

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**POLİ (LAKTİK ASİT-KO-GLİKOLİK ASİT) (PLGA) BİYOEMİLEBİLİR
NANOFİBERLERİN TENDON ADEZYONU VE İYİLEŞMESİNE ETKİSİ:
DENEYSEL ÇALIŞMA**

DR. ORKUN UYANIK

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**POLİ (LAKTİK ASİT-KO-GLİKOLİK ASİT) (PLGA) BİYOEMİLEBİLİR
NANOFİBERLERİN TENDON ADEZYONU VE İYİLEŞMESİNE ETKİSİ:
DENEYSEL ÇALIŞMA**

DR. ORKUN UYANIK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ. DR. ZEYNEP ALTUNTAŞ

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Kliniğimizin kurucusu ve Konya'daki bütün plastik cerrahların hocası değerli hocam Prof. Dr. Nedim Savacı' ya,

Tez çalışmamın hazırlanmasında bana büyük katkılar sağlayan ve estetik operasyonlardaki algımızı zirveye taşıyan değerli danışman hocam Doç. Dr. Zeynep Altuntaş'a,

Kendimizi cerrahi alanında ispatlamamızda temel rol oynayan ve bilimsel kimliğimizi oluşturan değerli editör hocam Doç. Dr. Bilsev İnce' ye,

Komplikasyonları cerrahi olarak nasıl çözebileceğimize ışık tutan ve en önemlisi cerrahinin üst sınırlarını bize gösteren değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Dadacı' ya,

Ne kadar az sürede çalışsak da bizi sürekli olarak okumaya ve yeni teknikler öğretmeye teşvik eden değerli hocam Doç. Dr. Ayşe Özlem Gündeşlioğlu' na,

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi eğitimimde katkıda bulunan değerli kıdemlilerim ve asistan arkadaşlarım Uzm. Dr. Tuğba Sodalı'ya, Uzm. Dr. Serhat Yazar'a, Uzm. Dr. İlker Uyar'a, Uzm. Dr. Mehmet Emin Cem Yıldırım'a, Uzm. Dr. Majid İsmayılzade'ye, Araş. Gör. Dr. M. Selçuk Kendir'e, Araş. Gör. Dr. Zikrullah Baycar'a, Araş. Gör. Dr. Pınar Öztürk'e, Araş. Gör. Dr. Arda Soylu'ya, Araş. Gör. Dr. Muaz Zuhour'a, Araş. Gör. Dr. Mahmut Tekecik'e, Araş. Gör. Dr. Hayri Ahmet Burak Nursen'e, Araş. Gör. Dr. Erdem Zuhale'e, Araş. Gör. Dr. Orhan Gök'e, Araş. Gör. Dr. Melikhan Tatar'a,

Birlikte çalıştığım tüm sekreter, hemşire ve hastane görevlilerine,

Asistanlık hayatım boyunca daima yanımda olan, en zor zamanlarda verdiği destekle beni motive eden, beraberliğimizi bir ömür sürdürmeyi istediğim sevgili eşim Dr. Öğretim Üyesi Kübra Çiğdem Pekkoç Uyanık'a,

Bugünlere gelmemizde katkıları esirgemeyen, varlıklarından her zaman mutluluk ve onur duyduğum çok değerli annem, babam ve aileme teşekkürü borç bilirim.

Bu tez projesi, 201518018 proje numarası ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nden maddi desteğini almaya hak kazanmıştır.

MART 2021

ORKUN UYANIK

ÖZET

Poli (Laktik Asit-ko-glikolik Asit) (PLGA) Biyoemilebilir Nanofiberlerin Tendon Adezyonu ve İyileşmesine Etkisi: Deneysel Çalışma

Dr. Orkun Uyanık

Uzmanlık Tezi

Konya

Amaç: Tendon adezyonları, fleksör tendonların yaralanma sonrası ekstrinsik tendon iyileşmesinin sonucu olarak oluşur. Tendon adezyonunun önlenmesinde literatürde büyüme faktörleri, adezyon bariyerleri gibi çok sayıda materyal kullanılmıştır.

Bu çalışmada son yıllarda gelişen ve popüler olan yaklaşık 1 ile 100 nanometre olan nano ölçekteki maddeleri üretebilen bilim, mühendislik ve teknolojinin birleşmesiyle oluşan nanoteknoloji kullanılarak oluşturulan biyoemilebilir poli (laktik asit-ko-glikolik asit) materyalinin, fibrozis ve yüksek morbiditeye sebep olan tendon adezyon oluşumunun azaltılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada 48 adet rat 12'şerli gruplar halinde 4 ayrı gruba ayrılmıştır. Bütün gruplardaki ratların sol aşıl tendonlarının total kesilmesi sonrası modifiye Kessler yöntemiyle tendon onarımı yapılmıştır. Deney grubundaki (grup 3-4) sıçanların onarım yapılan tendonların etrafına biyoemilebilir hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) sarılmıştır. Deney hayvanlarının yarısı (grup 1-3) birinci ayda, diğer yarısı (grup 2-4) ise ikinci ayda sakrifiye edilerek biyomekanik, histopatolojik ve makroskobik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Makroskopik değerlendirmede, deney grupları (grup 3-4) ve kontrol grupları (grup 1-2) arasında adezyon uzunluğu, özellikleri ve şiddeti açısından anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.05$). Biyomekanik testlerde tüm gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) maddesi kullanılan grup 3 ve 4'te histopatolojik olarak anlamlı farklılıklar bulundu ($p < 0.05$). İnflamatuar yoğunluk, vaskülarizasyon ve fibrozis deney grubunda daha yüksek bulundu.

Sonuç: Hidrofobik materyalinin biyomekanik testlere anlamlı şekilde etki etmediği fakat, peritendinöz yapışıklıkların belirgin ölçüde azalttığı ve bu etkinin histopatolojik incelemede araştırılan vaskülarizasyon miktarıyla oluşabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: PLGA; tendon; adezyon; nanoteknoloji.

ABSTRACT

The Effect of Poly (Lactic Acid-co-glycolic Acid) (PLGA) Bioabsorbable Nanofibers on Tendon Adhesion and Healing: An Experimental Study

Dr. Orkun Uyanık

Master thesis

Konya

Objective: Tendon adhesions occur as a result of extrinsic tendon healing of flexor tendons after injury. Many materials such as growth factors and adhesion barriers have been used in the literature to prevent tendon adhesion.

In this study, it was aimed to reduce tendon adhesion formation that causes fibrosis and high morbidity. Bioabsorbable Poly (lactic acid-co-glycolic acid) material, which was developed and popular in recent years, was created by using nanotechnology, which is formed by the combination of science, engineering and technology, which can produce nanoscale materials of about 1 to 100 nanometers, was used for this purpose.

Method: In the study, 48 rats were divided into 4 groups in groups of 12. After total incision of the left Achilles tendons of rats in all groups, tendon repair was performed using the modified Kessler method. Bioabsorbable hydrophobic poly (lactic acid-co-glycolic acid) was wrapped around the repaired tendons of the rats in the experimental group (group 3-4). Half of the experimental animals (groups 1-3) were sacrificed in the first month and the other half (groups 2-4) in the second month and evaluated biomechanically, histopathologically and macroscopically.

Results: In macroscopic evaluation, a significant difference was found between experimental groups (group 3-4) and control groups (group 1-2) in terms of adhesion length, properties and severity ($p < 0.05$). There was no significant difference between all groups in biomechanical tests ($p > 0.05$). Histopathologically significant differences were found in groups 3 and 4 in which hydrophobic poly (lactic acid-co-glycolic acid) substance was used ($p < 0.05$). Inflammatory density, vascularization and fibrosis were higher in the experimental group.

Conclusion: It was thought that the hydrophobic material did not significantly affect biomechanical tests, but peritendinous adhesions were significantly reduced and this effect could occur with the amount of vascularization investigated in histopathological examination.

Keywords: PLGA; tendon; adhesion; nanotechnology.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tendon Onarımının Tarihsel Gelişimi	3
2.2. Tendon Dokusu	4
2.2.1. Tendon Dokusunun Histolojik Özellikleri	4
2.2.2. Tendon Dokusunun Anatomik Özellikleri	6
2.2.3. Tendon Dokusunun Yapısal Özellikleri.....	8
2.2.4. Tendon Dokusunun Beslenmesi.....	8
2.2.5. Tendon Dokusunun İyileşme Süreci	9
2.2.5.1. Enflamasyon Evresi	9
2.2.5.2. Proliferasyon Evresi	10
2.2.5.3. Remodelling evresi.....	10
2.3. Tendon Onarımı	10
2.4. Tendon İyileşmesini Etkileyen Faktörler	12
2.5. Tendon Adezyonu Oluşumunu Önlenmesinde Kullanılan Yöntemler	13
3. MATERYAL VE METOD.....	14
3.1. Deney Öncesi Hazırlık Süreci.....	14
3.2. Deneyde Kullanılan Hayvanlarının Seçimi	14
3.3. Deneyde Kullanılan Hayvanlarının Sınıflandırılması.....	14
3.4. Cerrahi İşlemler	16
3.4.1. Preoperatif Hazırlık.....	16
3.4.2. İntraoperatif Hazırlık.....	17
3.4.3. Postoperatif Takip	20
3.4.4. Sıçanların Sakrifiye Edilme İşlemleri	20
3.4.5. Sıçan Tendonlarının Testler İçin Hazırlanması	20

3.5. Biyomekanik Değerlendirme	21
3.6. Makroskopik Değerlendirme	22
3.7. Histopatolojik Değerlendirme.....	23
3.8. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Makroskobik Bulgular	25
4.2. Biyomekanik Bulgular	31
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	33
4.3.1. İltihap Yoğunluğu	34
4.3.2. Vaskularizasyon	37
4.3.3. Fibrozis.....	40
4.3.4. MÜSİN Birikimi.....	43
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	51
KAYNAKLAR	52
FORMLAR	58

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Adezyonun makroskopik değerlendirilmesinde derecelendirme kriterleri	22
Tablo 2: Histopatolojik değerlendirme ölçütleri.....	23
Tablo 3: Grup içi adezyon sonuçları.....	28
Tablo 4: Gruplar arası adezyon sonuçları	28
Tablo 5: Gruplar arası ortalama adezyon şiddetinin istatistiksel sonuçları	30
Tablo 6: Grupların biyomekanik test sonucu değerleri	31
Tablo 7: Gruplar arası ortalama biyomekanik test sonucu değerleri	32
Tablo 8: Grupların histopatolojik test sonucu değerleri	33



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Endotenon, epitenon ve paratenon yapıları	5
Şekil 2: Tropokollajenin üç boyutlu içeriği	5
Şekil 3: Camper Kiazması	7
Şekil 4: Gastroknemius ve soleus kaslarının anatomik şekilleri.....	7
Şekil 5: Fleksor tendon beslenme çeşitleri	9
Şekil 6: Tendon onarımında sütür teknikleri	11
Şekil 7: Modifiye-Kessler sütür tekniği.....	12
Şekil 8: 4 ayrı gruba ayrılmış sıçanlar	15
Şekil 9: Poli (laktik asit-ko-glikolik asit) maddesi	16
Şekil 10: Elektrospin cihazı	17
Şekil 11: Sıçanların operasyona hazırlanması	18
Şekil 12: Cilt insizyonu sonrası aşil tendonuna ulaşılması.....	18
Şekil 13: Aşil tendonunun total transvers kesilmesi.....	19
Şekil 14: Aşil tendonunun modifiye-Kessler yöntemiyle suture edilmesi	19
Şekil 15: Sütüre edilen tendonun bölgesinin etrafının PLGA'yla sarılması.....	20
Şekil 16: Biyomekanik test cihazı	21
Şekil 17: Çene etkisinden kurtulmak için kasın dikiş ile zımpara kâğıdına fiksasyonu. 22	
Şekil 18: Fibrotik bantların uzunluğunun ölçülmesi.....	25
Şekil 19: Grup 3, hidrofobik PLGA materyali kullanılan bir olguda peritendinöz dokuda hafif derecede adezyon	26
Şekil 20: Grup 2, sadece cerrahi uygulanan gruptaki olguda peritendinöz dokuda orta derecede adezyon	26
Şekil 21: Grup 1, sadece cerrahi uygulanan gruptaki olguda peritendinöz dokuda ağır derecede adezyon	27
Şekil 22: Gruplar arası adezyon sonuçları	29
Şekil 23: Gruplar arası ortalama adezyon sonuçları	30
Şekil 24: Tendonların ortalama biyomekanik test sonuçları	32
Şekil 25: Gruplar arasında ortalama iltihap yoğunluğu	34
Şekil 26: Hafif derecede inflamasyon görünümü, X40 H&E	35
Şekil 27: Orta derecede inflamasyon görünümü, X40 H&E	35
Şekil 28: Ağır derecede inflamasyon görünümü, X40 H&E	36

Şekil 29: İltihabi hücre tipi lenfosit ve histiositlerin görünümü, X200 H&E.....	36
Şekil 30: Multinükleer dev hücreler görünümü, X200 H&E.....	37
Şekil 31: Gruplar arasında ortalama vaskülarizasyon değerleri	38
Şekil 32: Hafif vaskülarizasyon görünümü, X40 H&E	39
Şekil 33: Orta derecede vaskülarizasyon görünümü, X100 H&E	39
Şekil 34: Belirgin derecede vaskülarizasyon görünümü, X100 H&E	40
Şekil 35: Gruplar arasında ortalama fibrozis değerleri.....	40
Şekil 36: Histokimyasal Masson Trikrom boyama ile fibrozis görünümü, X100	41
Şekil 37: Histokimyasal Masson Trikrom boyama ile fibrozis görünümü, X100	42
Şekil 38: Histokimyasal Masson Trikrom boyama ile fibrozis görünümü, X100	42
Şekil 39: Gruplar arasında ortalama müsin birikimi değerleri	43
Şekil 40: Histokimyasal Alcian blue boyamada müsin birikimi olmayan alan görünümü, X100.....	44
Şekil 41: Histokimyasal Alcian blue boyamada müsin birikimi görünümü, X100	44

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- COX : Siklooksijenaz enzimi
- ECM : Ekstraselüler matriks
- FDA : Food and Drug Administration
- FDP : Fleksör digitorum profundus
- FDS : Fleksör digitorum superfisyalis
- H&E : Hematoksilen ve Eozin
- MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
- MTK : Masson Trikrom
- N : Newton
- NSAİ : Non-steroid anti-inflamatuar
- PLGA : Poli (laktik asit-ko-glikolik asit)
- SS : Standart Sapma
- USG : Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ellerimiz ve ayaklarımız günlük hayatımızda ihtiyaçlarımızı karşılayabilmemizi, hayatımızı idame ettirmemizi sağlayan önemli uzuvlarımızdır. Bu önemli işlevlerin fonksiyon görmelerini sağlayan en önemli sistemlerin temel parçaları motor sinirlerimiz ve motor son ünitelerimiz olan kas-tendon yapılarımızdır (1). Bu yapılardaki travmatik yaralanmalar, el ve ayak fonksiyonlarında kayba neden olarak geçici veya kalıcı iş gücü kaybı ile psikolojik sorunlara neden olurlar.

Ekstremitelerimizde fleksör ve ekstensör olmak üzere 2 çeşit tendon türü isimlendirilmesi yapılmıştır. Eldeki fleksör kas topluluğu, dirsek medialinden başlayarak önkolun orta bölümünde tendon yapısına dönüşerek proksimal ve distal falanksta insersiyoyaparlar. Ayakta ise derin posterior ve posterior kompartımanlarda bulunan fleksör kas-tendon üniteleri calcaneus ve parmak uçlarına kadar uzanarak insersiyoyaparlar.

Tendon yaralanmalarının etiyolojisinde, sanayisi gelişmiş olan bölgelerde iş kazaları birinci sırayı oluştururken diğer ülkelerde ise cam kesileri birinci sırayı oluşturmaktadır (2). Fleksör tendon yaralanmalarının tedavisinde altın standart, tendonların primer onarımı ve sonrasında başlatılan aktif ya da pasif mobilizasyona dayalı rehabilitasyon protokollerin oluşturduğu tedavi yöntemidir (3). Cerrahi onarımda uygulanan teknik, kullanılan suture materyali, cerrahi zamanlama, rehabilitasyon başarı oranını doğrudan etkiler (4).

Bağ dokunun temel birimlerinden olan fleksör tendonların, hasarlanma sonrası rejenerasyonu primer yara iyileşmesine benzer aşamalar geçirse de kendine özgün yapısı nedeniyle diğer doku birimlerinden farklılık içerir. Tendon onarımı sonrası kaçınılmaz gibi görünen skar dokusu ve adezyon oluşumunu azaltma düşüncesi son yıllarda bu onarımda farklı mekanizmaların rol aldığı multifaktöryel sürece etki ederek fonksiyonel kayıp oranını azaltılmasına çalışılmaktadır (5). Fleksör tendon yaralanması sonrası onarım mekanizmasını tanımlamak amacıyla yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında adezyonları önlemek amacıyla çok sayıda biyomateryal ve biyoteknolojik cihazlar kullanılmaktadır (6,7). Bütün bu çalışmalara rağmen bazı fleksör tendon yaralanmalarının primer tedavi sonuçları başarısızlıkla sonuçlanmaktadır.

Son yıllarda nanomateryallerin skar dokusunu ve fibröz adezyonu azaltarak tendon iyileşmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Tendon, etrafındaki extraselüler matriksle birlikte nano yapılı bir materyal oluşturur. Bundan dolayı son yıllarda tendon iyileşmesinde nano malzemelerin kullanımı araştırılarak geliştirilmektedir. Bu araştırmalara tendonların rejenerasyonunda heparin yüklü ve nanofiberlerden yapılmış süturların biyolojik etkilerinin hemouyumluluk ve doku oluşumu açısından incelenmesi örnek verilebilir (8).

Poli (laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA) biyolojik olarak parçalanabilirliği ve biyoyumluluğu nedeniyle, Food and Drug Administration (FDA) onaylı terapötik cihazların birçoğunda kullanılan bir kopolimerdir. PLGA, glikolik asit ve laktik asidin siklik dimerlerinin ko-polimerizasyonu vasıtasıyla sentezlenir. PLGA, günümüzde çeşitli alanlarda kullanılmaktadır (9).

Literatürde poli (laktik asit-ko-glikolik asit) maddesinin tendon iyileşmesini etkisini araştıran çalışmalar bulunmasına rağmen, tendon adezyonu üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada tendon iyileşmesinde hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) biyoemilebilir nanofiberlerle desteklenmiş cerrahi onarımın yapılması, fibrozis ve yüksek morbiditeye sebep olan yapışıklık oluşumunun ortadan kaldırılması amaçlandı. PLGA biyoemilebilir polimerden, elektrospin yöntemiyle nanofiberler üretildi. Hidrofobik olan PLGA nanofiberler, wistar albino sıçanların kesilen sol aşil tendonları etrafına cerrahi onarım sonrası sarıldı. PLGA biyoemilir olduğundan vücut tarafından yavaş yavaş elemine edildi. 4. ve 8. haftanın sonunda rat aşil tendonlarındaki iyileşme makroskobik, histopatolojik ve biyomekanik incelemelerle araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tendon Onarımının Tarihsel Gelişimi

Tarihteki geçmiş kayıtlara bakıldığında ilk tendon onarımına ait bilgilerin II. yüzyılda Galen tarafından tanımlandığı görülmektedir. Galen “Ars Parva” adlı eserinde tendon onarımın ağrı ve hareket kısıtlılığı yaptığını öne sürmüş ve onarımından kaçınılması gerektiği savunmuştur (10). Bu düşünceye X. yüzyılda yaşayan ünlü Türk hekimi İbn-i Sina karşı çıkıp tendon onarımın yapılması gerektiğini savunmuştur. Avrupa’da Gallen’in tendon onarımın ağrı ve hareket kısıtlılığı yaptığı düşüncesi yıllarca kabul görmüş. Bu düşünce Rönesans yıllarından sonra kabul görmemeye başlayarak, birçok cerrah tarafından tendon onarımı yapılmaya başlanmıştır (11). Galen’in düşüncesi 18. Yüzyılda tendon yapısı hakkındaki edinilen bilgi ve tecrübeler nedeniyle terk edilmiştir Aynı yüzyılda John Hunter yaptığı deneysel çalışmalarda tendon iyileşmesinin kemik iyileşmesine benzer olduğunu bildirmiştir (12).

İlk tendon transferi 1770 yılında Nisson tarafından uygulanmıştır. Velpeau, hasar görmüş tendonların komşu tendonlara dikilebileceğini bildirmiştir. İlk ekstensör serbest tendon grefti Heuck, ilk fleksör serbest tendon grefti Robson tarafından uygulanmıştır. 19.yüzyıl sonlarında Bolognalı Codivilla tarafından ilk kez tendon onarımı sonrası adezyonları önleme yöntemleri tarif edilmiş. 20. yüzyılın başlarında Leo Mayer günümüz tendon cerrahisinin temelini atmıştır. Mayer tendonların ayrıntılı anatomik çalışmasını yaparak, doğru gerimle cerrahiyi önermiş, peritendinöz adezyonlar önlenmesi için pek çok teknik geliştirmiştir (13). Yirminci yüzyılda Amerika’da yaşayan Bunnel primer ve sekonder tendon onarımıyla ilgili yeni suture teknikleri tanımlayarak başarılı sonuçlar elde etmiştir. 1944 yılında yayınlanan “Surgery of the Hand” kitabı tendon onarımında temel kitap olarak kabul görmüş ve Bunnel’in el cerrahisinin unutulmaz öncüleri arasına girmesini sağlamıştır. Pulley sistemini tariflemiş ve tendon onarımında serbest demet ucu bırakılmasına bağlı adezyonların oluşabileceğini göstermiştir (14). Bunnell parmaklardaki proksimal falanks (Zone 2) bölgesindeki fleksör tendon onarım için “No man’s land” (hiç kimsenin bölgesi) terimini kullanmıştır (15). Bunnell’den sonra pek çok sayıda cerrah çeşitli dikiş teknikleri ve yaklaşımlar tariflemiştir (16,17).

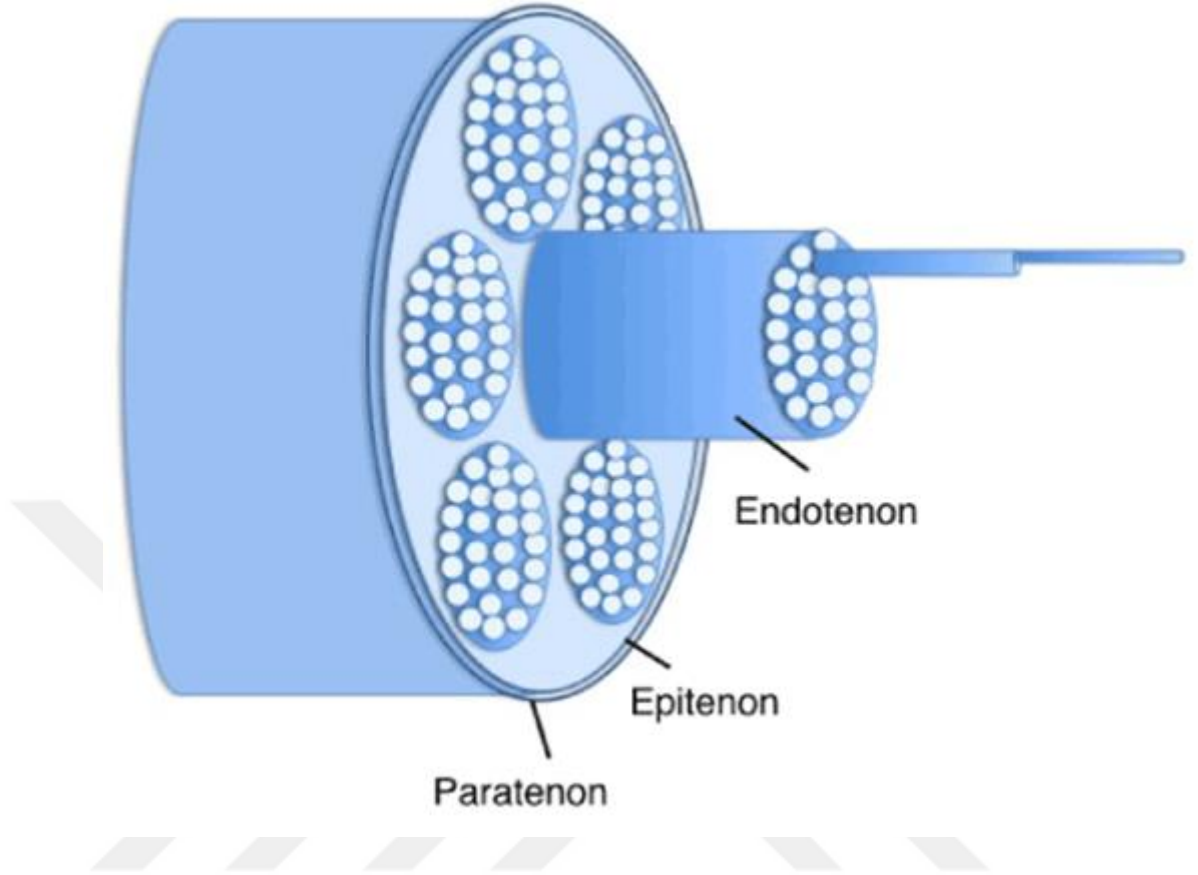
Günümüze kadar cerrahlar tendon onarımı sonrası adezyonu önlemek için pek çok sayıda teknik ve yöntem kullanılmıştır. Potenza, ekstrensek tendon iyileşmesinin neden olduğu adezyonu araştırmıştır (18). Wiig ve arkadaşları, sinovyal sıvıdan beslenmeye dayanan intrinsek tendon iyileşmesini araştırmıştır (19). Günümüzde de en başarılı tedavi yöntemini elde etmek için atravmatik cerrahi teknik, erken aktif egzersiz gibi tedavi yöntemlerine ek olarak büyüme faktörleri, adezyon bariyerleri ve nanomateryaller gibi çok sayıda biyolojik materyal kullanılmaktadır.

2.2. Tendon Dokusu

2.2.1. Tendon Dokusunun Histolojik Özellikleri

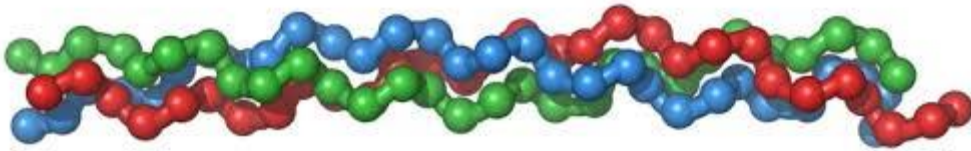
Tendon onarımında başarıyı etkileyen faktörlerden birisi de zarar görmüş tendonun histolojik yapısının ne miktarda korunduğudur. Enfekte ve crush yaralanmalar sonucu oluşan histolojik hasar, fibrozise neden olarak adezyona katkıda bulunur. Adezyonun sonucu olarak fonksiyonel kayıp ve sonrasında ikincil operasyon gereksinimi ortaya çıkar.

Tendon, vücudun hareket fonksiyonunu sağlayan kas ile kemiklerin arasındaki yapıları birbirine bağlayan mezenkim kaynaklı doku türüdür. Kollajen fibriller, su ve proteoglikandan zengin, hücrelerden fakirdir ve aralarında ince elastik lifleri barındırırlar. Kollajenin vücutta en fazla bulunduğu doku tipi tendonlardır. Tendonun içeriğinin %55'ini içeren su çoğunlukla ekstraselüller matrikste (ECM) bulunarak sürtünmeyi minimize ederek fibrillerin kendi arasında hareketini sağlar. Ekstraselüler matrikste bulunan proteinlerin sentezi kollajen demetleri arasındaki tenositler tarafından yapılmaktadır. Endotenon, kollajen fibrilleri arasındaki bağlantıyı sağlayan içeriğinde elastin molekülü bulunduran yapıya denir. Fibrilleri kapsayan zarfa da epitenon adı verilir. (20). Ayrıca bütün bir tendonu saran ince yapıya da paratenon adı verilir (Şekil 1). Paratenon, tendonu besleyen kan damarlarını içerdiğinden dış etkenlerden kaynaklanan hasara bağlı zarar görmesi inflamatuvar fazın gerekli hücre elemanlarının bölgeye göç etmesini engelleyerek adezyon oluşumuna yol açmaktadır (21). Yara iyileşmesinde primer olarak Tip 3 kollajen oluşmaktadır; fakat remodelling fazında yerini vücudun esas kollajeni olan Tip1 kollajene yerini bırakmaktadır. Vasküler, lenfatik ve nöral yapılar endotenonun içerisinde yer alır.



Şekil 1: Endotenon, epitenon ve paratenon yapıları

Kollajen; insan vücudunda en fazla oranda bulunan proteindir. İçeriğinde prolin, glisin, hidrosilizin, hidroksiprolin gibi aminoasitleri bulundurur. Üçlü yapıdaki polipeptid zincirler tropokollajen denilen protein ünitesini oluşturur. Aynı içeriklerin birleşmesiyle çok sayıda kollajen türü ortaya çıkmaktadır. İki adet alfa-1 ve bir adet alfa-2 içerikleri tropokollajenin yapısını oluşturur. (Şekil 2).



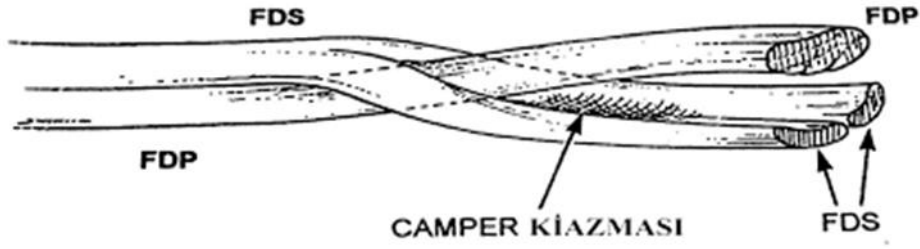
Şekil 2: Tropokollajenin üç boyutlu içeriği

Kollajenin içeriğindeki fibriler yapının içeriğindeki çapraz bağ sayısının fazla olması kuvvetlere karşı olan dayanıklılıkta artış sağlar. Kollajenin yapındaki tendon demet yapısı çok sayıda fasiküller yapı içerir. Bu fasiküllerin oluşumunda ise gruplanmış haldeki tendon fiberleri yer alır (22). Kasta başlayan aksiyon potansiyeli, miyofibriller yapılardan tendon demetlerine oradan da tendonun kemikteki insersiyasına iletilerek hareket fonksiyonu gerçekleştirilir.

2.2.2. Tendon Dokusunun Anatomik Özellikleri

Kasların devamı niteliğinde olan tendonlar, vücut kompartmanları ve eklemler içinde uzun mesafe yol alırlar. Bu özellik tendona, hareket yönünün değişebilmesini ve uzamış kaldıraç kolu sayesinde eklem hareketinin kuvvetlenmesini sağlar. İnsan vücudunda elde önkol bölgesinden başlayarak el parmak uçlarına ve el bileğine fleksiyon hareketlerini yaptıran eldeki fleksör tendon grubu ve bacakta yüzeysel posterior kompartmanda medial epicondylus femoristen başlayarak ayak parmak uçlarına ve ayak bileğine plantar fleksiyon hareketlerini yaptıran ayaktaki fleksör tendon grubu mevcuttur.

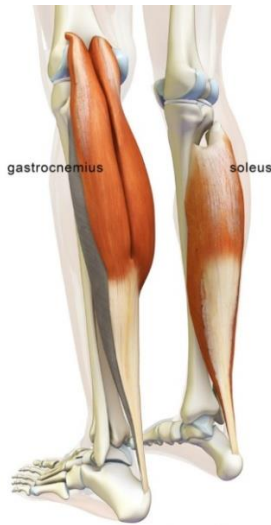
Eldeki fleksör tendonlar derin, orta ve yüzeysel olarak 3 gruba ayrılır. Palmaris longus yüzeysel, fleksör digitorum superfisyalis (FDS) orta, fleksör digitorum profundus (FDP) ise derin katmanda yer alır. Eldeki fleksör tendonlar önkol distalinde muskulotendinöz bileşmeden origo olarak karpal tünel içerisinde bursa içinde seyrederek metacarpofalangeal eklemden itibaren sinovyal kılıfla kaplanarak fibroosseöz bir tünel içinde insersiyoyu yaparak falankslara yapışırlar. FDS tendonu proksimal falanks ortasında içinden profundus tendonunun geçeceği ve Camper kiazması adı verilen çatallanmayı yaptıktan sonra orta falanks bazisinde sonlanır. Origosundan itibaren FDS'nin dorsalinde yer almış olan, FDP ise Camper kiazmasında volare geçer ve distal falanks proksimalinde sonlanır (Şekil 3). Eldeki fleksör tendonları önkol ve avuç içinde rahat hareket edebilirken, proksimal falanks bölgesinde dar ve kapalı bir tünelden geçtikleri için onarım sonrası peritendinöz adezyonlar daha çok bu bölgelerde oluşmaktadır.



Şekil 3: Camper Kiazması

Bacaktaki fleksör tendonlar, yüzeysel ve derin bacak kompartımanlarında bulunur. Yüzeysel posterior kompartmanda, plantar fleksiyon hareketini yaptıran triceps surae ve plantaris adında iki adet kas bulunur. Bu yapılar tibialis posterior ve peroneal arterden kaynaklanan perforatör damarlar yardımıyla beslenir. İnnervasyonu ise tibial sinir tarafından olmaktadır. Musculus triceps surae'yi oluşturan kaslar musculus gastrocnemius ve musculus soleus'tur.

Triceps suraenin yüzeysel bölümünü oluşturan musculus gastrocnemius kası, iki başlı yapısı diz ekleminin her iki yanından origo alır (Şekil 4). Medial caput fossa poplitea'nın inferio-medialini, lateral caput fossa poplitea'nın inferio-lateralini oluşturur. Medial ve lateral lifler orta hatta musculus soleusun tendinöz kısmıyla birleşerek aşıl tendonunu oluşturur. Aşıl tendonunun insersiyon noktası calcaneus kemiği üzerindeki tuber calcanei bölgesidir. Musculus triceps surae kasındaki hareket aponeurosis plantaris aracılığıyla ayak distaline iletilir. Gastrocnemius kası, sagittal planda dize fleksiyon ve ayak bileğine aynı düzlemde plantar fleksiyon yaptırır (23).



Şekil 4: Gastrocnemius ve soleus kaslarının anatomik şekilleri.

Triceps surae kasının oluşturduğu aşil tendonu ile tibia kemiğinin komşuluğundaki yapıya kager üçgeni denir. Bu üçgensel yapının, arteria tibialis posteriordan kaynaklanan perforatör damarları travmalara karşı koruma ve yumuşak dokuya dayanıklılık sağlama görevleri vardır (24).

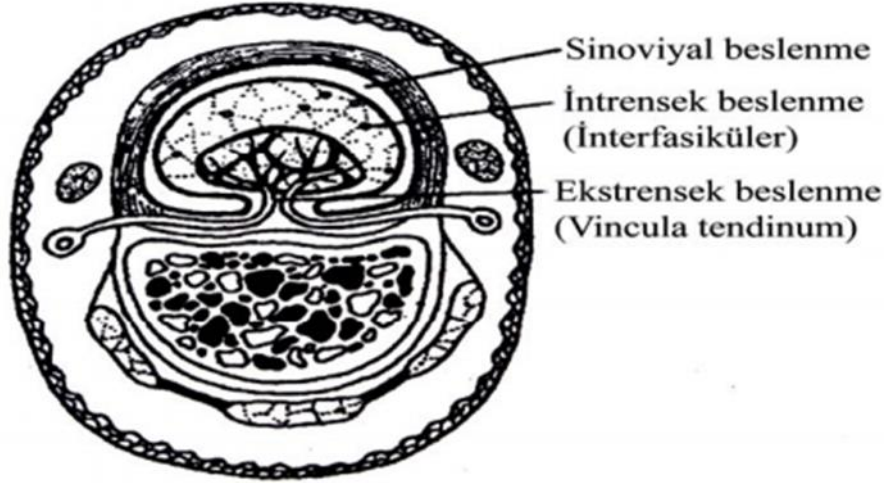
2.2.3. Tendon Dokusunun Yapısal Özellikleri

Aşil tendonu (Tendo achillis), insan vücudundaki boyutları en fazla ve en dayanıklı tendondur (25). En dayanıklı tendon olması karşın özellikle sporcu yaralanmalarında ve sistemik hastalıklardan etkilenen bir yapıya sahiptir. Boyutları onbir ve yirmialtı santim arasında değişen aşil tendonunun ortalama uzunluk boyutu da onbeş santim olarak bulunmuştur.

Aşil tendonun vücuttaki en büyük ve güçlü tendon olmasına rağmen kanlanması sınırlı kaynaklardan olmaktadır. Aşil tendonunun beslenmesi, müskülotendinöz bileşke, osteotendinöz bileşkeden ve temel olarak paratenondan sağlanır. Aşil tendonu temel olarak kanlamasını sağlayan perforatör damarlar posterior tibial arterin reküren bir dalı olsa da fibuler arterin distal dalları da bu damarla anastomoz yaparak beslenmeye katkıda bulunur (26). Kanlanma en çok paratenon çevresinde, en az ise orta bölümde olmaktadır. Kanlanmanın orta bölümde az olmasından dolayı aşil tendon patolojilerinin en sık bu bölgede görülür (27,28).

2.2.4. Tendon Dokusunun Beslenmesi

Tendonların beslenmesi, temelde vasküler perfüzyon ve sinovyal difüzyon olmak üzere iki farklı yoldan olmaktadır. Vasküler beslenme; kastan tendona uzanan, tendonun kemiğe yapıştığı yerden, paratenon, mezotenon gibi yapılardan ve eldeki fleksör tendonlara özel 'vincula' denilen özelleşmiş yapılardan olmaktadır. Sinovyal beslenme ise fibröz fleksör kılıftan salgılanan sinovyal sıvı imbibisyon olarak bilinen pompa mekanizması (hareketi esnasında basınç farkı) ile küçük köprü kanalcıklar vasıtasıyla olmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5: Fleksör tendon beslenme çeşitleri

2.2.5. Tendon Dokusunun İyileşme Süreci

Fleksör tendon iyileşme süreci, günümüz ortopedist ve plastik cerrahi doktorları tarafından halen tartışılmaktadır. Yaralanan tendonun rejenerasyonunda iki adet temel teori ortaya atılmış fakat, hangisinin daha etkin olduğu halen kanıtlanamamıştır. Ekstrinsik tendon iyileşmesi, yaralanma dokusunun etrafındaki aktive olmuş granülasyon dokularının etkisiyle oluşan fibroblastik aktiviteye denir. Peritendinöz dokuların oluşturduğu bu doku iyileşmesinin, adezyon oluşumuna ve tendon onarımındaki başarısızlığa yol açtığı olduğu görülmüştür (29). İntrinsik tendon iyileşmesi ise, tendonun kendi içindeki hücreler vasıtasıyla oluşturduğu rejenerasyona denir. İntrinsik tendon iyileşmesi 5. günden sonra tenositler ve endotenon hücreleri tarafından üretilen kollajen senteziyle başlar (30,31). Bu iki temel iyileşme süreci birbiri içine geçmiş olup, ayırmak güçtür.

Tendonun iyileşme süreci, tıpkı yara iyileşmesi gibi 3 evreye ayrılır;

2.2.5.1. Enflamasyon Evresi

Tendon yaralanmasından hemen sonra ilk 24-48 saatte, vazodilatasyon ve dokuda ödem meydana gelir. Enflamuar hücreler yaralanan tendon bölümüne göç eder. İlk olarak nötrofiller 4-6 saat arasında yara yerine gelir. Ardından yara iyileşmesinin temel hücresi olan makrofajlar 2-3 gün sonra yara yerine gelir. Ekstirinsik yara iyileşmesinin temel hücreleri olan epitenon ve endotenonlardan köken alan hücreler tendonun yaralan bölgesini enflamuar hücrelerle birlikte doldurulur. Bu dönemde

tendon uçları ödemlidir ve doku gerilme gücü olmayan granülasyon dokusuyla dolduğundan dayanıklılığı zayıftır.

2.2.5.2. Proliferasyon Evresi

Proliferasyon evresi tendon iyileşmesinin 4.-28. günleri arasında meydana gelir. Yara bölgesine göç eden fibroblastlar yara yerinde tropokollajen ve ardından kollajen sentezine başlar. Yeniden damar oluşumu dokuda üçüncü günden itibaren başlayarak yaralanma sonrası 1. haftaya doğru zirve noktasına ulaşır. Bağ dokusunun yapı taşı hücrelerinden olan fibroblastların fonksiyonları ise 6.haftaya kadar azalma göstererek sürer. Tip 3 kollajenin matür olmayan skar dokusundaki dağılımı karışıktır. Zamanla miyofibroblastlarında etkisiyle dizilim paralel şekline dönüşerek skarın matürasyonu tamamlanır.

2.2.5.3. Remodelling evresi

Remodelling evresi, 3.-4. haftadan sonra başlar, 1. yıla kadar devam eder (32). Proliferasyon fazında dağınık yerleşimli olan kollajen fibriller yapısına kovalent çapraz bağlar eklenerek stresin de etkisiyle tendonun uzun eksenine boyunca dizilmeye başlar. Yeniden yapılanan kollajenin gerilme gücü kuvvetlenir.

2.3. Tendon Onarımı

Travma sonrası yaralanan elin duyu ve motor muaynesi ayrıntılı şekilde yapılmalı ve tendon hasarına ek olarak kemik, sinir ve vasküler dokulardaki yaralanmalar usulüne uygun şekilde onarılmalıdır (33). Tendon kesisinin fleksiyon veya ekstansiyon hareketlerinde oluşuna göre farklılık göstermektedir.

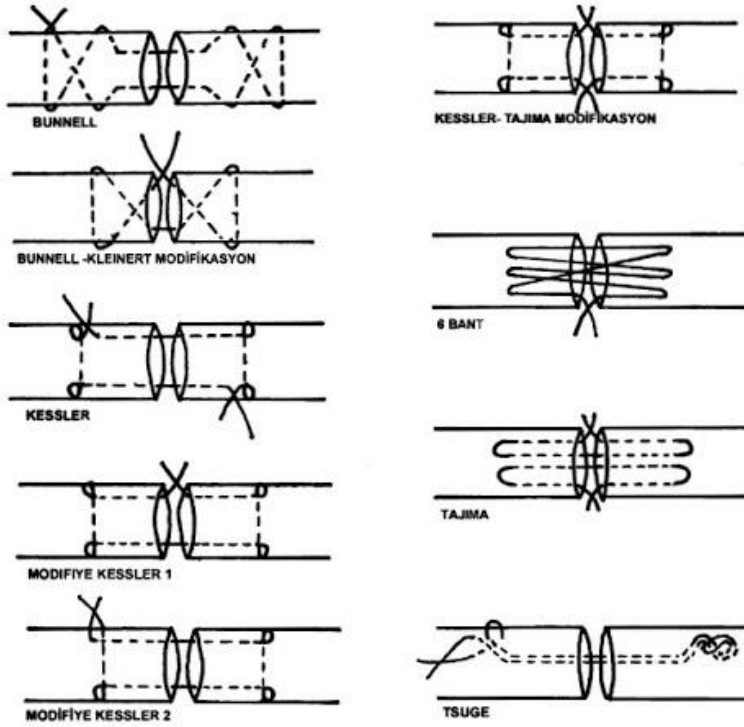
İlk 24 saatte yapılan tendon onarımları erken primer onarım; 1-10 gün içerisinde yapılan tendon onarımları gecikmiş primer onarım olarak nitelendirilir. Primer tendon onarımlarında tendon proksimal ve distal uçlarının karşı karşıya getirilmesi ve dikiş atılması diğer onarımlara göre daha kolaydır. Tendonun yaralanmaya bağlı vasküler beslenmesindeki hipoperfüzyon süresi daha kısadır. 2-4 hafta arası yapılan onarıma erken sekonder onarım, 4. haftadan sonra yapılan onarım geç sekonder onarım olarak nitelendirilir.

Tendonun onarılma süresi uzadıkça adezyon, kontraktür, skar dokusu, tendon rüptürü gibi komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır. Bu komplikasyonları önlemek amacıyla tendon yaralanmaları mümkünse primer onarılmaya çalışılmalıdır.

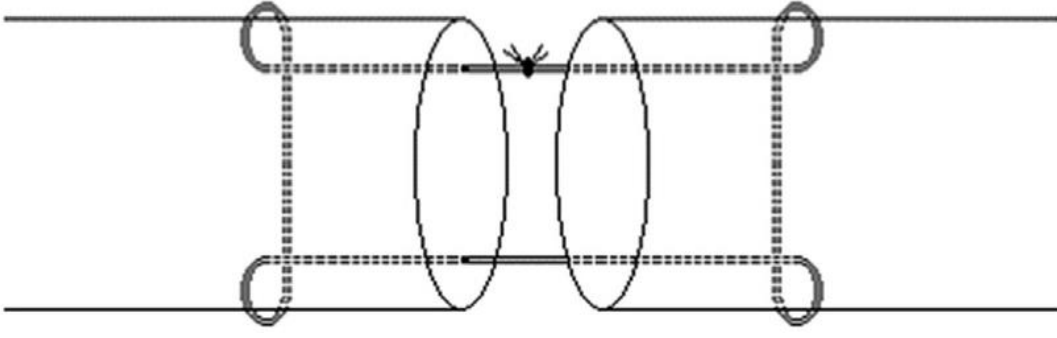
Ancak ezilme tarzında ve enfektif yaralanmalarda, tendon defekti söz konusu olduğunda, kemik ve yumuşak dokular hasar görmüş olması durumunda geç rekonstrüksiyon daha faydalı olabilir (34).

Tendon onarımının başarısını etkileyen en önemli faktörleri incelediğimizde suture materyali seçimi ve suture tekniği karşımıza çıkar (35). Günümüzde çok sayıda tendon onarım tekniği tanımlanmıştır. Tüm tekniklerde temel hedef güçlü, aralık bırakmayan, peritendinöz kılıfta gerginliğe yol açmayan tendon yüzeyinde takılmaya sebep olmayan suture tekniği kullanılmasıdır. Kısmi tendon kesilerinde, tendonun %50'sinde veya daha fazla hasar varsa tendonun primer onarılması önerilmektedir (36).

Günümüzde tendon onarımında pek çok suture tekniği tanımlanmıştır (Şekil 6). Strickland, modifiye Kessler tekniğini düzenleyerek modern cerrahide en popülerize olan ve en fazla sayıda uygulanan uç uca onarım tekniğine dönüştürmüştür (37). Tekniğin tercih edilmesinin nedenleri arasında atravmatik, suturelerin tendon uçlarına ayrı ayrı yerleştirilmesi ve tendon kılıfının içerisinde makara sisteminin altından çekilebilmesidir (Şekil 7). Çevresel onarım (epitendinöz), uç uca onarım sonrası yaralanan tendon uçlarında gelişmiş olan düzensizlikleri gideren ve yapılan onarıma katkıda bulunan suture tekniğidir.



Şekil 6: Tendon onarımında suture teknikleri



Şekil 7: Modifiye-Kessler suture tekniği

2.4. Tendon İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Tendon iyileşmesine etki eden faktörleri hastayla, cerrahi teknik ve rehabilitasyonla ilişkili faktörler olmak üzere sıralayabiliriz. Hasta ile ilişkili tendon iyileşmesini etki eden faktörleri incelediğimizde yaş, genel sağlık durumu, skar oluşumu, sosyoekonomik düzey ve hastanın psikolojik durumu gibi etkenler etki etmektedir. Hasta yaşlandıkça tendonun beslenmesi ve tenosit hücrelerin rejenasyon kapasitelerinin azalmasının sonucu olarak tendon iyileşme kapasitesi düşmektedir (38). Hastanın genel sağlık durumunu etkileyen sistemik hastalıklar yara iyileşmesini de olumsuz yönde etkileyeceğinden tendon iyileşme kapasitesini düşürmektedir. Hastanın skar oluşturma kapasitesi ve kalitesi de tendon iyileşmesini etkilemektedir. Hastanın sosyoekonomik düzeyi de özellikle ameliyat sonrası rehabilitasyon sürecini etki etmektedir. Hastanın rehabilitasyon sürecinde kullanabileceği medikal araç ve gereçlerin kalitesi tendon iyileşmesine direkt katkıda bulunmaktadır.

Cerrahi teknik ile ilişkili tendon iyileşmesini etki eden faktörleri incelediğimizde yaralanma seviyesi ve tipi, cerrahi teknik ve onarım zamanı etki etmektedir. Ezilme ve crush tipi yaralanmalarda çevre dokularda özellikle vasküler yapılarda hasar daha fazla olduğundan tendon iyileşme kapasitesi düşmektedir (39). FDP tendonunun FDS tendonuyla birlikte yaralanması ve total kesilerde kısmi kesilere göre tendon iyileşme kapasitesi azaldığından adezyon daha fazla görülmektedir. Atravmatik teknik kullanımı ve titiz kanama kontrolü inflamasyona yol açacak hematoma oluşumunu azaltılabilir. Fazla miktarda oluşabilecek hematoma tendonda adezyona yol açabilir (40). Yaralanmadan hemen sonrası primer tendon onarımı yapılabiliriyorken onarımın geciktirilmesi tüm muskulotendinöz ünitenin proksimalinde kısılma ve gerginlik yaratabilir. Bu gerginlik tendon rüptürüne neden olabilir. Tendon onarımında yaradaki

gerim kuvvetinin azalmasını önlemek amacıyla geç absorbe edilen dikiş materyalleri veya prolen gibi nonabsorbe dikiş materyalleri tercih edilir. Tendon gerilim kuvvetine pozitif yönde etki eden epitendinöz onarım, başarı oranını yükseltir.

Rehabilitasyon ile ilişkili tendon iyileşmesini etki eden faktörleri incelediğimizde terapistin uzmanlığı, tekniği ve zamanlaması etki etmektedir. Tendon yapışıklık riskini azaltmak için hastanın onarım sonrası erken dönemde harekete başlaması gerekmektedir (41). Günümüzde kontrollü pasif mobilizasyon (modifiye Duran) ve aktif ekstansiyonla birlikte kontrollü pasif fleksiyon (modifiye Kleinert) gibi tedavi protokolleri rehabilitasyonda kullanılmaktadır (42).

2.5. Tendon Adezyonu Oluşumunu Önlenmesinde Kullanılan Yöntemler

Tendon onarımı sonrası en sık görülen komplikasyon yapışıklıktır (43). Atravmatik teknik ve erken kontrollü rehabilitasyon programları ile ekstrinsik tendon iyileşmesinin sonucu olan yapışıklıklar minimize edilebilir. Hidroksiapatit kılıflar, silikon yapıda maddeler adezyonları fiziksel olarak bariyer oluşturarak önlemek amacıyla kullanılmıştır. Tendon iyileşmesinde temel iyileşme yollağı olan intrinsik tendon iyileşmesini kimyasal mediatörler aracılığıyla arttırmak amacıyla çok sayıda ilaç kullanılmıştır. Non-steroid anti-inflamatuarlar (NSAİ) siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek, inflamatuvar süreçte rol oynadığı bilinen mediyatörlerin salınımını engelleyerek adezyon oluşumunu azaltmaktadır (44). Günümüzde, Hyaluronik asit kıkırdak iyileşmesine katkısı olduğu için kullanılmaktadır. Adezyon önlenmesindeki tam mekanizması bilinmemesine rağmen, tendon adezyon oluşumunu azalttığı düşünülmüştür (45). Suramin, fibrin, plazminojen aktivatörleri, 5-Florourasil (46) ve amniyon sıvısı (47) gibi maddeler tendon yapışıklığını önlemek amacıyla kullanılmıştır. Tendon bariyerleri de adezyon oluşumunu önlemek amacıyla kullanılmıştır. Tendon bariyerleri, onarım yapılan alandaki peritendinöz yapıların etkileşimini sınırlandırarak intrinsik yara iyileşmesine oluşumuna yardım ederken adezyon oluşumunu sınırlar (48). Günümüzde tendon bariyeri amacıyla silikon kılıf, amniyotik zarlar, politetrafloroetilen cerrahi zarlar, paslanmaz çelik, seprafilm, otojen ven grefti gibi maddeler kullanılabilir gibi tendon adezyonunu önleyen ilaçların (indometasin, hyaluronik asit vb.) bariyer formları da kullanılabilir (49). Rehabilitasyon programına rağmen tendon hareketlerinde gelişme sağlanamazsa hastaya tenoliz gibi ikincil cerrahi işlemler uygulanır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deney Öncesi Hazırlık Süreci

Çalışma öncesi Necmettin Erbakan Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı 2020-021 sayılı karar ile alınmış ve çalışma boyunca hayvan deneyleeri araştırma protokollerine uyulmuştur (Ek 1). Çalışma ve deney hayvanlarının bakımı Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapılmıştır. "Poli (laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA) Biyoemilebilir Nanofiberlerin Tendon Adezyonu ve İyileşmesine Etkisi: Deneysel Çalışma" adlı tez projesi, proje numara sayısı 201518018 ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nden maddi yardım almıştır.

3.2. Deneyde Kullanılan Hayvanlarının Seçimi

Ratlar dayanaklı yapısı, yara iyileşme potansiyelinin yüksek olması, çok sayıda üretilebilmesi nedeniyle hayvan deneyleerinde tercih edilmektedir. Maliyetinin diğer deney hayvanlarına göre daha az olması da yapılan deneydeki gruptaki hayvan sayısının fazla olmasına katkı sağlar. Bu nedenlerden dolayı "Poli (laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA) Biyoemilebilir Nanofiberlerin Tendon Adezyonu ve İyileşmesine Etkisi: Deneysel Çalışma" isimli tez projesinde deneysel hayvan olarak ratlar seçilmiştir.

Pilot çalışmalar deney yapılmadan uyguladı ve istatistiksel olarak anlamlılık için minimum denek sayısı 4 ayrı grupta her grup için oniki (12) adet sıçan olucak şekilde ayarlandı. Toplamda gruplar için 48 adet sıçan ve pilot çalışma için 2 adet rat kullanıldı.

3.3. Deneyde Kullanılan Hayvanlarının Sınıflandırılması

Bu deneyde, ağırlıkları $\sim 330 \pm 25$ gr arasında değişiklik gösteren 48 adet erkek 3-4 aylık Wistar Albino cinsi ratlar kullanılmıştır. Deney başlamadan önce ve sonrasında ratlara standart yaşama koşulları altında bakıldı. Kafeslerde 12 adet sıçan, oda sıcaklığında oniki saat gündüz / oniki saat gece olucak şekilde bakılmıştır. Deney Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda uygulanmıştır (Şekil 8).



Şekil 8: 4 ayrı gruba ayrılmış sıçanlar

Çalışmada 48 adet sıçan 12'şerli gruplar halinde 4 ayrı gruba ayrılmıştır. Tüm gruplarda sıçanların sol aşil tendonları total kesilip aynı seansta modifiye Kessler yöntemiyle onarım yapılmıştır. Gruplar şu şekilde belirlendi:

Gruplar;

1-Sol aşil tendon kesildikten sonra sadece cerrahi onarım yapılan 1.ayda sakrifiye edilecek grup.

2- Sol aşil tendon kesildikten sonra sadece cerrahi onarım yapılan 2.ayda sakrifiye edilecek grup.

3- Sol aşil tendon kesildikten sonra cerrahi işleme ilave olarak hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) ile destekli onarım yapılan 1.ayda sakrifiye edilecek grup.

4- Sol aşil tendon kesildikten sonra cerrahi işleme ilave olarak hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) ile destekli onarım yapılan 2.ayda sakrifiye edilecek grup.

Grup 1 ve 3'teki sıçanlar 4.haftanın sonunda sakrifiye edildi. Grup 2 ve 4'teki sıçanlar 8.haftanın sonunda sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen sıçanların sol aşil- kas kompleksine makroskopik görsel ve histopatolojik analizler, sağ ve sol aşil- kas kompleksi üzerinde ise biyomekanik analizler yapılmıştır. Bottagisio ve arkadaşlarının rat tendon yaralanma modeli deneyde tendon yaralanması modeli için kullanılmıştır (50).

3.4. Cerrahi İşlemler

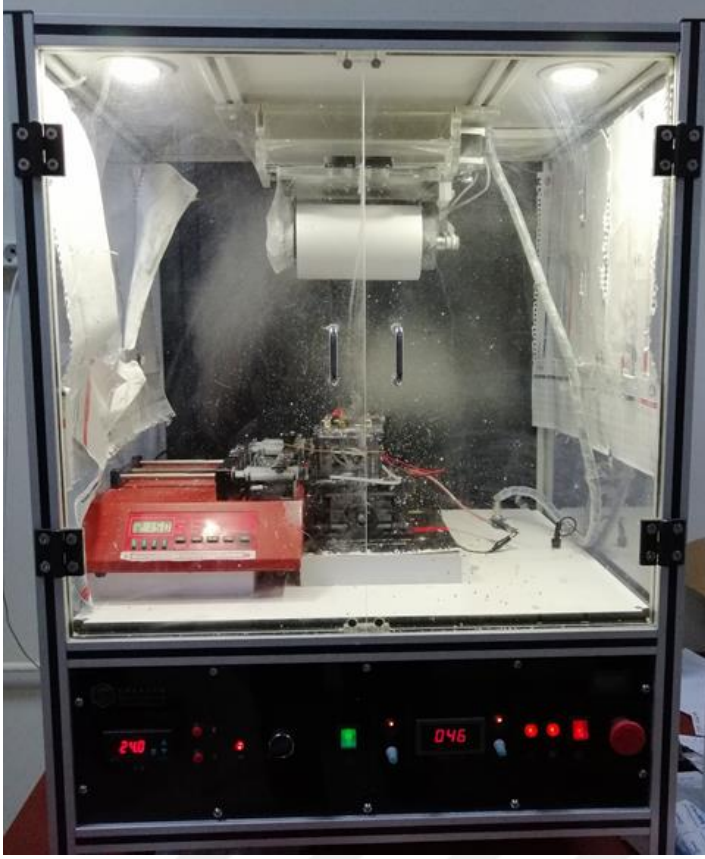
Operasyonlar KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Bütün sıçanlar tek cerrah tarafından, aynı dikiş materyali içeriği kullanılarak modifiye Kessler yöntemiyle opere edilmiştir.

3.4.1. Preoperatif Hazırlık

Ratların genel anestezisi sağlamak amacıyla kilogram başına 30 mg Ketamin HCL ve 7 mg Ksilazin, intraperitoneal uygulama şekli yolu ile kullanıldı. Operasyon uygulanacak bölge bistürü yardımıyla tıraş edildi. Poli (laktik asit-ko-glikolik asit) maddesi (Şekil 9) Necmettin Erbakan Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölüm Laboratuvarı'nda elektrospin cihazında üretilmiştir (Şekil 10).



Şekil 9: Poli (laktik asit-ko-glikolik asit) maddesi



Şekil 10: Elektrospın cihazı

3.4.2. İntrooperatif Hazırlık

Ratlara operasyon masasında prone pozisyonu verildikten sonra cerrahi alan %10 Polivinilprolidon-İyot karışımı (Batticon®) dezenfekte edildi (Şekil 11).

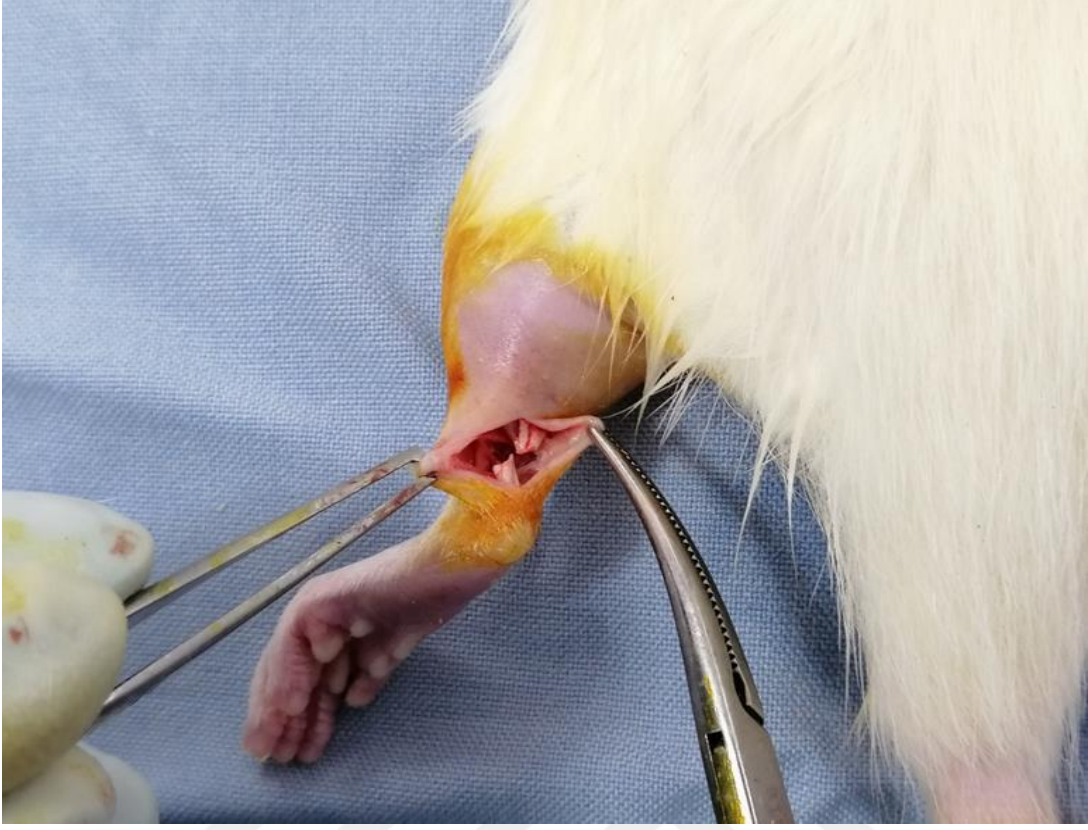


Şekil 11: Sıçanların operasyona hazırlanması

Aşil tendon- kas kompleksine, bacak postero-medial bölümden yaklaşık 2 cm uzunluğunda dikey cilt kesisi yapılarak ulaşıldı (Şekil 12). Tendon etrafındaki dokulara zarar vermeden aşil tendonu muskulotendinöz bileşke-calcaneus arası mesafenin ortasından total kesildi (Şekil 13). Ardından kesilen aşil tendonları modifiye Kessler tekniğine uygun olarak Prolene® (5-0, Polypropylene) ile tekrar suture edildi (Şekil 14). 1. ve 2. gruptaki tendonlara cerrahi girişime ek işlem olmadan ciltler Prolene® (4-0, Polypropylene) ile kapatıldı. 3. ve 4. gruptaki tendonların onarım hattına hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) biyoemilebilir maddesi sarılarak ciltler Prolene® (4-0, Polypropylene) ile kapatıldı (Şekil 15). Peroperatif süreçte hiçbir komplikasyon izlenmedi.



Şekil 12: Cilt insizyonu sonrası aşil tendonuna ulaşılması



Şekil 13: Aşil tendonunun total transvers kesilmesi



Şekil 14: Aşil tendonunun modifiye-Kessler yöntemiyle suture edilmesi



Şekil 15: Sütüre edilen tendonun bölgesinin etrafının PLGA'yla sarılması

3.4.3. Postoperatif Takip

Operasyon sonrası sıçanların rahatça hareket etmelerine izin verilerek aktif rehabilitasyona hemen başlandı. Böylece tendon adezyonu oluşmasında rol oynayan immobilizasyon faktörü önlendi. Parasetamol tabletler su içinde eritilerek analjezi sağlamak amacıyla sıçanlara verildi.

3.4.4. Sıçanların Sakrifiye Edilme İşlemleri

Grup 1 ve 3'teki ratlar 4.haftanın sonunda sakrifiye edildi. Grup 2 ve 4'teki ratlar 8.haftanın sonunda sakrifiye edildi. Sakrifikasyon işlemi anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Sakrifiye işlemi yapılan ratlar, uygun özellik taşıyan poşetlerde toplanarak hastanenin tıbbi atık bölümüne gönderilmiştir.

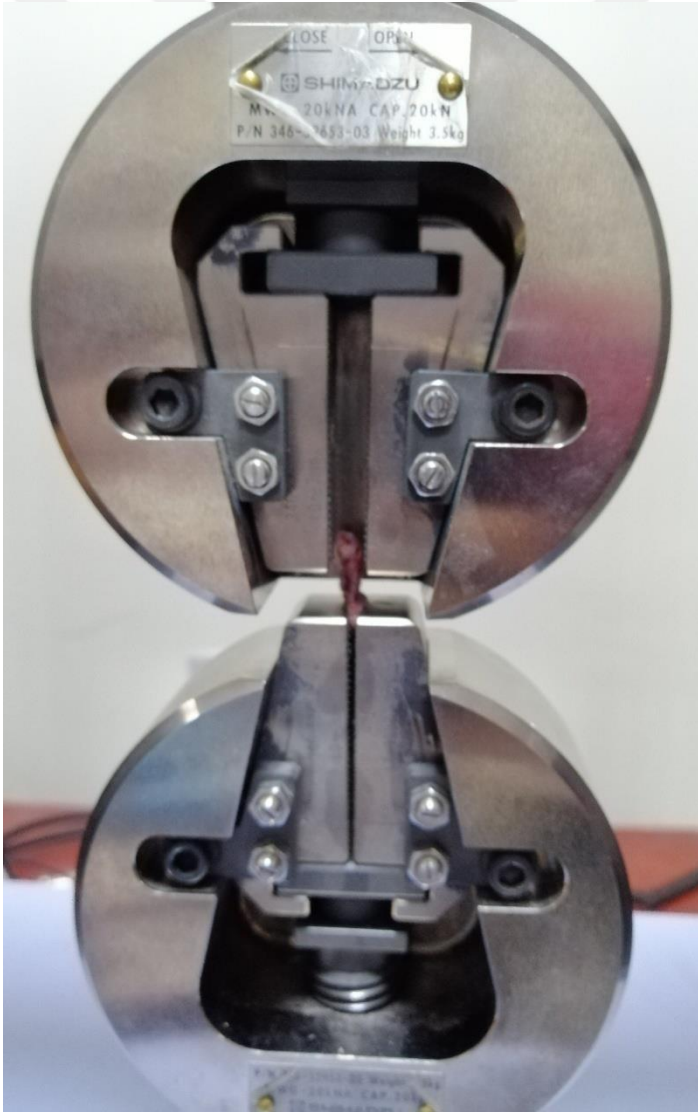
3.4.5. Sıçan Tendonlarının Testler İçin Hazırlanması

Bütün gruptaki ratların sol bacak bölgesindeki eski skar hatlarından yeniden girilerek aşil tendon-kas kompleksine erişildi. Aşil tendonun makroskobik adezyon değerlendirilmesinde etraf yumuşak doku ve cilt fleplerindeki yapışıklık kullanıldı. Tüm grupta herhangi bir işlem uygulanmayan sağ aşil tendonuna ise tendona paralel insizyon yapılarak ulaşıldı. Aşil tendon yapısının tamamen eksizye edilebilmesi amacıyla topuk kalkaneus kemiğinde birlikte alındı. Cilt ve cilaltı geçilerek ulaşıp alınan tendon üniteleri biyomekanik testler ve histopatolojik testlerin birlikte uygulanamaması nedeniyle her gruptaki 12 sol aşil tendonu rastgele seçilerek iki test içinde 6 adet tendon ünitesi olacak şekilde dağıtıldı.

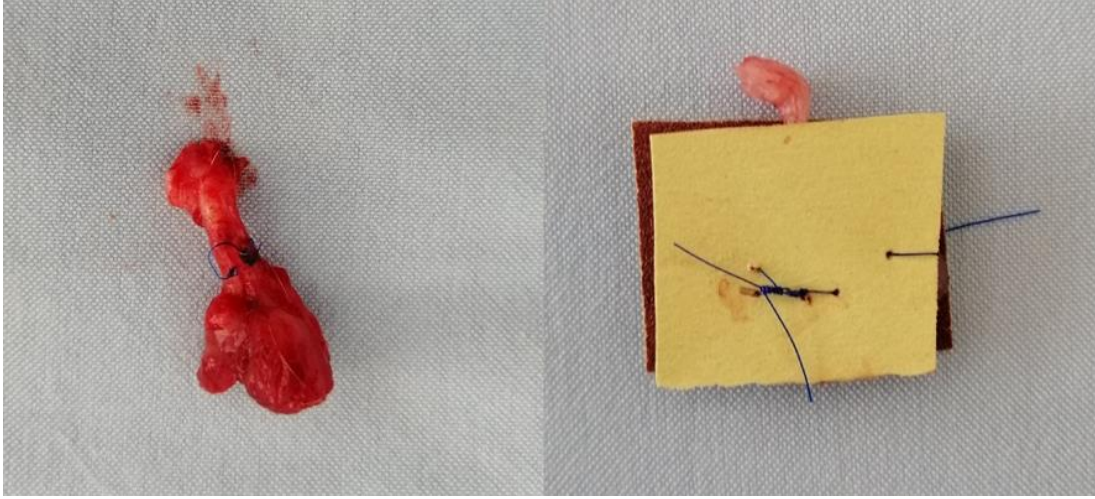
3.5. Biyomekanik Değerlendirme

Necmettin Erbakan Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümü Biyomekanik Laboratuvarı'nda biyomekanik değerlendirmeler uygulandı. Değerlendirme, çekme cihazı (Autograph AG-IS 100kN Shimadzu Co. Kyoto Japan) ile dakikada 1 mm hız olacak şekilde çekme yükü verilerek uygulandı. Tendonların çekme hareketleri (kopma yükleri, maksimum yüklenme miktarı, elastisite modülü, sertlik, enerji absorpsiyon kabiliyetleri) incelendi (Şekil 16). Gastrocnemius kas bölgesinden çene etkisinden kaçınmak için kasın 4/0 prolent yardımcıyla zımpara kâğıdına fikse edildi (Şekil 17).

Cihazın yukarıdaki bölümüne kalkaneus kemiği, aşağıdaki bölümüne ise müskültendinöz yapı konularak deney uygulandı.



Şekil 16: Biyomekanik test cihazı



Şekil 17: Çene etkisinden kurtulmak için kasın dikiş ile zımpara kâğıdına fiksasyonu

3.6. Makroskopik Değerlendirme

Tendonun etrafındaki dokulara ve cilde olan adezyon uzunluğu, yoğunluğu, hareketliliği değerlendirildi. Adezyon olan bölgelerin uzunlukları, milimetrik cetvel yardımıyla hesaplandı. Yapışıklığın makroskopik değerlendirme kriterleri Tang ve arkadaşlarının tariflediği sisteme göre yapıldı (51). Yapışıklık derecesi, uzunluğu ve özelliğinin kriterleri değerlendirilip puanlaması yapıldı. Tablo 1’de derecelendirme kriterleri ve puanların değerlendirilmesi açıklanmaktadır.

Tablo 1: Adezyonun makroskopik değerlendirilmesinde derecelendirme kriterleri

Puan	Adezyon Görünümü
Uzunluk	
0	Adezyon yok
1	Lokalize, 10 mm’ye kadar longitudinal adezyon
2	10-15 mm arasında adezyon
3	Yoğun, 15 mm’nin üzerinde adezyon
Özellik	
0	Adezyon yok
1	Gevşek, elastik ve oldukça hareketli
2	Orta derecede yoğun ve hareketli
3	Yoğun, sert ve hareketsiz
Yapışıklık Derecesi	
0	Adezyon yok

2	Hafif adezyon
3,4	Orta derecede adezyon
5,6	Ağır derecede adezyon

3.7. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik inceleme için alınan doku parçaları %10'luk formaldehitte tespit edilerek saklandı. Makroskopik olarak lezyone alandan diseke edilen doku örnekleri rutin doku takibine alındı. Parafin bloklara gömülen örneklerden Alcian blue, Masson Trikrom (MTK) ve Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyamalar için 3-5 mikronluk kesitler alınarak inceleme için hazırlandı. Ardından deparafinize edilen dokulara Alcian blue (pH.2,5) ve MassonTrikrom boyaarı ile boyandı. H&E ve histokimyasal boyalı lamlar ışık mikroskopunda Olympus BX 46 ile değerlendirildi. Işıık mikroskopisinde; H&E boyalı lamlarda iltihabi hücre yoğunluğu, iltihabi hücre tipi ve vaskülarizasyon, MTK boyalı lamlarda fibrozis ve Alcian blue boyamada müsün birikimi değerlendirildi. İtihabi hücreler lenfosit-plazmosit ve multinükleer dev hücreler olarak değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirme ölçütleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Histopatolojik değerlendirme ölçütleri

Puan	Görünüm
İltihap Yoğunluğu	
0	Yok
1	Hafif
2	Orta
3	Belirgin
Vaskülarizasyon: 1 büyük büyütme alanında	
1 (Hafif)	0-5 adet kapiller
2 (Orta)	6-10 adet kapiller
3 (Belirgin)	10'dan fazla kapiller
Fibrozis	
0	Yok
1	Hafif
2	Orta
3	Belirgin
Müsün Birikimi	
0	Yok
1	Var

3.8. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucu elde edilen makroskobik, biyomekanik ve histokimyasal veriler istatistiksel olarak hesaplandı. Veriler SPSS 24.0 bilgisayar programına girildi. Normal dağılıma uygunluk analizi yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortanca ve minimum, maximum, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdelerle gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmada Wilcoxon-t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis Varyans analizi ile yapıldı. İkili karşılaştırmalarda Bon Ferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm gruplar arasındaki karşılaştırmalarda istatistiki anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Makroskobik Bulgular

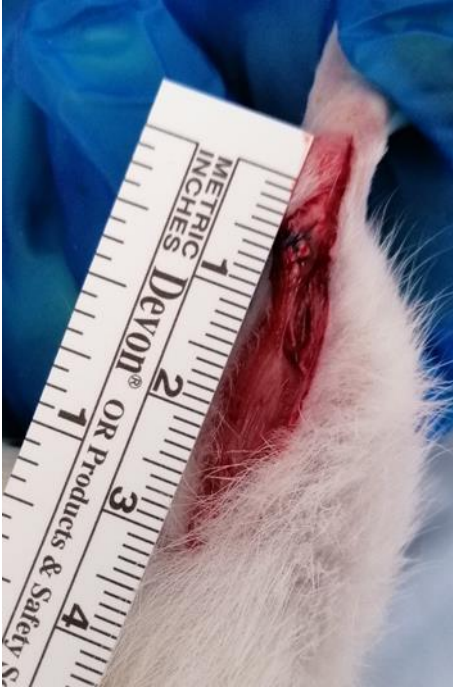
Postoperatif 1. ve 2. ay sonunda hayvanlarda tendon rüptürü, enfeksiyon, yara yerinde ayrışma gibi komplikasyonlar gözlenmedi. Deney gruplarında tendon onarımında kullanılan biyoemilebilir hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) materyali birinci ve ikinci ayda tendon diseksiyonunda izlenmedi. Her bir grup için 12 gastroknemius tendon kompleksi, toplam 48 adet tendon Tablo 1'deki Tang ve arkadaşlarının adezyon kriterlerine göre değerlendirildi. Makroskobik adezyon değerlendirilmesinde etraf yumuşak doku ve cilt fleplerindeki yapışıklık değerlendirildi. Yapışıklığa neden olan fibrotik bantların uzunluğu ölçüldü (Şekil 18). Ayrıca tendon hareketiyle birlikte elastikiyet ve sertlik yapıları da değerlendirildi. Peritendinöz dokudaki yapışıklık hafif (Şekil 19), orta (Şekil 20) ve ağır (Şekil 21) derece olmak üzere değerlendirildi.



Şekil 18: Fibrotik bantların uzunluğunun ölçülmesi



Şekil 19: Grup 3, hidrofobik PLGA materyali kullanılan bir olguda peritendinöz dokuda hafif derecede adezyon



Şekil 20: Grup 2, sadece cerrahi uygulanan gruptaki olguda peritendinöz dokuda orta derecede adezyon



Şekil 21: Grup 1, sadece cerrahi uygulanan gruptaki olguda peritendinöz dokuda ağır derecede adezyon

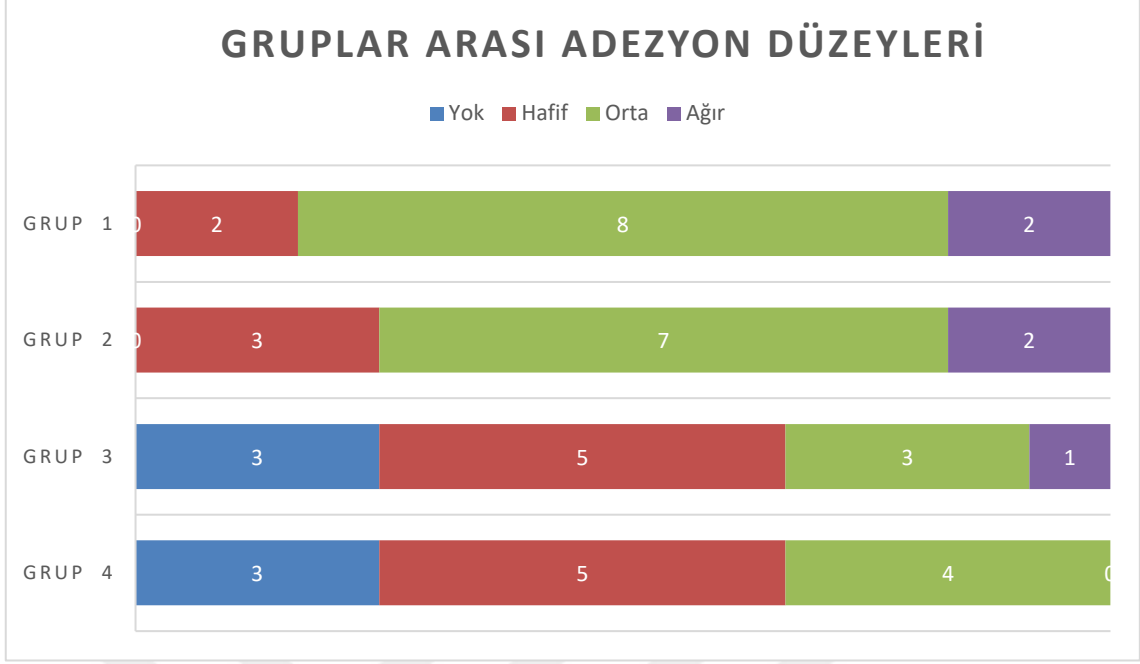
Grup 1'de 2 olguda hafif derece adezyon, 8 olguda orta derece adezyon, 2 olguda şiddetli derece adezyon görülmüştür. Grup 2'de 3 olguda hafif derece adezyon, 7 olguda orta derece adezyon, 2 olguda şiddetli derece adezyon görülmüştür. Grup 3'te 5 olguda hafif derece adezyon, 3 olguda orta derece adezyon, 1 olguda şiddetli derece adezyon görülmüştür. Grup 3'te 3 olguda adezyon görülmemiştir. Grup 4'te 5 olguda hafif derece adezyon, 4 olguda orta derece adezyon, hiçbir olguda şiddetli derece adezyon görülmemiştir. Grup 4'te 3 olguda adezyon görülmemiştir. Grup içi adezyon sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur. Gruplar arası adezyon sonuçları Tablo 4'te ve şekil 22'de sunulmuştur.

Tablo 3: Grup içi adezyon sonuçları

	Uzunluk	Özellik	Adezyon Derecesi		Uzunluk	Özellik	Adezyon Derecesi
GRUP 1				GRUP 3			
1.GRUP-1	2	1	3	3.GRUP-1	2	3	5
1.GRUP-2	2	2	4	3.GRUP-2	1	1	2
1.GRUP-3	3	2	5	3.GRUP-3	2	1	3
1.GRUP-4	1	1	2	3.GRUP-4	0	1	1
1.GRUP-5	2	2	4	3.GRUP-5	0	0	0
1.GRUP-6	1	1	2	3.GRUP-6	1	2	3
1.GRUP-7	1	2	3	3.GRUP-7	0	1	1
1.GRUP-8	2	1	3	3.GRUP-8	0	0	0
1.GRUP-9	2	3	5	3.GRUP-9	0	1	1
1.GRUP-10	2	1	3	3.GRUP-10	0	0	0
1.GRUP-11	2	2	4	3.GRUP-11	2	1	3
1.GRUP-12	2	1	3	3.GRUP-12	1	1	2
GRUP 2				GRUP 4			
2.GRUP-1	3	2	5	4.GRUP-1	2	2	4
2.GRUP-2	2	2	4	4.GRUP-2	1	2	3
2.GRUP-3	2	1	3	4.GRUP-3	1	1	2
2.GRUP-4	1	1	2	4.GRUP-4	0	1	1
2.GRUP-5	1	2	3	4.GRUP-5	0	0	0
2.GRUP-6	0	1	1	4.GRUP-6	1	1	2
2.GRUP-7	1	2	3	4.GRUP-7	0	0	0
2.GRUP-8	2	3	5	4.GRUP-8	0	1	1
2.GRUP-9	2	2	4	4.GRUP-9	1	1	2
2.GRUP-10	1	1	2	4.GRUP-10	2	1	3
2.GRUP-11	2	1	3	4.GRUP-11	2	2	4
2.GRUP-12	2	2	4	4.GRUP-12	0	0	0

Tablo 4: Gruplar arası adezyon sonuçları

Yapışıklık	Yok	Hafif	Orta	Ağır	Toplam
Grup 1	-	2(%16,6)	8(%66,3)	2(%16,6)	12(%100,0)
Grup 2	-	3(%25)	7(%58,3)	2(%16,6)	12(%100,0)
Grup 3	3(%25)	5(%41,6)	3(%25)	1(%8,3)	12(%100,0)
Grup 4	3(%25)	5(%41,6)	4(%33,3)	-	12(%100,0)
Toplam	6(%12,5)	15(%31,2)	22(%45,8)	5(%10,4)	48(%100,0)



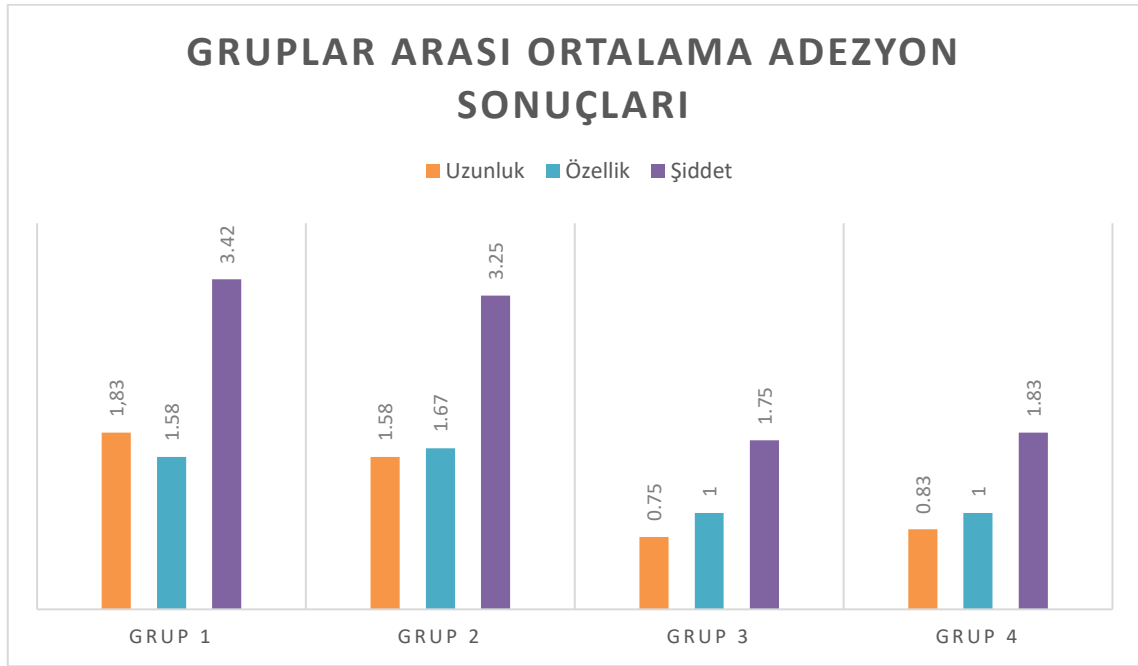
Şekil 22: Gruplar arası adezyon sonuçları

Grup 1'deki ortalama adezyon uzunluk miktarı $1,83 \pm 0,57$ (min1-max3) olarak hesaplandı. Grup 1'deki ortalama adezyon özellik miktarı $1,58 \pm 0,66$ (min1-max3) olarak hesaplandı. Grup 1'deki ortalama adezyon şiddeti $3,42 \pm 0,99$ (min2-max5) olarak hesaplandı. Grup 2'deki ortalama adezyon uzunluk miktarı $1,58 \pm 0,79$ (min0-max3) olarak hesaplandı. Grup 2'deki ortalama adezyon özellik miktarı $1,67 \pm 0,65$ (min1-max3) olarak hesaplandı. Grup 2'deki ortalama adezyon şiddeti $3,25 \pm 1,21$ (min1-max5) olarak hesaplandı. Grup 3'teki ortalama adezyon uzunluk miktarı $0,75 \pm 0,86$ (min0-max2) olarak hesaplandı. Grup 3'teki ortalama adezyon özellik miktarı $1 \pm 0,85$ (min0-max3) olarak hesaplandı. Grup 3'teki ortalama adezyon şiddeti $1,75 \pm 1,54$ (min0-max5) olarak hesaplandı. Grup 4'teki ortalama adezyon uzunluk miktarı $0,83 \pm 0,83$ (min0-max2) olarak hesaplandı. Grup 4'teki ortalama adezyon özellik miktarı $1 \pm 0,73$ (min0-max2) olarak hesaplandı. Grup 4'teki ortalama adezyon şiddeti $1,83 \pm 1,46$ (min0-max4) olarak hesaplandı. Gruplar arası ortalama adezyon sonuçları Tablo 5'te ve Şekil 23'te sunulmuştur.

Tablo 5: Gruplar arası ortalama adezyon şiddetinin istatistiksel sonuçları

Makroskobik ortalama adezyon şiddetleri	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Ortalama adezyon uzunluk miktarı (SS)	1,83±0.57	1,58±0.79	0,75±0.86	0,83±0.83
Ortalama adezyon özellik miktarı (SS)	1,58±0.66	1,67±0.65	1±0.85	1±0.73
Ortalama adezyon şiddeti (SS)	3,42±0.99	3,25±1.21	1,75±1.54	1,83±1.46

*SS: Standart sapma



Şekil 23: Gruplar arası ortalama adezyon sonuçları

Sadece cerrahi yapılan grup 1 ve 2 arasında makroskobik değerlendirmede adezyon uzunluk, özellik ve şiddetinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.413$, $p=0.724$, $p=0.787$). Cerrahiye ek olarak hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) materyali de kullanılan grup 3 ve 4 arasında makroskobik değerlendirmede adezyon uzunluk, özellik ve şiddetinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.780$, $p=0.849$, $p=0.836$). Grup 1 ve 3 arasında makroskobik değerlendirmede adezyon uzunluk, özellik ve şiddetinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.004$, $p=0.049$, $p=0.007$). Grup 2 ve 4 arasında makroskobik değerlendirmede adezyon uzunluk, özellik ve şiddetinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.041$, $p=0.039$, $p=0.025$).

4.2. Biyomekanik Bulgular

Çalışma gruplarındaki biyomekanik test için randomize şekilde seçilen 6 adet ratın sol bacak ve 1. gruptaki randomize seçilen 6 adet ratın herhangi bir müdahalede bulunulmamış sağ bacak aşil tendon üniteleri olmak üzere toplam 30 adet tendon kullanılmıştır. Biyomekanik teste maximum kuvvet tüm alan hesabı Newton(N) cinsinden, maximum gerilme tüm alan hesabı N/mm² olarak hesaplandı. Sonuçlar Tablo 6’da sunulmuştur.

Tablo 6: Grupların biyomekanik test sonucu değerleri

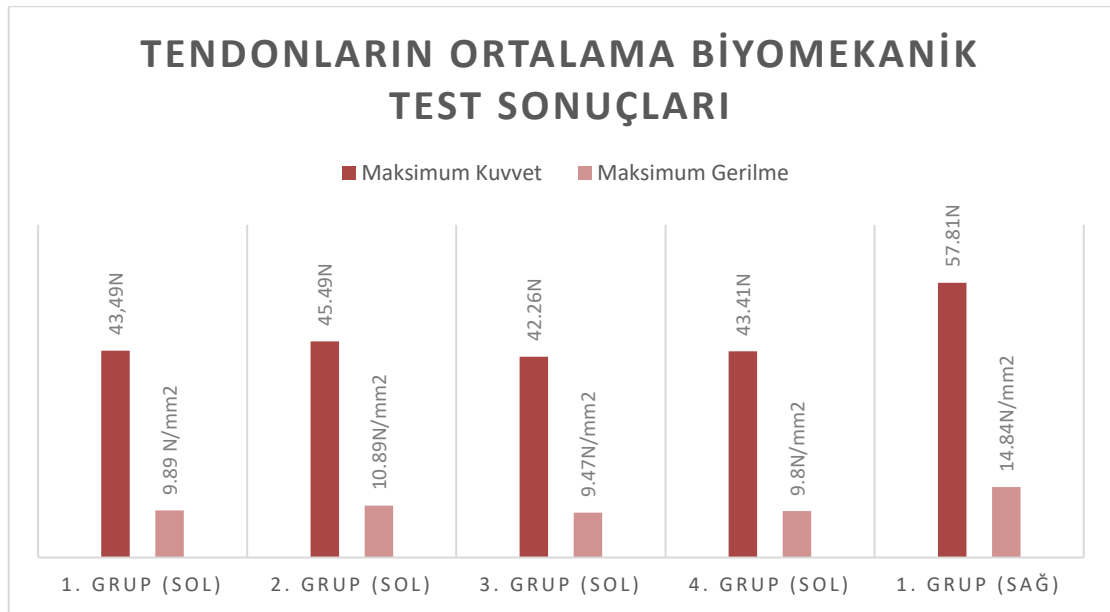
Grup	Shimatsu Çekme Testi -N	N/mm²
Grup 1 (Sol)		
1.Grup-1	47,3983	11,9175
1.Grup-2	45,6114	10,9351
1.Grup-3	44,5143	10,1763
1.Grup-4	42,9215	9,6064
1.Grup-5	41,7821	8,8634
1.Grup-6	38,7551	7,8834
Grup 2 (Sol)		
2.Grup-1	48,1266	12,2544
2.Grup-2	47,1534	11,8695
2.Grup-3	45,6789	10,9578
2.Grup-4	45,312	10,699
2.Grup-5	43,855	10,0466
2.Grup-6	42,8241	9,5678
Grup 3 (Sol)		
3.Grup-1	51,1242	13,2481
3.Grup-2	43,958	10,0866
3.Grup-3	43,0671	10,0094
3.Grup-4	40,6177	8,2452
3.Grup-5	39,4034	8,0176
3.Grup-6	35,4114	7,23551
Grup 4 (Sol)		
4.Grup-1	52,0252	13,8481
4.Grup-2	45,958	11,0464
4.Grup-3	43,4552	10,0594
4.Grup-4	40,6124	8,2312
4.Grup-5	40,0034	8,1174
4.Grup-6	38,4114	7,5354
Grup 1(Sağ)		
1.Grup-7	65,8962	15,8976
1.Grup-8	62,8456	15,2438
1.Grup-9	57,2486	14,9764

1.Grup-10	55,5446	14,6842
1.Grup-11	53,0252	14,2481
1.Grup-12	52,3386	14,0486

Sol aşıl tendonlarının maksimum kopma kuvvetlerinin ortalamaları 1. grupta 43,49N \pm 3.04, 2.grupta 45,49N \pm 1.97, 3.grupta 42,26N \pm 5.2, 4.grupta 43,41N \pm 5 ölçüldü. Grup 1'deki herhangi bir müdahalede bulunulmamış sağ aşıl tendonlarının maksimum kopma kuvvetlerinin ortalamaları 57,81N \pm 5.45 olarak ölçüldü. Sol aşıl tendonlarının maksimum gerilme tüm alan ortalamaları 1. grupta 9,89N/mm² \pm 1.44, 2. grupta 10.89 N/mm² \pm 1.03, 3. grupta 9,47N/mm² \pm 2.17, 4. grupta 9,80N/mm² \pm 2.38 ölçüldü. Grup 1'deki herhangi bir müdahalede bulunulmamış sağ aşıl tendonlarının maksimum gerilme tüm alan ortalamaları 14.84N/mm² \pm 0.67 olarak ölçüldü. Gruplar arası ortalama tendonların maksimum kopma kuvveti sonuçları Tablo 7'de ve Şekil 24'te sunulmuştur.

Tablo 7: Gruplar arası ortalama biyomekanik test sonucu değerleri

Biyomekanik test ortalama değerleri	Maksimum kuvvet-N (SS)	Maksimum gerilme-N/mm ² (SS)
1.GRUP (SOL)	43,49 \pm 3.04	9,89 \pm 1.44
2.GRUP (SOL)	45,49 \pm 1.97	10,89 \pm 1.03
3.GRUP (SOL)	42,26 \pm 5.2	9,47 \pm 2.17
4.GRUP (SOL)	43,41 \pm 5	9,8 \pm 2.38
1.GRUP (SAĞ)	57,81 \pm 5.45	14,84 \pm 0,67



Şekil 24: Tendonların ortalama biyomekanik test sonuçları

Grup 1 ve 2 arasında biyomekanik testlerde maksimum kuvvet ve gerilme parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır ($p=0.26$, $p=0.26$). Grup 1 ve 3 arasında biyomekanik testlerde maksimum kuvvet ve gerilme parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır ($p=0.52$, $p=0.52$). Grup 2 ve 4 arasında biyomekanik testlerde maksimum kuvvet ve gerilme parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır ($p=0.26$, $p=0.33$). Grup 3 ve 4 arasında biyomekanik testlerde maksimum kuvvet ve gerilme parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır ($p=0.74$, $p=0.74$). Bütün gruplarda sol bacak cerrahi müdahale görmüş tendonların biyomekanik testlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Grup 1'deki sağlam sağ bacak tendonların biyomekanik testlerinde cerrahi müdahale görmüş sol bacak tendonlarına göre biyomekanik testlerde anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$).

4.3. Histopatolojik Bulgular

Çalışma gruplarındaki biyomekanik test için randomize şekilde seçilen 6 adetın dışında gruplarda kalan 6 ratın sol bacak aşıl tendon üniteleri iltihap yoğunluğu, vaskülarizasyon, fibrosis ve müsün değerleri açısından değerlendirildi. Sonuçlar Tablo 8'de sunulmuştur.

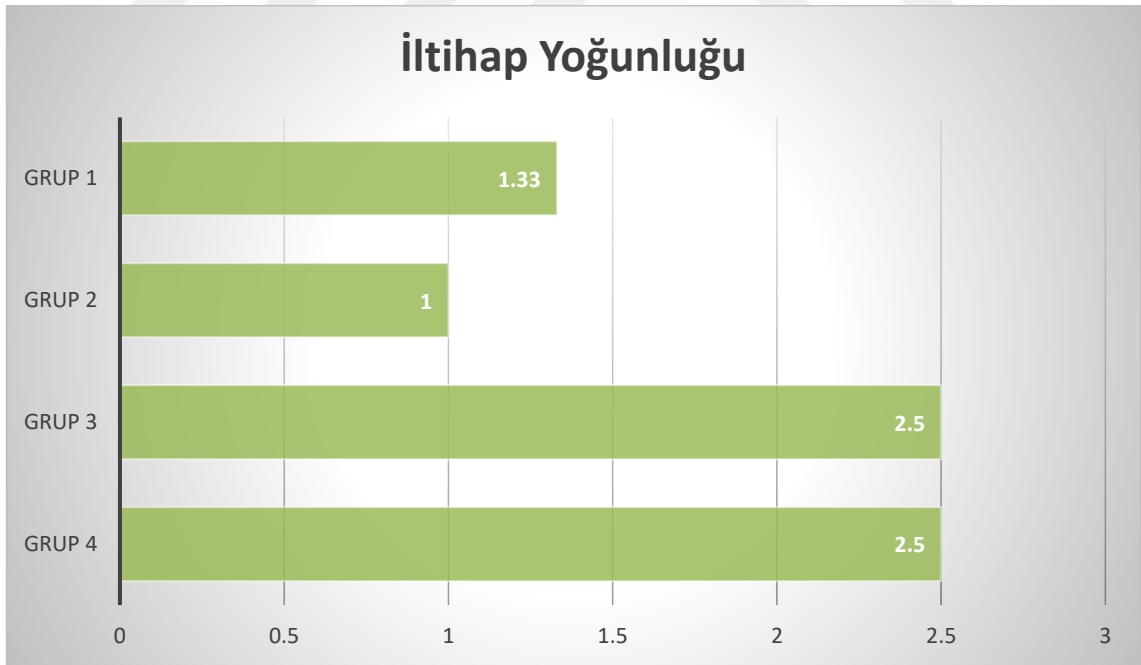
Tablo 8: Grupların histopatolojik test sonucu değerleri

	İltihap Yoğunluğu	Vaskülarizasyon	Fibrosis	Müsün
GRUP 1				
1.GRUP-7	1	1	0	0
1.GRUP-8	2	2	0	0
1.GRUP-9	1	2	0	1
1.GRUP-10	1	3	1	1
1.GRUP-11	2	1	0	0
1.GRUP-12	1	1	0	1
GRUP 2				
2.GRUP-7	1	3	0	1
2.GRUP-8	1	1	1	1
2.GRUP-9	1	1	1	0
2.GRUP-10	1	1	0	1
2.GRUP-11	1	1	1	1
2.GRUP-12	1	2	0	0
GRUP 3				
3.GRUP-7	1	3	2	0
3.GRUP-8	3	3	3	1
3.GRUP-9	3	3	2	0

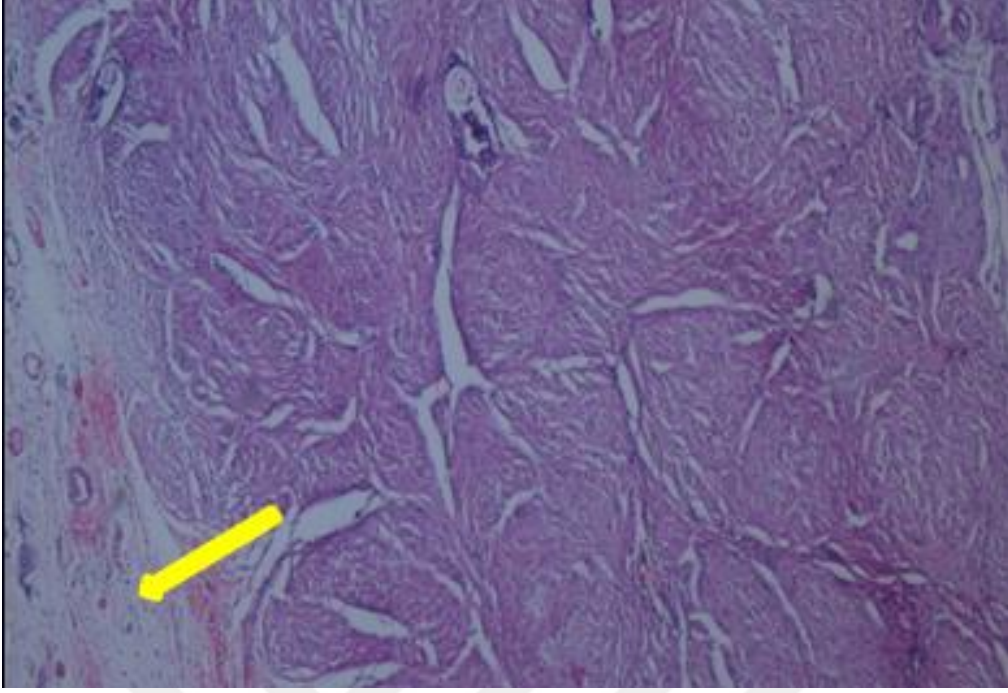
3.GRUP-10	3	2	3	0
3.GRUP-11	3	3	2	1
3.GRUP-12	2	2	3	0
GRUP 4				
4.GRUP-7	2	2	3	1
4.GRUP-8	2	2	2	0
4.GRUP-9	3	3	2	1
4.GRUP-10	3	3	1	1
4.GRUP-11	2	3	1	1
4.GRUP-12	3	3	2	0

4.3.1. İltihap Yoğunluğu

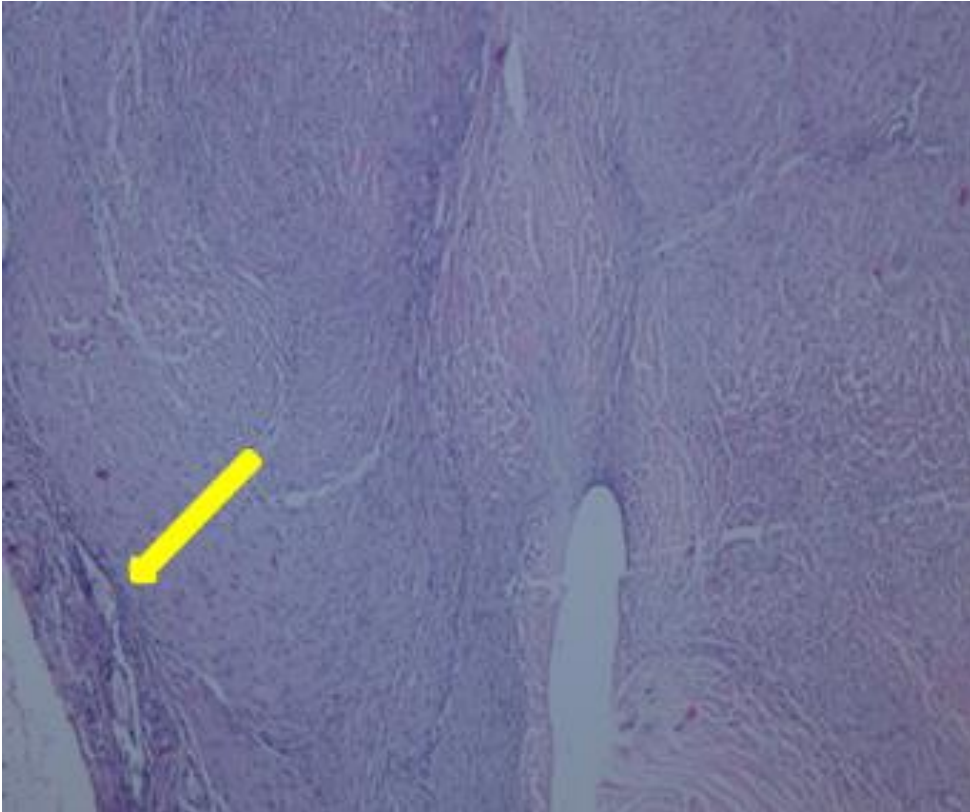
Grup 1'deki iltihap hücre yoğunluğu ortalama $1,33 \pm 0,51$ olarak saptandı. Grup 2'deki iltihap hücre yoğunluğu ortalama 1 ± 0 olarak saptandı. Grup 3'deki iltihap hücre yoğunluğu ortalama $2,5 \pm 0,83$ olarak saptandı. Grup 4'deki iltihap hücre yoğunluğu ortalama $2,5 \pm 0,54$ olarak saptandı (Şekil 25). Hematoksilen eozin boyama ve 40 büyütmede hafif, orta ve ağır derecede inflamasyon görüldü (Şekil 26-27-28). İnflamasyon bölgesi sari oklarla, abse formasyonu ise mavi oklarla gösterilmiştir.



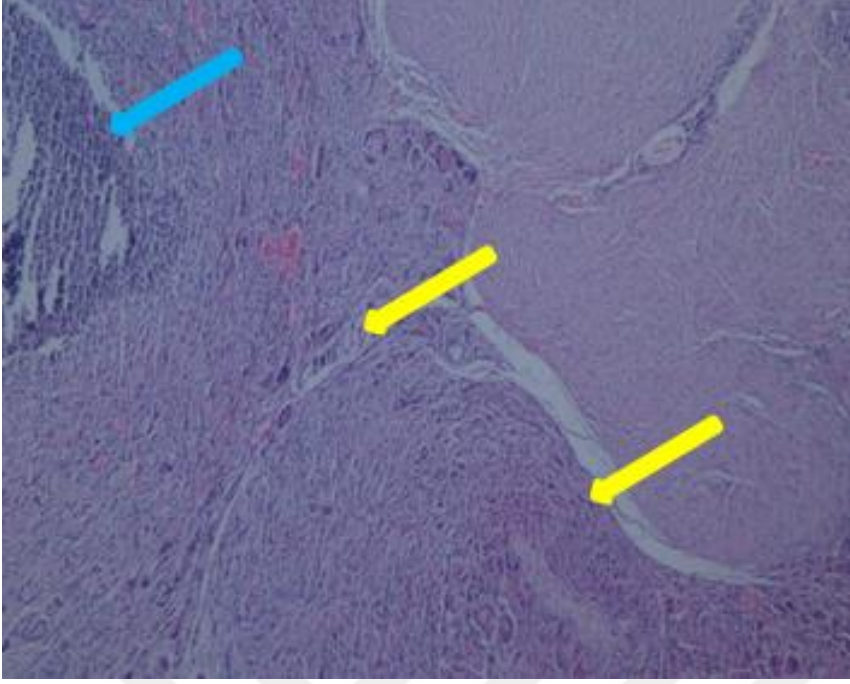
Şekil 25: Gruplar arasında ortalama iltihap yoğunluğu



Şekil 26: Hafif derecede inflamasyon görünümü, X40 H&E

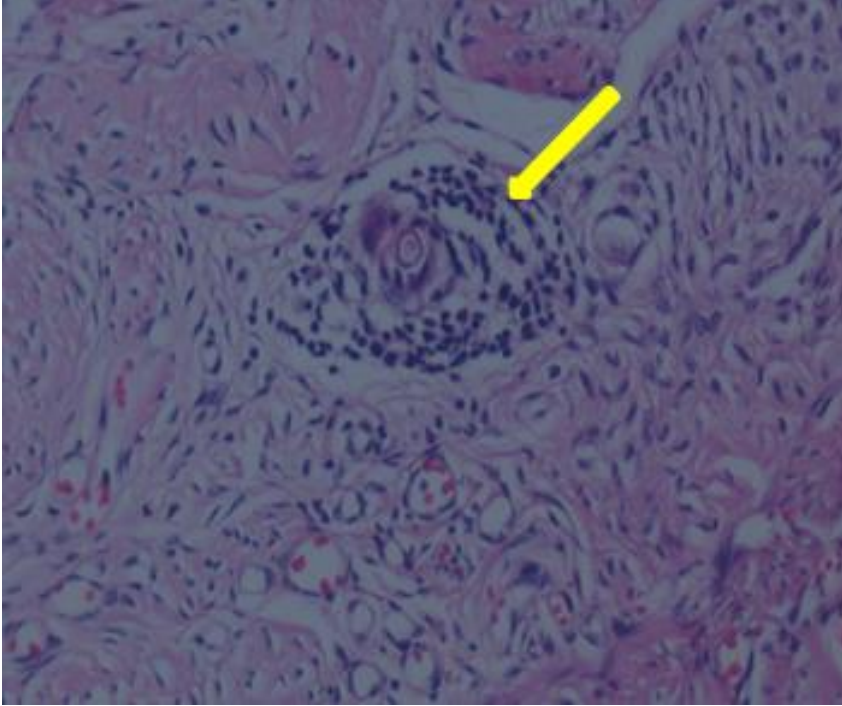


Şekil 27: Orta derecede inflamasyon görünümü, X40 H&E

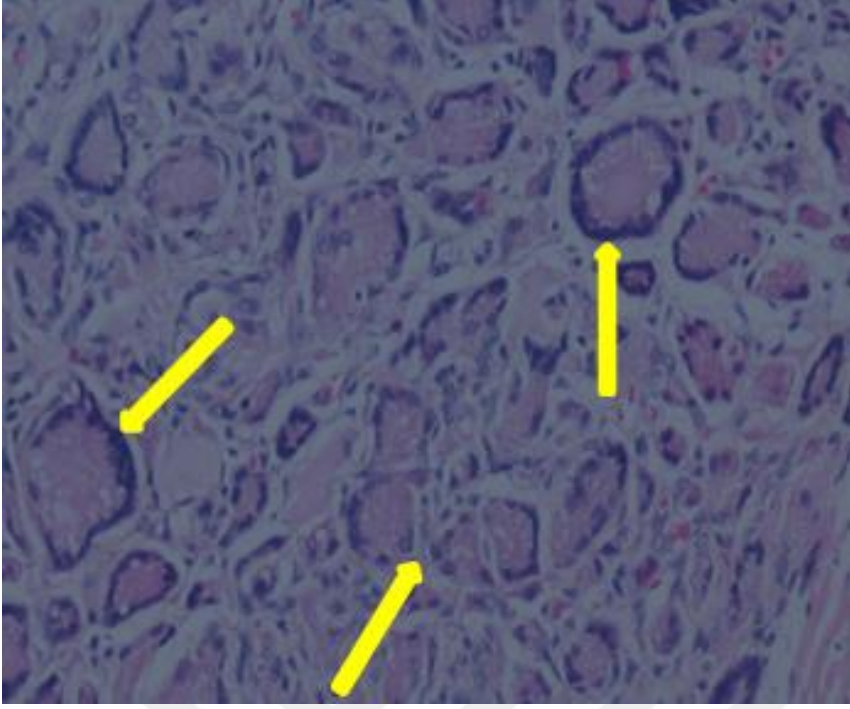


Şekil 28: Ağır derecede inflamasyon görünümü, X40 H&E

Grup 1 ve 2 tendon histopatolojik incelemelerinde lenfosit ve histiosit hücreleri yoğunluğu saptanmıştır (Şekil 29). Grup 3 ve 4 tendon histopatolojik incelemelerinde lenfosit, histiosit hücrelerinin yanında granülomlarda bulunan multinükleer dev hücreler saptanmıştır (Şekil 30).



Şekil 29: İltihabi hücre tipi lenfosit ve histiositlerin görünümü, X200 H&E

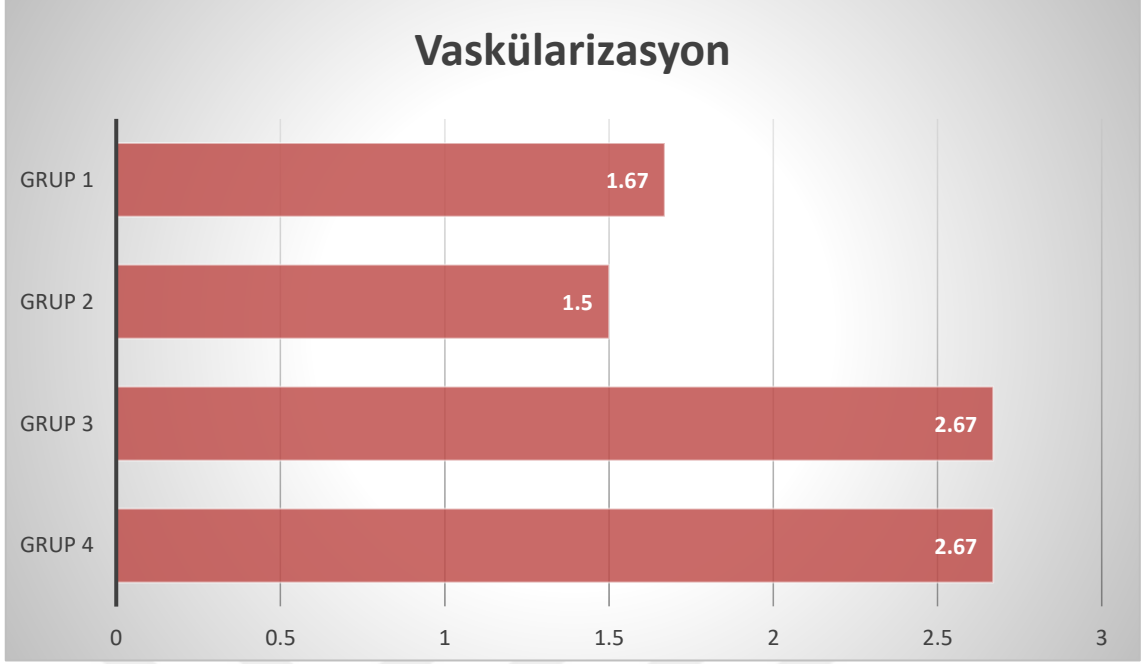


Şekil 30: Multinükleer dev hücreler görünümü, X200 H&E

Gruplar arası iltihap hücre yoğunluğu açısından karşılaştırma yapıldığında; grup 1 ve 2 arasında iltihap hücre yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.13$). Grup 1 ve 3 arasında iltihap hücre yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.027$). Grup 2 ve 4 arasında iltihap hücre yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.002$). Grup 3 ve 4 arasında iltihap hücre yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.784$).

4.3.2. Vaskülarizasyon

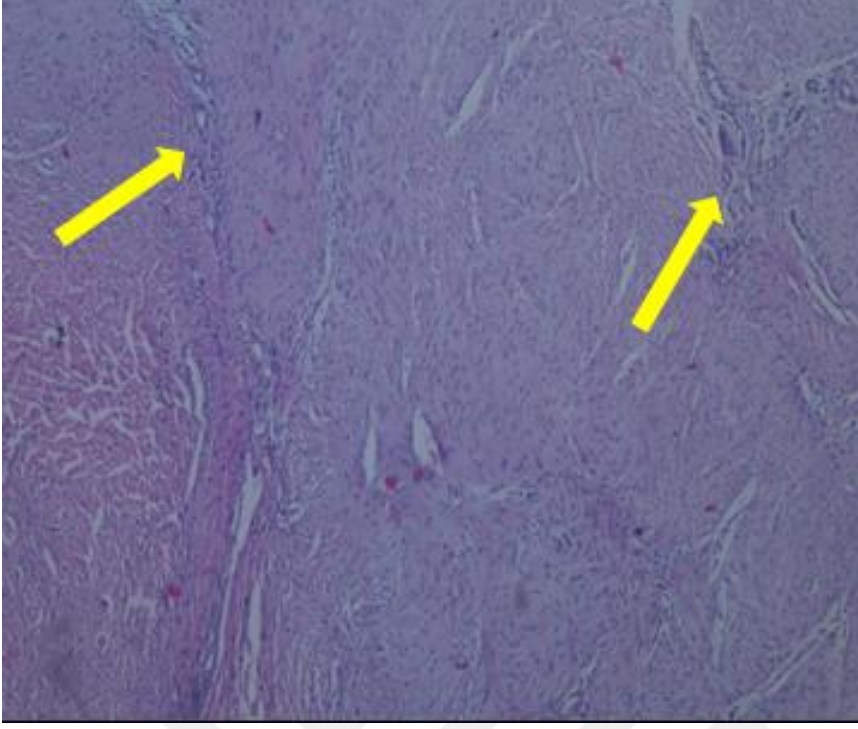
Grup 1'deki vaskülarizasyon yoğunluğu ortalama $1,67 \pm 0.81$ olarak saptandı. Grup 2'deki vaskülarizasyon yoğunluğu ortalama $1,5 \pm 0.83$ olarak saptandı. Grup 3'deki vaskülarizasyon yoğunluğu ortalama $2,67 \pm 0.51$ olarak saptandı. Grup 4'deki vaskülarizasyon yoğunluğu ortalama $2,67 \pm 0.51$ olarak saptandı (Şekil 31).



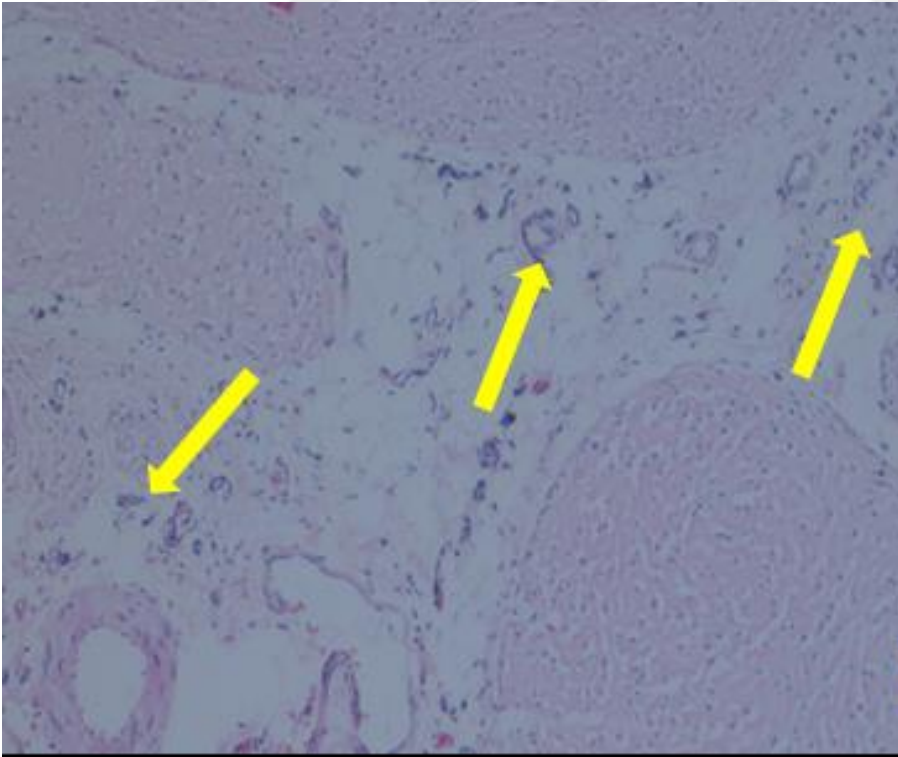
Şekil 31: Gruplar arasında ortalama vaskülarizasyon değerleri

Gruplar arası vaskülarizasyon açısından karşılaştırma yapıldığında; grup 1 ve 2 arasında vaskülarizasyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.45$). Grup 1 ve 3 arasında vaskülarizasyon açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.041$). Grup 2 ve 4 arasında vaskülarizasyon açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.027$). Grup 3 ve 4 arasında vaskülarizasyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1$).

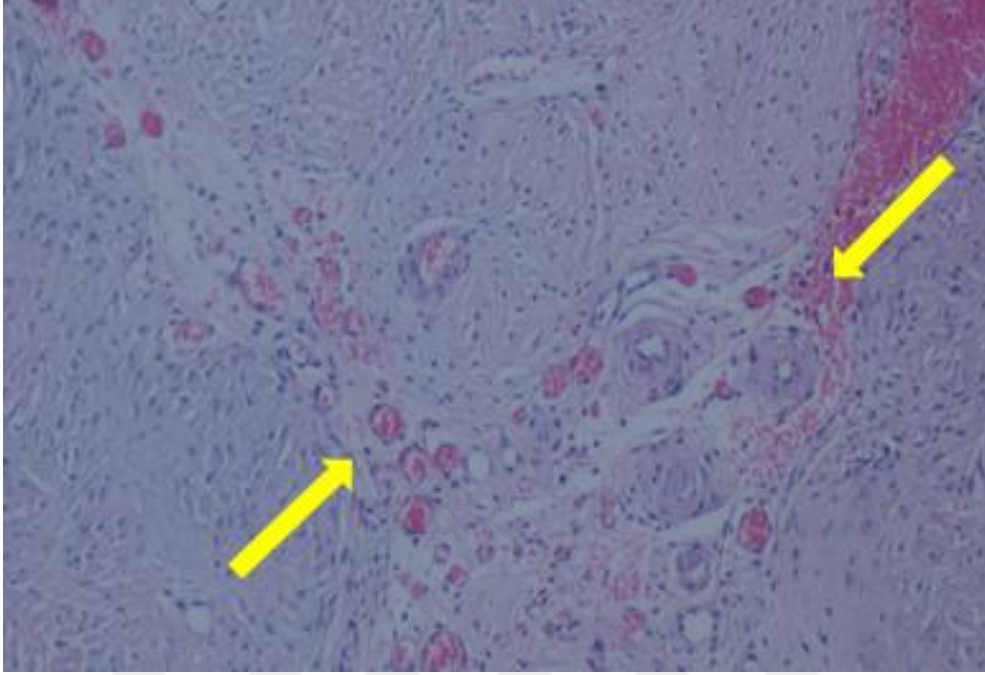
Hematoksilen eozin boyamada hafif, orta ve ağır derecede vaskülarizasyon görüldü (Şekil 32-33-34).



Şekil 32: Hafif vaskülarizasyon görünümü, X40 H&E



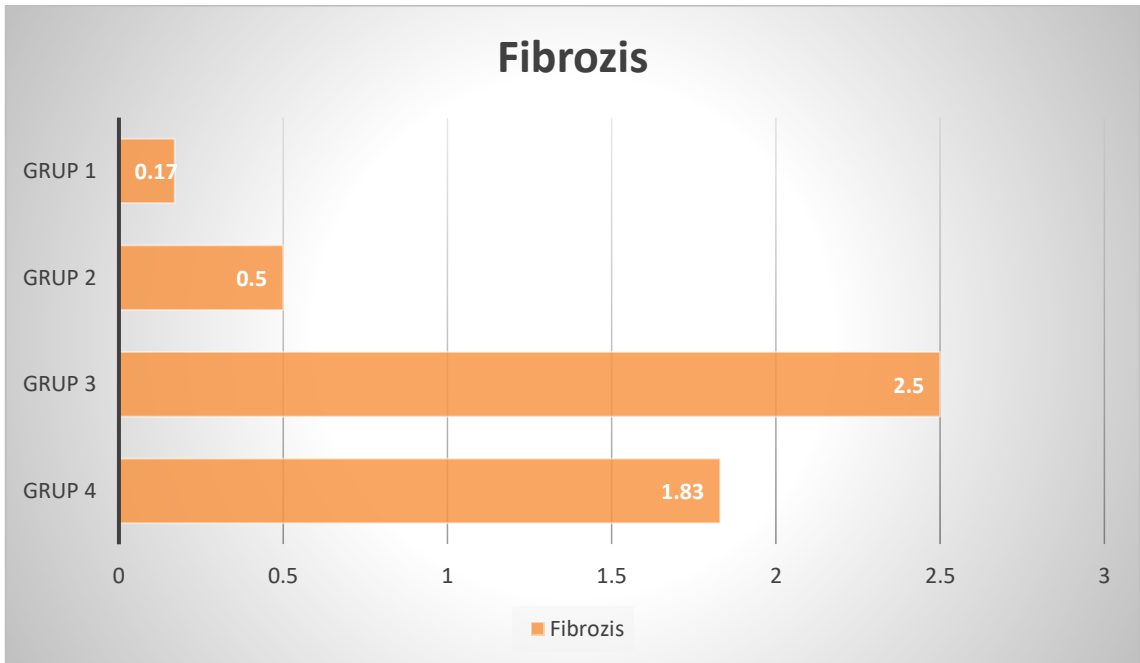
Şekil 33: Orta derecede vaskülarizasyon görünümü, X100 H&E



Şekil 34: Belirgin derecede vaskülarizasyon görünümü, X100 H&E

4.3.3. Fibrozis

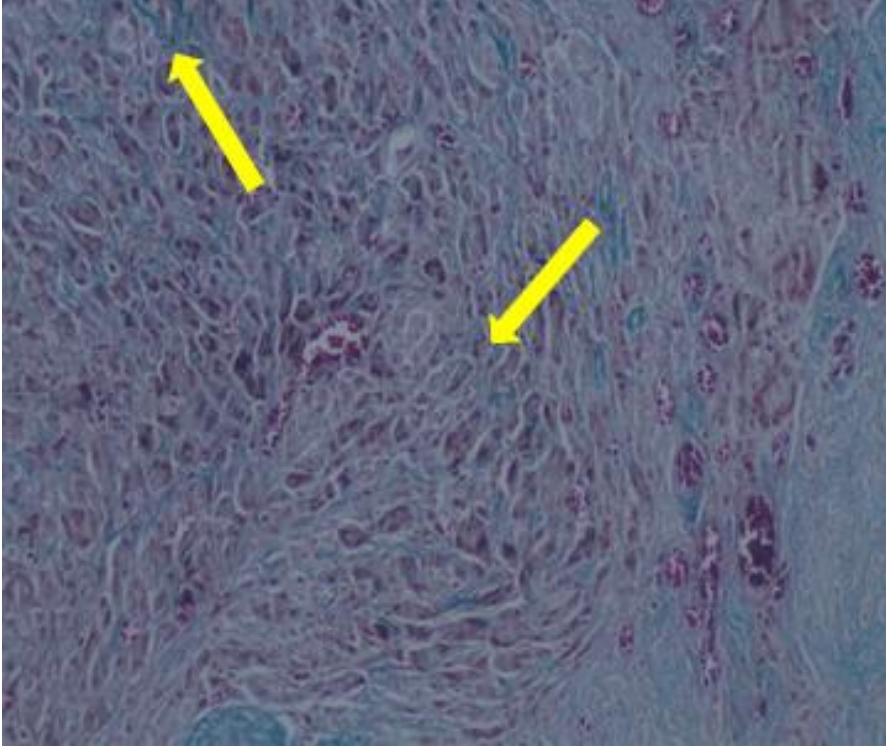
Grup 1'deki fibrozis miktarı ortalama $0,17 \pm 0,4$ olarak saptandı. Grup 2'deki fibrozis miktarı ortalama $0,5 \pm 0,54$ olarak saptandı. Grup 3'deki fibrozis miktarı ortalama $2,5 \pm 0,54$ olarak saptandı. Grup 4'deki fibrozis miktarı ortalama $1,83 \pm 0,75$ olarak saptandı (Şekil 35).



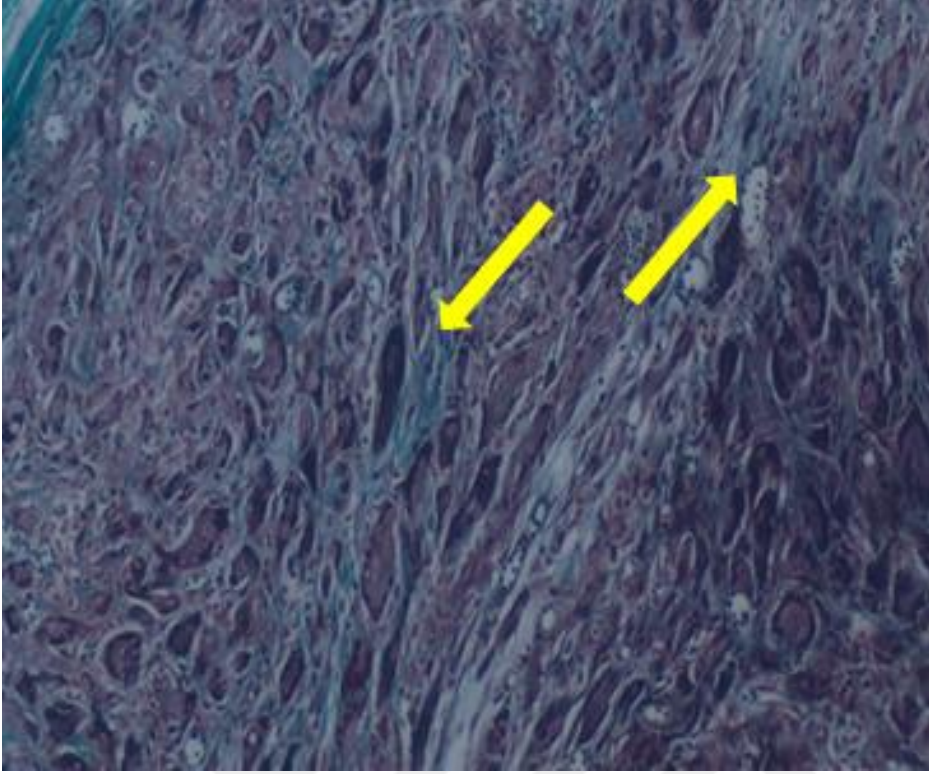
Şekil 35: Gruplar arasında ortalama fibrozis değerleri

Gruplar arası fibrozis açısından karşılaştırma yapıldığında; grup 1 ve 2 arasında fibrozis açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.24$). Grup 1 ve 3 arasında fibrozis açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.002$). Grup 2 ve 4 arasında fibrozis açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.011$). Grup 3 ve 4 arasında fibrozis açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.116$).

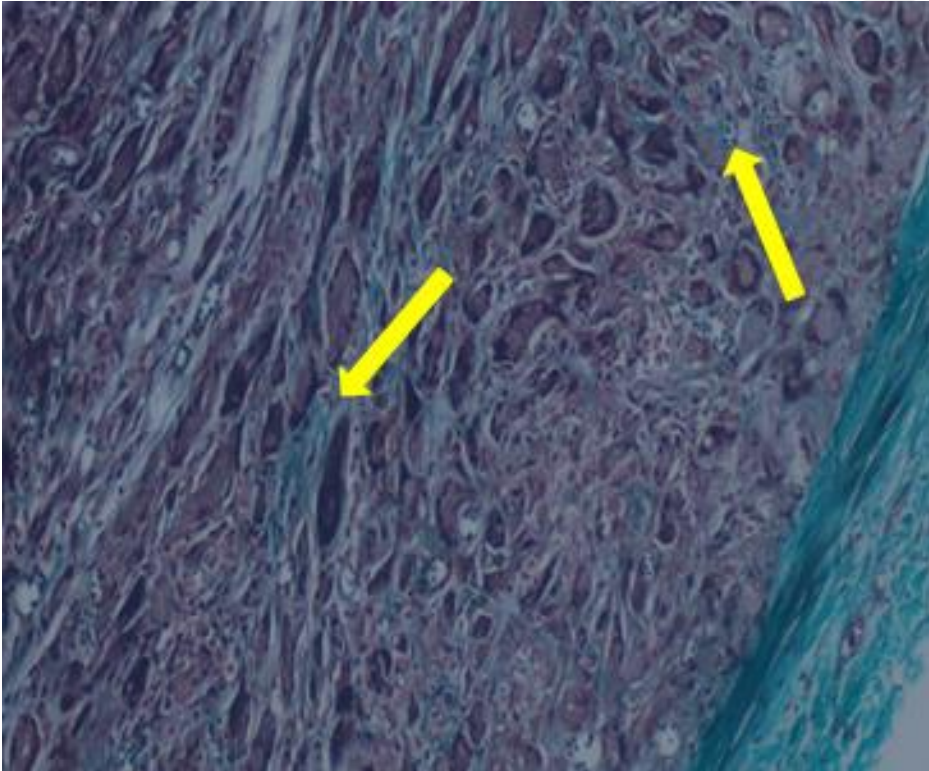
Grup 3 ve 4'deki tendon hücrelerinin histokimyasal incelemelerinde fibrozis açısından diğer gruplar istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla saptanmıştır (Şekil 36-37-38). Yeşil renkli fibrozis bölgeleri sarı oklarla gösterilmiştir.



Şekil 36: Histokimyasal Masson Trikrom boyama ile fibrozis görünümü, X100



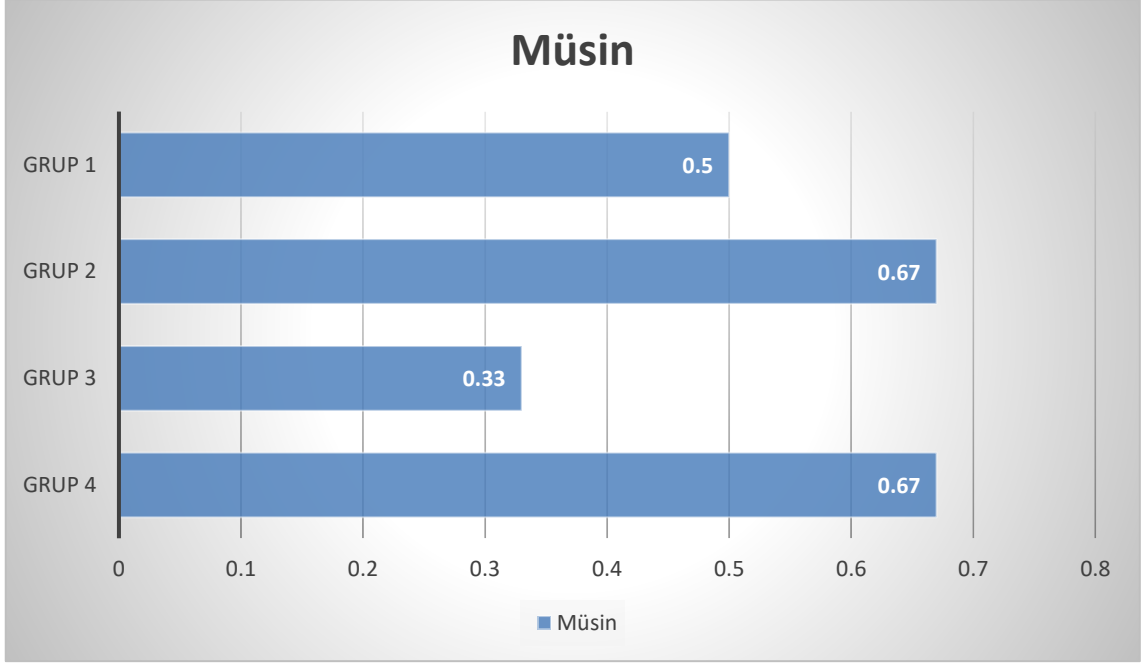
Şekil 37: Histokimyasal Masson Trikrom boyama ile fibrozis görünümü, X100



Şekil 38: Histokimyasal Masson Trikrom boyama ile fibrozis görünümü, X100

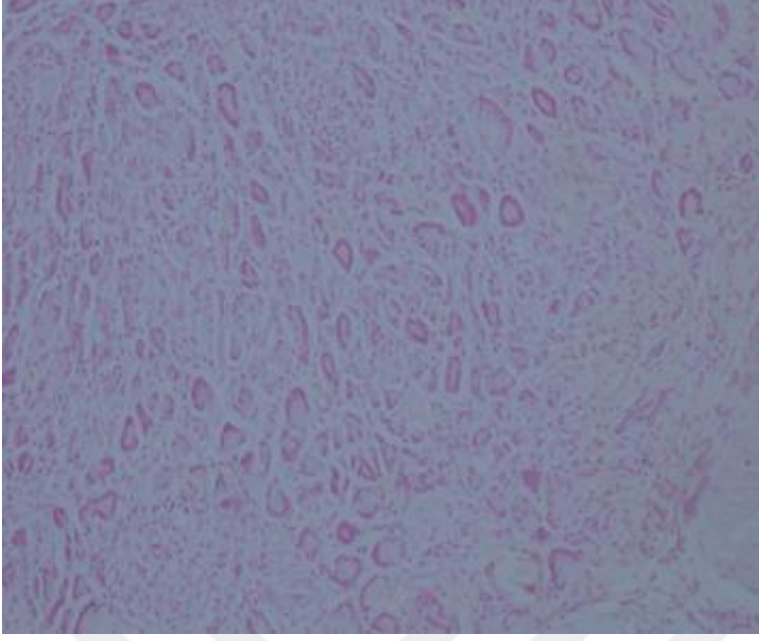
4.3.4. Müsin Birikimi

Grup 1'deki müsin birikimi miktarı ortalama $0,5\pm0,54$ olarak saptandı. Grup 2'deki müsin birikim miktarı ortalama $0,67\pm0,51$ olarak saptandı. Grup 3'deki müsin birikim miktarı ortalama $0,33\pm0,51$ olarak saptandı. Grup 4'deki müsin birikimi miktarı ortalama $0,67\pm0,51$ olarak saptandı (Şekil 39).

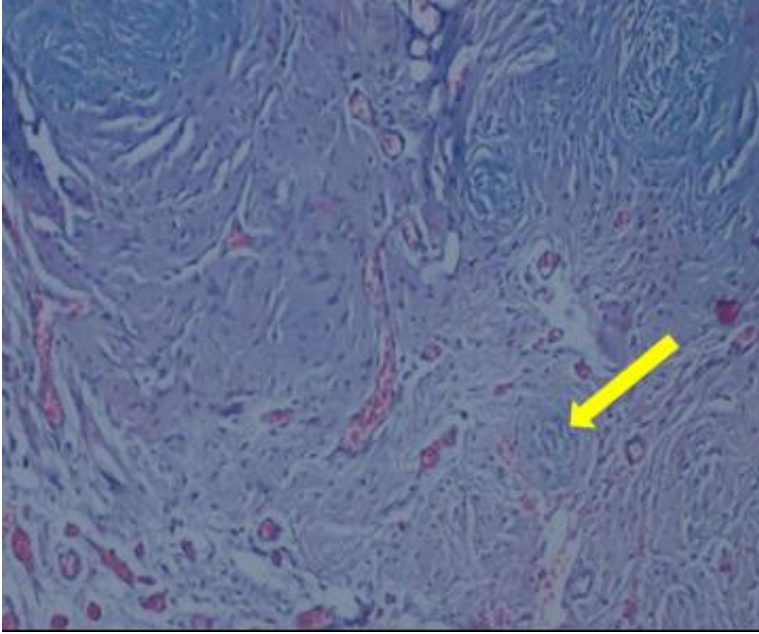


Şekil 39: Gruplar arasında ortalama müsin birikimi değerleri

Gruplar arası müsin birikimi açısından karşılaştırma yapıldığında; grup 1 ve 2 arasında müsin birikimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,57$). Grup 1 ve 3 arasında müsin birikimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,57$). Grup 2 ve 4 arasında müsin birikimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1$). Grup 3 ve 4 arasında müsin birikimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,26$). Müsin birikimi açısından bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 40,41). Mavi renkli müsin birikimi olan alanlar sarı oklarla gösterilmiştir.



Şekil 40: Histokimyasal Alcian blue boyamada müsin birikimi olmayan alan görünümü, X100



Şekil 41: Histokimyasal Alcian blue boyamada müsin birikimi görünümü, X100

5. TARTIŞMA

Günlük hayatta insanın dokunma, hareket etme ve kendini ifade etme gibi çok sayıda fonksiyonunu yerine getiren karmaşık ve eşsiz organımız ellerimizdir. Ellerimizin hareketli ve karmaşık motor işlevlerinde kasların distal uçlarından orijin alan tendonlarımız görev almaktadır. Distal motor ünitelerimiz olan tendonlarımız, dış etkenlere ve bazı sistemik hastalıklara bağlı olarak yaralanmaktadır. Tendon yaralanması cerrahi tedavisinde başarıyı arttırmak amacıyla günümüzde atravmatik teknik, yeni geliştirilen suture materyalleri ve ameliyat sonrası rehabilitasyon programları kullanılmaktadır. Ancak bu alanda yapılan çok sayıda gelişmelere rağmen özellikle tendon kılıfı içerisinde yapılan onarımlardan sonra adezyonlar oluşabiliyor (52). Oluşan tendon adezyonları hastanın el motor işlevine olumsuz etki etmektedir (53). Tendon adezyonunu önlemek amacıyla günümüze kadar deneysel olarak yapılan çalışmalarda pek çok biyolojik ve sentetik maddeler kullanılmasına rağmen, rutinde klinik uygulamada kullanılabilecek bir madde bulunamamıştır (54).

Tendon yaralanmalarıyla birlikte cilt, fasya ve paratenon yapıları da zarar görmektedir. Zarar gören bu dokularda da yara iyileşmesi başlamakta olup, tendon iyileşmesindeki özellikle ekstrinsik yola etki etmektedir (55). Ekstrinsik yoldaki bu etkide tendonlarda adezyona yol açmaktadır. Adezyonu önlemek üzerine yapılan çalışmalarda ana hedef ekstrinsik tendon iyileşmesini baskılamak üzerine odaklanılmıştır (56). Yapılan çalışmalarda onarım bölgesinde tendon dokusunun etrafındaki dokulardan izole ederek çevre dokulardan fibroblast göçünü engellemek ve tendonun intrinsik yara iyileşmesini maksimuma çıkarılması hedeflenmektedir. Adezyonu önlemek amacıyla tendon kılıfı onarımı ve pulley onarımları yapılsa da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (57,58). Adezyonu önlemek amacıyla son yıllarda biyolojik veya sentetik bariyer materyallerle onarım yapılan tendonun etraf dokulardan izolasyonu hedeflenmektedir. Hastanın kendisinden elde edilen ven grefti, fasya ve parietal periton gibi materyaller biyolojik bariyer olarak kullanılmıştır. Otolog dokulardan elde edilen biyolojik bariyerler, donör saha morbiditesi ve ekstra insizyona neden olduğundan sentetik adezyon bariyerlerine göre tercih edilmemektedir (59). Adezyonu önlemek amacıyla kullanılan biyolojik veya sentetik materyaller sistemik uygulandığında kanlanması bozulmuş olan hasarlı tendon ve peritendinöz dokuya yeterince

ulaşamamaktadır. Bu durum uygulanacak materyalin cerrahi işlem yapılırken lokal uygulanmasını gerekli kılmaktadır (60).

Donör alan morbiditesi olmayan sentetik bariyerlerin kullanımı günümüzde popüler olmuştur. Sentetik bariyerlere örnek olarak paslanmaz çelik, insan amniyotik membranı, Interceed® (Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, ABD) (oksijene rejenere selüloz), Seprafilm® (Genzyme, Cambridge, 46 MA, ABD) (hyaluronik asit ve karboksimetilselüloz) verilebilir (61). Adezyonları önlemek için kullanılan ideal sentetik ajanın özellikleri arasında maliyetinin düşük olması, immun reaksiyonlara minimal düzeyde neden olması arzulanmaktadır (62). Deneysel olarak etkinliği kanıtlanan birçok materyal kullanılıyor olmasına rağmen günümüzde halen rutin klinik pratikte uygulanan materyal bulunamamıştır.

Poli (laktik asit-ko-glikolik asit) (PLGA) biyolojik olarak parçalanabilirliği ve biyoyumluluğu nedeniyle, FDA onaylı terapötik cihazların birçoğunda kullanılan bir kopolimerdir. PLGA, glikolik asit ve laktik asidin siklik dimerlerinin kopolimerizasyonu vasıtasıyla sentezlenir. PLGA, su varlığında ester bağlantılarının hidrolizi ile bozularak orijinal monomerleri olan laktik asit ve glikolik asite dönüşür. Normal fizyolojik koşullar altındaki bu iki monomer, vücuttaki çeşitli metabolik yolların yan ürünleridir. Laktik asit, trikarboksilik asit döngüsünde metabolize olur ve karbondioksit ve su yoluyla elimine edilir. Glikolik asit de aynı şekilde metabolize olur ve böbrek yoluyla da atılır (63). Biyoemilebilirlik sayesinde greftler, sütürler, implantlar, protez cihazlar gibi birçok tıbbi cihazın imalatını kolaylaştırmıştır (64).

Nanoteknoloji kullanılarak oluşturulan biyoemilebilir hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) materyalinin, tendon adezyonunu önlenmesi üzerine etkilerini araştıran bir çalışma literatürde rastlanmamıştır. Çalışmamızda poli (laktik asit-ko-glikolik asit)'in hidrofobik ve antiadeziv özellikleri araştırılmıştır.

Çalışmamızda modifiye Kessler tendon onarım tekniği kullanıldı. Tendon onarım hattında enfeksiyon, ayrılma veya rüptür gibi komplikasyonlar gözlenmedi. Operasyon sonrası alçı ateli uygulanmayarak tendon iyileşmesinde erken aktif hareket desteklendi. Tüm sıçanların operasyon sonrası iki ayağının üzerine basarak yem ve suya ulaşabildiği görüldü. Tendon onarımlarında en sık kullanılan sütür materyalleri polipropilen ve polidioksanondur (65). Çalışmamızda tendon onarımı için polipropilen sütür materyali kullanılmıştır. Polipropilen sütür materyalinin sečilmesinde, emilmeyen

yapısı nedeniyle operasyon sonrası onarım hattının belirlenmesi ve polidioksanon emilebilir yapısı nedeniyle ilk 2 haftada gerilim gücünü kaybetmesidir (66).

Makroskobik değerlendirme tendonun etrafındaki dokulara ve cilde olan adezyon uzunluğu, yoğunluğu, tendon hareketliliği değerlendirilerek yapıldı. Yapışıklığın makroskobik değerlendirme kriterleri Tang ve arkadaşlarının tendon kılıfı onarım yöntemlerinin değerlendirildiği çalışmasında tariflediği sisteme göre yapıldı (51). Bu çalışma sonrası yapılan diğer çalışmalarda tariflenen kriterler kullanılmıştır (67,68).

Sadece cerrahi yapılan grup 1 ve 2 arasında makroskopik değerlendirmede adezyon uzunluk, özellik ve şiddetinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Cerrahiye ek olarak hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) materyali de kullanılan grup 3 ve 4 arasında makroskopik değerlendirmede adezyon uzunluk, özellik ve şiddetinde anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Sadece zaman farkı olan grup 1 -2 ve grup 3-4 arasında makroskopik değerlendirmede adezyon uzunluk, özellik ve şiddetinde anlamlı farklılık saptanmamış olması adezyonun zamanla anlamlı değişim göstermediğini düşündürmüştür.

Grup 1 ve 3 arasında makroskopik değerlendirmede adezyon şiddetinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p>0.05$). Grup 2 ve 4 arasında makroskopik değerlendirmede adezyon şiddetinde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p>0.05$). Cerrahiye ek olarak hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) materyali de kullanılan grup 3 ve 4'te makroskopik değerlendirmede adezyon uzunluk, özellik ve şiddeti ayrı ayrı değerlendirdiğinde diğer gruplara göre düşük saptanmış olması hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) materyalinin tendon adezyonunu engellemedeki pozitif etkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Makroskopik değerlendirmede kullanılan 3 parametrede de anlamlı fark ortaya çıkması hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) maddesinin tendon adezyonunun oluşumunu ve oluşan adezyonun yapısını etkilediği düşünülmüştür. Hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) materyali ekstrensek tendon iyileşmesini baskılayarak tendon adezyonunu engellediği düşünülmüştür.

Bütün gruplarda sol bacak cerrahi müdahale görmüş tendonların biyomekanik testlerinde anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Grup 1'deki sağlam sağ bacak tendonların biyomekanik testlerinde cerrahi müdahale görmüş sol bacak tendonlarına göre biyomekanik testlerde anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Hiçbir müdahale

geçirmemiş tendon biyomekanik kopma gücünün cerrahi müdahale geçirmiş tendondan fazla olmasının nedeni yara iyileşmesinde temel rol oynayan fibrözisdir (69).

Gruplar arası iltihap hücre yoğunluğu açısından karşılaştırma yapıldığında; grup 1 ve 2 arasında iltihap hücre yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Grup 3 ve 4 arasında iltihap hücre yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Sadece zaman farkı olan grup 1-2 ve grup 3-4 arasında histopatolojik değerlendirmede iltihap hücre yoğunluğunda anlamlı farklılık saptanmamış olması iltihap hücre yoğunluğunun zamanla anlamlı değişim göstermediğini düşündürmüştür.

Gruplar arası iltihap hücre yoğunluğu açısından karşılaştırma yapıldığında; grup 1 ve 3 arasında iltihap hücre yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Grup 2 ve 4 arasında iltihap hücre yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Grup 3 ve 4'te iltihap hücre yoğunluğunun diğer gruplara göre istatistiksel olarak fazla olmasının nedeni vücudun hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) materyaline verdiği reaksiyon olabilir. Grup 3 ve 4 tendon histopatolojik incelemelerinde lenfosit, histiosit hücrelerinin yanında granülomlarda bulunan multinükleer dev hücreler saptanması yabancı vücudun yabancı cisimlere yönelik verdiği reaksiyon sonucu olduğu düşünülmektedir. Literatürde pek çok maddenin insan vücuduna girmesine bağlı olarak granülom formasyonu oluşmuştur (70-72).

Gruplar arası vaskülarizasyon açısından karşılaştırma yapıldığında; grup 1 ve 2 arasında vaskülarizasyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Grup 3 ve 4 arasında vaskülarizasyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Sadece zaman farkı olan grup 1 -2 ve grup 3-4 arasında histopatolojik değerlendirmede vaskülarizasyon açısından anlamlı farklılık saptanmamış olması vaskülarizasyonun zamanla anlamlı değişim göstermediğini düşündürmüştür.

Gruplar arası vaskülarizasyon açısından karşılaştırma yapıldığında; grup 1 ve 3 arasında vaskülarizasyon açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Grup 2 ve 4 arasında vaskülarizasyon açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Grup 3 ve 4'de vaskülarizasyonun anlamlı olarak diğer gruplardan fazla olması tendonun intirinsik iyileşme kapasitesini artmasına fayda sağlamış olabilir. Bu hipotezi yapılan biyomekanik testlerde gruplar arasında anlamlı fark olmaması destekler. Hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) materyali, elde edilen bu sonuçlarla tendon adezyonunu önlemek için ideal materyalin hedefi olan tendon dokusunun etrafındaki dokulardan

izole ederek çevre dokulardan fibroblast göçünü engellemek ve tendonun intrinsik yara iyileşmesini maksimuma çıkarılması hedefine ulaşmıştır. Litaratürde Hanff ve arkadaşları tavşanlar üstünde yaptığı deneysel çalışmada biyoabsorbabl material olan politetrafloretileni adezyon bariyeri olarak kullanmıştır. Bu çalışmada da bizim çalışmamızla benzer olarak tendon gerilim kuvveti açısından anlamlı fark bulunmamıştır (48).

Gruplar arası fibrozis açısından karşılaştırma yapıldığında; grup 1 ve 2 arasında fibrozis açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Grup 3 ve 4 arasında fibrozis açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Sadece zaman farkı olan grup 1 -2 ve grup 3-4 arasında histopatolojik değerlendirmede fibrozis açısından anlamlı farklılık saptanmamış olması fibrozisin zamanla anlamlı değişim göstermediğini düşündürmüştür.

Gruplar arası fibrozis açısından karşılaştırma yapıldığında; grup 1 ve 3 arasında fibrozis açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.002$). Grup 2 ve 4 arasında fibrozis açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.011$). Grup 3 ve 4 arasında fibrozis açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.116$). Grup 3 ve 4'de fibrozisin anlamlı olarak diğer gruplardan fazla olması tendon iyileşme süresinin parçası olan inflamasyon evresinin temel hücreleri olan iltihap hücreleri yoğunluğunun da bu iki grupta yüksek olması olabilir. Geç dönemde bu hücre sayılarında muhtemelen apoptozis nedeniyle azalma olacaktır (73). Grup 3 ve 4'de fibrozisin anlamlı olarak diğer gruplardan fazla olması biyomekanik testlere anlamlı olarak etki etmediği düşünülmektedir.

Gruplar arası müsin birikimi açısından karşılaştırma yapıldığında; müsin birikimi açısından bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Müsin birikiminin histopatolojik değerlendirmeye etki etmediği düşünülmektedir.

Litaratürde Luo ve Yang, tendon adezyonunu engellemek amacıyla insan asellüler amnion zarını kullanmış. Peritendinöz yapışıklıkların belirgin ölçüde azaldığı fakat biyomekanik veya histolojik özelliklerini iyileştirmede ek bir katkısının olmadığını saptamışlardır (74). Bizim çalışmamızda ise hidrofobik Poli (laktik asit-koglikolik asit) materyali biyomekanik testlere anlamlı şekilde etki etmediği fakat, peritendinöz yapışıklıkların belirgin ölçüde azalttığı bu etkinin histopatolojik incelemede araştırılan vaskülarizasyon miktarıyla oluşabileceği düşünülmüştür.

Skoog ve Persson tendon adezyonunu engellemek için paslanmaz çelik kullanmışlar ve tendon iyileşmesinin engellendiğini görmüşler (75). Tendon iyileşmesindeki gecikmenin nedeninin materyalin revaskülarizasyonu engellemesi olduğu düşünülmüş. Bu hipotezden dolayı kullanılmak üzere adezyon bariyerinin biyoabsorbabl nitelikte olması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda da biyoemilebilir nanofiber materyaller kullanılmıştır.

Tendon mobilitesi, tendon onarımı sonrası peritendinöz dokular etkisiyle oluşan skar dokusunun neden olduğu adezyon derecesine etki etmektedir (76). İyileşme sürecindeki tendonun kontrollü erken mobilizasyonu tendonla çevre dokular arasında adhezyonları azaltır ve iyileşme sürecini düzene sokarken aşırı yüklenme tamir edilmiş tendonda yeni bir hasara yol açabilir. Bizim çalışmamızda da tendon onarımı sonrası aktif harekete izin verilerek tendon mobilitesi sağlandı ve adezyon oluşumu engellemeye çalışıldı.

6. SONUÇ

Bu çalışmada hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) biyoemilebilir nanofiberlerle desteklenmiş cerrahi onarımın yapılması, fibrozis ve yüksek morbiditeye sebep olan yapışıklık oluşumunun azaltılması hipoteziyle tendon adezyonu ve iyileşmesi histopatolojik, makroskobik ve biyomekanik parametrelerle değerlendirildi. Sonuç olarak hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) materyali biyomekanik testlere anlamlı şekilde etki etmediği fakat peritendinöz yapışıklıkların belirgin ölçüde azalttığı bu etkinin histopatolojik incelemede araştırılan vaskülarizasyon miktarıyla oluşabileceği düşünülmüştür. Hidrofobik poli (laktik asit-ko-glikolik asit) materyali daha fazla grup ve hayvan içeren deneysel çalışmalarda etkinliği yeterince kanıtlandıktan sonra klinik olarak da tendon adezyonunu önlemek amacıyla kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Maffulli N, Renström P, Leadbetter WB (eds). Tendon injuries: Basic science and clinical medicine. New York: Springer – Verlag London Limited; 2005.
2. Sorock GS, Lombardi DA, Hauser RB, Eisen EA, Herrick RF, Mittleman MA. Acute traumatic occupational hand injuries: type, location, and severity. *J Occup Environ Med.* 2002 Apr;44(4):345-51.
3. Wilkinson LS, Pitsillides AA, Worrall JG, Edwards JC. Light microscopic characterization of the fibroblast-like synovial intimal cell (synoviocyte). *Arthritis Rheum.* 1992 Oct;35(10):1179-84.
4. Yildirim Y, Kara H, Cabukoglu C, Esemeli T. Suture holding capacity of the Achilles tendon during the healing period: an in vivo experimental study in rabbits. *Foot Ankle Int.* 2006 Feb;27(2):121-4.
5. Doyle JR, Botte MJ (eds). Surgical anatomy of the hand and upper extremity. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2003.
6. Potenza AD. Critical Evaluation of Flexor-Tendon Healing and Adhesion Formation within Artificial Digital Sheaths. *J Bone Joint Surg Am.* 1963 Sep;45:1217-33.
7. Gelberman RH, Amiel D, Harwood F. Genetic expression for type I procollagen in the early stages of flexor tendon healing. *J Hand Surg Am.* 1992 May;17(3):551-8. doi: 10.1016/0363-5023(92)90370-5.
8. Parchi PD, Vittorio O, Andreani L, Battistini P, Piolanti N, Marchetti S, Poggetti A, Lisanti M. Nanoparticles for Tendon Healing and Regeneration: Literature Review. *Front Aging Neurosci.* 2016 Aug 22;8:202.
9. Siepmann J, Elkharraz K, Siepmann F, Klose D. How autocatalysis accelerates drug release from PLGA-based microparticles: a quantitative treatment. *Biomacromolecules.* 2005 Jul-Aug;6(4):2312-9.
10. Lister G.D. Flexor tendon. In JG. Me Carthy ed. *Plastic Surgery.* Vol: 7, pp: 4516-64. Philadelphia, W.B. Saunders, 1990.
11. Kleinert HE, Spokevicius S, Papas NH. History of flexor tendon repair. *J Hand Surg Am.* 1995 May;20(3 Pt 2):S46-52. doi: 10.1016/s0363-5023(95)80169-3.
12. Wren TA, Yerby SA, Beaupré GS, Carter DR. Mechanical properties of the human achilles tendon. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2001 Mar;16(3):245-51.

13. Bellinger CG, Smith JW, Historical surgery of the threatment of tendon. *The Hand Surgery* 1988;1:3-5.
14. Bunnell. S. Repair of tendons in the fingers and two new instruments. *Surg. Gynecol. Obstet.* 10: 103-10, 1918.
15. Bernstein MA, Taras JS. Flexor tendon suture: a description of two core suture techniques and the Silfverskiöld epitendinous suture. *Tech Hand Up Extrem Surg.* 2003 Sep;7(3):119-29.
16. Kessler I, Nissim F. Primary repair without immobilization of flexor tendon division within the digital sheath. An experimental and clinical study. *Acta Orthop Scand.* 1969;40(5):587-601.
17. Mason, M.L. Shearon, C.G. The process of tendon repair. An experimental study of tendon suture and tendon graft. *Arch. Surg.* 25:615-92, 1932.
18. Potenza AD. Prevention of adhesions to healing digital flexor tendons. *JAMA* 1964;18:187-91.
19. Wiig M, Abrahamsson SO, Lundborg G. Tendon repair--cellular activities in rabbit deep flexor tendons and surrounding synovial sheaths and the effects of hyaluronan: an experimental study in vivo and in vitro. *J Hand Surg Am.* 1997 Sep;22(5):818-25.
20. Kayalı H. Genel histoloji. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1992:201-2.
21. Ochiai N, Matsui T, Miyaji N, Merklin RJ, Hunter JM. Vascular anatomy of flexor tendons. I. Vincular system and blood supply of the profundus tendon in the digital sheath. *J Hand Surg Am.* 1979 Jul;4(4):321-30.
22. Elliot D.H. The structure and function of mammalian tendon. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1965 Aug;40:392-421.
23. DiGiovanni CW, Kuo R, Tejwani N, Price R, Hansen ST Jr, Cziernecki J, Sangeorzan BJ. Isolated gastrocnemius tightness. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Jun;84(6):962-70.
24. Theobald P, Bydder G, Dent C, Nokes L, Pugh N, Benjamin M. The functional anatomy of Kager's fat pad in relation to retrocalcaneal problems and other hindfoot disorders. *J Anat.* 2006 Jan;208(1):91-7.
25. Koivunen-Niemelä T, Parkkola K. Anatomy of the Achilles tendon (tendo calcaneus) with respect to tendon thickness measurements. *Surg Radiol Anat.* 1995;17(3):263-8.

26. Ahmed IM, Lagopoulos M, McConnell P, Soames RW, Sefton GK. Blood supply of the Achilles tendon. *J Orthop Res.* 1998 Sep;16(5):591-6.
27. Theobald P, Benjamin M, Nokes L, Pugh N. Review of the vascularisation of the human Achilles tendon. *Injury.* 2005 Nov;36(11):1267-72.
28. Aström M, Westlin N. Blood flow in the human Achilles tendon assessed by laser Doppler flowmetry. *J Orthop Res.* 1994 Mar;12(2):246-52.
29. Jones ME, Mudera V, Brown RA, Cambrey AD, Grobbelaar AO, McGrouther DA. The early surface cell response to flexor tendon injury. *J Hand Surg Am.* 2003 Mar;28(2):221-30.
30. Furlow LT Jr. The role of tendon tissues in tendon healing. *Plast Reconstr Surg.* 1976 Jan;57(1):39-49.
31. Abrahamsson SO, Lundborg G, Lohmander LS. Tendon healing in vivo. An experimental model. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1989;23(3):199-205.
32. Tubiana R. Tendon lesions: Anatomical, pathological and biological considerations. In: Tubiana R (Ed.). *The Hand.* Philadelphia: W.B. Saunders Co;1981;11-38.
33. Scott WW, Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin SH. Green's operative hand surgery. Scott WW (ed.). 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p.1851-949.
34. Rees SG, Dent CM, Caterson B. Metabolism of proteoglycans in tendon. *Scand J Med Sci Sports.* 2009 Aug;19(4):470-8.
35. Griffin M, Hindocha S, Jordan D, Saleh M, Khan W. An overview of the management of flexor tendon injuries. *Open Orthop J.* 2012;6:28-35.
36. Strickland JW. Development of flexor tendon surgery: twenty-five years of progress. *J Hand Surg Am.* 2000 Mar;25(2):214-35.
37. Strickland JW. Flexor tendon repair. *Hand Clin.* 1985 Feb;1(1):55-68.
38. Ackerman JE, Bah I, Jonason JH, Buckley MR, Loiselle AE. Aging does not alter tendon mechanical properties during homeostasis, but does impair flexor tendon healing. *J Orthop Res.* 2017 Dec;35(12):2716-2724.
39. Karaoğuz A. Fleksör tendon yaralanmaları. *Türkiye Klinikleri,* 2006:12-20.
40. Zechner W, Buck-Gramcko D, Lohmann H, Goth D, Stock W. Überlegungen zur Verbesserung der Nahttechnik bei Beugesehnenverletzungen. Klinische und experimentelle Studie [Improvement of suture technic in flexor tendon injuries. Clinical and experimental study]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 1985 Jan;17(1):8-13. German.

41. Chen J, Zhou X. Re: Rigo IZ and Røkkum M. Predictors of outcome after primary flexor tendon repair in zone 1, 2 and 3. *J Hand Surg Eur*. 2016, 41: 793-801. *J Hand Surg Eur Vol*. 2017 Jan;42(1):99-101.
42. Kneafsey B, O'Shaughnessy M, Vidal P, Milling MAP, Skyes PJ. Controlled Mobilization after Flexor Tendon Repair: A Prospective Comparison of Two Methods. *J Hand Surg [Br]*. 1994;19 (Suppl 1):37-38.
43. Lee AW. Flexor Tendons. In: Russell RC (Ed.). *Plastic surgery, indications, operations and outcomes*. St Louis: Mosby; 2000. p.1627-54.
44. Kulick MI, Brazlow R, Smith S, Hentz VR. Injectable ibuprofen: preliminary evaluation of its ability to decrease peritendinous adhesions. *Ann Plast Surg*. 1984 Dec;13(6):459-67.
45. Hagberg L. Exogenous hyaluronate as an adjunct in the prevention of adhesions after flexor tendon surgery: a controlled clinical trial. *J Hand Surg Am*. 1992 Jan;17(1):132-6.
46. Akali A, Khan U, Khaw PT, McGrouther AD. Decrease in adhesion formation by a single application of 5-fluorouracil after flexor tendon injury. *Plast Reconstr Surg*. 1999 Jan;103(1):151-8.
47. Ozgenel GY, Samli B, Ozcan M. Effects of human amniotic fluid on peritendinous adhesion formation and tendon healing after flexor tendon surgery in rabbits. *J Hand Surg Am*. 2001 Mar;26(2):332-9.
48. Hanff G, Abrahamsson SO. Matrix synthesis and cell proliferation in repaired flexor tendons within e-PTFE reconstructed flexor tendon sheaths. *J Hand Surg Br*. 1996 Oct;21(5):642-6.
49. Temiz A, Ozturk C, Bakunov A et al. A new material for prevention of 55 peritendinous fibrotic adhesions after tendon repair: oxidised regenerated cellulose (Interceed), an absorbable adhesion barrier. *Int Orthop*. Jun 2008;32(3):389-394.
50. Bottagisio M, Lovati AB. A review on animal models and treatments for the reconstruction of Achilles and flexor tendons. *J Mater Sci Mater Med*. 2017 Mar;28(3):45.
51. J. B. Tang, D. Shi, and Q. G. Zhang, "Biomechanical and histologic evaluation of tendon sheath management," *Journal of Hand Surgery*, vol. 21, no. 5, pp. 900-908, 1996.

52. Boulas HJ, Strickland JW. Strength and functional recovery following repair of flexor digitorum superficialis in zone II. *J Hand Surg Am.* 1993;18B:22-5.
53. Ragoowansi R, Khan U, Brown A, McGrouther DA. Differences in morphology, cytoskeletal architecture and protease production between zone II tendon and synovial fibroblasts in vitro. *J Hand Surg Br.* 2003 28B: 5: 465-70.
54. Meredith J, Coker TP, Ward WM. The effect of fibrinolysin upon tendon healing in the dog. *Southern Med J* 1965;58(10):1267-9.
55. Wong JK, Lui YH, Kapacee Z, Kadler KE, Ferguson MW, McGrouther DA. The cellular biology of flexor tendon adhesion formation: an old problem in a new paradigm. *The American Journal of Pathology.* Nov 2009;175(5):1938-1951.
56. Uysal G, Mısırlıoğlu A, Öztunç S, Aköz T. Lokal 5-Fluorourasil uygulanmasının tendon iyileşmesinde adezyon azaltıcı etkisi deneysel çalışma. *J Kartal Tr* 2004; 15(3):151-4.
57. Peterson WW, Manske PR, Kain CC, Lesker PA. Effect of flexor sheath integrity on tendon gliding: a biomechanical and histologic study. *J Orthop Res.* 1986;4:458-465.
58. Tang J, Xie RG, Cao Y, Ke ZS, Xu Y. A2 pulley incision or one slip of the superficialis improves flexor tendon repairs. *Clin Orthop Res.* 2007;456:121–127.
59. Demirkan F, Çolakoğlu N, Herek Ö, Erkula G. The use of amniotic membrane in flexor tendon repair: an experimental model. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002;122(7):396-9.
60. Miller JA, Ferguson RL, Powers DL, Burns JW, Shalaby SW. Efficacy of hyaluronic acid nonsteroidal anti-inflammatory drug systems in 44 preventing postsurgical tendon adhesions. *J Biomed Mater Res* 1997;38:25-33.
61. Ozgenel GY, Etöz A. Effects of repetitive injections of hyaluronic acid on peritendinous adhesions after flexor tendon repair: a preliminary randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2012 Jan;18(1):11-7.
62. Burns JW, Cold MJ, Burgess LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of seprafilm bioresorbable membrane. *Eur J Surg* 1997;577:40-8.
63. Crotts, G "Protein delivery from poly(lactic-co-glycolic acid) biodegradable microspheres: Release kinetics and stability issues". *Journal of Microencapsulation.* 2 July 1998;15 (6): 699–713.

64. Pavot, V; Berthet, M; Rességuier, J; Legaz, S; Handké, N; Gilbert, SC; Paul, S; Verrier, B. "Poly(lactic acid) and poly(lactic-co-glycolic acid) particles as versatile carrier platforms for vaccine delivery". *Nanomedicine (Lond.)*. December 2014;9 (17): 2703–18.
65. Wada A, Kubota H, Akiyama T, Hatanaka H, Miura H, Iwamoto Y. Effect of absorbable polydioxanone flexor tendon repair and restricted active mobilization in a canine model. *J Hand Surg Am*. 2001 May;26(3):398-406.
66. Viinikainen, A., H. Göransson and J. Ryhanen. Primary Flexor Tendon Repair Techniques. 2008. 97(4):p. 333-340
67. Tosun HB, Gümüştaş SA, Kom M, Uludağ A, Serbest S, Eröksüz Y. The Effect of Sodium Hyaluronate plus Sodium Chondroitin Sulfate Solution on Peritendinous Adhesion and Tendon Healing: An Experimental Study. *Balkan Med J*. 2016 May;33(3):258-66.
68. Zhao H, Guan HG, Gu J, Luo ZP, Zhang W, Chen B, Gu QL, Yang HL, Shi Q. Collagen membrane alleviates peritendinous adhesion in the rat Achilles tendon injury model. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Feb;126(4):729-33. PMID: 23422197.
69. Voleti PB, Buckley MR, Soslowsky LJ. Tendon healing: repair and regeneration. *Annu Rev Biomed Eng*. 2012;14:47-71.
70. Molina-Ruiz AM, Requena L. Foreign Body Granulomas. *Dermatol Clin*. 2015 Jul;33(3):497-523.
71. Terasawa N, Kishimoto S, Kibe Y, Takenaka H, Yasuno H. Graphite foreign body granuloma. *Br J Dermatol*. 1999 Oct;141(4):774-6.
72. Lee JJ, Wang YP, Wu YH, Chang JYF. Poly-l-lactic acid injection-induced delayed-onset foreign body granuloma. *J Formos Med Assoc*. 2017 May;116(5):402-403.
73. Lui PP, Cheuk YC, Hung LK, Fu SC, Chan KM. Increased apoptosis at the late stage of tendon healing. *Wound Repair Regen* 2007;15:702-7.
74. Luo J, Yang Z, Li X. Effect of human acellular amnion membrane on tendon adhesion in rat, *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2004;18(5):431-4.
75. Skoog T, Persson B. An experimental study of the early healing of tendons. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1954;13:384-99.
76. Bucholz WR, Heckman JD. *Rockwood and Green's Fractures in adults*. Lippincott Williams&Wilkins, 2001. P. 275.