava kabarcıkları çıkarıldı. Tüm işlemler oda sıcaklığında yapıldı. Çözeltinin pH'sinin 7,20 - 7,45 (fizyolojik PH) aralığında olduğundan emin olmak için çözeltinin bir kısmını pH'yi ölçmek için başka bir behere bölüştürdük ve değerleri kaydettik.



Şekil 4.1. Biyojel için çözelti hazırlığı.

4.2.Biyojele Ait Makroskopik Bulgular

Hazırlanan $CaCl_2$ ve aljinat çözeltilerinin eşbasınçlı tek lümenli enjektör sistemi ile petri kabına enjekte edilerek makroskopik olarak değerlendirilmesi yapıldı (Şekil 4.2). Vizkozite, elastisite ve stabilitesi incelendi. Ayrıca şişme ve büzüşme açısından durumu da kontrol edildi. Tüm değerlendirmelerde biyojel uygun bulundu.

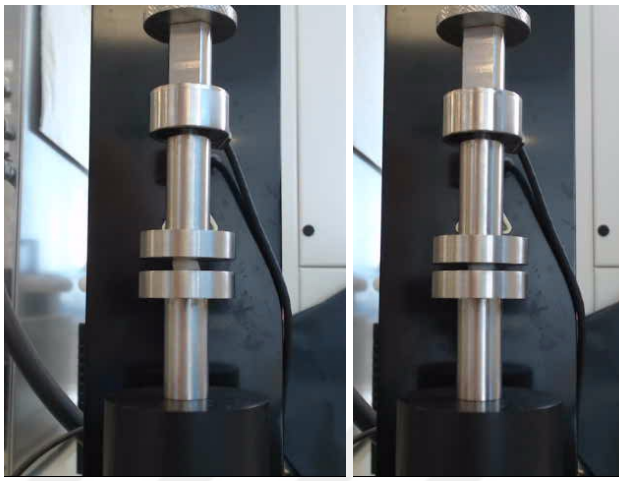


Şekil 4.2. Çalışma için hazırlanan biyojelin makroskopik bulgusu.

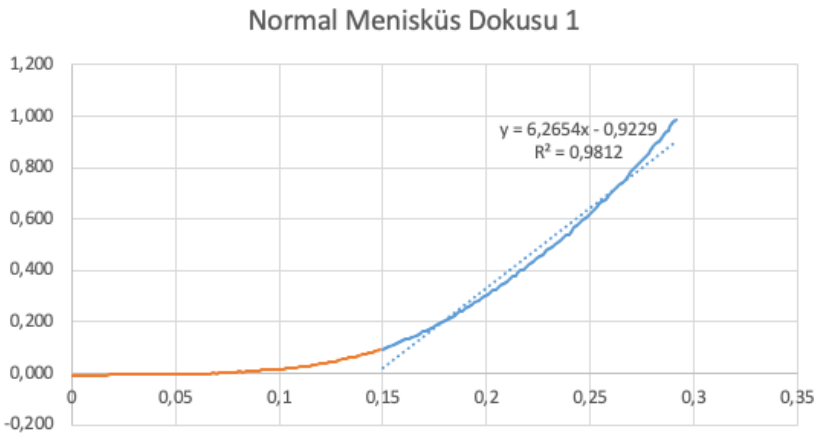
4.3.Biyojel Yüklü ve Normal Menisküslere Ait Biyomekanik Bulgular

Grup 1 için 10 adet normal menisküs dokusu ve Grup 2 için 10 adet biyopsi punç ile defekt oluşturulduktan sonra biyojel yüklü menisküs dokusu modelinden her iki gruba ait 2 şer adet örnek gözlemsel olarak seçilerek biyomekanik analiz testlerine tabii tutuldu. CellScale Univert Biomaterial Tester (CellScale, Kanada) cihazı kullanılarak kompresyon modunda yapılan analizde (Şekil 4.3); Grup 1'de seçilen 2 normal menisküs dokusuna ait ayrıntılı test grafikleri Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te yer almakta olup Young modülü sırasıyla 6,2654 ve 9,0506 olarak hesaplandı. Grup 2'de

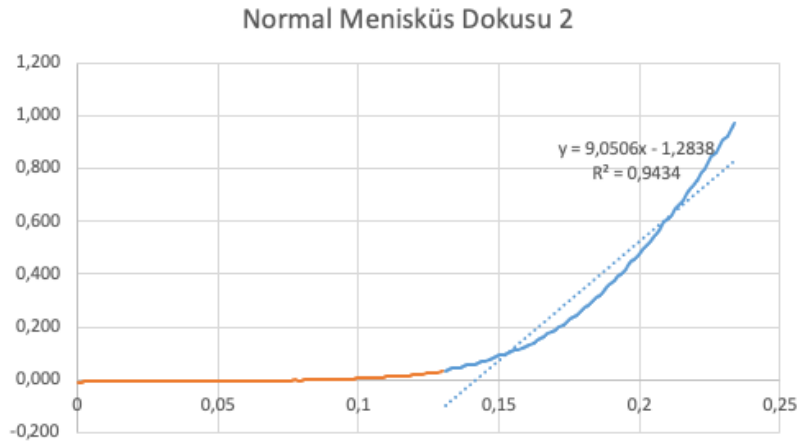
seçilen 2 biyojel yüklü menisküs dokusuna ait ayrıntılı grafik Şekil 4.6 ve Şekil 4.7'de yer almakta olup Young modülü sırasıyla 6,9403 ve 7,00925 olarak hesaplandı.



Şekil 4.3. Kompresyonda menisküste meydana gelen değişikler.



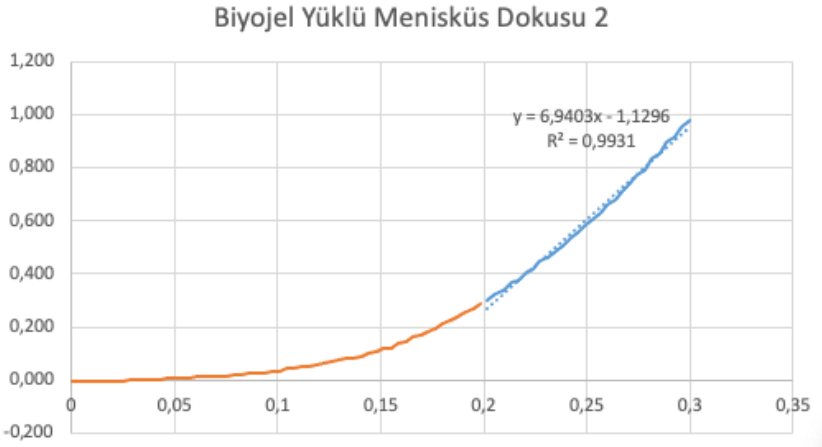
Şekil 4.4. Birinci normal menisküs dokusuna ait stress-strain grafiği.



Şekil 4.5.İkinci normal menisküs dokusuna ait stress-strain grafiği.



Şekil 4.6. Birinci biyojel yüklü menisküs dokusuna ait stress-strain grafiği.



Şekil 4.7.İkinci biyojel yüklü menisküs dokusuna ait stress-strain grafiği.

Grup 1 normal menisküs dokusu ortalama Young Modülü değeri 7,658 ± 1,017 ve Grup 2 biyojel yüklü menisküs dokusu için ortalama Young Modülü değeri 6,974775 ± 0,955 olarak hesaplandı. Young Modülü değeri biyojel yüklü grupta yüksek bulunmakla birlikte iki grup arasındaki bu farkın istatistiksel anlamlı olmadığı tespit edildi (p= 0,151) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Menisküs dokularının biyomekanik analiz sonuçları.

	Normal Menisküs Dokusu *Grup 1 (n=2)*		**Biyojel Yüklü Menisküs Dokusu** *Grup 2 (n=2)*		***p değeri***
Young Modülü Değeri	6,2654	9,0506	6,9403	7,00925	
Ortalama ± SS	7,658 ± 1,017		6,974775 ± 0,955		*p= 0,151*

(n:sayı, SS:standart sapma)

5. TARTIŞMA

Araştırmamızda menisküs defektlerine uygulanan biyo-uyumlu jelin menisküs dokusu içinde biyomekanik olarak uyumlu bir destek yapısı oluşturması hedeflenmiştir. Biyo-uyumlu jelin filamentöz yapıda olarak enjekte edilebilmesi ve menisküs dokusuna tutunabilmesi amaçlanmıştır. Jel yapısı makroskopik olarak incelenmiş ve menisküs enjeksiyon sonrası biyomekanik değerlendirmeler yapılmıştır.

Menisküs yırtıklarının tedavisine yönelik literatürde birçok çalışma mevcuttur. Ancak son dönemde biyolojik tedavilerin ön plana çıkması ile ortopedik cerrahi tedavilerin yönelimlerinde değişiklik olması beklenmektedir. Doku mühendisliği ile hazırlanan hücreli yada hücresiz menisküs skafoldları ile birçok tedavi bildirilmiştir (80). Ayrıca tedavi de kullanılan çeşitli büyüme hücreleri, mezankimal kök hücreler gibi biyolojik ürünlerin de menisküs dokusundaki avasküler alanlarda oluşan menisküs defektlerinde kısmi de olsa rejenerasyon sağlandığı gösterilmiştir (81, 82).

Kremer ve arkadaşları 2017 yılında atlarda yapmış oldukları hayvan deneyi çalışmasında collagen hidrojeller ile menisküs yaranalmalarında başarı sonuçlar raporlarmışlardır (83). Yuan ve arkadaşlarının da 2017 yılında yapmış oldukları çalışma da ratlara uygulamış oldukları menisküs defektlerine enjekte edilebilir kök hücre taşıyan hidrojeller kullanmışlar ve 8 haftalık takipte başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (84). Çalışmamızda aljinat ve kalsiyum klorür çapraz bağı ile hazırlanan biyojel kullanılmıştır. Hazırlanan biyojel eşbasınçlı tek lümenli sistem ile enjekte edilebilir formda ve filamentöz yapıda olması ile literatürdeki diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Aljinat ve $CaCl_2$ biyojel yapısı birçok alanda çok uzun süredir kullanılmaktadır. Literatürdeki çalışmalarda biyojel enjaktable formlarda bile kapsül yapsında kullanılmaktadır (85, 86). Filamentöz yapıdaki biyomateryallerin menisküs dokusu ile daha iyi uyum sağladığı literatürde gösterilmiştir (87). Bizde çalışmamızda filamentöz yapıdaki biyojelin defektif menisküs iskelesi ile daha iyi bir ilişki içinde bağlanacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda biyojel hazırlığı sırasında filamentöz yapının enjektör sisteminden en uygun formda çıkmasının sağlanması için farklı konsantrasyonlarda

aljinat ve $CaCl_2$ çözeltileri ayrı ayrı uygulanarak makroskopik olarak incelenmiştir. Özellikle $CaCl_2$ çözeltileri (anhidrat ve dihitrat) ayrı ayrı olarak %5, %8, %10, %13, %15, %18 ve %20'lik konsantrasyonlara kadar farklı farklı denenmiştir. Bu uygulama in-vitro ortamda biyojelin en iyi form yapısında olması için çok önemli bir basamak olarak belirtilebilir. Çünkü biyojelin optimum akışkanlıkta, kırılgan olmayan, yeterince dirençli, uygun elastikiyette ve pürüzsüz yapıda olması eklem içindeki biyolojik destek yapısı için önemlidir. Bu anlamda çalışmamız literatürde sıklıkla aynı konsantrasyonların uygulanmasından farklı bir yöntem olarak belirtilebilir.

Yapılan birçok çalışmada aljinat ve $CaCl_2$ çözeltilerinin iyonik biyojelleşme prosedürü dış ortamda asenkron olarak tamamlandıktan sonra uygulanmıştır (88). Çalışmamızda ise eşbasınç uygulanabilen senkron olarak çözeltilerin çarpışmasına imkan verebilen bir enjektör sistemi kullanılmıştır. Çarpışma havuzunun uzunluğu ve genişliği farklı ebatlardaki örneklerde incelenmiş ve en uygun boyut seçilmiştir. Bu sistemde çarpışma havuzunda uygun süre beklendikten sonra biyojel filamentöz formda lümenden enjekte edilmiştir. Bu uygulama yönteminin de literatürde ilk kez kullanılmıştır.

Biyojel formlarının bulundukları ortamdaki karakterleri, ortamın osmolaritesi, pH'sı ve sıcaklığı ile ilişkilidir. Insan vücudunda patolojik içerik bulunmayan bir sinovyal sıvının pH'sı 7,3 – 7,4 arasında ve osmolalitesi ise yaklaşık 400 mmol/kg arasındadır. Çalışmamızda biyojelin ortamdaki karakterini incelemek için pH 7,20 - 7,40 arası 37^0 derecede ve hiperosmolar serum (%40 dekstroz)'da 2 gün inkübasyon uygulanarak olası değişiklikleri değerlendirilmiştir. Bu sayede biyojelin eklem içinde olası şişme, büzüşme veya jel formundaki bozulmalar değerlendirilebilmiştir. Literatür incelendiğinde aljinat biyojel için osmolalite ve pH konularında çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (89, 90). Ancak araştırmamız eklem içi osmolalitenin ve pH'nın birlikte değerlendirilmesi olarak literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Hayvan menisküsleri üzerinde oluşturduğumuz defektlere biyojel enjekte edildikten sonra biyomekanik testlere tabi tutulan menisküs dokuları ile normal menisküs dokularının elastisite değerleri incelendiğinde birbirlerine yakın ve istatistiksel olarak anlamlı fark olmayacak düzeyde benzer bulunmuşturlar. Bu durum hazırlamış olduğumuz biyojelin eklem içinde normal menisküs dokusu gibi biyomekanik destek sağlayabileceğini göstermektedir. Bu anlamda literatürde çeşitli

çalışmalar olmakla birlikte aljinatın daha çok biyokapsül formunun biyomekanik çalışmaları yapılmıştır (91). Aljinat biyojelin filmantöz yapısına ait biyomekanik olarak değerlendirilmiş bir çalışma görülmemiştir.

Araştırmamızın zayıf yanları incelenecek olursa; hazırlamış olduğumuz biyojelin tüm değerlendirme süreçleri in-vitro ortamda gerçekleştirilmiş ve in-vivo çalışma olarak inceleme yapılmamıştır. Bu anlamda biyojelin canlı eklem kapsülü içindeki fonksiyonları ortaya konulamamıştır. Ayrıca değerlendirme yapılan doku sayısının büyüklüğü daha ayrıntılı inceleme ve veri analizi yapılabilmesi için yeterli değildir. Ek olarak biyomekanik testlerin koyun menisküsü üzerinde tam incelemeye imkan vermesi için yükleme testinin 50 N'luk değerden fazla olması gerekmektedir. Yaptığımız çalışmada biyojelli ve normal menisküs dokularının 50 N'a kadar olan elastisite cevapları kaydedilebilmiş ve değerlendirmeler bu değerler üzerinden yapılmıştır. Daha ayrıntılı biyomekanik inceleme için yüksek komperasyon değerlerine ulaşan cihazlar ile testlerin tekrar edilmesine ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma; menisküs defektlerine enjektable özellikle biyojel ile müdahale edilerek uygulanan biyojelin dokudaki destek fonksiyonları değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Bu amaç doğrultusunda menisküs dokusunda destek fonksiyonu sağlayabilecek özellikte (elastik, stabil ve uygun vizkozitede) aljinat ve $CaCl_2$ çözeltisinin hangi konsantrasyonda hazırlanması gerektiği ve hazırlanmış biyojelin menisküs dokusundaki biyomekanik fonksiyonlarının değerlendirilmesi yapılmıştır.

Değerlendirme sonuçlarına göre;

1. Yapılan in-vitro konsantrasyon çalışmaları ile menisküs dokusuna makroskopik değerlendirmeye göre en uygun biyojel formunu elde etmek için aljinat çözeltisi %2 ve $CaCl_2$ çözeltisi ise %10'luk konsantrasyonlarda kullanılabileceği görülmüştür.

2. Senkron olarak uygulamaya izin veren eşbasınçlı tek lümenli uygun boyutta çarğışma havuzu olan enjektör sistemi ile filamantöz yapıda biyojel hazırlanabileceği görülmüştür.

3. Biyomekanik değerlendirmelere göre; in-vitro çalışma ile belirlenmiş konsantrasyonlar ile hazırlanmış biyojelin normal menisküs dokusu ile benzer elastisite sonuçlarını verdiği ve eklem içinde normal menisküs dokusu gibi destek sağlayabileceği görülmüştür.

4. Yukarıda madde madde verilen sonuçlara göre çalışmanın hipotezi "Menisküs defektleri cerrahi sütürasyona ihtiyaç duymayan, menisküs dokusu ile biyo-uyumlu bir jel kullanılarak uygun şekilde biyomekanik olarak onarılabilir" kanıtlanmıştır.

Bu sonuçlar ışığında aljinat ve $CaCl_2$ çözeltileri ile hazırlanan biyojelin klinik olarak menisküs defektlerine uygulaması ümit vaat etmektedir.

7. KAYNALAR

1. Gee SM, Tennent DJ, Cameron KL, Posner MA. The Burden of Meniscus Injury in Young and Physically Active Populations. *Clin Sports Med.* 2020;39(1):13-27.

2. Englund M, Roos EM, Roos HP, Lohmander LS. Patient-relevant outcomes fourteen years after meniscectomy: influence of type of meniscal tear and size of resection. *Rheumatology* (Oxford). 2001;40(6):631-639.

3. Karia M, Ghaly Y, Al-Hadithy N, Mordecai S, Gupte C. Current concepts in the techniques, indications and outcomes of meniscal repairs. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2019;29(3):509-520.

4. Montgomery SR, Zhang A, Ngo SS, Wang JC, Hame SL. Cross-sectional analysis of trends in meniscectomy and meniscus repair. *Orthopedics*. 2013;36(8):1007-1013.

5. Fairbank TJ. Knee joint changes after meniscectomy. *J Bone Joint Surg Br.* 1948;30B(4):664-670.

6. Stein T, Mehling AP, Welsch F, von Eisenhart-Rothe R, Jager A. Long-term outcome after arthroscopic meniscal repair versus arthroscopic partial meniscectomy for traumatic meniscal tears. *Am J Sports Med*. 2010;38(8):1542-1548.

7. Papalia R, Del Buono A, Osti L, Denaro V, Maffulli N. Meniscectomy as a risk factor for knee osteoarthritis: a systematic review. *Br Med Bull.* 2011;99:89-106.

8. Ranmuthu CDS, Ranmuthu CKI, Russell JC, Singhania D, Khan WS. Are the Biological and Biomechanical Properties of Meniscal Scaffolds Reflected in

Clinical Practice? A Systematic Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):632-652.

9. Dhollander A, Verdonk P, Verdonk R. Treatment of Painful, Irreparable Partial Meniscal Defects With a Polyurethane Scaffold: Midterm Clinical Outcomes and Survival Analysis. *Am J Sports Med*. 2016;44(10):2615-21.

10. Moran CJ, Withers DP, Kurzweil PR, Verdonk PC. Clinical Application of Scaffolds for Partial Meniscus Replacement. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2015;23(3):156-61.

11. Filardo G, Andriolo L, Kon E, de Caro F, Marcacci M. Meniscal scaffolds: results and indications. A systematic literature review. *Int Orthop*. 2015;39(1):35-46.

12. Sappho. The Fisherman's Tomb 615 BCE. https://allpoetry.com/The-Fisherman's-Tomb. 20.08.2020

13. Kepler J. Dioptrice Cambridge, England: Heffer Scientific Reprint; 1962. https://archive.org/details/dioptrice0000kepl/page/n3/mode/2up. 20.08.2020

14. Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of human knee menisci: structure, composition, and function. *Sports Health*. 2012;4(4):340-351.

15. Bland JS. *Ligaments: Their Nature and Morphology 2nd ed*. London: H.K. Lewis; 1897.p.35-45.

16. Tardieu C. Ontogeny and phylogeny of femoro-tibial characters in humans and hominid fossils: functional influence and genetic determinism. *Am J Phys Anthropol*. 1999;110(3):365-377.

17. Messner K, Gao J. The menisci of the knee joint. Anatomical and functional characteristics, and a rationale for clinical treatment. *J Anat.* 1998;193 (Pt 2):161-178.

18. Fox AJ, Wanivenhaus F, Burge AJ, Warren RF, Rodeo SA. The human meniscus: a review of anatomy, function, injury, and advances in treatment. *Clin Anat.* 2015;28(2):269-287.

19. Di Matteo B, Tarabella V, Filardo G, Vigano A, Tomba P, Marcacci M. Thomas Annandale: the first meniscus repair. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21(9):1963-1966.

20. Petrosini AV, Sherman OH. A historical perspective on meniscal repair. *Clin Sports Med.* 1996;15(3):445-453.

21. DeHaven KE, Lohrer WA, Lovelock JE. Long-term results of open meniscal repair. Am *J Sports Med*. 1995;23(5):524-530.

22. Cannon WD, Jr., Morgan CD. Meniscal repair: arthroscopic repair techniques. *Instr Course Lect.* 1994;43:77-96.

23. Ikeuchi H. Arthroscopic treatment of the discoid lateral meniscus. Technique and long-term results. *Clin Orthop Relat Res*. 1982(167):19-28.

24. Marinescu R, Laptoiu D, Negrusoiu M. Outside-in meniscus suture technique: 5 years' follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2003;11(3):167-172.

25. Morgan CD, Wojtys EM, Casscells CD, Casscells SW. Arthroscopic meniscal repair evaluated by second-look arthroscopy. *Am J Sports Med*. 1991;19(6):632-637

26. Verdonk P, Beaufils P, Bellemans J, Djian P, Heinrichs EL, Huysse W, et al. Successful treatment of painful irreparable partial meniscal defects with a polyurethane scaffold: two-year safety and clinical outcomes. *Am J Sports Med*. 2012;40(4):844-853.

27. Welsing RT, van Tienen TG, Ramrattan N, Heijkants R, Schouten AJ, Veth RP, et al. Effect on tissue differentiation and articular cartilage degradation of a polymer meniscus implant: A 2-year follow-up study in dogs. *Am J Sports Med.* 2008;36(10):1978-1989.

28. Peretti GM, Gill TJ, Xu JW, Randolph MA, Morse KR, Zaleske DJ. Cell-based therapy for meniscal repair: a large animal study. *Am J Sports Med*. 2004;32(1):146-158.

29. Bulgheroni E, Grassi A, Bulgheroni P, Marcheggiani Muccioli GM, Zaffagnini S, Marcacci M. Long-term outcomes of medial CMI implant versus partial medial meniscectomy in patients with concomitant ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014;23(11):3221-3227.

30. Filardo G, Andriolo L, Kon E, de Caro F, Marcacci M. Meniscal scaffolds: results and indications. A systematic literature review. *Int Orthop.* 2014;39(1):35-46.

31. O'Keefe RJ, Tuan RS, Lane NE, Awad HA, Barry F, Bunnell BA, et al. American Society for Bone and Mineral Research-Orthopaedic Research Society Joint Task Force Report on Cell-Based Therapies - Secondary Publication. *J Orthop Res*. 2020;38(3):485-502.

32. Bozkurt M, Asik MD, Gursoy S, Turk M, Karahan S, Gumuskaya B, et al. Autologous stem cell-derived chondrocyte implantation with bio-targeted microspheres for the treatment of osteochondral defects. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):394-399.

33. Gardner E, O'Rahilly R. The early development of the knee joint in staged human embryos. *J Anat.* 1968;102(Pt 2):289-99.

34. Arnoczky SP, Warren RF. Microvasculature of the human meniscus. *Am J Sports Med*. 1982;10(2):90-5.

35. Clark CR, Ogden JA. Development of the menisci of the human knee joint. Morphological changes and their potential role in childhood meniscal injury. *J Bone Joint Surg Am*. 1983;65(4):538-47.

36. McDevitt CA, Webber RJ. The ultrastructure and biochemistry of meniscal cartilage. *Clin Orthop Relat Res*. 1990(252):8-18.

37. Bullough PG, Munuera L, Murphy J, Weinstein AM. The strength of the menisci of the knee as it relates to their fine structure. *J Bone Joint Surg Br. 1*970;52(3):564-567.

38. Renstrom P, Johnson RJ. Anatomy and biomechanics of the menisci. *Clin Sports Med.* 1990;9(3):523-538.

39. Petersen W, Tillmann B. Collagenous fibril texture of the human knee joint menisci. *Anat Embryol*. 1998;197(4):317-324.

40. Kohn D, Moreno B. Meniscus insertion anatomy as a basis for meniscus replacement: a morphological cadaveric study. *Arthroscopy*. 1995;11(1):96-103.

41. LaPrade CM, Ellman MB, Rasmussen MT, James EW, Wijdicks CA, Engebretsen L, et al. Anatomy of the anterior root attachments of the medial and lateral menisci: a quantitative analysis. *Am J Sports Med.* 2014;42(10):2386-2392.

42. Ratajczak W, Jakubowicz M, Pytel A. Transverse ligament of the knee in humans. *Folia Morphol*. 2003;62(3):293-295.

43. Vedi V, Williams A, Tennant SJ, Spouse E, Hunt DM, Gedroyc WM. Meniscal movement. An in-vivo study using dynamic MRI. *J Bone Joint Surg Br*. 1999;81(1):37-41.

44. Petersen W, Tillmann B. Age-related blood and lymph supply of the knee menisci. A cadaver study. *Acta Orthop Scand.* 1995;66(4):308-312.

45. Gray JC. Neural and vascular anatomy of the menisci of the human knee. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1999;29(1):23-30.

46. Chan PS, Kneeland JB, Gannon FH, Luchetti WT, Herzog RJ. Identification of the vascular and avascular zones of the human meniscus using magnetic resonance imaging: correlation with histology. *Arthroscopy.* 1998;14(8):820-823.

47. Zimny ML, Albright DJ, Dabezies E. Mechanoreceptors in the human medial meniscus. *Acta Anat.* 1988;133(1):35-40.

48. Nyland J, Brosky T, Currier D, Nitz A, Caborn D. Review of the afferent neural system of the knee and its contribution to motor learning. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1994;19(1):2-11.

49. Jerosch J, Prymka M. Proprioception and joint stability. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1996;4(3):171-179.

50. Masouros SD, McDermott ID, Amis AA, Bull AM. Biomechanics of the meniscus-meniscal ligament construct of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008;16(12):1121-1132.

51. Fox AJ, Wanivenhaus F, Burge AJ, Warren RF, Rodeo SA. The human meniscus: A review of anatomy, function, injury, and advances in treatment. *Clin Anat.* 2014;28(2):269-287

52. Andrews S, Shrive N, Ronsky J. The shocking truth about meniscus. *J Biomech*. 2011;44(16):2737-2740.

53. Sweigart MA, Athanasiou KA. Biomechanical characteristics of the normal medial and lateral porcine knee menisci. *Proc Inst Mech Eng H*. 2005;219(1):53-62.

54. Lechner K, Hull ML, Howell SM. Is the circumferential tensile modulus within a human medial meniscus affected by the test sample location and cross-sectional area? *J Orthop Res.* 2000;18(6):945-951.

55. Caterine S, Hourigan M., Getgood, A. The Biomechanical Function of the Menisci In: LaPrade FR, Arendt, A.E., Getgood, A., Faucett, C.S., editor. *The Menisci*. Berlin, Germany: Springer; 2017. p. 9-21.

56. Cottrell JM, Scholten P, Wanich T, Warren RF, Wright TM, Maher SA. A new technique to measure the dynamic contact pressures on the Tibial Plateau. *J Biomech*. 2008;41(10):2324-9.

57. Voloshin AS, Wosk J. Shock absorption of meniscectomized and painful knees: a comparative in vivo study. *J Biomed Eng.* 1983;5(2):157-161.

58. Gaugler M, Wirz D, Ronken S, Hafner M, Gopfert B, Friederich NF, et al. Fibrous cartilage of human menisci is less shock-absorbing and energy-dissipating than hyaline cartilage. *Knee Surg Sports Traumatol Arthros*c. 2015;23(4):1141-1146.

59. Arno S, Hadley S, Campbell KA, Bell CP, Hall M, Beltran LS, et al. The effect of arthroscopic partial medial meniscectomy on tibiofemoral stability. *Am J Sports Med*. 2013;41(1):73-79.

60. Musahl V, Citak M, O'Loughlin PF, Choi D, Bedi A, Pearle AD. The effect of medial versus lateral meniscectomy on the stability of the anterior cruciate ligament-deficient knee. *Am J Sports Med*. 2010;38(8):1591-1597.

61. Allen CR, Wong EK, Livesay GA, Sakane M, Fu FH, Woo SL. Importance of the medial meniscus in the anterior cruciate ligament-deficient knee. *J Orthop Res.* 2000;18(1):109-115.

62. Poehling GG, Ruch DS, Chabon SJ. The landscape of meniscal injuries. *Clin Sports Med*. 1990;9(3):539-549.

63. Spindler KP, Schils JP, Bergfeld JA, Andrish JT, Weiker GG, Anderson TE, et al. Prospective study of osseous, articular, and meniscal lesions in recent anterior cruciate ligament tears by magnetic resonance imaging and arthroscopy. *Am J Sports Med*. 1993;21(4):551-557.

64. Kim YM, Joo YB, Cha SM, Hwang JM. Role of the mechanical axis of lower limb and body weight in the horizontal tear and root ligament tear of the posterior horn of the medial meniscus. *Int Orthop.* 2012;36(9):1849-1855.

65. Drosos GI, Pozo JL. The causes and mechanisms of meniscal injuries in the sporting and non-sporting environment in an unselected population. *The Knee*. 2004;11(2):143-149.

66. Pujol N, Beaufils P. Healing results of meniscal tears left in situ during anterior cruciate ligament reconstruction: a review of clinical studies. *Knee Surg Sports Traumatol Arthros*c. 2009;17(4):396-401.

67. DeHaven KE, Black KP, Griffiths HJ. Open meniscus repair. Technique and two to nine year results. *Am J Sports Med*. 1989;17(6):788-795.

68. Northmore-Ball MD, Dandy DJ, Jackson RW. Arthroscopic, open partial, and total meniscectomy. A comparative study. *J Bone Joint Surg Br*. 1983;65(4):400-404.

69. Shahriaree H. *O'Connor's textbook of arthroscopic surgery. Second ed.* Philedelphia: JB Lippincott; 1984.p.32-65.

70. Noyes FR, Barber-Westin SD. Arthroscopic repair of meniscus tears extending into the avascular zone with or without anterior cruciate ligament reconstruction in patients 40 years of age and older. *Arthroscopy*. 2000;16(8):822-829.

71. Huber J, Lisinski P, Kloskowska P, Gronek A, Lisiewicz E, Trzeciak T. Meniscus suture provides better clinical and biomechanical results at 1-year follow-up than meniscectomy. *Arch Orthop Trauma Surg, 2*013;133(4):541-549.

72. Rodkey WG, DeHaven KE, Montgomery WH, 3rd, Baker CL, Jr., Beck CL, Jr., Hormel SE, et al. Comparison of the collagen meniscus implant with partial meniscectomy. A prospective randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(7):1413-1426.

73. Bulgheroni P, Murena L, Ratti C, Bulgheroni E, Ronga M, Cherubino P. Follow-up of collagen meniscus implant patients: clinical, radiological, and magnetic resonance imaging results at 5 years. *Knee.* 2010;17(3):224-229.

74. Grassi A, Zaffagnini S, Marcheggiani Muccioli GM, Benzi A, Marcacci M. Clinical outcomes and complications of a collagen meniscus implant: a systematic review. *Int Orthop*. 2014;38(9):1945-1953.

75. Akkaya M, Simsek ME, Gursoy S, Cay N, Bozkurt M. Medial Meniscus Scaffold Implantation in Combination with Concentrated Bone Marrow Aspirate Injection: Minimum 3-Year Follow-up. *J Knee Surg*. 2020;33(8):838-846.

76. De Coninck T, Huysse W, Willemot L, Verdonk R, Verstraete K, Verdonk P. Two-year follow-up study on clinical and radiological outcomes of polyurethane meniscal scaffolds. *Am J Sports Med*. 2013;41(1):64-72.

77. Rescignano N, Tarpani L, Tiribuzi R, Montesano S, Martino S, Latterini L, et al. Protein encapsulation in biodegradable polymeric nanoparticles:

morphology, fluorescence behaviour and stem cell uptake. *Macromol Biosci.* 2013;13(9):1204-1212.

78. Hazar Yoruç AB, Uğraşkan V. Green Polymers and Applications. *Afyon Kocatepe University Journal of Sciences and Engineering*. 2017;17(1):318-337.

79. Latifi AM, Nejad, E.S., Babavalian, H. Comparison of Extraction Different Methods of Sodium Alginate from Brown Alga Sargassum sp. Localized in the Southern of Iran. *Journal of Applied Biotechnology Reports.* 2015;2(2):251-255.

80. Monibi FA, Cook JL. Tissue-Derived Extracellular Matrix Bioscaffolds: Emerging Applications in Cartilage and Meniscus Repair. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017;23(4):386-398.

81. Zellner J, Taeger CD, Schaffer M, Roldan JC, Loibl M, Mueller MB, et al. Are applied growth factors able to mimic the positive effects of mesenchymal stem cells on the regeneration of meniscus in the avascular zone? *Biomed Res Int*. 2014;5(3):76-86.

82. Lee KI, Olmer M, Baek J, D'Lima DD, Lotz MK. Platelet-derived growth factor-coated decellularized meniscus scaffold for integrative healing of meniscus tears. *Acta Biomater.* 2018;76(1):126-34.

83. Kremer A, Ribitsch I, Reboredo J, Durr J, Egerbacher M, Jenner F, et al. Three-Dimensional Coculture of Meniscal Cells and Mesenchymal Stem Cells in Collagen Type I Hydrogel on a Small Intestinal Matrix-A Pilot Study Toward Equine Meniscus Tissue Engineering. *Tissue Eng Part A*. 2017;23(9-10):390-402.

84. Yuan X, Wei Y, Villasante A, Ng JJD, Arkonac DE, Chao PG, et al. Stem cell delivery in tissue-specific hydrogel enabled meniscal repair in an orthotopic rat model. *Biomaterials*. 2017;132:59-71.

85. Thu B, Bruheim P, Espevik T, Smidsrod O, Soon-Shiong P, Skjak-Braek G. Alginate polycation microcapsules. II. Some functional properties. *Biomaterials.* 1996;17(11):1069-79.

86. Zhan WF, Cai SJ, Liu R, Xie B, Li H, Su G. Experimental research of endostatin microcapsules by periocular injection. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2009;45(11):1027-1032.

87. Vadodaria K, Kulkarni A, Santhini E, Vasudevan P. Materials and structures used in meniscus repair and regeneration: a review. *Biomedicine*. 2019;9(1):2-11.

88. Schmitt A, Rodel P, Anamur C, Seeliger C, Imhoff AB, Herbst E, et al. Calcium alginate gels as stem cell matrix-making paracrine stem cell activity available for enhanced healing after surgery. *PLoS One.* 2015;10(3):11-19.

89. Chuang J-J, Huang Y-Y, Lo S-H, Hsu T-F, Huang W-Y, Huang S-L, et al. Effects of pH on the Shape of Alginate Particles and Its Release Behavior. *Int J Poly Sci*. 2017;2017:1-9.

90. Xu X, Urban JPG, Tirlapur UK, Cui Z. Osmolarity effects on bovine articular chondrocytes during three-dimensional culture in alginate beads. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(3):433-439.

91. Kim W, Onodera T, Kondo E, Kawaguchi Y, Terkawi MA, Baba R, et al. Effects of Ultra-Purified Alginate Gel Implantation on Meniscal Defects in Rabbits. *Am J Sports Med*. 2019;47(3):640-650.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul İzni

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ (AYBÜ)
ETİK KURULU
PROJE ONAY BELGESİ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi ….**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**……**Kas-İskelet Sistemi ve Rejeneratif Tıp** …… bölümü öğrencilerinden…**Doç.Dr.Mustafa Akkaya**..'nin, …… **Hayvan Modelleri Üzerinde Oluşturulan Menisküs Defektlerinin Biyo-uyumlu Bir Jel Kullanılarak Onarılması** …adlı araştırması değerlendirilmiştir.*(Bu kısım başvuru sahibi tarafından doldurulmalıdır)*

Proje etik açısından uygun bulunmuştur.	☒
Proje etik açısından geliştirilmesi gerekmektedir.	☐
Proje etik açısından uygun bulunmamıştır.	☐

AYBÜ ETİK KURULU KARARI (Etik Kurul tarafından doldurulacaktır)	
Araştırma kodu (Yıl – Araştırma sıra no)	2020 – 178
Başvuru formunun Etik Kurula ulaştığı tarih	26.06.2020
Etik Kurul Karar toplantı tarihi ve karar no	09.07.2020 – 68
Yer	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Esenboğa Külliyesi
Katılımcılar	Formda imzası bulunan üyelerimiz toplantıya katılmıştır.

KURUL BAŞKANI, BAŞKAN YARDIMCISI VE ÜYELER:

		İMZA
Prof. Dr. Cem Şafak ÇUKUR	**Üye**	
Prof. Dr. Tekin AKDEMİR	**Üye**	
Prof. Dr. Muharrem KILIÇ	**Üye**	
Doç. Dr. Özge GÖKBULUT ÖZDEMİR	**Üye**	
Doç. Dr. Behlül TOKUR	**Üye**	
Doç. Dr. Birgül ÖZKAN	**Üye**	
Dr. Ögr. Üyesi Şule KAYA	**Üye**	
Dr. Ögr. Üyesi Ertuğrul DEMİRDEL	**Üye**	
Dr. Ögr. Üyesi Nimet YILDIRIM TİRGİL	**Üye**	

9

EK-2.Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Mustafa Akkaya
Doğum tarihi	: 12.05.1985
Doğum yeri	: İstanbul
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: Türkiye Cumhuriyeti
Adres	: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
Tel	: 0532 572 05 03
Faks	: -
E-mail	: makkaya@outlook.com
EĞİTİM	
Lise	: Cumhuriyet Anadolu Lisesi
Lisans	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıpta Uzmanlık	: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: 78,5 YÖKDİL