

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

***TENDON İNJÜRİLERİNDEN SONRA OLUŞAN
YAPIŞIKLIKLARIN TENDON KILIFI TAMİRİ
VE APROTİNİN İLE ÖNLENMESİ***

32522

UZMANLIK TEZİ

Mahmut KÖMÜRCÜ
Tbp. Yzb.

ANKARA-1995

ÖNSÖZ

Ekstremitte, tendon ve özellikle el cerrahisinin en önemli sorunlarından birisi olan “postoperatif yapışıklıkların engellenmesi” amacıyla tendon kılıfı tamiri ve aproteininin etkisinin incelendiği bu çalışma, Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığının 25/12/1992 gün ve 0530-143-92/9331 sayılı yazısı ile bildirilmiş ve Araştırma, Geliştirme Merkezi Başkanlığının 18/1/1995 tarih ve 1491-3-95/4 sayılı kabul yazısı ile çalışmaya başlanılmıştır.

Bu çalışmada değerli yardımlarını esirgemeyen ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca, cerrahi bilgi ve yeteneğimin en üst düzeyde olması için gösterdikleri ilgi ve özveriye tüm yaşamım boyunca unutmayacağım Sayın Hocam Prof.Tbp.Kd.Alb. Ethem GÜR başta olmak üzere, çalışmalarına her zaman destek veren Sayın Hocalarım Prof.Tbp.Kd.Alb. Nuri GÜLTEKİN, Doç.Tbp.Kd.Alb. Mehmet ALTINMAKAS, Doç.Tbp.Kd.Alb. Mustafa BAŞBOZKURT, Anabilim Dalımızda görevli Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb. A.Sabri ATEŞALP, Op.Dr.Hv.Tbp.Bnb.Mustafa Diker, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb. Vecihi KIRDEMİR, Op.Dr. Nevres AYDOĞAN, Op.Dr. Metin L. BAYDAR, Yrd.Doç.Tbp.Bnb. Ali ŞEHİRLİOĞLU, Yrd.Doç.Tbp.Kd.Yzb Kaan ERLER, Yrd.Doç.Dz.Tbp.Kd.Yzb. Servet TUNAY, ve Yrd.Doç.Tbp.Kd.Yzb. Can SOLAKOĞLU’na ayrıca çalışmalarım esnasında yardımlarını gördüğüm Araştırma, Geliştirme Merkezi Başkanlığı Mikrocerrahi Bölüm Başkanı Prof.Tbp.Kd.Alb. Erdener TİMURKAYNAK ve Dr.Bio.Yzb. Ergin YÜCE’ye, Tezimin histopatolojik değerlendirilmesinde yardımcı olan Patoloji ABD.’da görevli Doç.Dr. Bülent CELASUN ve Uzm.Öğr.Dr. Enis KÖMÜRCÜ’ye, Tezimin biomekanik yönden değerlendirilmesinde yardımcı olan ODTÜ Mühendislik Fakültesi Müh.Bil.Böl. ve Deneysel Mekanik Laboratuvarı Başkanı Prof. Dr. Nuri AKKAŞ ve Araştırma görevlisi Ozan AKKUŞ’a, devre arkadaşım Hv.Tbp.Kd.Yzb.Süha YÖRÜK başta olmak üzere bütün uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, klinik, poliklinik ve ortez-protez atölyesi çalışanlarına, ayrıca hiç bir zaman desteğini esirgemeyen eşim Dr. Nilgün KÖMÜRCÜ’ye en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mahmut KÖMÜRCÜ
Tbp.Yzb.

İÇİNDEKİLER

	<i>Sayfa</i>
<i>I - GİRİŞ</i>	<i>1</i>
<i>II - GENEL BİLGİLER</i>	
A) Tarihçe	3
B) Tendon, tendon kılıfının anatomi ve histolojisi	6
C) Tavşanlarda el anatomisi	12
D) Tendon ve tendon kılıfının;	
• Beslenmesi, Onarımı, İyileşmesi ve Adezyon sorunu	15
E) Aprotininin:	
1. Kimyası	20
2. Biokimyası	21
3. Endikasyonları, kontrendikasyonları ve yan etkisi	22
4. Adezyon oluşumu ve aprotinin	23
F) Tendon yapışıklıklarının önlenmesindeki yöntemler	25
<i>III - GEREÇ VE YÖNTEM</i>	<i>27</i>
<i>IV - BULGULAR</i>	<i>40</i>
<i>V - TARTIŞMA VE SONUÇ</i>	<i>47</i>
<i>VI - ÖZET</i>	<i>51</i>
<i>VII - YABANCI DİLDE ÖZET</i>	<i>52</i>
<i>VIII- KAYNAKLAR</i>	<i>53</i>

GİRİŞ

Tendonların zedelenmesi sonrası oluşan yapışıklıklar, ekstremitte cerrahisinin özellikle el cerrahisinin en önemli sorunlarından birini oluşturmaktadır. Tendonu tamir etmek, teknik açıdan genellikle güç değildir. Ancak, tendon tamirini izleyen dönemlerde, iyi kayan ve tam fonksiyon gören bir tendon elde etmek her zaman mümkün olamamaktadır. Küçük bir tendon kesisi her ne kadar bir çiftçi elini etkilemezse de, bir cerrahın, bir piyanistin mesleğinin sonu olabilmektedir. Aristo'nun deyimiyle "Organların Organı" olan el, his ve zengin motor fonksiyonları ile insanları diğer yaratıklardan ayıran en önemli faktörlerden biri olmuştur(29).

İçinde bulunduğumuz yüzyılda tıpta büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Bu gelişmelere paralel olarak; tendon tamir tekniklerinin ve sütür materyallerinin gelişmesi, ayrıca mikroskobun bu alanda kullanılması, fonksiyonel sonuçların alınması açısından önemli olmuştur(2).

Vücutta yaralanma veya tamir nedeniyle oluşan herhangi bir lokal harabiyet, o bölgede inflamatuvar cevaba, inflamasyon ve fibrin oluşumu ise adezyona neden olur. Oluşacak skar dokusunun büyüklüğü ise inflamatuvar cevabın büyüklüğü ile orantılıdır(39,49). Aprotinin; antiplazmin etkisi ile fibrin oluşumunu inhibe ederek adezyonu önleyen ve adezyonu önlemek için kullanılan indometazin(83) ve ibuprofen(64) gibi antiinflamatuvar etkili ve proteinaz inhibitörüdür. Klinik uygulamada, intraperitoneal yapışıklıkları önlemek için kullanılmaktadır. Bilinen bir toksisitesi ve yan tesiri yoktur(90).

1983 yılında Uluslararası El Cerrahisi Topluluğu(International Federation of Societies of Surgery of the Hand) zone II'de fleksör digitorum profundus(FDP) ve fleksör digitorum süperfisialis(FDS) tendonlarından en iyi fonksiyonel sonucun primer tamir ve erken hareket ile alınacağını ayrıca fleksör tendon kılıf onarımının, adezyonu önleyerek beslenmeyi artırabileceğinin veya kılıf eksizyonunun mekanik kayma gücünü artırabileceğinin tartışmalı bir konu olduğunu bildirmiştir(38).

Tendonların iyileşmesi ve beslenmesi için, peritendinöz adezyonun gerekmediği kesin olarak ispatlanmıştır(30,50,51,69,70). Tendonların intrinsik iyileşme kapasitesi vardır(44,69,70). Manske ve ark.'ları(52), Lundborg ve ark.'ları(46) tendonların intrinsik iyileşmesinde en büyük rolün; intrinsik vasküler yapılarından daha çok, sinovyal sıvı diffüzyonu olduğunu ispatlamışlardır. Teorik olarak kılıf bütünlüğünün

sağlanması; eksternal adezyonun gelişmesini engelleyen, intrinsik sinovyal diffüzyona mücadele ederek erken harekete izin veren, anatomik kapalı bir çevre sağlar.

Bu çalışmada; tendon injürilerinden sonra “daha fonksiyonel sonuçlar” almak için adezyon oluşumunu önleyen, klinikte kullanılabilir bir yöntemin geliştirilmesi amaçlanmıştır. Tendon çevresinde gelişen skar dokusunun, insan vücudunda her onarım ve iyileşme olayından sonra gelişen skar dokusu yapısından farklı olmayacağı da kesindir.

Bunun için; tendon injürilerinden sonra oluşan adezyon formasyonunu önlemede mikrocerrahi yöntemler ile tendon kılıf tamiri ve bir proteinaz inhibitörü olan aprotinin kullanılmıştır. Aşağıda gösterildiği gibi, birisi kontrol grubu olmak üzere toplam 4 tavşan grubu oluşturuldu(Tablo I). Sonuçlar; makroskobik, histopatolojik ve biyomekanik olarak değerlendirildi.

Tablo I:

GRUP	APROTİNİN	KILIF TAMİRİ
I(kontrol)	-	-
II	-	+
III	+	-
IV	+	+

+ **Uygulandı**

- **Uygulanmadı**

GENEL BİLGİLER

A) TARİHÇE

El cerrahisi görüşünün temelinde Bell(1794-1842), Steindler(1871-1959) ve II.Dünya Savaşı sonrası, çağdaş görüş öncüsü Bunnell(1882-1959) gösterilirse de, Tıp Tarihini incelediğimizde ilk belgeler Hipokrat(M.Ö.460-377) dönemine kadar uzanır. Hipokrat İskenderiye'ye yerleştiğinde “Yara kenarları tazelenildikten sonra yarayı dikiş ve onu bal emdirilmiş bezlerle örtünüz” diyerek debridmanın önemini vurgulamıştır(12).

Milattan sonra I. yüzyılda, Hindistan'lı Susruta ilk kez greft kullanmıştır. 1450'de doğan Leonardo da Vinci'nin bilinen 700'den fazla tablosunda el kasları, el, önkol ve koldaki kasların çalışması ve kaldırma etkileri anatomik olarak bir çok kez vurgulanmıştır(12).

1846'da Diş Hekimi W.T.F. Morton'un, sülfürik eter koklatarak ağrısız diş çekmesi üzerine aynı yıl J.C. Warsen, Boston'da eter kullanarak bir ameliyat yapmıştır. Böylece diğer cerrahi uygulamalar gibi, elde ağrısız cerrahi girişimler yapılabilir duruma gelmiştir(12).

19. yüzyıl ikinci yarısında ise genel cerrahi ve dolaylı olarak el cerrahisi de asepti ve antisepti kavramı ile yeni bir görüş kazanmıştır. 1862'de Louis Pasteur, şarap fermentasyonunun sıcakla durduğunu görerek, ısıнын fermentasyon yapan organizmaları öldürdüğünü ortaya koymuştur(Pastörizasyon). Glasgow'lu cerrah Joseph Lister, 1865'te sonradan çok yakın dostu olan Pastör'ün buluşuna uyarak aletleri kaynatmış, Semmelweis'e uyarak yıkanma ve antisepti uygulamış, ayrıca karbolik asitin hafif solüsyonlarından emdirilmiş gazlı bezleri yara üzerinde kullanarak antiseptik cerrahinin öncüsü olmuştur(12).

1930'da Allen B. Kanavel yayınladığı “El Enfeksiyonları” kitabında eldeki ulnar ve radial bursalar ve tendon kılıfları, tenar, hipotenar ve lumbrikal aralıklar sonucu eldeki

enfeksiyon yayılımını açıklığa kavuşturmuştur. Bu kitap, el konusunda yayınlanan ilk ve önemli kitap olmuştur(12).

El cerrahisindeki bu gelişmelere paralel olarak tendon cerrahisinde; tendon dikişlerine ait ilk çalışma 10. asırda Buhara'da Avicenna(980-1037)'ya aittir. Fakat bu gelişme, Galen(130-201)'in tendonların, sinirler olarak yanlış kabulünün etkisi nedeniyle yıllarca batıya ulaşamamıştır. Buna rağmen Ambroise Paré(1510-1590)'nun bildirdiğine göre; 13. yüzyılda cesaretli bazı cerrahlar; Fransa'da Guy de Chauliae, İtalya'da Parma tenorafi yapmışlardır. Paris'li Bienaise ve daha sonra Dionis, 17. yüzyılda tendon dikişlerine ait deneyler yapmışlardır. Dionis, üç stür tekniğine ait detaylı bilgiler vermiştir. 1770'de diğer bir Fransız cerrah olan Missia, orta parmak ekstansör tendon onarımı için, işaret parmağı ekstansörlerinden birini transfer etmiştir(87).

Enfeksiyon riski, adezyon ve tendon onarımları hakkındaki temel bilgi eksikliğinden dolayı, tendon cerrahisindeki gelişmeler geri kalmıştır. Almanya'da Albrecht von Haller(1752), değişik dokulardaki irritabilite ve sensibilibite konusunda yaptığı çalışma ile, tendonların Galen'in teorisinin aksine, insensible dokular olduğunu bulmuş ve Galen'in teorisini yıkmıştır(87).

Almanya'da Lorenz(1789), Sartorius(1806) ve Strohmeyer(1831), Montpellier'de Delpech(1816) ayaktaki deformitelerin düzeltilmesi amacı ile, Paris'de Velpeau(1839), Malgaigne(1841) ve Bouvier(1838) clubfoot tedavisinde tenotomi uygulamışlardır. Almanya'da 1880 yılında Nicoladoni paralizilerin tedavisinde tendon transferini uygulamıştır(87).

1867'de Duchenne de Boulogne, eldeki her kasın görevini belirlemiştir. 1889'da Bologna'lı Codovilla, tendon dikiş ve transferlerinde yapışıklık ve önleme yöntemlerini ve transfer edilen tendonların kayma gücü üzerinde, tendon kılıfının etkisini belirtmiştir(2).

Almanya'da 1882 yılında Heuck ekstansör pollisis longus tendon onarımında, serbest tendon grefti kullanmıştır. 1986'da Paris Cerrahi Topluluğunda, Peyrot "Köpek tendonunu insanlara transplante ettiği" bir vakayı sunmuş ve kısmi fonksiyon ile birlikte tam iyileşme bildirmiştir. 1887'de Monod, tavşan aşıl tendonundan aldığı 5 cm. uzunluğundaki tendon greftini, ekstansör pollisis longus tendon tamirinde kullanmıştır. 1888'de Robson, segmenter serbest tendon grefti uygulamıştır(87).

Yüzyılımızın başında özellikle Almanya’da; Lange(1900), Kirshner(1909), Rehn(1910) ve Biesalski(1910), tendon dikişleri ve greftleri üzerinde klinik uygulama ve hayvan deneyleri yaptılar. 1912’de Amerikalı Lexter’in 10 serbest fleksör tendon otogreftlerine ait çalışması büyük yankı uyandırdı. 1911’de Lewis ve Davis, tendon ve fasyal transplantlar konusunda deneysel çalışma yaptılar. 1916’da Leo Mayer, Munich’de “Tendon transplantasyonların fizyolojik metodları” konusunda 3 yazı yayınlamıştır. Çalışmasında, peritendinöz yapıların anatomi ve fizyolojisini açıklamış ve “Fizyolojik metod” olarak adlandırdığı dikkatli cerrahi tekniğin gerekliliğini savunmuştur. Ayrıca transferde yeterli gerginliğin sağlanması ve tendon kayma yüzeyinin gerekliliğine işaret etmiş ve postoperatif bakım ile hareketlerin yeniden başlamasının önemini vurgulamıştır. Bu San Fransisco’lu büyük usta Bunnell’in el tendonlarındaki çalışmalarına yön vermiş ve 1918 yılında tendon greftleri ve onarımlarına ait ilkeler konularında yayınlarını yapmıştır. Artık Bunnell 1957’deki ölümüne kadar El Cerrahisinin her alanında, en önde gelen ustası olmuş, birçok yayın yapmıştır(87).

Bunu izleyen yıllarda, Bunnell’in filozofisinin ilk uygulayıcıları olarak Littler(1947), Boyes(1950), Flyn(1953), Carroll(1955) ve Avrupa’da değişik görüşlerle Iselin(1954), Pulvertaft(1956) ve Verdan(1960) tendon greftleri ve primer tendon onarımı konusunda büyük seriler yayınladılar(76). Bu başarılı uygulamalar yanında, tendonların iyileşmesi, dikiş yöntemleri, arteriyel beslenme ve dolanımı, tendon onarımı sonuçlarını değerlendirmede birçok çalışmalar ve araştırmalar yapıldı. Fakat tendon dikişi ve cerrahisi denilince soyadları sırası ile Brand, Bruner, Carroll, Dura, Flyn, Kessler, Kleinert, Littler, Peeva, Holevich, Potenza, Tubiana, Verdan ve Wagner’in isimlerini anmak gerekir(7).

B)TENDON, TENDON KILIFININ ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

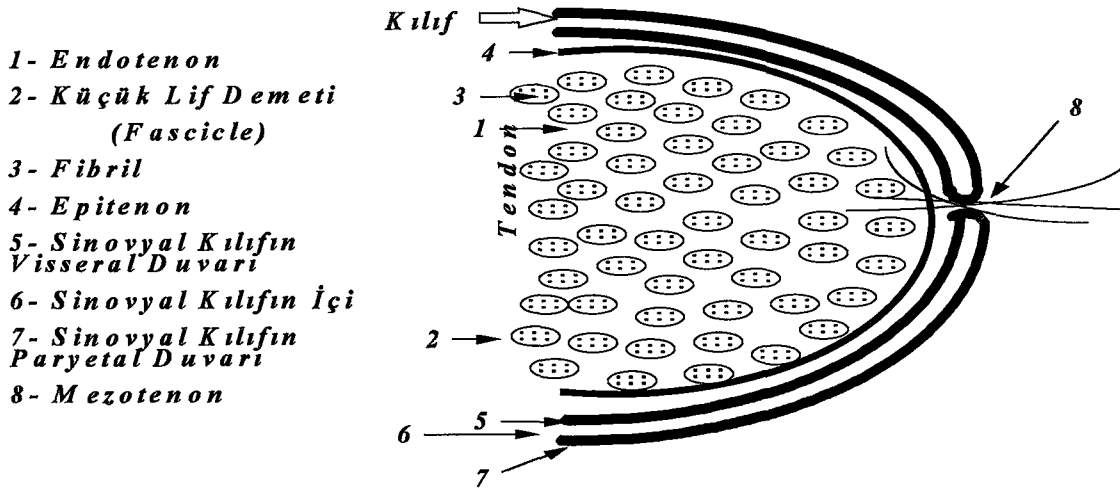
Tendonlar, kas ile kemik arasında mekanik güç naklediciliğinin yanısıra, kas kontraksiyonunu da düzenlerler. Elastik enerji deposudurlar. Beklenmedik ani hareketlerde, gücü absorbe ederek azaltırlar. Mekanik olarak; dayanıklı, esnek, kayabilen, fakat uzatılıp sıkıştırılamayan özelliklere sahiptirler. Sabit yapılardan farklı olarak, tendonlar sürtünmeye rağmen hareket etmek zorundadırlar. Bu nedenle fleksiyon zonlarında sinovyal kılıf ile çevrelenmişlerdir. Yetersiz damarlanmasından dolayı, travmalar çok önemlidir. Zengin ve kompleks sinir yapılarını içerdiklerinden dolayı, bir hareketin kuvvetini düzenlemeye yardımcı olurlar(24).

Tendonlar şekil olarak çeşitlilik gösterirler. Çoğunlukla el bileğinde olduğu gibi gruplar halinde, bir kısmı karın kaslarında olduğu gibi yassı, nadiren yalnızca apenevroz şeklinde bulunmaktadır. M. pectoralis major'deki düzleşmiş tendonla, apenevrozun kullanım biçimleri arasında fonksiyonel bir fark yoktur. Buna benzer olarak fasiyalarda, nadiren tendon görevini yüklenirler(2,4,97).

Tendonlar iki ana gruba ayrılırlar: ***Uniartiküler Tendonlar***, tek eklemi çaprazlar ve ***Biartiküler Tendonlar(Multiartiküler Tendonlar)***, iki veya daha fazla eklemi çaprazlarlar(5).

Bir tendon, longitudinal olarak yoğun şekilde paketlenmiş kollajen fibrillerin birleşmesiyle oluşan demetlerden meydana gelmiştir. Ana eleman tendon fibrilidir. Bir grup fibril demeti, lif demetlerini (fascicle) oluşturur. Bir grup lif demeti(fascicle) de, tendonu oluşturur. Lif demetleri uzunlukları boyunca kıvrımlar gösterirler. Fibriller de düzgün bir hat halinde inmezler, zigzag bir yapı gösterirler. Bu zigzag yapı; tendon germe kuvvetiyle karşılaştığı zaman ortadan kalkar, tendon istirahat durumuna geri döndüğünde tekrar oluşur. Bu durum tendonun elastikiyet kabiliyetini gösterir(Şek.1,2). Bu yapılara ilave olarak da; orsein boyaması ile görülen, kollajen fibrillerine paralel seyreden elastin fibrilleri vardır(5,11).

Şekil 1: Tendon Yapısı



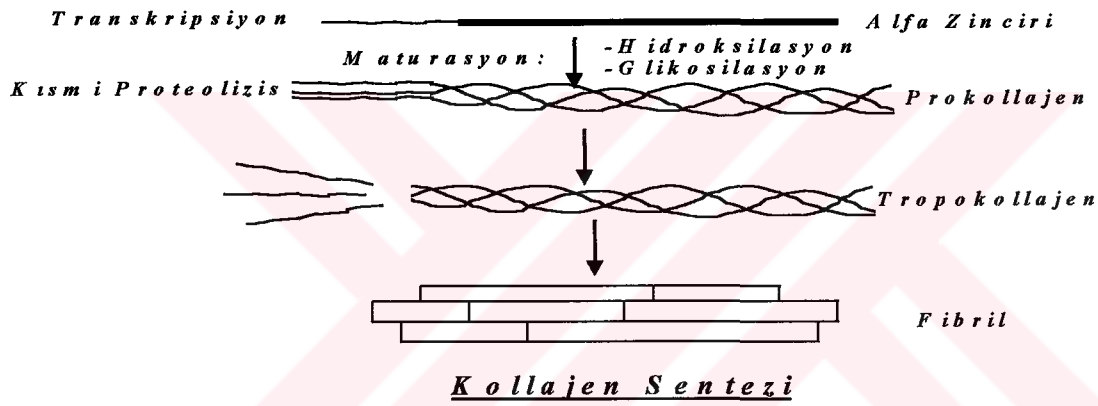
Şekil 2:



Tendon hücrelerinin ultrastrüktürel incelenmesinde; fibroblastlara benzeyen intrasellüler düzenlenmeler dikkati çeker. Nükleus yuvarlak veya ovaldır ve geniş nükleolusu vardır. Sitoplazmasında, bazıları genişlemiş olan bol endoplasmik retikulum içerir. Gelişmiş golgi cisimciği vardır. Plasma membranı irregülerdir, ekstrasellüler çevredeki kollagen fibriller ile yakın ilişki içindedirler. Diğer bütün konnektif doku hücrelerinde olduğu gibi, tendinositler intrasellüler matriksde bulunan makromoleküllerin 4 tipini imal eder. Bunlar: **Proteoglikan, yapısal glikoprotein, elastin ve özellikle kollajendir**(5). **Proteoglikanlar;** protein ve uzun asit mukopolisakkarid zincirlerinden oluşur. Tendonda, en sık olarak; dermatan sülfatlar ve 4-,6-Kondroidin sülfat bulunur. Fosfotungstik asit ve ruthenium kırmızısı ile boyandığında, kollajen fibriller içinde osmofilik, granüler yapıda görülür. **Yapısal proteinler;** elektronmikroskopu ile görülebilen mikrofibrillerin agregasyonunu sağlar. Diğer konnektif dokularda olduğundan daha az olarak, özellikle elastin yapısında tendonda bulunur. **Elastin;** fibroblast tarafından

sentezlenen tropoelastin tarafından meydana getirilir. İnsan tendonları az miktarda elastin içerir. **Kollajenler**, tendonların ana komponentidir. Bu fibröz protein, α zincirlerinden oluşan, heliks yapısında 3 peptit zincirinden meydana gelmiştir. Kollajen sentezi mRNA'ya yapısal genlerin transfer edildiği, fibroblastın çekirdeğinde başlar(Şek.3). Endoplasmik retinakulumun polizomlarında mRNA'nın transkripsiyonu, farklı aminoasitler ve bunların farklı sıralanmasından dolayı polipeptit zincirlerinin ayrı sentezine neden olur. 4 adet $\alpha 1$ ve bir adet $\alpha 2$ zinciri vardır. Günümüzde bazal membranın kollajeninde αA ve αB adlı iki adet zincir daha tespit edilmiştir. Tendon kollajeni 2 adet $\alpha 1$ ve bir adet $\alpha 2$ zincirden oluşur(Tablo II). Kısmi proteolizis ile prokollajen ekstrasellüler mesafede oluşur. Bundanda; Tropokollajen mikrofibriller ve fibriller oluşur(5,6).

ŞEKİL 3:



TABLO II: KOLLAJEN TİPLERİNİN YAPI VE DAĞILIMLARI

TİP	"TRİPLE HELİX"İN YAPISI	ORGAN
I	$\alpha 1^I \times 2 + \alpha 2^I$	TENDON, CİLT, KEMİK
II	$\alpha 1^{II} \times 3$	EMBRİYONİK KIKIRDAK
III	$\alpha 1^{III} \times 3$	AORTA, CİLT
IV	$\alpha 1^{IV} \times 3$	
V	$\alpha A - \alpha B \times 2$	BASAL MEMBRAN

Tendon anatomisinin daha kompleks özelliği ise, fibrilleri içten ve tendonu dıştan çevreleyen konnektif dokudur. Her fibrili ve her bir küçük lif demetini çevreleyen areolar konnektif doku **endotenon(endotendon)**'dur. Bunun önemi gözden uzak tutulmamalıdır. Tendonun fonksiyon ve canlılığını iki bakımdan sağlar. Birincisi, nörovasküler ve lenfatik iletimi sağlar. İkincisi, kollajen fibrillerin yerine geçen ve onaran fibroblastları (tenoblast) içerir. Tendon zedelendiğinde fibroblastlar stimüle edilirler, ayrıca her 6 ayda bir tendondaki kollajenler ile yer değiştirirler. Endotenon, tendonu çevreleyen areolar konnektif doku ile devam eder, bu yapıya **epitenon(epitendon)** denir(11).

Tendonlar ekstremitelerde proksimalde, tendon lifleri, apenörotik kılıf ve fibröz intramüsküler septum ile devam eder. Distalde ise, kemik veya kıkırdığa tutunur. Kıkırdakta, tendon fibrilleri perikondriuma girer ve fibrokartilajinöz bölgeyi oluşturur. Çoğu tendon kemiğe tutunur. Tendon lifleri periostun katlarına karışır. Santral lifler(Sharpey's) korteksi delerek kemik içinde kaybolur. Birleşme bölgelerinde tendon hücrelerinde bazı değişiklikler meydana gelir: İki veya üç hücreli gruplar şeklinde küresel şekil kazanırlar. Bu hücreler; gelişmiş endoplasmik retikulum, golgi cihazı ve lizozomal sisteme sahiptirler. Plasma membranları, küçük ekstrasellüler genişlemeler gösterir ve sitoplazmada yoğun veziküller görünür. Bütün bu görüntü aktif kondrositlere benzer. Kemiğe yakın fibrokartilaj kısmın derininde kalsifikasyon vardır. Bu zon, 100-300 mikron kalınlıktadır. Sement çizgisi olarak bilinen bazofilik horizontal çizgi ile mineralize olmayan kısımdan ayrılır. Kollajen fibriller ilerler ve hücresel yapıları mineralize olmayan bölgedeki ile aynıdır. Fibrillerin bazıları nükleer ve sitoplazmik degenerasyon gösterir. İntersellüler madde içinde kollajen fibriller arasında uzanan iğne şekilli kristal ve hidroksiapatitler görülür. Bu kalsifik depozitler kalsifik bölgenin derininde boldur ve konnektif doku fibrillerini gizler. Kalsifiye fibrokartilajın ötesinde kortikal kemiğin ilk lameli görülebilir ve tendon kollajeni matriksin kollajeni ile karışır(5).

Tendonu eksternal olarak klinik ve fonksiyonel açıdan 2 tip konnektif doku çevreler: **Paratenon** ve **sinovyal kılıf**. Gerçekte bu iki anatomik oluşum yerine sık olarak kullanılan "**Tendon Kılıfı**" ifadesi kullanılmamalıdır. Çünkü, bu tanımla iki yapı birbirinden ayırt edilemez.

Paratenon

Tendon eklem giderken kası terketmeden önce, ekstremitenin muskuloskeletal kompartmanı içinde diğer kas, tendon, sinir ve damarları ile birlikte paket oluşturur. Bu yapılar arasında interstisyel mesafeler gevşek düzenlenmiş, ince, açık, alveoler konnektif doku ile çevrelenmiştir. Her bir tendon ayrı olarak gevşekçe çevrelenmiştir. Bu yapıya paratenon denir. Tendona kan akımını sağlar.

Paratenon iki sebepten dolayı klinik açıdan önemlidir. Tendonun travmatik zedelenmelerinde, tendonun bu bölgesinde ki vasküler beslenmesini bozar. Membran fazla miktarda vaskülarize olduğu için, kompartman sendromu, tenosinovitis ve tendinitis gibi inflamatuvar durumlardan kolay etkilenir. Bu vasküler yapısından dolayı, paratenonun cerrahi ve travmatik zedelenmesi adezyon oluşumuna ve beraberinde tendon fonksiyon kaybına neden olur. Başarılı tendon cerrahisi, paratenonun en iyi şekilde korunması ve tedavisi ile mümkündür. Bu da minimal travma, yani mikrocerrahi tekniklerle mümkündür.

Sinovyal Kılıf

Tendon ile ilişkili eksternal konnektif dokunun ikinci tipi, tendon hareket ettiğinde lokal yapılara karşı tendonun sürtünme kuvvetini azaltan sinovyal kılıftır.

Sinovyal kılıf, tendonu tubüler bir bursa gibi sarar. Bu tabaka, tendonu çevreleyen iki konnektif doku katından oluşur. İç tabaka(Visceral), tendon yüzeyinde epitenona yapışmıştır. Epitenon yaprak şeklindeki kollajenin ince katı ile desteklenmiş visseral tabakayı içerir. Dış tabaka(Parietal), plevra veya perikardiumun parietal tabakası gibi diğer lokal fascia ve yapılara gevşekce tutunur. Bu iki tabakanın arasında sinovyal membran ve sıvısını içerecek kadar bir boşluk vardır. Kılıfın visseral ve paryetal tabakaları nitelik bakımından aynıdır ve sinovyal hücreleri morfolojik olarak da benzerdir. Yapısal farklılıklar, sinovyal hücrelerin sayısı ve membranın kalınlığına bağlıdır. Sinovyal kılıf, retinakulumun altından tendon ile birlikte geçer. Tendon kaydıgı zaman, kılıfın visseral tabakası parietal tabakası üzerinde kayar(17,21,62).

Bu iki kat, tendon etrafında kapalı bir yapı gösterir. Bu oluşum *mezotenon* ile kesintiye uğrar ve içinden tendonu besleyen damar ve sinir paketleri geçer(62,75).

Damar ve Sinirleri

Tendonlar; 3 yerden kan desteğine sahiptirler. Proksimalden, kendi kasından muskulotendinöz birleşke yoluyla arterioller gelir. Bu damarlar tendonu 1/3 proksimalinden daha fazla beslemezler. Distalde, insersiyon yerinde, tendon kapiller dolaşımını osteotendinöz bileşke yoluyla alır. Bu bölgeden zayıf kan akımı gelir. Çünkü, buradaki damarlar çok küçük ve tendonun insersiyon alanı, geri kalan tendona göre çok küçüktür. Bu iki kaynaktan ancak tendon beslenmesinin %25-30'na yetebilecek kan akımı sağlanır. Tendonun geri kalan büyük kısmı ise; paratenon, mezotenon ve sinovyal kılıf aracılığı ile gelen damarlar ile sinovyal sıvıdan diffüzyon ile sağlanır(11,30,44,78).

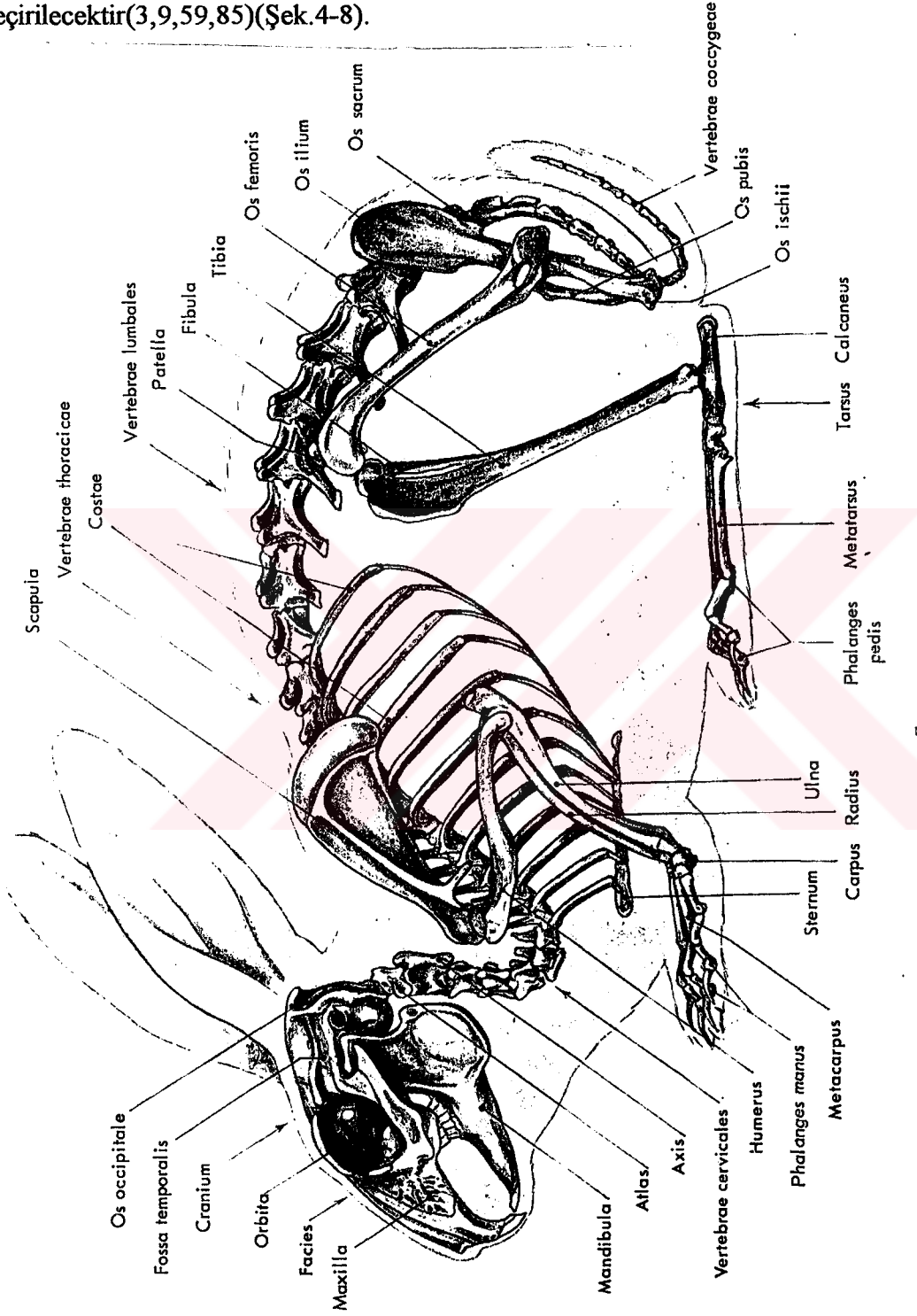
Lundborg ve ark.'ları(46,44), Manske ve ark.'ları(52,48) yaptıkları çalışmalarda eser elementlerin uptake'inin sinovyal diffüzyon ile vasküler perfüzyona oranla çok daha fazla olduğunu buldular. Hooper ve ark.'ları sinovyal diffüzyonun, vasküler perfüzyona oranla köpek profundus tendonunun beslenmesinde beş kat, süperfisialis tendonunun beslenmesinde iki kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir(30).

Tendonlarda rüptürler genellikle en az kanlanan bölgeden meydana gelir. Örneğin, aşıl tendonunda rüptür genellikle kalkaneusa insersiyonundan 2-6 cm. uzakta meydana gelir. Çünkü bu bölge en az beslenen bölgedir(79,80).

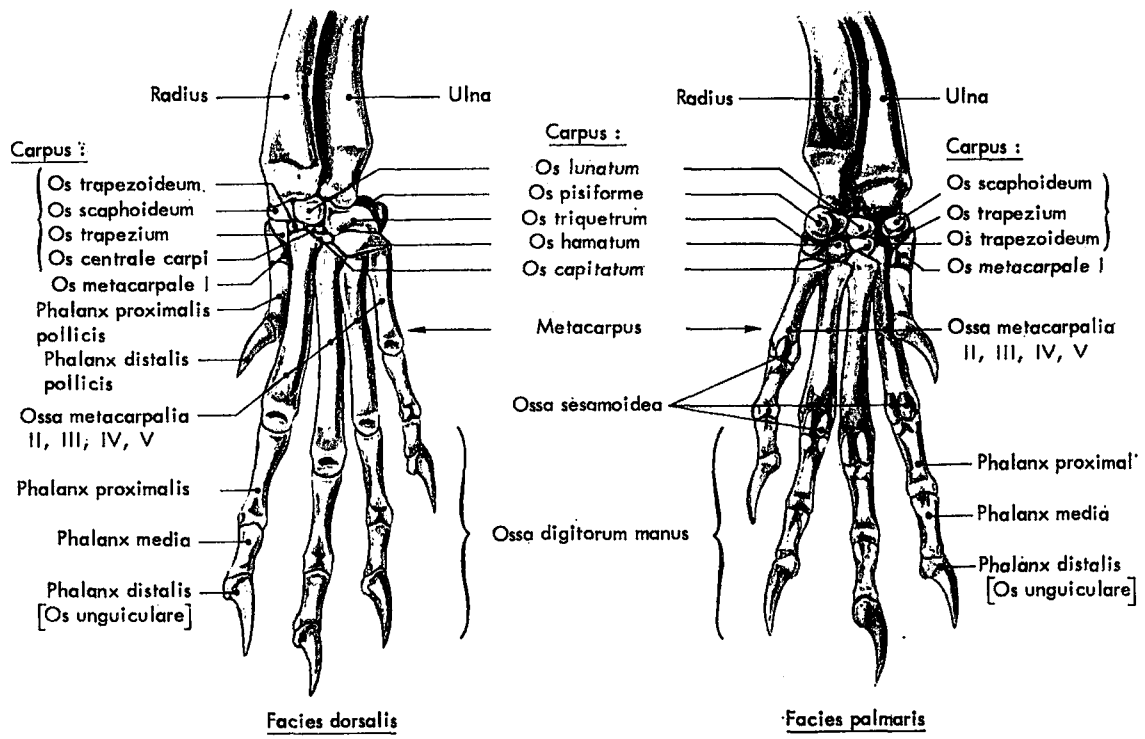
Tendonların innervasyonu tamamen afferent ve iki kaynaktan olur. En önemli kaynak kendi kası yoluyla muskulotendinöz bileşke yoluyla gelir. Diğer küçük kaynak ise; subkutaneus ve derin eksternal lokal sinirlerdir. Örneğin aşıl tendonunda, bu tür çift bir innervasyon vardır. Ekstramusküler innervasyon lokal sural sinirden gelir(11).

C) TAVŞANLARDA EL ANATOMİSİ

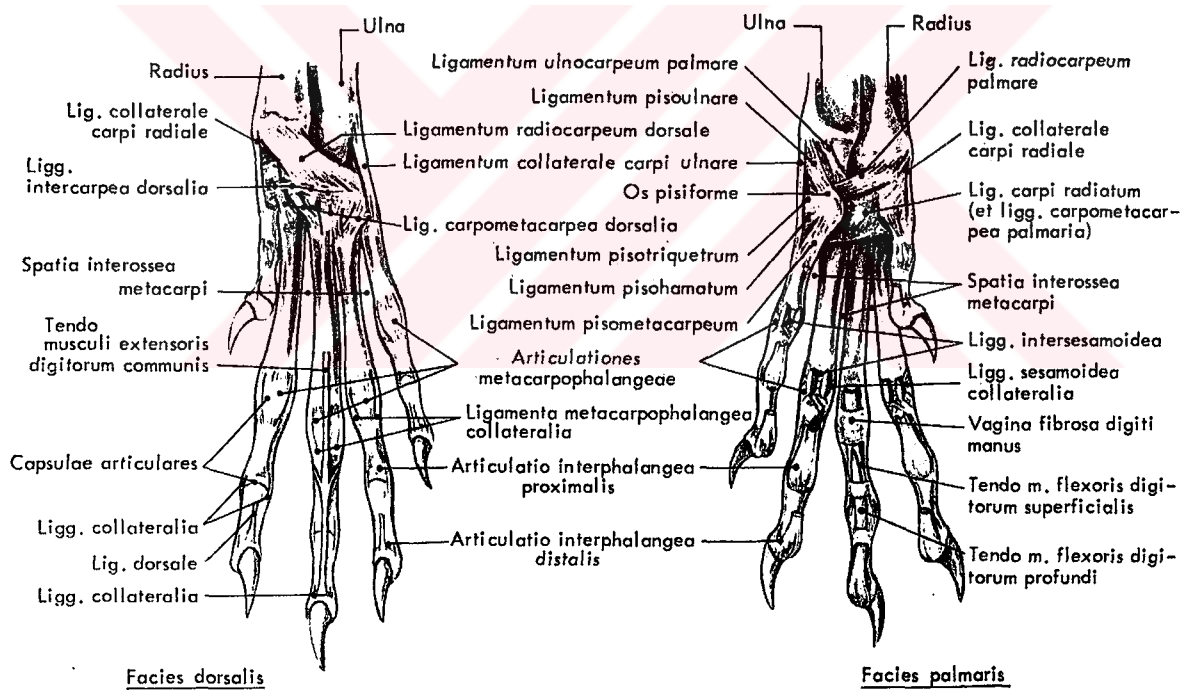
Bu çalışma toplam 54 tavşan üzerinde yapılmıştır. Deney hayvanımız tavşan ve deney alanımızda el olduğu için bu bölümde, kısaca tavşanlarda el anatomisi gözden geçirilecektir(3,9,59,85)(Şek.4-8).



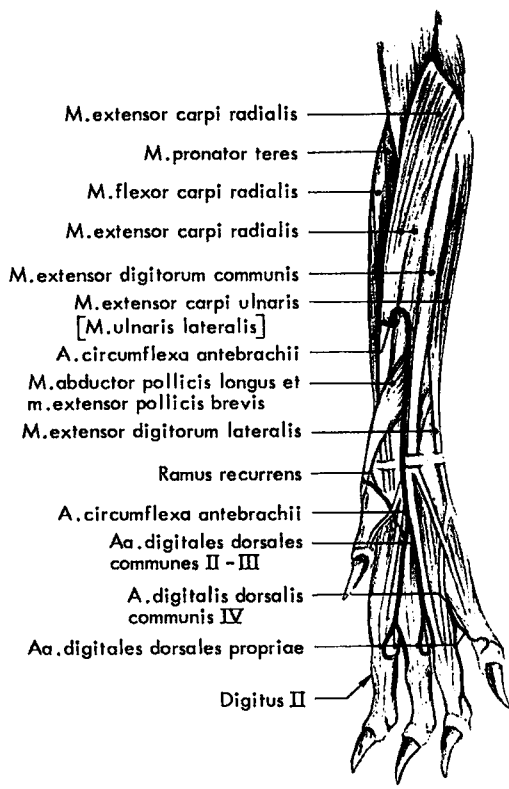
Şekil 4: Tavşan İskelet Sistemi



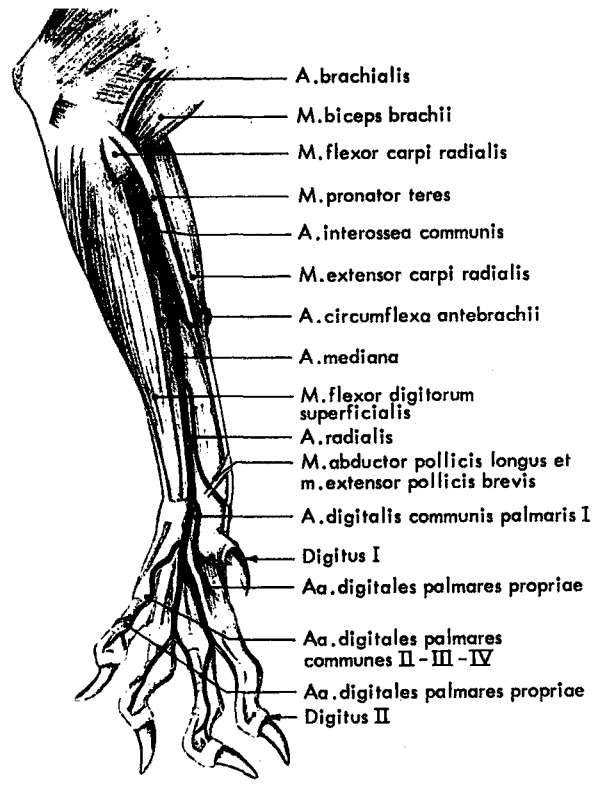
Şekil 5: Tavşan El Kemikleri



Şekil 6: Tavşan Elindeki Tendon ve Eklemler

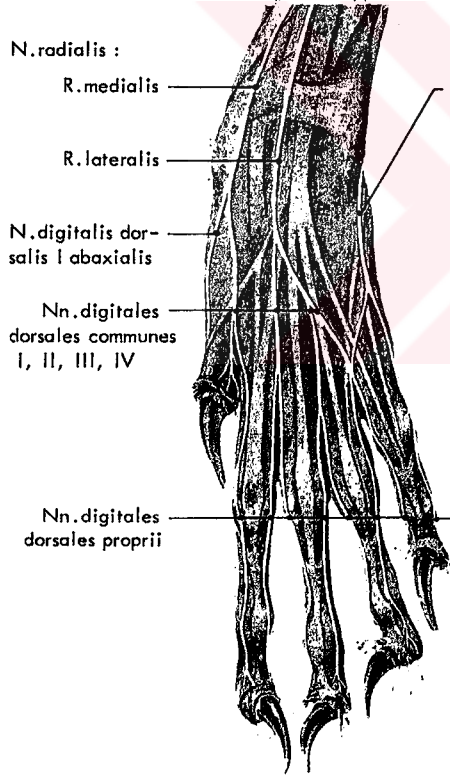


Facies dorsalis

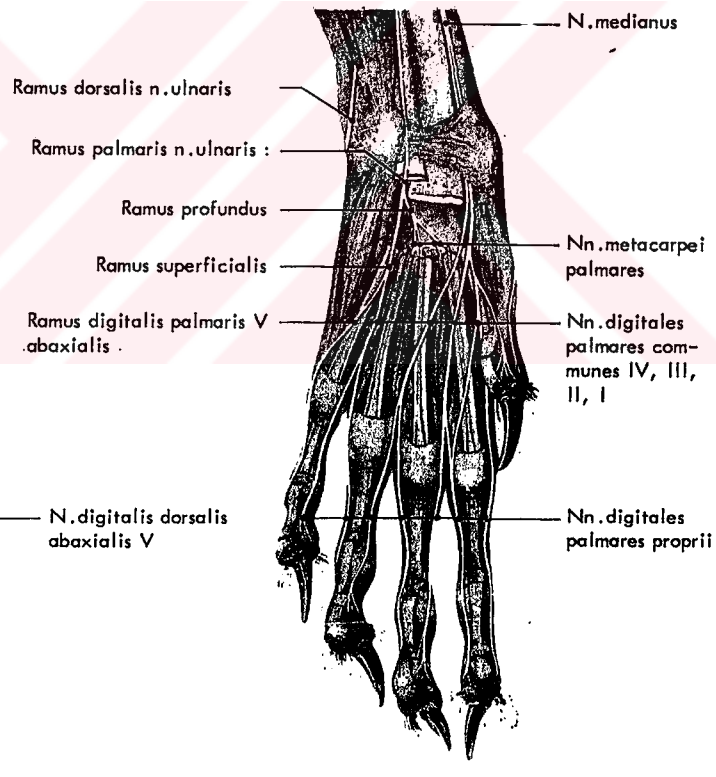


Facies palmaris

Şekil 7: Tavşan el ve önkolundaki damarlar



Facies dorsalis
Face dorsale
Dorsal aspect



Facies palmaris
Face palmaire
Palmar aspect

Şekil 8: Tavşan Elindeki Sinirler

D) TENDON VE TENDON KILIFININ;

Beslenmesi, Onarımı, İyileşmesi ve Adezyon Sorunu:

Tendon, organize olmuş konnektif bir dokuya sahiptir ve tendonlar, endotenonun birbirine bağlı septalarının ayırdığı, kollajen lif demetlerinden oluşur. Bu septalarda, tendonu besleyen ve metabolik ürünleri uzaklaştıran damarlar, inervasyonu sağlayan sinirler yer alır. Yetişkin tendonlarının, metabolik gereksinimleri azdır. Travma sonrası ve iyileşme durumlarında ihtiyaçları artar. Tendonlarda iyileşme, besinsel desteğe ihtiyaç gösterir(51,94).

Kolliker(1850) ve Sappey(1888)'in çalışmalarına kadar ki dönemde, tendonlara avasküler yapılar olarak bakılıyordu. Beslenmesini çevresindeki sıvılardan emerek sağladığı kabul ediliyordu. Uzun süren çalışmalar sonucunda, tendonlardaki beslenmenin; tendonların kaslara ve kemiğe insersiyonları, paratenon ve mezotenonlar yoluyla ekstrinsik ve intrinsik perfüzyon ve sinovyal sıvı tarafından diffüzyon ile olduğu tespit edilmiştir(88).

Kesik tendon uçlarında beslenmenin bozulması, sadece travmanın etkisiyle değil, aynı zamanda retrakte olan proksimal ucun mezotenonu zedelemesi ve tamir amacı ile vasküler yapılara verilen zarar ile meydana gelir(10).

Lundborg ve Rank, kesik tavşan tendonunu, diz ekleminin sinovyal boşluğu içine yerleştirdiler. Hiçbir vasküler desteği olmayan bu tendon parçasını, daha sonra alıp incelediler. Tendonun yüzeyinin iyi beslendiğini, merkezinde ise nekroz olduğunu tespit ettiler(46).

Matthews ve Richards, adezyonu önlemek ve beslenmeyi artırmak için, fleksör tendonların primer tamirinde, kılıf tamirinde yapılmasını önerdiler. Daha sonra yapılan çok sayıdaki çalışmalarda, intrasinovyal fleksör tendonların bütün segmentleri için beslenmenin ana kaynağının, vasküler perfüzyondan çok sinovyal diffüzyon ile olduğu savunulmuştur(30,41,43,52,57,68,69). Gelberman ve ark.'ları ise yaptıkları çalışmada, tendon beslenmesinde, perfüzyon ve diffüzyonun birlikte etkin olduğunu tespit etmişlerdir(18).

Fleksör tendonların elektronmikroskopik incelenmesi sonucunda, kollajen fibrillere paralel olmayan küçük kanalcıkların varlığı tespit edilmiştir. Bu kanalcıkların tenositlere sinovyal sıvıyı taşıdığı varsayılmaktadır. Tendon hareketi ve oluşan basınç farkı nedeniyle

bu kanallara sinovyal sıvının pompalandığı, böylece beslenmeyi sağladığı kabul edilmektedir. Artık maddeler ve fazla sinovyal sıvı, tendonun dorsalindeki vasküler yapılar tarafından uzaklaştırılmaktadır(88).

Bu teori yapılan çalışmalara uygundur. Zira, Lundborg ve ark.'larının yaptığı çalışmada, merkezdeki nekrozun nedeni; serbest tendon parçasında, sinovyal sıvıyı tendon içine yollayacak pompa etkisinin yokluğudur. Tendonun yüzeyinin beslenmesi, yüzeyel diffüzyonla mümkündür. Adezyonun önlenmesinde 3 kriter olan; kılıfın bütünlüğü, erken hareket, tendon dikiş tekniği ile de bu varsayım uygunluk göstermektedir. Çünkü; sinovyal sıvı ve pompa etkisi için sağlam kılıf, tenosinovyal sıvının tendon içine pompalanabilmesi için de erken hareket gerekmektedir. Bu bulgular Potenza tarafından da desteklenmiştir(72,88).

Intrasinovyal tendonların beslenmesinde ana kaynak sinovyal sıvı olduğundan, primer tendon tamirlerinden sonra tendon kılıf tamiri önerilmektedir. Bununla birlikte, Katsumi ve ark.'ları fleksör tendon beslenmesinde, sadece intrasinovyal sıvı değil, ekstrasellüler doku sıvısının da etkin olduğunu bulmuşlardır(34,88). Peterson ve ark.'ları da bunu destekleyen sonuçlar elde etmişlerdir(70). Bu çalışmalardan çıkan sonuç; tendon kılıf tamiri, sadece tendonun beslenmesi için zorunlu değildir. Aynı zamanda tendonun rahat kaymasını da sağlamaktadır.

Zedelenmiş bir tendonun ve kılıfının iyileşmesi, tam olarak açıklanmış bir olay değildir. Tendon ve tendon kılıfı gibi, fasya ya da benzeri fibröz dokuların iyileşmesindeki ana amaç; dokunun olabildiğince hızlı ve etkin bir şekilde gerilme kuvvetine(tensile strength) kavuşması ve rahat hareketini kısıtlayacak veya tamamen önleyecek yapışıklıkların ya da aşırı iyileşmenin engellenmesidir(4,88).

Tam kayan, derhal kuvvet iletimine müsade eden ideal bir tendon onarımı için, bazı kriterler vardır:

- a) Yaralanmanın kategorizasyonu ve uygun suture tekniği,
- b) Tendon kılıfının onarımı,
- c) Uygun rehabilitasyon.

a) Yaralanmanın kategorizasyonu ve uygun suture tekniği: Burada amaç, tendonun hangi mekanizmalarla iyileşebileceğini belirlemektir. Tendonun fazla ezilerek kopması ve tendon kılıf kaybının fazla olduğu durumlarda, primer tenoplastik aktivite ile

iyileşme şansı yoktur. Bunun yanısıra, fibröz kılıfın zedelenmediği, tendonun kısmi zedelendiği durumlarda çoğunlukla primer tenoblastik aktivite görülür. Genellikle bütün yaralanmalar bu iki uç arasında yer alır. Primer tenoblastik aktivite ile olmayan iyileşmede, granülasyon tamiri ve adezyon meydana gelir.

Tendon yaralanmalarının kategorizasyonunda; travmanın tipi, yaranın şekli, kazanın olduğu çevre, dokudaki kayıp miktarı, çevre dokuların zedelenmesi, hastanın yaşı ve tedaviye kadar geçen zaman önemlidir.

Tendon yaralanması, genel olarak keskin bir kesi ile 24 saat içinde meydana gelmiş ve uygun cerrahi teknikler ile onarım (kılıf tamiri, tendonun kılıf içinde rahat hareketine izin veren uygun sütür tekniği, uygun postoperatif rehabilitasyon programı) yapılmış ise, bu yaralanma tenoblastik iyileşme için adaydır.

Sütür tekniğinde; dokuyu sıkarak beslenmeyi bozmayan ve erken harekete izin verecek kadar kuvvette olması tercih edilir. Bu amaçla en çok 1973 yılında Kessler'in tarif ettiği teknik ve epitendinöz devamlı dikiş tekniği tercih edilir(37,88).

b) Tendon kılıfının onarımı: Kılıf tamirinin amacı; tendonun beslenmesine yardımcı ve rahat olarak hareket edebileceği pürüzsüz bir yüzey yapabilmektir. Kılıfta büyük defektlerin olduğu olgularda gerftler uygulanabilir(88).

c) Uygun rehabilitasyon: Tendonun intrinsik iyileşmesi için, tendonun kılıf içinde kontrollü kaymasına müsaade eden rehabilitasyon programı gereklidir. Kleinert, Duran ve Hauser yöntemi, en çok kullanılan yöntemlerdendir. Erken hareket ile tenosinovyal sıvının tendon içine girmesi sağlanırken, ekstrinsik iyileşme tarafından oluşturulan skarın uygun remodelizasyonu sağlanır(50,88).

Gerçekte; hem sinovyal sıvının desteklediği tenoblastik iyileşme(intrinsik iyileşme), hem de granülasyon dokusunun desteklediği fibroblastik iyileşme aktiftir. Bunlardan hangisinin baskın olacağı, yaralanmanın kategorizasyonunda, cerrah tarafından ameliyat esnasında ve rehabilitasyon döneminde belirlenecektir(88).

Deneyisel çalışmalar tendon iyileşmesinde, endotendinöz ve ekstratendinöz hücrelerin etkinliklerinin değişik oranlarda olduğu üzerinde toplanmaktadır. Schwarz(1922); tendon iyileşmesinde intrinsik iyileşmenin değil, periferel dokuların rol oynadığını bildirmiştir. Mason ve Shearon(1932); tendon iyileşmesinde tendon hücrelerinin proliferasyonunun, periferel konnektif doku proliferasyonunu izlediğini

vurgulamışlardır. İyileşmede en önemli hücrelerin tendonun kendi hücreleri olduğunu, fakat vasküler beslenmesinin yetersizliği nedeniyle proliferasyonunun daha sonra olduğunu bildirdiler. Lindsay ve Thomson(1960); iyileşmede en önemli rolün, tendonun en az diferansiye konnektif doku hücreleri olan endotenon ve peritenondan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Iselin ve Lafaury(1950), Skoog ve Person(1954) iyileşmenin paratenondan kaynaklandığını savunmuşlardır. Potenza(1962) iyileşmede, tendonun kendisinin hiçbir etkisinin olmadığını, en önemli faktörün tendon çevresinden gelen fibroblastların invazyonu olduğunu bildirmiştir. Iselin ve Lafaury(1950) tendon sütürü uygulanan kısım polietilen kılıf ile sarıldığında iyileşmenin olmadığını gözlemişlerdir. Değişik maddeler ile Gonzalez(1959), Ashley ve ark.'ları(1962) aynı sonucu elde etmişlerdir(88).

Bilinmesi gereken bir diğer önemli konuda; bir yaralanmada cilt, cilt altı dokusu, tendon ve tendon kılıfı yarası olarak ayrı ayrı bahsedilemeyeceği, birbirinin devamı olduğu ve aynı skar dokusundan etkileneceği gerçeğidir. Bunu ilk kez Peacock “one wound scar” (tek yara, tek skar) olarak tarif etmiştir. Bir yaranın iyileşmesi, kollajenin hakim olduğu fibröz dokunun proliferasyonu ile mümkündür. Dokunun farklılaşması daha sonra oluşur. Kollajen sentezi küçük kan damarlarına yakın gevşek konnektif dokuda bulunan ana hücrelerin oluşturduğu fibroblastlar tarafından meydana gelir. Peacock yetişkin tendon ve sinovyal kılıfın fibroblasttan fakir olduğuna inanmaktadır. Sağlam bir kılıf içinde tendon zedelendiği zaman, retrakta olan uç hipertofi yerine atrofi olur. Eğer zedelendi ise çevre gevşek konnektif doku, fibröz kılıf, apenöroz, ligament ve periosteumdan fibroblastlar bölgeye gelir. Bu tendon sikatrizasyon kavramı, Potenza tarafından özetlendi: “Fleksör tendonlar kendi intrinsik tenoblastik cevap ile iyileşmez, cerrahi veya travma ile zedelenen çevre dokulardan gelen fibroblast proliferasyonu ile iyileşirler.” Eğer durumlar uygun olursa, bu adezyon uygun remodelize olur ve tendon hareketine mücade edecek kadar yeterli gevşeklik oluşur(65,66,71).

Böylece, iyileşme sürecinde adezyonun kaçınılmaz, bununla birlikte beslenme ve fizyolojik yol için faydalı olduğu varsayımı, Mattews ve Richards'ın çalışmalarında ideal koşullarda yapılan tamirlerde diğer dokular gibi adezyon oluşturmaksızın tendonun konnektif doku hücrelerinde onarım aktivitesinin tespiti ile yeni bir boyut kazanmıştır. Diğer gözlemlerin uygun olmayan koşullarda yapılan cerrahi müdahaleler sonucu olduğu sonucuna varılmıştır. Uygun olmayan cerrahi sütür, adezyonda çok önemlidir. Kılıf

eksizyonu ve immobilizasyonda adezyon açısından çok önemlidir. Kesilen kılıf ile oluşan boşlukta undiferansiye skar dokusu oluşur. İmmobilizasyon tendona sinovyal sıvının pompalanmasını böylece, venöz ve lenfatik drenajı bozar(57,88).

Sonuç olarak; Onarım, kılıf eksizyonu ve immobilizasyonu ile birlikte olursa çevre yapılarla birlikte adezyon etkindir, intrinsik tendon aktivitesi görülmez olur. McDowell ve ark.'ları bu sonuçları destekleyen bulgular elde etmişlerdir(77).

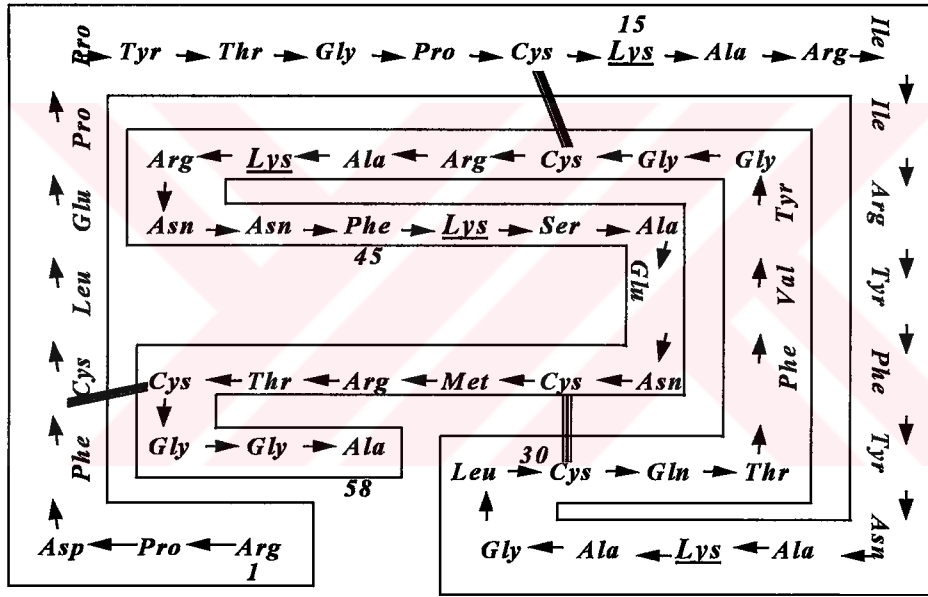


E) APROTİNİN

1. Kimyası:

Aprotinin sığır iç organlarında Kraut ve arkadaşları tarafından 1930'da keşfedilmiş kallikrein inaktivatörüdür. İlk kez klinikte, akut pankreatit tedavisi için E.K.Frey tarafından 1953'te kullanılmıştır. Aprotinin Kunitz tarafından tanımlanmış pankreasın tripsin inhibitörü ile eş yapıdadır(14).

Aprotinin sığır akciğerinden elde edilen moleküler ağırlığı 6512 olan bir polipeptiddir. Toplam 58 aminoasit radikaline sahip bir zincirde 16 farklı aminoasit içermektedir. Primer yapısı şek.9'da görülmektedir. Oda ısısında ve pH 1-12.6 arasında stabildir(4,35).



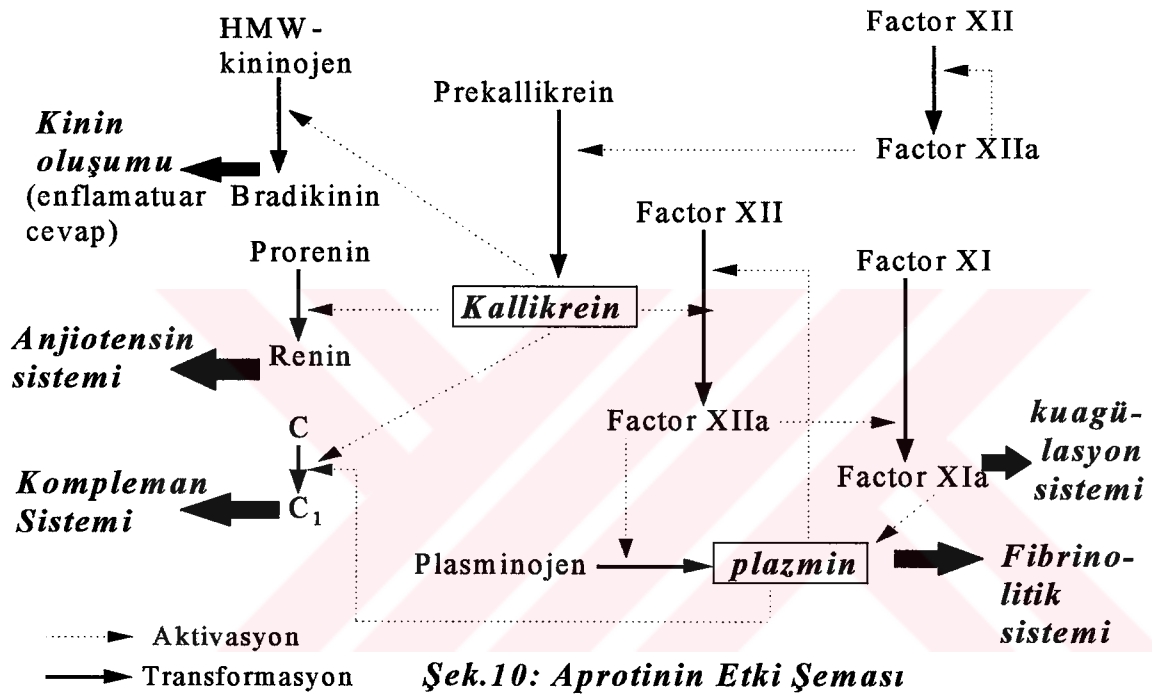
Şekil 9: Aprotininin Primer Yapısı

Molekölün stabilitesi 6 sistein üyenin birbirine bağladığı 3 disülfid bağı ile ilişkilidir. Lizin(15) - alanin(16) aktif merkezi göstermektedir. Tersiyer yapı X-ışınli yapısal analiz yönteminin yardımı ile 1970 yılında Huber ve ark.'larınca aydınlatılmıştır. Kallikrein inaktivatörü diyaliz edilebilir, asitlere ve ısıya karşı göreceli olarak dayanıklıdır fakat güçlü alkalilere karşı dayanıksızdır(35).

Aprotinin aktivitesi kallikrein inaktivatör birimi(KIU-Kallikrein İnaktivator Unit) olarak ifade edilir. 1 KIU 0.14 mikrogram kristalize aktif etken maddeye eşdeğerdir.

2. Biyokimyası:

Aprotinin, geri-dönüştürülebilir enzim-inhibitör kompleksleri oluşturarak insan tripsin, plazmin, plazma kallikrein ve doku kallikrein inhibitörü olarak etki eder. Serin proteinazları plazmin ve plazma kallikreinin anahtar işlevlerinin olduğu kallikrein-kininogen-kinin sisteminde, kompleman sisteminde, kuagülasyon sisteminde ve fibrinolitik sistemde temel rol oynarlar(Şek.10)(32,73).



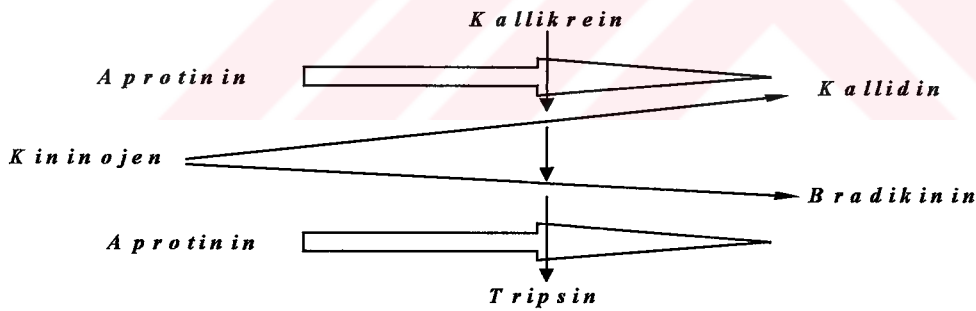
Aprotininin inhibitör etkisi; enzimin aktif serin bölgesinde, aprotinin-proteinaz komplekslerinin oluşumuna bağlıdır. Çeşitli proteinazlarla birleşebilme, öte yandan, disosiyasyon katsayılarında bazı farklılıkları, tripsin ile en stabil bağlanmayı($K_i=0.06$ pmol/l) ve bu protein-protein etkileşmesinin şimdiye dek gösterilmiş en düşük disosiyasyon katsayısını belirlemektedir. İnsan plazminine bağlanma ise okadar sıkı değildir, bunun nedeni bu enzim-inhibitör kompleksinin daha büyük($K_i=1$ nmol/l) bir disosiyasyon katsayısına sahip olması ve olasılıkla geri dönüşümlü olabilmesidir. Aprotininin insan plazma kallikreini ile oluşturduğu kompleks göreceli olarak gevşektir($K_i=30$ nmol/l), fakat yine de aprotininin terapötik aralığı içindedir(63,92).

Aprotinin sadece izole enzimleri değil, enzimin aktif bölgesine halen serbest giriş olması halinde, üçüncü bir bağlanıcı yapı ile kompleks oluşturmuş enzimleri de bağlar. Böylelikle, aprotinin serbest plazmini etkili bir biçimde ve streptokinaz ile trombolitik tedavi sırasında plazminojen aktivasyonunda bir ara ürün olarak oluşan plazmin-streptokinaz kompleksini inhibe edebilmektedir(92).

Kallikrein ve tripsin kininojenlere etki ederek hipotansif polipeptidler olan bradikinin ve kallidin meydana gelmesini engeller. Başka bir ifadeyle kininlerin ortaya çıkmasını önler. Bu etki şekil 11'de gösterilmiştir. Ayrıca plazminojenden plazmin oluşumunu engelleyerek fibrinin oluşmasını inhibe eder(97).

Parenteral uygulamadan 40 dakika sonra tüm ekstrasellüler mesafe ve kana yayılır. Organizmadaki yarı ömrü yaklaşık 2.5 saattir. İnaktif formu böbreklerden atılır. Aprotinin proksimal renal tübüllerin epitel hücrelerine, daha az düzeyde de alkali aprotinin molekülünün asit glikoproteine olan afinitesi nedeniyle kıkırdak dokuya bağlanmaktadır. Aprotinin böbreklerdeki lizozomal aktivite aracılığı ile daha kısa peptidlere ve aminoasitlere metabolize edilir. Tümünden elimine olması 6 günü bulur. Kan beyin bariyerini geçmez ve hücre içine girmez. Gastrointestinal sistemden absorbe olmaz(4,14,82).

Şekil 11:



***A p r o t i n i n i n B r a d i k i n i n v e K a l l i d i n
S e r b e s t l e ş t i r i l m e s i n i E n g e l l e y i c i E t k i s i***

3. Endikasyonları, Kontrendikasyonları ve Yan Etkisi:

Aprotinin; tripsin, plazmin, plazma ve doku kallikreini gibi proteolitik enzimlerin inhibe edilmesi gereken hastalıkların tedavi ve profilaksisinde kullanılır. Analitik biyokimyada kullanılmaktadır. Proteinaz inhibitörü olması nedeni ile enzim kinetiklerinin araştırılmasında ve proteinlerin saflaştırılmasında kullanılır(90,97).

Klasik Endikasyonları Şunlardır:

a) Akut pankreatit: Aktive olan tripsin, kemotripsin ve elastazı inaktive ederek yapar.

b) Travmatik hemorajik şok: Aprotinin, travmatik şokta kullanılması sadece genel prognoza yararlı olmakla kalmaz ayrıca, özel olarak açık şok döneminde girişilen cerrahinin koşullarını anlamlı biçimde iyileştirir. Post-travmatik akciğer sendromunun önlenmesinde kullanılmaktadır.

c) Hiperfibrinolitik kanama: Plazmini inhibe ederek bu etkiyi sağlar.

ilaçlara aşırı duyarlılığı veya allerjik diyatezi olan vakalarda aprotininin kullanılması sırasında özenli bir dikkat gereklidir. Bu durumlarda tedavi öncesi antihistaminik ilaçların verilmesi gerekebilir(14).

Aprotinin ile yapılan deneysel çalışmalar teratojenik ve embriyotoksik etkiler göstermemiştir. Ancak gebelikte ilaçların kullanımı ile ilgili genel kurallar çerçevesinde aprotinin gebeliğin ilk üç ayında kullanılmamalıdır(35).

Aprotinin tedavisinde seyrek olarak(<%0.1) anaflaktik veya anaflaktoid reaksiyonlar görülebilmektedir. Bu tür reaksiyonlar özellikle aralıklarla aprotinin tedavisi gören vakalarda gözlenmekte, fakat ilk verilişte de yalancı-allerjik reaksiyonlar görülebilmektedir(35).

4. Adezyon oluşumu ve Aprotinin:

Aprotinin; postoperatif yapışıklıklara olan etkisi tam olarak bilinmemektedir. Aprotinin ile ilgili ilk çalışmalar intraperitoneal yapışıklıkların yani mekanik ileusları önlemek amacı için yapılmıştır. Bu çalışmalar önce deney hayvanlarında daha sonra da klinikte uygulanmıştır(4).

Bu konuda ilk çalışmaları; kern ve Kuhbier 1964'de yayınlamışlardır. Beyaz farelerde talk ile oluşturdukları lokal yapışıklıkları aprotinin ile tedavi etmişlerdir. Sonra Grundmann tavşan ve sıçanlarda periton yaraları yaratıp, bunlarda aprotinin ile benzer sonuçlar aldığını bildirmiştir. Voster'in sonuçlarında aynı gerçeği desteklemektedir. Young ve arkadaşları standard intraperitoneal ameliyat yapılmış sıçanlarda intravenöz aprotinin uygulamaları ile adezyonun azaltılabileceğini gösterdiler. Bütün bu bulgulara rağmen; Raftery 1979 yılında sıçanlarda, peritoneal yapışıklığı önlemede aprotininin etkisinin şüpheli olduğunu bildirmiştir(95,97).

Hayvan deneylerinden sonra; insanlarda intraperitoneal yapışıklıkları önlemek amacı ile aprotinin kullanılması çalışmalarına hız verildi. Welte ve arkadaşları 289 laparotomili çocuk üzerindeki klinik araştırmalarında aprotinin yapışıklığı azalttığını ifade ettiler. Mooney yirmi hastasında aprotininin yapışıklığı önlediğini yazdı. Peroviç ve arkadaşları çocukların perfore apandisitlerinde aprotinin ile olumlu sonuçlar aldığını bildirdiler. Kaneyuki ve Yuge hem laboratuvar hayvanlarında hem insanlarda tatminkar sonuçlar bildirdiler. 1986 yılında Zenciroğlu ve 1987 yılında Bilgili artrotomi ve tendon onarımı sonrası oluşan yapışıklıkların aprotinin ile önlendiğini bildirmişlerdir(4,96,97).

Aprotininin, adezyonu önlemesindeki mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Grundman bu etkiyi inflamatuvar granülasyon dokusunun gelişmesini inhibe ederek ortaya çıkardığını yazmıştır. Dai ise buna ek olarak antiplazmin etki ile fibrin oluşumunun inhibisyonunun yardım ettiğini ve yapışıklığı engelleyici etkinin her iki mekanizmayla da ilgili olabileceğini belirtmiştir(96,97).

F) TENDON YAPIŞIKLIKLARININ ÖNLENMESİNDEKİ YÖNTEMLER

1918 yılında Bunnell'in tendon tamirlerinde belirttiği "İyi eğitilmiş, bilinçli, dikkatli ve atravmatik çalışan el cerrahı" kavramı hala geçerlidir.

Digital kılıf içinde zedelenen tendonun kaygan yüzünün tekrar kazanılması, karmaşık ve bazı yönleri ile tartışmalı bir sorundur. Yakın zamana kadar kabul edilen görüş, tendonun kendi kendini iyileştirme özelliğinin olmadığı ve iyileşmenin çevre dokulardan gelen bağ dokusu ile oluştuğu şeklindeydi. Bu görüş, Çevre dokulara olan yapışıklığın tendon iyileşmesinin istenmeyen ama vazgeçilmez bir parçası olduğu sonucunu beraberinde getiriyordu. Son yirmi yıl içinde yapılan çalışmalarla yukardaki görüşün aksine olarak tendonun kendini iyileştirme yeteneğinin olduğu kanıtlanmıştır. Buna ek olarak önceleri tendon iyileşmesinde tek beslenme kaynağı olarak kabul edilen kan dolaşımı dışında, tendonların sinovyal sıvı diffüzyonu ile de beslendikleri, hatta kan dolaşımı olmadanda onarım kapasitelerini korudukları saptanmıştır(43,56).

Tendon kayma fonksiyonunun yeniden kazanılması için yapılan birçok araştırmaları şöyle özetliyebiliriz(24):

- A) Uygun skar dokusu oluşumunu sağlayan biyokimyasal ajanların kullanımı,
- B) Cerrahi tekniklerle uygun skar oluşumunun sağlanması,
- C) Postoperatif dönemde, skar dokusunun modifikasyonudur.

A) Uygun skar dokusu oluşumunu sağlayan biyokimyasal ajanların kullanımı:

1- Kortikosteroidler:

Bu konuda ilk akla gelen kortikosteroidlerdir. Bunlar %60 oranında kollajen sentezini engeller, yaranın gerilim kazanmasının önüne geçerler. Ayrıca kortikosteroidler iltihabi reaksiyonu da engelledikleri için bu amaçla klinikte kullanımı tercih edilmemektedir(60,74).

2- Kollajen sentez inhibitörleri(4):

a)Alfa-alfa dipridil: Protokollajende bulunan prolin ve lizin'in hidroksilasyonunu intrasellüler ortamda inhibe ederler.

b)Cis-hidroksiprolin: Kollajenin intrasellüler sentezi sırasında hidroksiprolinin yerine geçen bir analogudur. Kollajen sentezini direkt olarak inhibe eder.

c)Beta-aminopropionitril-fumarat: Ekstrasellüler ortamda, tropokollajenin yapısında bulunan lizin ve hidroksilizini oksidatif deaminasyona tabi tutarak enzimlerin etkisini inhibe eder.

d)D-penicillamin: Ekstrasellüler ortamda tropokollajenin her iki ucuna yapışarak birbirleri ile bağlanmalarına engel olur.

Bu ajanların hepsinin de ortak sayılabilecek dezavantajları, toksisiteleridir. Laboratuvar deneylerinde kullanılabildikleri halde, klinikte kullanılamazlar(2,4,88,97).

3- Proteaz inhibitörleri:

Bu grupta alfa kemotripsin ve aprotinin vardır(İlgili bölümde detaylı bilgi verilmiştir).

4- Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar:

-Ibuprofen(39,40,64)

-İndometasin(83)

5- Diğer yöntemler:

Elektrik stimülasyonu(16), ve Fibrin sealant(15) adezyonun önlenmesi amacıyla, deneysel olarak kullanılmıştır.

B) Cerrahi tekniklerle uygun skar oluşumunun sağlanması:

Uygun cilt kesisi, dikiş tekniği, materyalin seçimi ile tendon kılıfının restorasyonu, tendon ve çevresel dokular korunarak yapılan onarımlarla tendon kayma fonksiyonunun kazanılmasında daha iyi sonuç vermektedir.

Kılıfın direkt(20,86), fasia yamaları(1,36), sentetik membran yamaları(67), omentum(28), otojen veya allogreft kılıflar(84) veyahutta otojen ven grefti ile tendon kılıfının bütünlüğünün sağlanması(22,23,25,81) sayesinde, adezyon en az düzeye indirilebilmektedir.

Prof.Dr.E.GÜR tarafından, GATA Ortopedi ve Travmatoloji ABD’da 1982-1985 yılları arasında, 28 hastanın 33 parmağına ven grefleri ile zone II bölgesinde iki devreli fleksör tendon tamiri yapılmış ve bu yöntemin adezyonu önlediği tespit edilmiştir(22,23,25).

Yapışıklıkların ortadan kaldırılmasının çok güç olması nedeniyle tendona konulan dikişlerin kemik ve fibröz kılıf gibi sabit anatomik yapılara yakın olmaması gerekir(24,69).

C) Postoperatif dönemde, skar dokusunun modifikasyonu:

Tendon tamirlerinden sonra mümkün olduğunca erken hareketin fonksiyonel açıdan daha iyi sonuç verdiği yapılan çalışmalarda ispatlanmıştır(13,24,27,33,69,77).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi'nden sağlanan, veteriner kontrolünden geçmiş, 1-1,5 yaşında ve ortalama ağırlıkları 2.600gr.(En düşük ağırlık 2.200gr., en yüksek ağırlık 2.800gr.) olan 54 adet tavşan kullanıldı(Şek.12). Bu tavşanların 3 adeti yöntemin geliştirilmesi ve kullanılacak maddelerin lokal uygulama dozunun saptanması için, ön çalışmada kullanıldı. 3 tavşan deney dışı nedenlerle öldüğü için çalışma dışı bırakıldılar. Geri kalan 48 tavşan ise esas deney grubuna alındı.



Şekil 12:Çalışmada Kullanılan Tavşanlar.

Ön çalışma grubunda ki 3 tavşanda ki, 6 ayağın FDP tendonları zedelenip; takiben 2'sinde kılıf tamiri, 2'sinde de lokal olarak aprotinin, 2'sinde Non-steroid antiinflatuar ilaç olan diklofenak sodyum uygulandı. 6 hafta sonra öldürülen tavşanlarda makroskopik, histopatolojik ve biyomekanik olarak yapılan çalışmada tendon çevresi skar dokusu açısından diklofenak sodyum dışında diğer yöntemlerde olumlu sonuçlar alındığından çalışma planımız buna göre yapıldı.

Çalışmada kullanılan 48 tavşan(128 ayak); birisi kontrol olmak üzere, toplam 4 araştırma grubuna ayrıldı(Tablo III). Her grupta eşit sayıda tavşan yer aldı.

TABLO III: Makroskopik, Mikroskopik ve Biyomekanik Değerlendirilen Tavşan Sayısı.

GRUP	Tavşan Sayısı	Makroskopik		Mikroskopik		Biyomekanik	
		6.Hafta	12.Hafta	6.Hafta	12.Hafta	6.Hafta	12.Hafta
I(Kontrol) Apr(-),Kf(-)	12 tavşan (32 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (8 ayak)	2 tavşan (8 ayak)
II Apr(-),Kf(+)	12 tavşan (32 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (8 ayak)	2 tavşan (8 ayak)
III Apr(+),Kf(-)	12 tavşan (32 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (8 ayak)	2 tavşan (8 ayak)
IV Apr(+),Kf(+)	12 tavşan (32 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (4 ayak)	2 tavşan (8 ayak)	2 tavşan (8 ayak)

Apr(-): Aprotinin uygulanmadı, Apr(+): Aprotinin uygulandı.

Kf(-): Kılıf tamiri yapılmadı, Kf(+): Kılıf tamiri yapıldı.

Tavşanlar tüm deney boyunca gözlem altında tutuldular. Ameliyattan 4 saat önce aç bırakıldılar. Profilaktik amaçla maksiporin 15mg/kg preoperatif yapılp, 48 saat sonrasına kadar günde 3 kez bölünmüş dozlar halinde devam edildi. Hayvanları uyutmak için anestezi madde olarak 0.087ml./100mg. Ketamin Hidroklorid (ketalar) im. olarak kullanıldı. Ketalar enjeksiyonundan 5 dk. sonra ise, kas gevşetici olarak 0.013ml./100mg Xylazin Hidroklorid(rompun) im. olarak yapıldı. Bu iki ilaçla yaklaşık 2 saatlik aneztezi sağlandı(Şek. 13).

Şekil 13: Anestezisi Yapılmış Tavşan.

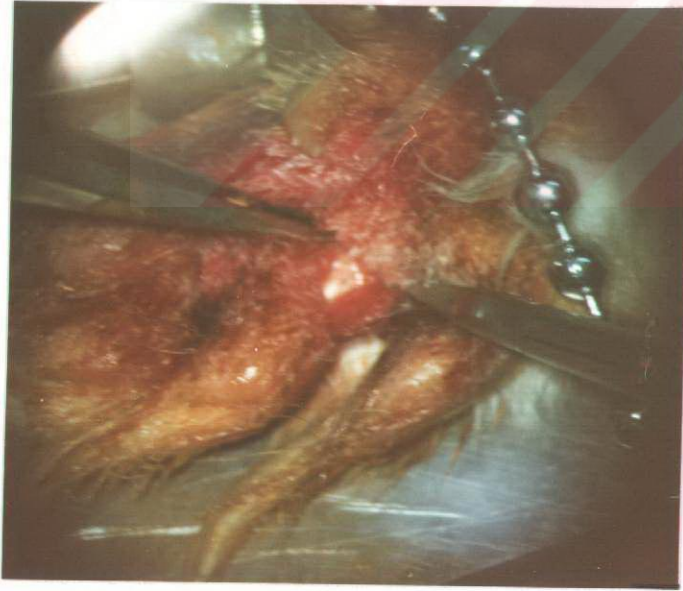
Her bir ayak için ortalama ameliyat süremiz 15-45 dakika oldu. Anesteziyi takiben ameliyat bölgeleri traş edildi. Daha sonra da bu bölgeler betadine solüsyonu ile dezenfekte edildi. Ameliyatlar steril şartlarda yapıldı(Şek.14,15).

Şekil 14,15: Traşı Yapılmış(solda) ve Dezenfekte Edilmiş(sağda) Tavşan Ayağı.

Çalışmada kullanılan Zeiss-Opmi-1 mikrocerrahi mikroskopu ve mikrocerrahi seti GATA Araştırma Merkezinden, tarafımızdan tasarlanıp GATA Ortez-Protez Atölyesinde yaptırılan ameliyata yardımcı aletler(ekartörler, ameliyat sehbası, kurşun numara, biomekanik değerlendirmede kullanılan özel tutucu,...vs.) kullanıldı(Şek.16).

Biyomekanik çalışma uygulanacak 16 tavşanda ameliyatlar sağ ve sol ön ayak 2. ve 3. parmaklarda yapılırken, makroskobik ve histopatolojik çalışmaya tabi tutulacak 16'şar tavşan da ise ameliyatlar sağ ve sol ön ayak 2. parmaklarda yapıldı. Bütün ameliyatlar Mikroskop altında X10-15 büyütmede, steril şartlarda yapıldı. Zone II'de yaklaşık 1,5 cm. longitudinal olarak yapılan cilt insizyonu ile cilt-cilt altı geçilip, künt diseksiyonlarla tendon kılıfı ve fleksör digitorum profundus(FDP) tendonuna ulaşıldı(Şek.17,18).

Şekil 16: Ameliyatta Kullanılan Mikroskop ve Aletler.

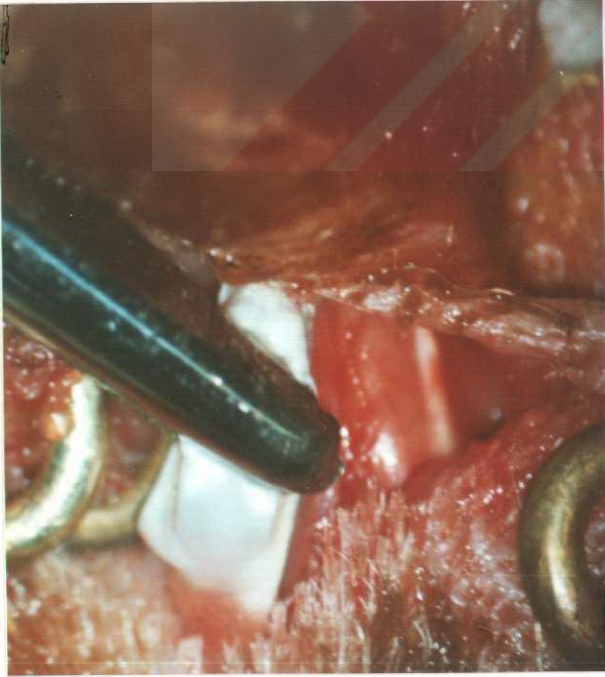


Şekil 17,18: Cilt İnsizyonu(solda), FDP tendon ve kılıfı(sağda)

Bütün gruplarda tendon kılıfında yaklaşık 1cm. tendona paralel insizyon ile FDP tendonuna ulaşıldı(Şek.19). Bütün ameliyatlarda orta klemple, tendon 10 kez yakalanıp, sıkıştırıldı ve bırakıldı. Böylece her düzeyde travma uygulanıp aynı miktarda adezyon oluşturulmaya çalışıldı(Şek..

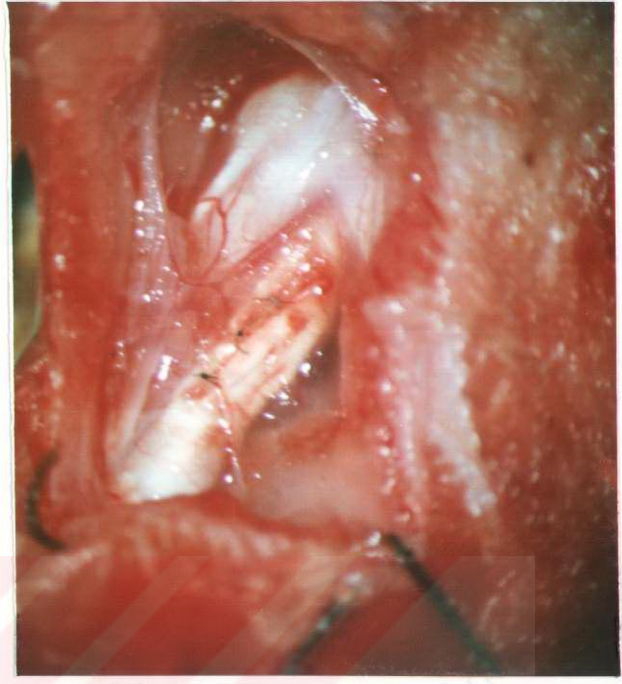
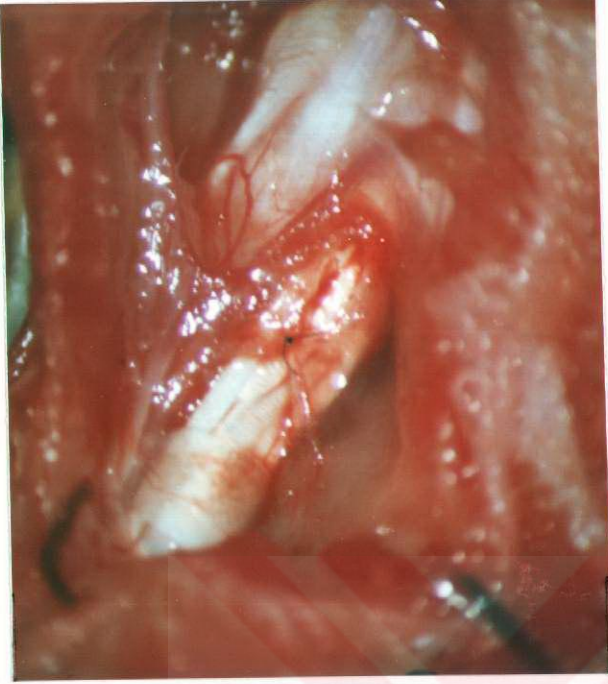


Şekil 19: Tendon Kılıf Eksizyonu.

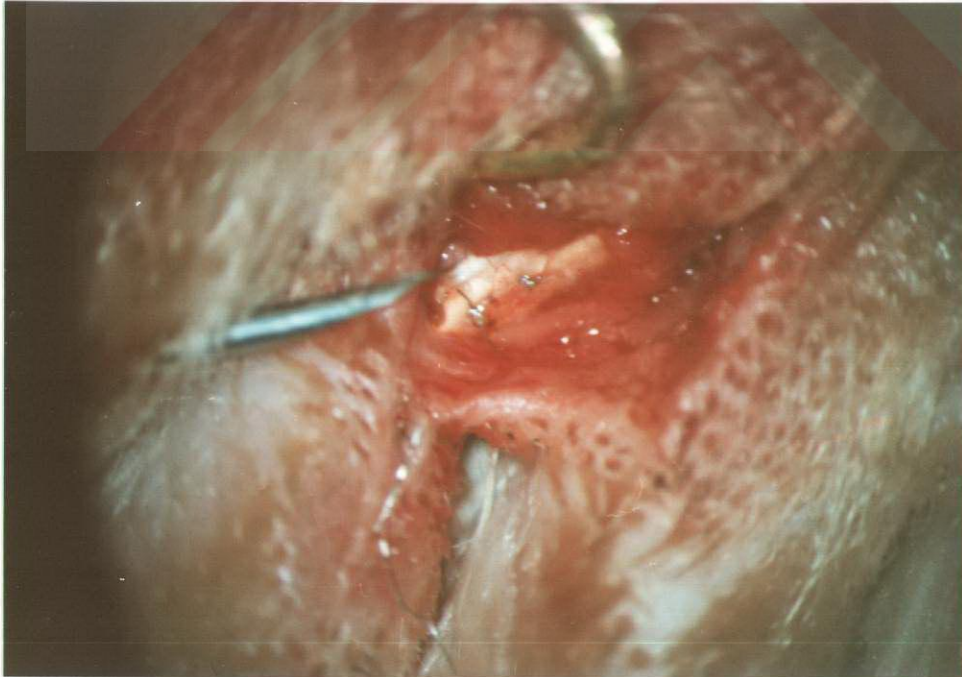


Şekil 20,21: Tendonun Zedelenmesi(solda) ve Sonrası(sağda).

Tendon kılıf tamiri 8-0 prolene stür ile mikrocerrahi yöntemler ile tendon kılıfına 3 adet suture yapıldı(Şek.22,23). Aprotinin uygulanan hayvanlarda, ilaç 15.000ü/kg dozunda lokal olarak ameliyat bölgesine uygulandı(Şek.24).

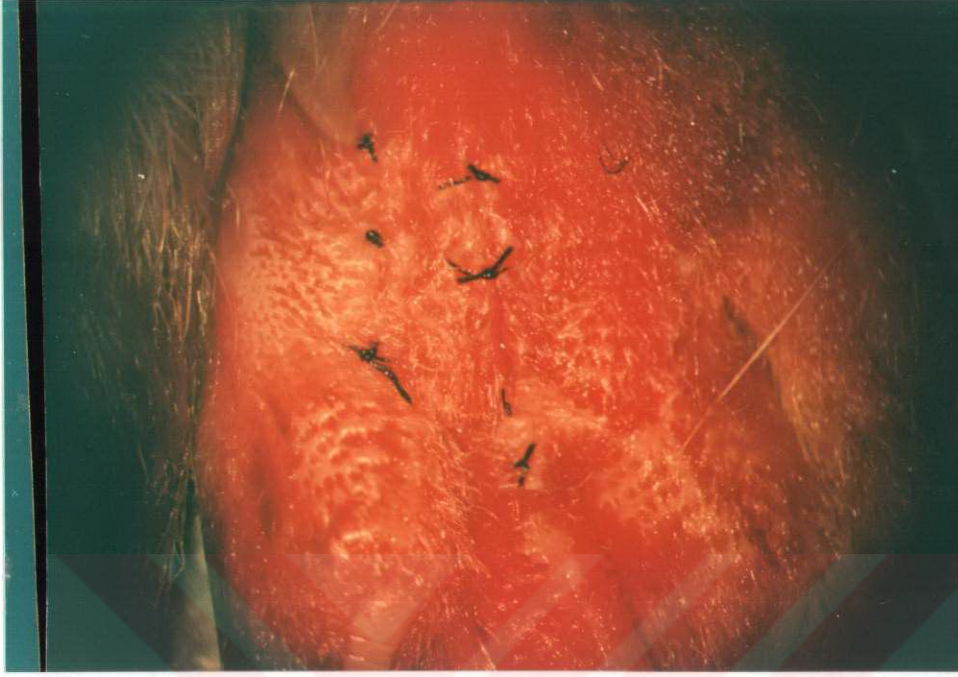


Şekil 22,23: Tendon Kılıfının Dikilmesi.



Şekil 24: Aprotinin Uygulaması.

Bütün tavşanlarda cilt kesileri 6-0 prolene stür ile mikrocerrahi yöntemler ile dikildi(Şek.25). Tavşanlar hazırlanan kurşun numaralar ile sağ kulaklarından işaretlendi(Şek.26).



Şekil 25: Cildin Kapatılması.



Şekil 26: Tavşanların Kulaklarından Numaralanması.

Tavşanlar ameliyat sonrası uyanma devresinde, tamamen uyanana kadar 6 ve 12 hafta süre ile izlendiler.

Postoperatif dönemde, tavşanlara erken harekete izin verilerek immobilizasyon uygulanmadı. Her hangi bir tendon rüptürü ile karşılaşmadı. 6. ve 12. haftalarda hipovolemik şok ile her gruptan eşit sayıda toplam 48 adet tavşan kurban edildi (Tablo III).

Histopatolojik ve biyomekanik çalışma için, tavşanların her iki ön ayakları bilek seviyesinden dezartiküle edildi(Şek.27). Mikroskop altında parmaklar ayrıldı(Şek.28).



Şekil 27,28: Ayak Bilek Seviyesinden Dezartiküle Edilmiş(solda) ve 2. Parmakları Ayrılmış Tavşan Ayakları(sağda).

Makroskopik Değerlendirme: 16 tavşan(32 ayak) makroskopik değerlendirme için kullanıldı. Makroskopik gözlem; her grupta eşit sayıda tavşanda 6. ve 12. haftalarda, mikrocerrahi mikroskobu altında x15 büyütme de yapıldı(6. ve 12. haftalarda her grup için 2 tavşan=4 ayak)(Tablo III). Zedelenen tendon zone II'de hem dorsal, hemde plantar yüzlerinde; adezyonun uzunluğu, yoğunluğu ve hareket kabiliyeti incelendi(Şek.29).



Şekil 29: Mikroskop Altında Makroskopik İnceleme.

Histopatolojik Değerlendirme: 16 adet tavşan(32 ayak) mikroskopik değerlendirme için her grup da için eşit sayıda, 6. ve 12. hafta sonunda sakrifiye edilip, her iki ön ayaklar bilek seviyesinden dezartiküle edilerek, %10 formol içine yerleştirildi(Şek.30). Mikroskopik değerlendirme yapılan ayaklara, oluşan adezyon ve bridleri kırabileceği için daha önce biyomekanik çalışma uygulanmadı. Dezartiküle edilen ön ayaklardan 2. parmaklar FDP tendonunun ameliyat bölgesine zarar vermeden diseke edilerek, %10 formik asit solüsyonunda dekalsifiye edildi. Parmaklar daha sonra parafin ile doyuruldu. 6µm.'lik transvers kesitler alındı. Hematoksilen-Eozin boyaması uygulandı. Kesitler, GATA ve Tıp Fakültesi Patoloji ABD tarafından travmatize tendon etrafında oluşan adezyonun genişliği, lokalizasyonu ve genel görünüşü açısından değerlendirildi(6. ve 12. haftalarda her grup için 2 tavşan=4 ayak)(Tablo III).



Şekil 30: Histopatolojik Değerlendirme İçin Hazırlanmış Tavşan Ayakları.

Makroskopik ve histopatolojik olarak adezyonun derecelendirilmesi, Jin-bo ve ark.'larının standartize ettiği, görülen adezyonun makroskopik ve mikroskopik özelliklerine dayanan “üç-puan gradeleme sistemine” göre yapıldı(Tablo IV,V). Her ayağın toplam puanı, quantitative ve qualitative puanlarının toplamıdır. Alınan bu puanlara göre adezyonun genişliği de tablo VI’da görüldüğü gibi 4 grade ayrıldı(31).

Tablo IV:Adezyon İçin Makroskopik Gradeleme Sistemi

<i>Adezyonun Özellikleri</i>	<i>Puan</i>			
	0	1	2	3
Uzunluğu(Quantity)	Yok	<5mm.	5-10mm.	>10mm.
Yoğunluğu ve hareket kabiliyeti(Quality)	Yok	Gevşek, elastik, çok hareketli	Orta derecede hareketli	Rigid, yoğun, hareketsiz

Tablo V: Adezyon İçin Histopatolojik Gradeleme Sistemi

Adezyonun Özellikleri	Puan			
	0	1	2	3
İçeriği(Quantity)	Yok	Az filaman	Orta derecede filaman	Çok miktarda filaman
Niteliği(Quality)	Yok	İnce filamanlar	Geniş, kısa filamanlar	Yoğun doku, hiç flaman yok

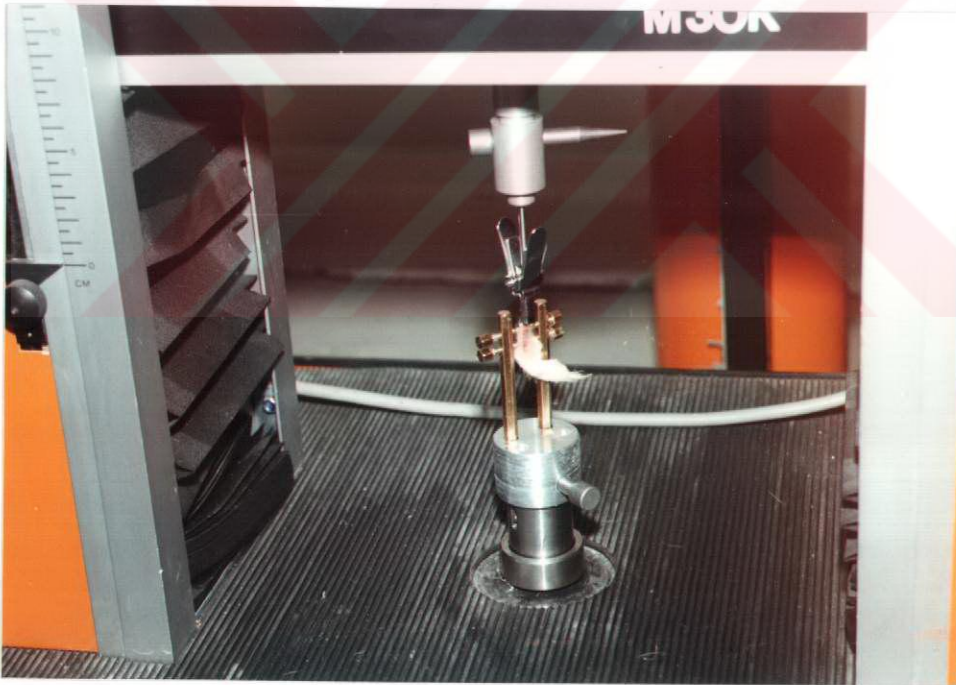
Tablo VI:Adezyonun Gradelenmesi

Adezyonun Derecesi	Toplam Puan
Adezyon yok	0
Hafif derecede adezyon	1,2
Orta derecede adezyon	3,4
İleri derecede adezyon	5,6

Biyomekanik değerlendirme: Biyomekanik çalışma uygulanacak 16 tavşanda ameliyatlar sağ ayak 2. ve 3. parmaklarda yapılırken, karşılaştırma yapmak amacıyla aynı tavşanın sol ayak 2. ve 3. parmaklarında da aynı şekilde cilt insizyonu yapılarak tendon ve tendon kılıfına herhangi bir zedeleme yapılmamaya çalışıldı. Her grup için, 6. ve 12. haftada eşit sayıda tavşan kurbanı edildi(6. ve 12. haftalarda her grup için 2 tavşan=8 ayak)(Tablo III). El bilek seviyesinden dezartiküle edilip, 2.ve 3. parmak FDP tendonları proksimalde avuç içine kadar serbestleştirilerek parmak-tendon kompleksleri mikroskop altında hazırlandı. %10 formol içine konarak aynı gün ODTÜ'ne götürüldü. Tendonun proksimal ucu ODTÜ Mühendislik Fakültesi Müh.Bil.Böl. ve Deneysel Mekanik Laboratuvarı'nda bulunan 486DX/50 IBM uyumlu bilgisayara bağlı Lloyd M30K Materyal Germe Test Makinasında bulunan (Lloyd M30K Materials Tensile Testing Machine) özel yakalayıcısı tarafından tutuldu(Şek.31). Parmak-tendon modeli distalde ise; tarafımızdan dizayn edilen ve GATA Ortez-Protez Laboratuvarı'nda imal edilen özel tutucuya proksimal phalanks'dan, ucu yeri gösterecek şekilde iki adet yivli vida ile sabitleştirildi(Şek.32).



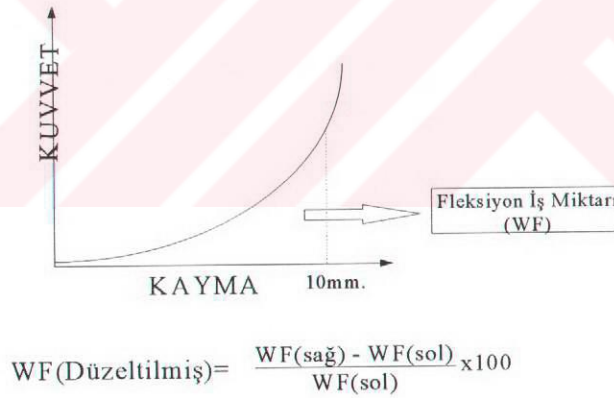
Şekil 31: 486DX/50 bilgisayarına bağlı Lloyd M30K Materyal Germe Test Makinası.



Şekil 32: Parmak-Tendon Modelinin Distalde GATA Ortez-Protez Laboratuvarında İmal Edilen Özel Tutucuya Tespiti, Proksimalde Germe Test Makinasına Bağlantısı.

5 N. loadcell takılı germe test makinası tarafından, 10mm/dk. hız ile parmak-tendon kompleksinde 10mm.'lik kayma(excursion) sağlanana kadar (Yaklaşık olarak normal parmağın PIP eklemünde 90⁰ fleksiyon sağlar.) FDP tendonu çekildi. Her bir parmak-tendon kompleksi için kuvvet/kayma grafiği çizildi. Bu grafiğin altındaki alan parmağın fleksiyonu için gerekli iş miktarını göstermektedir(Work of Flexion=WF). Bu alan IBM uyumlu bilgisayar tarafından hesaplanmıştır.

Biomekanik bir parametre olan WF, fleksiyona resistans bütün kuvvetlerin bir göstergesidir. Bu kuvvetler; adezyonun neden olduğu tendon kaymasının engellendiği mekanik kuvvetler ile, yumuşak doku ve eklem hareketlerine ait olan normal engelleyici kuvvetlerdir. Sağ ayak 2.ve 3. parmaklarının yumuşak doku ve eklem hareketlerine ait engelleyici hareketin aynısı, sol ayak 2.ve 3. parmakda da olacaktır. Bu kuvvetlerin etkisini ortadan kaldırmak için düzeltilmiş WF hesaplanmıştır. Böylece; 2. ve 3. parmaklardan elde edilen WF farklılıkları ve adezyon dışı normal kuvvetler ortadan kaldırılmış oldu. Sadece klinik olarak tendon kaymasını kısıtlayan travmatize tendon etrafındaki adezyon ölçülmüş oldu(Şek.33). Yüksek WF(düzeltilmiş), travmatize tendon etrafındaki fazla adezyonun bir göstergesidir.



Şekil 33:Kuvvet-Tendon Kayma Eğrisi.

Her tavşan ayağı için 6. ve 12. haftalarda elde edilen WF(düzeltilmiş) hesaplandı. Bulunan değerler varians analizi(ANOVA) ile istatistiksel anlamlılık değeri p=0.05 ve p=0.01 alınarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Çalışma süresince, 2 tavşan pulmoner komplikasyon, bir tavşanda ağır enfeksiyon nedeniyle kaybedildi. Bu tavşanlar çalışma dışı nedenlerle öldüklerinden dolayı araştırmaya dahil edilmediler.

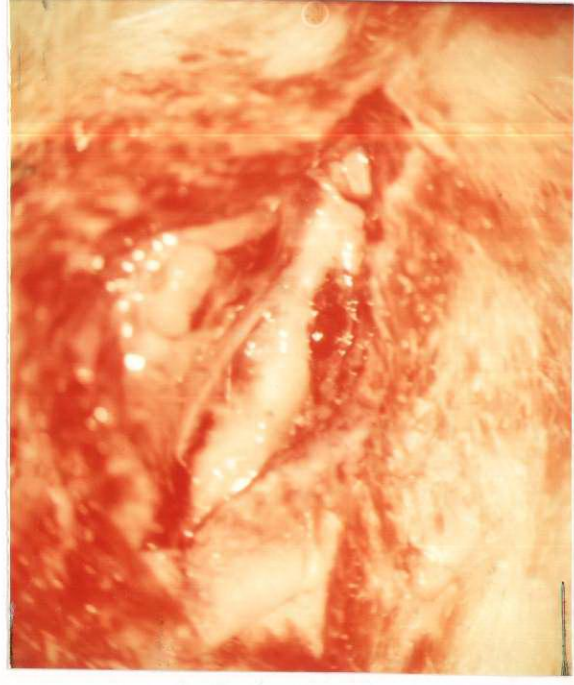
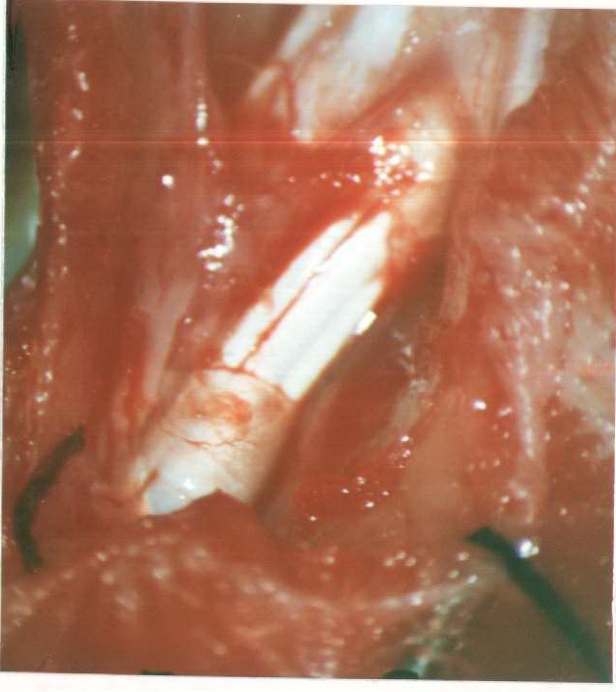
Makroskopik Bulgular:

Her grup için 4 tendon-parmak kompleksi, toplam 32 parmak(16 tavşan) mikrocerrahi mikroskopu ile X15 büyütme altında tarafımızdan incelendi. Her tendon, adezyon oluşumu açısından tablo IV'deki kriterlere göre değerlendirildi. Sonuçlar tablo VII'de sunulmuştur.

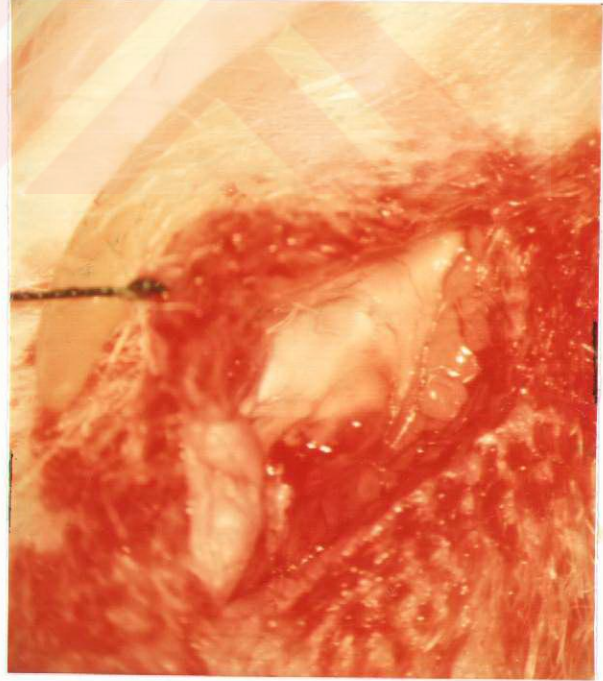
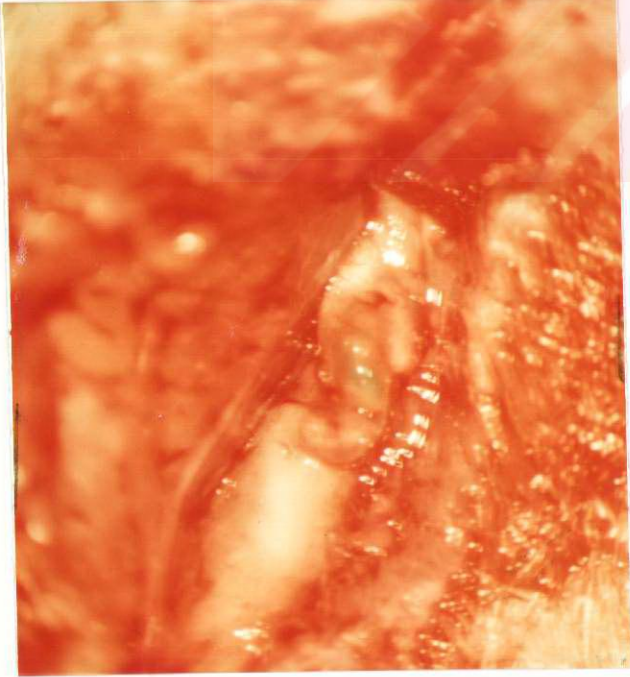
Tablo VII: Tendon Etrafında Oluşan Adezyonun Makroskopik İncelenmesi.

ADEZYON	YOK	HAFİF	ORTA	İLERİ	TOPLAM
6 HAFTA:					16
(Kontrol)GRUP I		1(%25)	1(%25)	2(%50)	4
GRUP II		2(%50)	2(%50)		4
GRUP III		1(%25)	3(%75)		4
GRUP IV	1(%25)	2(%50)	1(%25)		4
12 HAFTA:					16
(Kontrol)GRUP I		1(%25)	2(%50)	1(%25)	4
GRUP II	2(%50)	1(%25)	1(%25)		4
GRUP III		2(%50)	2(%50)		4
GRUP IV	2(%50)	2(%50)			4

Makroskopik olarak, 6. ve 12. haftada grup I'de adezyonun en fazla olduğu tespit edildi. Tendon kaymasını engelleyen adezyon açısından; erken postoperatif dönemde grup IV'de, geç postoperatif dönemde ise grup II ve IV'de daha az olduğu tespit edildi. Grup III'de ise; erken ve geç postoperatif dönemde, grup I'den daha az fakat grup II ve grup IV'den daha fazla adezyon olduğu bulunmuştur. Her grup için; 12. haftada oluşan adezyon, 6. haftada elde edilenden az olduğu tespit edildi(Şek.34-37).



Şekil 34,35: Makroskopik Olarak Adezyonun Olmadığı(sol) ve Hafif Olduğu(sağ) olgular.



Şekil 36,37: Makroskopik Olarak Orta(sol) ve İleri(sağ) Derecede Adezyon.

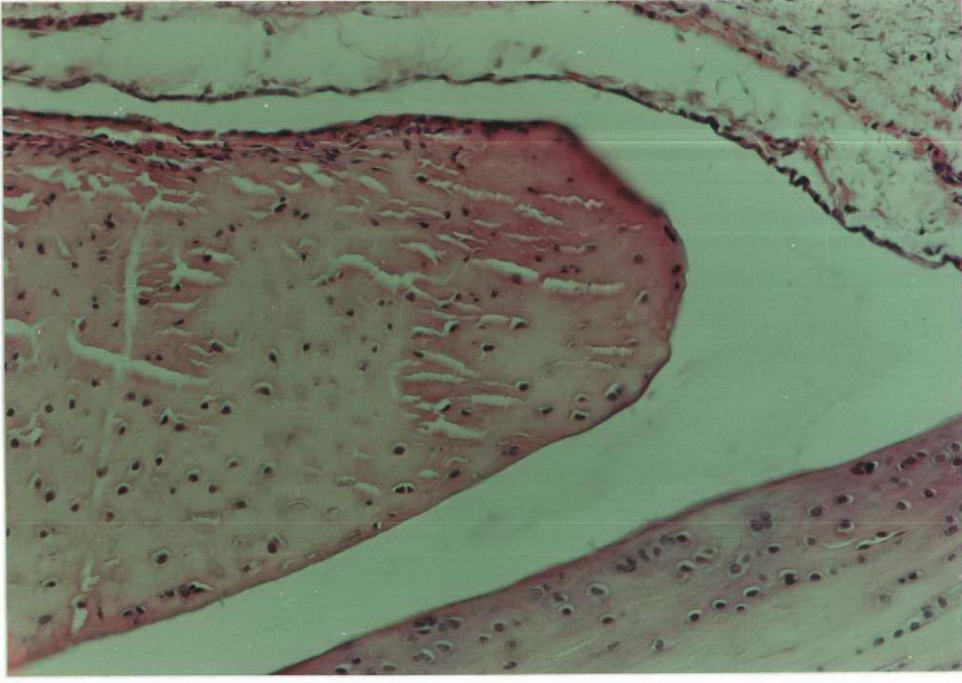
Histopatolojik Bulgular:

Her grup için 4 parmak-tendon kompleksi olmak üzere, toplam 32 parmak(16 tavşan), kesitler alınarak mikroskopik olarak GATA ve Tıp Fakültesi Patoloji ABD’da, zedelenen tendonun plantar ve dorsal yüzlerinde oluşan adezyon bakımından, tablo V’deki kriterlere göre incelendi. Sonuçlar tablo VIII’de sunulmuştur.

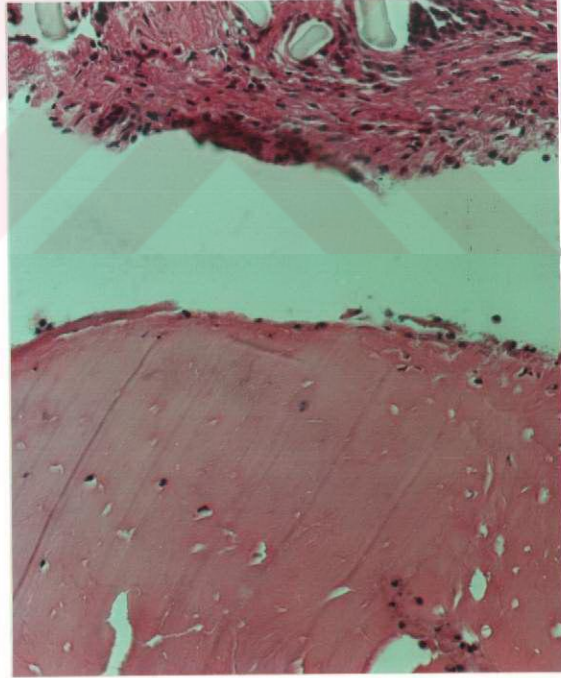
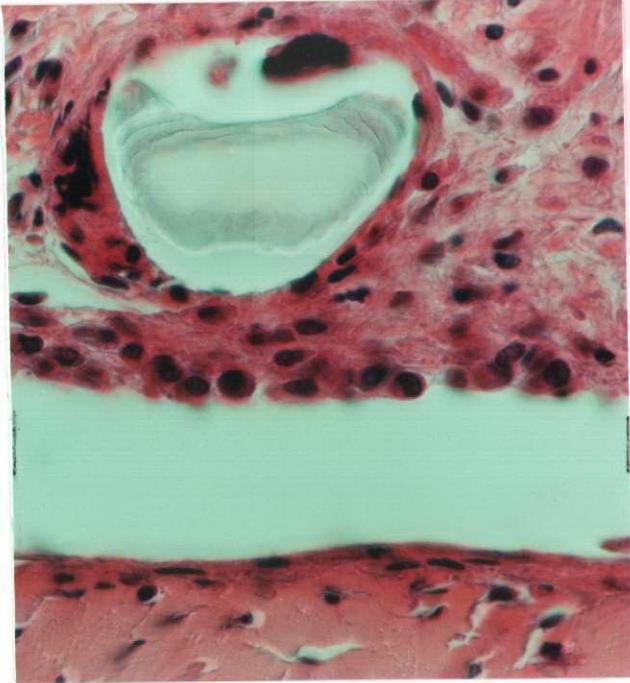
Tablo VIII:Zedelenen Tendon Etrafında Oluşan Adezyonun Mikroskopik İncelenmesi.

ADEZYON	YOK	HAFİF	ORTA	İLERİ	TOPLAM
6 HAFTA:					16
(Kontrol)GRUP I			2(%50)	2(%50)	4
GRUP II	1(%25)	1(%25)	2(%50)		4
GRUP III		2(%50)	2(%50)		4
GRUP IV	1(%25)	2(%50)	1(%25)		4
12 HAFTA:					16
(Kontrol)GRUP I		1(%25)	2(%50)	1(%25)	4
GRUP II	2(%50)	2(%50)			4
GRUP III		3 (%75)	1(%25)		4
GRUP IV	2(%50)	2(%50)			4

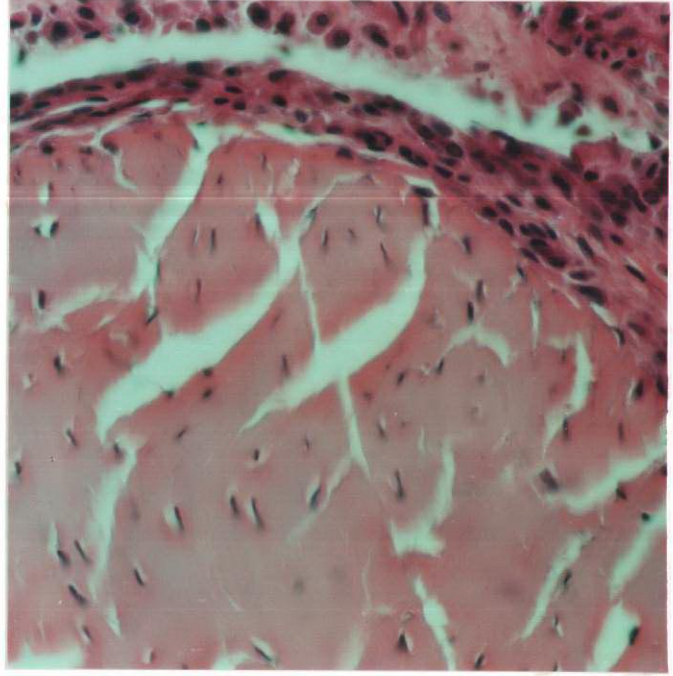
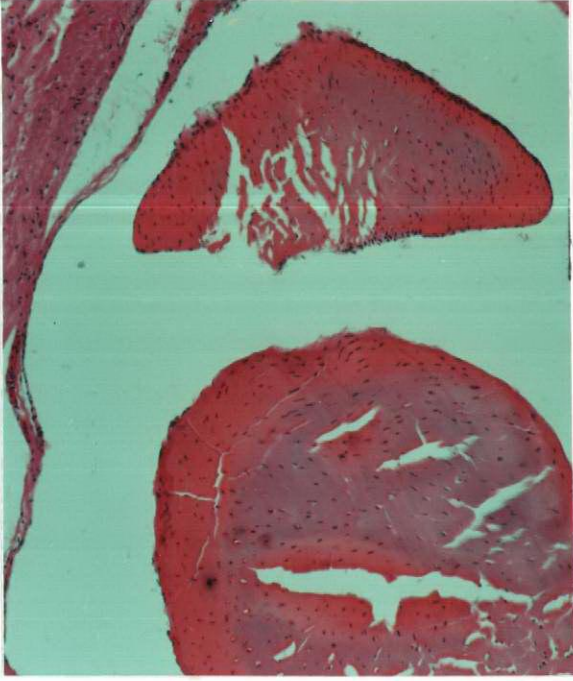
Histopatolojik sonuçlar; makroskopik bulgulara benzerlik göstermekteydi. 12. haftada alınan sonuçlar, 6. haftaya göre daha az adezyonu gösteriyordu. En fazla adezyon grup I(kontrol)’de, en az adezyon ise; erken postoperatif dönemde grup IV’de, geç postoperatif dönemde ise grup II ve Grup IV’de izlenmekteydi. Grup III ise erken ve geç dönemlerde ortada yer almaktaydı(Şekil 38-42).



Şekil 38: Normal Tavşan Tendonunun Histolojik Görüntüsü.



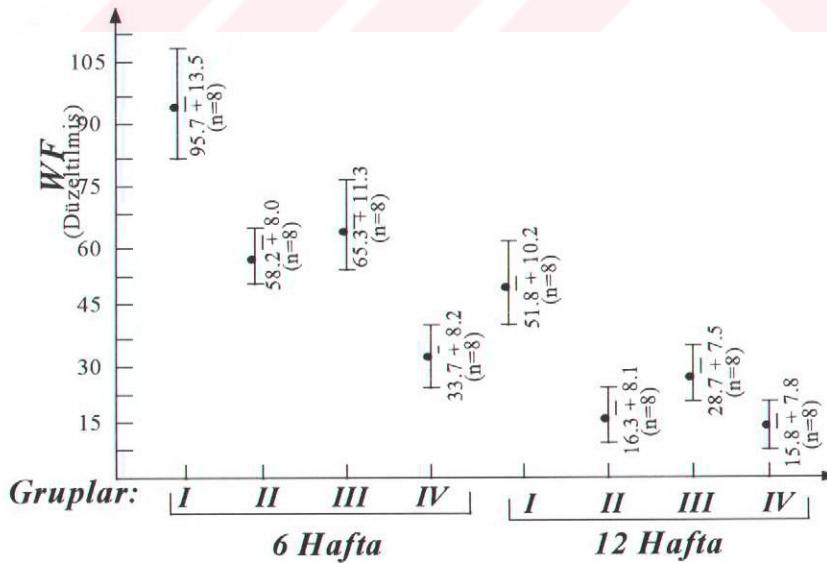
Şekil 39,40: Histopatolojik Olarak Adezyonun Olmadığı(sol) ve Hafif Olduğu(sağ) Olgular.



Şekil 41,42: Histopatolojik Olarak Orta(sol) ve İleri(sağ) Derecede Adezyon.

Biomekanik Bulgular:

Her grup için 8 parmak-tendon kompleksi olmak üzere toplam 64 parmak(16 tavşan) biyomekanik çalışma için ODTÜ Mühendislik Fakültesi Müh.Bil.Böl. ve Deneysel Mekanik Laboratuvarı'nda çalışmaya tabi tutuldu. 6. ve 12. haftada her 4 grup için parmak-tendon kompleksinde tendon kaymasını sağlayan iş miktarı ortalaması(WF), sonuçların standart sapması(S.D.) ve her grupta kullanılan olgu sayısı şekil 43'de gösterilmektedir. Biyomekanik çalışma boyunca tendonlarda rüptür görülmemiştir.



Şekil 43: Gruplardaki Düzeltilmiş WF ve S.D. Değerleri.

Burada elde edilen yük-germe eğrileri literatürlerde elde edilen eğrilere benzerlik göstermektedir(26,83,89). Standart sapma değerleri ne kadar büyük olursa, zedelenen tendonlardan o grup için alınan WF değerleri o kadar geniş bir dağılım gösteriyor demektir.

6. haftada; grup I(kontrol)'de WF çok yüksektir. Bu da travmatize tendon etrafında, tendon hareketini engelleyen fazla miktarda adezyonu gösterir. Grup III'de, grup II'e göre kısmen yüksek WF mevcuttur. Fakat her ikisinin sonucu grup I ile karşılaştırılarak, istatistiksel analiz olarak varians analizi (ANOVA) ve istatistiksel anlamlılık değeri $p<0.05$ alındığında sonucun grup I'den daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bunun yanısıra grup II ve grup III ile alınan sonuçlar aynı şekilde kıyaslandığı zaman istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Grup IV'de elde edilen WF değerleri her 3 gruptan da düşük ve grup I'in sonuçlarından istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.01$). Bu sonuçlar; zedelenen tendon etrafındaki adezyonun en az grup IV'de, sonrada grup II ve grup III'de olduğunu göstermektedir.

12. haftada; grup I(kontrol)'de adezyonun halen var olduğunu, fakat 6. haftadan daha az olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte grup III, II ve IV'de WF değerleri çok düşüktür. Sonuç olarak; tendon kaymasının restorasyonu amacıyla her 3 grubdan elde edilen sonuçlar grup I'e göre daha düşük ve istatistiksel anlamlı sonuçlar vermiştir(Group II ve IV için $p<0.01$, grup III için $p<0.05$).

Bu sonuçlar göstermiştir ki; tendon travmaları sonrası görülen adezyon, 6. ve 12. haftalarda grup I(kontrol)'de, zamanla azalmasına rağmen en yüksek değerde ve hiçbir zaman normal tendon kayma değerine yaklaşmamıştır. Sadece tendon kılıfının tamirinin yapıldığı(grup II) ve sadece aprotinin uygulanan(grup III) gruplarda erken ve geç postoperatif dönemde adezyonun önlendiği, fakat her iki dönemde de fazla olmakla birlikte, daha belirgin olarak geç postoperatif dönemde grup II'nin grup III'den daha fazla adezyonun önlendiği tespit edilmiştir(12. haftada grup I'in sonuçları ile karşılaştırılınca anlamlılık oranları: Grup II için $p<0.01$, grup III için $p<0.05$). Hem kılıf tamiri hemde aprotinin uygulanan(grup IV) grupta, hem erken hemde geç dönemde adezyonun önlendiği tespit edilmiştir. Grup II ile Grup IV arasında adezyonu önleme bakımından grup I'e göre, erken postoperatif dönemde fark olmasına rağmen(Group II için $p<0.05$,

grup IV için $p<0.01$), geç postoperatif dönemde fark tespit edilememiştir (Grup II için $p<0.01$, grup IV için $p<0.01$).

Biomekanik sonuçların değerlendirilmesinde; her grup içinde 6. ve 12. hafta WF sonuçları kademeli olarak azalmakta bu azalma %54.12 ile en çok grup I'de olup, diğer grublarda da %46.88 ile %28 arasında olmaktadır.



TARTIŞMA VE SONUÇ

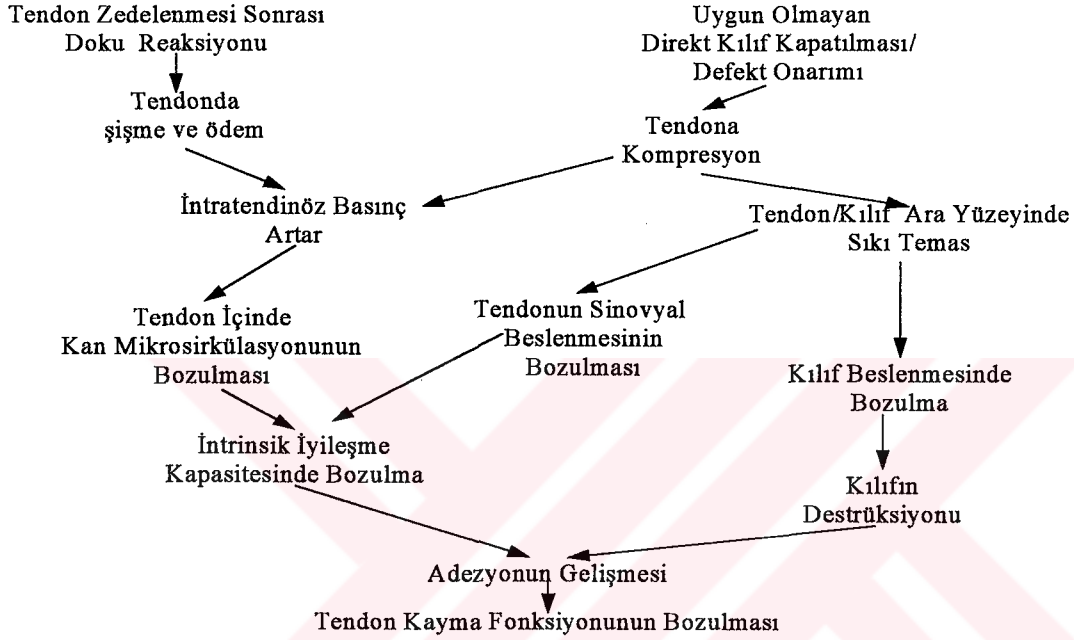
Fibröz kılıf içindeki tendonlar travma ile karşılaştıklarında, tendon etrafında ve tendon kaymasını sınırlayan adezyon gelişir. Uzun yıllar, sinovyal sıvının sadece tendon kayması için gerekli olduğu kabul ediliyordu. Çoğu cerrah, digital kılıf bölgesinde fleksör tendon tamirinden sonra onarım bölgesinin çevresinde, kılıfın bir kısmını çıkararak, gelişebilecek adezyonu engellediğini, ayrıca onarılacak kılıfın tendonu sıkıştırma etkisi ile tendon hareketinin engellenmesinin önlendiği konusunda çalışmalar yaptılar. Tendon kılıfının kısmen eksizyonu aynı zamanda tendon iyileşmesi için bir avantaj olarak bakılıyordu. Çünkü, tendon iyileşmesinde; tendon çevresi yapılar tarafından oluşan adezyonun gerekli ve kaçınılmaz olduğuna inanılıyordu. Bugün zedelenen tendonların intrinsik iyileşme kapasitesinin olduğu(19,43,45,50,51,53), gerekli besinlerini vasküler perfüzyondan çok, sinovyal diffüzyon ile sağladıkları(30,44,52,54,69,70) ve iyileşen tendonun çevre dokulardan ayrılması ile iyileşmesinin bozulmadığı hatta adezyonun azaltılabileceği kabul edilmektedir(67).

Bununla birlikte, tendon iyileşmesinde ekstrinsik iyileşme yerine, intrinsik iyileşmenin meydana gelmesinin biyokimyasal analizi bilinmemektedir. Antiinflamatuvar ajanların inflamasyonu inhibe ederek ekstrinsik iyileşmeyi baskıladığı ve intrinsik iyileşmeye doğru kaydırıldığı, bunun ise adezyona engel olduğu kabul edilmektedir(49,83).

Tendon çevresindeki sağlam kılıfın, çevre dokulardan tendona doğru olacak adezyonu engellediği ve tendonun beslenmesi için sinovyal sıvı sağlayan bir bariyer olduğu tartışma götürmez bir gerçektir. Zedelenen tendonun etrafındaki kılıfın onarılması sonucu beklenen mükemmel fonksiyonel sonucun alınamamasının nedeni: “onarım sonrası digital kılıf sendromu” olarak bilinen kompartman sendromudur(31).

Digital kılıf, kapalı fibro-osseöz bir tüneldir. Bu tünel ekstremitedeki fibro-osseöz kas kompartmanı ile kıyaslanabilir. Son yıllarda periferik sinir kompresyonunda da kompartman sendromuna benzer patofizyolojik değişiklikler bulundu. Sinir mikrosirkülasyonunun sıkışması sonucu oluşan bu tablo “minyatür kompartman sendromu” olarak adlandırıldı(47). Zedelenme sonrası tendonlarda bir süre sonra, oluşan inflamatuvar reaksiyon nedeniyle; ödem ve şişme kaçınılmazdır(55). Eğer kılıf tamiri bu

dönemde yapılırsa ve kılıfdaki büyük defekt yerine uygun büyüklükte yama konmadan primer kılıf tamiri yapılırsa, şişen tendonu basıya uğratacaktır. Buda, tendonu beslenme yetersizliği ve iskemiye, sonuçta da onarılan kılıfın destrüksiyonuna neden olur. Ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikler; ekstremitelerde görülen, “kas kompartman sendromu” ve sinirde görülen, “minyatür kompartman sendromu” ile benzerdir. Bu olaylar sonunda da adezyon kaçınılmazdır(Şek.44).



Şekil 44: "Onarım Sonrası Dijital Kılıf Sendromu" Hipotezi.

Antiinflamatuvar bir ajan tarafından tendon zedelenmesinde oluşan inflamasyonun inhibe edilerek intrinsik iyileşmenin stimüle edildiği ve adezyonun önlendiği varsayımı, aynı ajanın tendon iyileşmesinde gerekli olan kollajen sentezini de engelleyebileceğini düşündürüyor. Minns(61), Vogel(91), Carlstedt(8) ve ark.'larının yaptıkları çalışmalarda antiinflamatuvar ajanların kollajen sentezini inhibe edici etkileri olmadığını gösterdiler.

Bu çalışmada; tendon zedelenmesi sonrası oluşabilecek adezyonu önleyebilecek ve klinikte kullanılabilecek bir yöntem geliştirilmesi amacıyla; tendon kılıf bütünlüğünün sağlanması ve bir proteinaz inhibitörü olan aproinin araştırılmıştır.

Aprotininin, adezyonu önlemedeki mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Grundman bu etkiyi inflamatuvar granülasyon dokusunun gelişmesini inhibe ederek ortaya çıkardığını yazmıştır. Dai ise buna ek olarak antiplazmin etki ile fibrin oluşumunun inhibisyonunun yardım ettiğini ve yapışıklığı engelleyici etkinin her iki mekanizmayla da ilgili olabileceğini belirtmiştir(96,97).

Tendon adezyonunu ölçen, genel kabul görmüş bir model yoktur. Adezyon testleri için geliştirilmiş en iyi alet Lane ve ark.'ları(42) ve Woo ve ark.'ları(93) tarafından geliştirilmiştir. Lane, instron germe test makinasını rat parmaklarında uygulamış, germe kuvveti ile tendon kaymasını devamlı kaydetmiş ve WF'i hesaplamıştır.

Bu çalışmada tendon adezyonları; mikrocerrahi teknikler kullanılarak makroskopik, mikroskop ile histolojik ve Lloyd M30K Materyal Test cihazı kullanılarak biyomekanik parametreler ile değerlendirildi. Biyomekanik olarak, düzeltilmiş WF hesaplanarak adezyon hesaplandı. Düzeltilmiş WF kullanılması; 2. ve 3. parmaklar arasındaki WF farklarını ortadan kaldırılırken, tavşan sayısını artırmadan tendon-parmak denek sayısı artırılmış oldu. Ayrıca tendon kaymasını engelleyen adezyon dışı kuvvetlerde elimine edilmiş oldu.

Biyomekanik ölçümler; sadece tendona bağlı kollajen köprülerinin kırılması için gerekli kuvveti değil, aynı zamanda tendon etrafında granülasyon dokusu tarafından oluşturulan, tendon kaymasına artmış rezistansı da yansıtır. Makroskopik ve histolojik sonuçlar, biyomekanik sonuçlar ile kıyaslandığı zaman; daha yaygın granülasyon doku oluşumunun varlığı, yükselmiş WF(düzeltilmiş)'e karşılık geldiği tespit edilmiştir. Böylece, bu çalışmada kullanılan adezyon formasyonunun ölçümü; sadece travmatize tendon etrafındaki kollajen bağlantıları değil, aynı zamanda tendon kaymasını engelleyen sınırlayıcı granülasyon dokusunun ciddiyetini de yansıtır.

Bütün gruplarda 12. haftada elde edilen adezyon, 6. haftada elde edilen adezyondan daha azdı. Bunun nedeni olarak, postoperatif erken hareket olarak yorumlanmıştır. Erken ve geç postoperatif dönemde sadece primer kılıf tamiri(grup II), sadece aprotinin uygulanan(grup III) ve her ikisinin de uygulandığı gruplar(grup IV) ile, her ikisinin de uygulanmadığı kontrol grup(grup I) kıyaslandığı zaman; adezyonun kontrol grubdan makroskopik, histolojik ve biyomekanik olarak daha az olduğu tespit edilmiştir.

Erken postoperatif dönemde en etkili yöntem grup IV, geç postoperatif dönemde ise grup II ve grup IV'dür.

Burada tendon-travma modeli kullanılarak, profundus tendonunun kesilerek dikilmesinden ziyade zedelenmesi tercih edildi. Bu teknik de, ameliyat sonrası onarım bölgesinde istenmeyen tendon kopmasından korkmaksızın erken aktif harekete izin verildi. Böylece tendon iyileşmesini ve gerçek adezyon miktarını tam belirlememizi etkileyebilecek, farklı değişkenler elimine edilmiş oldu. Diğer teknik olan tendonun kesilmesi ve dikilmesi durumunda bir süre postoperatif immobilizasyon uygulanacaktı, buda daha yaygın ilk adezyonu stümüle edecekti. Böylece uyguladığımız tekniklerde erken postoperatif dönemde grupların etkisini tam olarak değerlendiremiyecekdik.

Zedelenen fleksör tendonların çevre dokulardan kılıf tamirinin yapılması ile ayrılması ve inflamatuvar cevabın baskılanması adezyon oluşumunu azalttığını desteklenmiştir. Erken postoperatif dönemde adezyonu önlemedeki etkisi açısından sadece aprotininin(grup III) etkisi, sadece kılıf bütünlüğünün(grup II) sağlanması ile aynı, geç postoperatif dönemde ise, kılıf bütünlüğünün sağlanması(grup II,IV) daha iyi sonuçlar vermiştir. Fakat adezyonu önlemek için her durumda kullanılabilecek özel bir metodu tavsiye etmek mümkün değildir. Her koşula cevap verecek, daha ciddi yaralanmalarda oluşacak kılıf defektlerinin çeşitli greftler ile onarım yöntemlerini belirleyecek, ayrıca kullanılan aprotinin lokal ve sistemik olarak çeşitli dozlarının etkisinin araştırılacağı birçok çalışmalar yapılmalıdır. Yalnız hangi yöntemler kullanılırsa kullanılsın, mikrocerrahi teknikler ile yapılan tendon cerrahisinde, minimal inflamatuvar cevaba ve en az adezyona neden olacağı tartışma götürmez bir gerçektir.

ÖZET

Tendon zedelenmesi sonrası adezyonun oluşması önemli bir problemdir. Bu çalışmanın amacı tavşan modellerinde, mikrocerrahi teknik kullanarak zedelenmiş fleksör tendonlar etrafında adezyonu azaltmak için bir metod geliştirmektir.

Bu yöntemler: I, hem primer kılıf tamiri hemde aprotinin uygulanmadı (kontrol grubu); II, primer kılıf tamiri yapıp aprotinin uygulanmadı; III, primer kılıf tamiri yapılmayıp lokal aprotinin 15000IU/Kg. uygulandı; IV, hem primer kılıf tamiri yapıp hemde lokal aprotinin 15000IU/Kg. uygulandı. Adezyon oluşumu; 6. ve 12. haftalarda adezyonun özelliklerini inceleyerek makroskopik ve mikroskopik olarak, aynı zamanda fleksiyon için gerekli iş miktarını(WF)(Adezyonun neden olduğu tendon kaymasına karşı direnci gösterir.) ölçerek biyomekanik olarak değerlendirildi.

Makroskopik ve mikroskopik bulgular biyomekanik bulgular ile karşılaştırıldığında, fazla granülasyon dokusu yüksek WF'i göstermektedir. 6 hafta sonra; grup IV'de kontrol grubuna göre en fazla anlamlı kayma elde edildi($p<0.01$). 12 hafta sonra; grup IV ve II'de elde edilen sonuçlar kontrol grubundan daha iyi idi($p<0.01$). Grup III'de ise; 6. ve 12. haftalarda kontrol grubundan daha iyi sonuçlar elde edildi($p<0.05$).

Bu sonuçlar primer tendon kılıf tamiri ve lokal aprotinin uygulamasının eksternal adezyon oluşumunu azalttığı ve tendon hareketini artırdığını desteklemektedir.

SUMMARY

Formation of restrictive adhesions after tendon injuries is one of the main problem. The aim of the study is to develop a method for reducing adhesions around traumatized flexor tendons by using microsurgical technique in the rabbit model.

These methods are: I, no primary sheath repair and no aprotinin solution injected (control group); II, primary sheath repair and no aprotinin solution injected; III, no primary sheath repair and aprotinin solution 15000IU/Kg. injected locally; IV, primary sheath repair and aprotinin solution 15000IU/Kg. injected locally. Adhesion formation was assessed macroscopically and microscopically by observing on the basis of the features of adhesions and also biomechanically by measuring the parameter work of flexion(WF) (which represents the resistance to tendon gliding by adhesions) at 6 and 12 weeks.

When the macroscopic and microscopic findings are compared to the biomechanical results, it is noted that the presence of more extensive granulation tissue formation corresponded to an elevated WF. 6 weeks later; Group IV achieved most significant gliding excursion than the control group($p<0.01$). 12 weeks later; group IV and II were better than the control group($p<0.01$). Group III was better than the control group($p<0.05$) at 6 and 12 weeks.

These results lend support to the belief that closure of the primary tendon sheath and local aprotinin injection decreases more external adhesion formation and improves motion.

KAYNAKLAR

1. An-min,L., Shi-bi,L.: Reconstruction of Sheath With Fascial Graft in Flexor Tendon Repair. J.Hand Surg. 16B:179-184,1991.
2. Ayas, İ.: Tendon Onarımında Kollagen Sentezi İnhibitörlerinin Etkileri. Doçentlik Tezi, GÜTF:1-87, Ankara-1980.
3. Barone,R., Pavaux,C., Blin,P.C., Cuq,P.: Atlas of Rabbit Anatomy. 1973.
4. Bilgili, S.: Artrotomi ve Tendon Onarımı Sonrası Oluşan Yapışıklıkların Lokal Aprotinin ile Önlenmesi. Uzmanlık Tezi. GÜTF:1-47, Ankara-1987.
5. Bonnel, F., Baldet, P.: General Organization of the Tendon(Intratendinous Structure), R. Tubiana(Ed): The Hand, 6-10, W.B. Saunders Company, 1988.
6. Burgeson, R.E., Nimni, M.E.: Collagen Types. Clin.Orth.and Rel. Res. 282: 250-272, Sep-1992.
7. Burton, I.R.: Historical Perspectives of Hand Surgery, in C. McCollister Evarts(Ed): Surgery of the Musculoskeletal System,: 277, Churchill Livingstone, 1990.
8. Carlstedt,C.A., Madsen,K., Wredmark,T.: The Influence of Indomethacin on Biomechanical and Biochemical Properties of the Plantaris Longus Tendon in the Rabbit. Arch.Orthop.Trauma.Surg. 106:157-160,1987.
9. Craigie,E.H.: Practical Anatomy of the Rabbit. 1969.
10. Cruess,R.L.: Healing of Bone Tendon and Ligament. In Rockwood, C.A. Green,D.P. editors: Fractures. 160-162, Philadelphia-1984.
11. Dykyj, D., Jules, K.T.: The Clinical Anatomy of Tendons. J. of the American Podiatric Medical Association, Vol.81, N.7: 358-365, July-1991.
12. Ege, R.: Dünyada ve Bizde El Cerrahisinin Tarihi Gelişimi, R. Ege(Ed): El Cerrahisi,: V-XVI, Türk Hava Kurumu Basımevi, 1991.
13. Feehan,L.M., Beauchene,J.G.: Early Tensile Properties of Healing Chicken Flexor Tendons: Early Controlled Passive Motion Versus Postoperative Immobilization. J Hand Surg. 15A:63-68,1990.

14. Fritz,H., Wunderer,G.: Biochemistry and Applications of Aprotinin, The Kallikrein Inactivator From Bovine Organs. *Arzneim Forshch./Drug Res.* 4(1):479-494,1983.
15. Frykman,E., Jacobsson,S., Widenfalk,B.: Fibrin Sealant in Prevention of Flexor Tendon Adhesions: An Experimental Study in the Rabbit. *J.Hand Surg.* 18A:68-75,1993.
16. Fujita,M., Hukuda,S., Doida,Y.: The Effect of Constant Direct Electrical Current on İntrinsic Healing in the Flexor Tendon in Vitro. *J.Hand Surg.* 17B:94-98,1992.
17. Gelberman, R.H., Bande Berg, J.S., Lundborg, G.N., Akeson, W.H.: Flekxor Tendon Healing and Restoration of the Gliding Surface. *J Bone Joint Surg.(Am.)* 65:70-80,1983.
18. Gelberman,R.H., Khabie,V., Cahill,C.J.: The Revascularization of Healing Flexor Tendons in the Digital Sheath. *J.Bone and Joint Surg.* 73A(6):868-881,1991.
19. Gelberman,R.H., Manske,P.R., VandeBerg,J.S., Lesker,P.A: Flexor Tendon Healing in Vitro: Comparative Histologic Study of Rabbit, Chicken, Dog and Monkey. *J.Orthop.Res.* 2:39-48,1984.
20. Gelberman,R.H., Vandeberg,J.S., Lundborg,G.N., Akeson,W.H.: Flexor Tendon Healing and Restoration of the Gliding Surface. *J.B.J.S.* 65A(1):70-80,1983.
21. Graabaeck, P.M.: Characteristics of the 2 Types of Synoviocytes in rat Synovial Membrane: An Ultrastructural Study. *Lab Invest* 50:690-702,1984.
22. Gür,E., Baydar,M.L., Erler,K.: Two Stage Flexor Tendon Reconstruction with Venous Grafts. *Sicot 93 Seoul. 19th. World Congress*,1993.
23. Gür,E., Kırıl,A.,Baydar,M.L., Erler,K., Solakoğlu,C.: Two Stage Flexor Tendon Reconstruction with Venous Grafts. *Doğa Turkish Journal of Medical Sciences*, 17:213-219,1993.
24. Gür,E.: Tendonların Yapısı ve İyileşmesi, R.Ege(Ed): *El Cerrahisi*, 109-117, Türk Hava Kurumu Basımevi, 1991.
25. Gür,E.: Two Stage Flexor Tendon Reconstruction with Venous Grafts. *Bulletin of Gülhane Military Medical Academy* 29(2), June-1987.
26. Hagberg,L., Wik,O., Gerdin,B.: Determination of Biomechanical Characteristics of Restrictive Adhesions and of Functional Impairment After Flexor Tendon Surgery: A Methodological Study of Rabbits. *J.Biomechanics* 24(10):935-942,1991.

27. Hans,L., Charleston,W.V.: Double Loop Locking Suture: A Technique of Tendon Repair For Early Active Mobilization. J.Hand Surg. 15A:953-958,1990.
28. Harashina,K.U., Harada,T., Oba,S., Nagasaka,S.: Omentum as Gliding Material After Extensive Tenolysis. Br.J.of Plas.Surg. 46:590-593,1993.
29. Hazar,Ü.: Çeşitli Etyolojik Nedenlere Bağlı Fonksiyon Kayıplarında El Rehabilitasyonu. Uzmanlık Tezi, GATA ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD: 1-56, Ankara-1990.
30. Hooper, G., Davies, R., Tothill, P.: Blood Flow and Clearance in Tendons. JBJS 66-B(3): 441-443, 1984.
31. Jin-bo,T., Seiichi,I., Masamichi,U.: Surgical Management of The Tendon Sheath at Different Repair Stages. Chinese Medical Journal. 13(4):295-303,1990
32. Kaplan,A.P., Silverberg,M., Dunn,J.T., Ghebrehiwet,B.: Interaction of the Clotting, Kinin Forming, Complement and Fibrinolytic Pathwaysin Inflammation. An.of the New. York Academy of Sciences, 409:25-37,1982.
33. Karlander,L.E., Berggren,M., Larsson,M., Söderberg,G., Nylander,G.: Improved Results in Zone II Flexor Tendon Injuries With a Modified Technique of Immediate Controlled Mobilization. J.Hand Surg. 18B:26-30,1993.
34. Katsumi,M., Tajima,T.: Experimental Investigation of Healing Process of Tendons With or Without Synovial Coverage in or Outside of the Synovial Cavity. J.Niigata Med. Assoc. 95:532-567,1981.
35. Kayaalp,S.O.: Hemostatik İlaçlar, S.O.Kayaalp(Ed):Tıbbi Farmakoloji, 1298, Ulucan Matbaası,1985.
36. Kessler,F., Epstein,M., Lannik,D., Maher,D., Pappu,S.: Fascia Patch Graft for a Flexor Sheath Defect Over Primary Tendon Repair in the Chicken. J.Hand Surg. 11A:241-245,1986.
37. Kessler,I.: The Grasping Technique for Tendon Repair. Hand. 5:253-257,1973.
38. Kleinert,H.E., Verdan,C.: Report of the Committee on Tendon Injuries. J.Hand Surg. 8:794-798,1983.
39. Kulick,M.I., Brazlow,R., Smith,S., Hentz,V.C.: Injectable Ibuprofen: Preliminary Evaluation of its Ability to Decrease Peritendinous Adhesions. Annals of Plastic Surgery 13(6):459-467,1984.

40. Kulick,M.I., Smith,S., Hadler,K.: Oral Ibuprofen: Evaluation of its Effect on Peritendinous Adhesions and the Breaking Strength of a tenorrhaphy. *The J. of Hand Surg.* 11A:110-120,1986.
41. Landi,A., Elves,M., Piaggi,W.: The Blood Flow of Rabbits' Tendons. Variation With Age, Activity and Hypoxia. *Acta Orthop. Scand.* 54:832-835,1983.
42. Lane,J.M., Black,J., Bora,F.W.: Gliding Function Following Flexor-Tendon Injury. A Biomechanical Study of Rat Tendon Function. *J.Bone Joint Surg.* 58A:985-989,1976.
43. Lundborg,G., Hansson,H.A., Rank,F., Rydevik,B.: Superficial Repair of Severed Flexor Tendons in Synovial Environment. An Experimental, Ultrastructural Study on Cellular Mechanism. *J.Hand Surg.* 5:451-461,1980.
44. Lundborg,G., Holm,S., Myrhage,R.: The Role of Synovial Fluid and the Tendon Sheath for Flexor Tendon Nutrition. An Experimental Tracer Study on Diffusional Pathways in Dogs. *Scan.J.Plast.Reconstr.Surg.* 14:99-106,1980.
45. Lundborg,G., Rank,F.: Experimental Studies on Cellular Mechanisms Involved in Healing of Animal and Human Flexor Tendon in Synovial Environment. 12:3-11,1980.
46. Lundborg,G., Rank,R.: Experimental Intrinsic Healing of Flexor Tendons Based on Synovial Fluid Nutrition. *J.Hand Surg.* 3:21-27,1980.
47. Lundborg,G.: Nerve Compression Injury and Increased Endoneurial Fluid Pressure: a "Miniature Compartment Syndrome". *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 46:1119-1124,1983.
48. Manske,P.R., Birdwell,K., Lesker,P.A.: Nutrient Patways to Flexor Tendons of Chickens Using Tritiated Proline. *J.Hand Surg.* 3:352-387,1978.
49. Manske,P.R., Gelberman,R.H., Lesker,P.A.: Flexor Tendon Healing. *Hand Clinics.* 1:25-34,1985.
50. Manske,P.R., Gelberman,R.H., Vandeberg,J.S., Lesker,P.A.: Intrinsic Flexor-Tendon Repair. *JBJS*, 66A(3):385-396, Mar-1984.
51. Manske,P.R., Lesker,P.A.: Histologic Evidence of Intrinsic Flexor Tendon Repair in Various Experimental Animals. *Clin.Orthop. and Re.Res.* 182:297-304, Jan-Feb 1984.

52. Manske,P.R., Lesker,P.A.: Nutrient Pathways of Flexor Tendons in Primates. J.Hand Surg. 7:436-444,1982.
53. Manske,P.R., Lesker,P.A: Biochemical Evidence of Flexor Tendon Participation in the Repair Process-an in Vitro Study. J.Hand Surg. 9B:117-120,1984.
54. Manske,P.R., Lesker,P.A: Comparative Nutrient Pathways to the Flexor Profundus Tendons in Zone II of Various Experimental Animals. J.Surg.Res. 34:83-93,1983.
55. Manske,P.R.: Flexor Tendon Healing. J.Hand Surg.13B:237-244,1988.
56. Mass,D.P., Turel,R.: Human Flexor Tendon Participation in the Repair Process. Journal of Hand Surg. 14A:632-637,1989.
57. Matthews,P., Richards,H.: Factors in the Adherence of Flexor Tendon After Repair. An Experimental Study in the Rabbit. J.Bone and Joint Surg. 58B(2):230-236,1976.
58. McDowell,L.C., Snyder,M.D.: Tendon Healing: an Experimental Model in Dog. J.Hand Surg. 2(2):122-126,1977.
59. McLaughlin,C.A., Chiasson,R.B.: Laboratory Anatomy of Rabbit. 1970.
60. Miles,J., Grana,W.A., Egle,D., Min,K., Chitwood,J.: The Effect of Anabolic Steroids on the Biomechanical and Histological Properties of Rat Tendon. J.B.J.S 74A(3):411-421,1992.
61. Minns,R.J., Muckle,D.S.: Mechanical Properties of Traumatized Rat Tendo-Achilles and the Effect of an Antiinflammatory Drug on Repair of Properties. J.Biomech. 15:783-787,1982.
62. Myles, J.C., Leo, K.: Histology and Ultrastructure of Human Flexor Tendon Sheat. The J.of Hand Surg(Am.) 12:25-29,January-1987.
63. Nakahara,M.: Inhibitory Effect of Aprotinin and Gabexate Mesilate on Human Plasma Kallikrein. Arzneimittel-Forschung, 22:969-971,1983.
64. Nishimura,K., Nakamura,R.M., Dizerega,G.S.: Ibuprofen Inhibition of Postsurgical Adhesion Formation: A Time and Dose Response Biochemical Evaluation in Rabbits. J.of Surg. Res. 36:115-124,1984.
65. Peacock,E.E.: Biological and Pharmalogical Control of Scar Tissue. In Wound Healing. W.B. Saunders Co. 485-504, Philadelphia-1984.
66. Peacock,E.E.: Repair of Tendons and Restoration of Gliding Function. In Wound Repair,W.B. Saunders Co. 263-331, Philadelphia-1984.

67. Peterson,W.W., Manske,P.R., Dunlap,J., Horwitz,D.S., Kahn,B.: Effect of Various Methods of Restoring Flexor Sheat Integrity on the Formation of Adhesions After Tendon Injury. J.Hand Surg. 15A:48-56,1990.
68. Peterson,W.W., Manske,P.R., Kain,C.C., Lesker,P.A.: Effect of Flexor Sheath Integrity on Tendon Gliding: A Biomechanical and Histologic Study. J.Orthop.Res. 4:458-465,1986.
69. Peterson,W.W., Manske,P.R., Lesker,P.A.: The Effect of Flexor Sheath Integrity on Nutrient Uptake by Chicken Flexor Sheath Integrity on Nutrient Uptake by Chicken Flexor Tendons. Clin. Orthop. 201:259-263,1985.
70. Peterson,W.W., Manske,P.R., Lesker,P.A.: The Effect of Flexor Sheath Integrity on Nutrient Uptake by Chicken Flexor Sheath Integrity on Nutrient Uptake by Primate Flexor Tendons. J.Hand Surg. 11A:413-416,1986.
71. Potenza,A.D.: Concepts of Tendon Healing and Repair. In AAOS Symposium on Tendon Surgery in the Hand. St.Louis. The C.V.Mosby Co.,1975.
72. Potenza,A.D.: The Healing Process in wounds of the digital Flexor Tendons and Tendon Grafts. An Experimental Study. In Verdan,C.(Ed.): Tendon Surgery of the Hand. Edinburg, Churchill Livingstone,1979.
73. Rao,A.K., Schmaier,A.H., Colman, R.W.: Plasma Coagulation Proteases, Proteolytic Inhibitors, and Their Interaction With Platelets. In: Loachim(Ed.): Pathobiology Annual 1982, Raven Press, 35-64, New York -1982.
74. Russel,S.B., Russel,R., Trupin,K.N.: Collagen Synthesis in Human Fibroblasts: Effects of Ascorbic and Regulation by Hydrocortisone, J. Cellular Physiology, 109:121-131,1981.
75. Schmidt, D., McKay, B.: Ultrastructure of Human Tendon Sheat and Synovium Implications for Tumor Histiogenesis. Ultrastruc Pathol. 3:269-83, 1982.
76. Schneider, L.H., Hunter, J.M.: Flexor Tendon Grafting in Less Than Optimal Situations(Staged Tendon Reconstruction), in D.P. Green(Ed): Operative Hand Surgery,: 1886-1888, Churchill Livingstone, 1993.
77. Silverskiöld,K.L., May,E.J., Törnvall,A.H.: Tendon Excursions After Flexor Tendon Repair in Zone II: Results With a New Controlled-Motion Program. J.Hand Surg. 18A:403-410,1993.

78. Smith,D.O., Oura,C., Kimura,C., Toshimori,K., Miyazaki,K.: Artery Anatomy and Tortuosity in the Distal Finger. The J.of Hand Surg. 16A:297-302, Mar-1991.
79. Smith,D.O., Oura,C., Kimura,C., Toshimori,K., Miyazaki,K.:The Distal Venous Anatomy of the Finger. The J.of Hand Surg. 16A:303-307, Mar-1991.
80. Strauch,B., Moura,W., Bronx,N.Y: Arterial System of the Fingers. J.of Hand Surg. 15A:148-154, Jan-1990.
81. Strauch,B., Moura,W., Ferder,M., Hall,C., Sagi,A., Greenstein,B.: The Fate of Tendon Healing After Restoration of the Integrity of the Tendon Sheath With Autogenous Vein Grafts. J. Hand Surg. 10A:790-795,1985.
82. Surat,A.: Steroidlere Bağlı Osteonekroz Oluşunun Kininojenaz İnhibitörleri ile Önlenmesi ve bu Etkinin Lokal Prostaglandin Benzeri Aktivite ile İlişkisi, Doçentlik Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ort. ve Trav. Ana Bilim Dalı, Ankara-1980.
83. Szabo,R.M., Younger,E.: Effects of Indomethacin on Adhesion Formation After Repair of Zone II Tendon Lacerations in the Rabbit. J.Hand Surg. 15A:480-483,1990.
84. Tang,J.B., Zhang,Q.G., Ishii,S.: Autogenous Free Sheath Grafts in Reconstruction of Injured Digital Flexor Tendon Sheath at the Delayed Primary Stage. J.Hand Surg. 18B:31-32,1993.
85. Taylor,G.I., Minabe,T.:The Angiosomes of the Mammals and other Vertebrates. Plas. and Recons. Surg. 89(2):181-215, Feb-1992.
86. Tonkin,M., Lister,G.: Results of Primary Tendon Repair With Closure of the Tendon Sheath. Aust.N.Z.Surg. 60:947-952,1990.
87. Tubiana, R.: Historical Survey of the Treatment of Tendon Lesions in the Hand, in R. Tubiana(Ed): The Hand,: 3-5, W.B. Saunders, Co., 1988.
88. Tubiana,R.: Tendon Lesions: Anatomical, Pathological, and Biological Considerations, in R.Tubiana(Ed): The Hand: 11-38, W.B. Saunders, Co., 1988.
89. Utler,D.L., Grood,E.S., Noyes,F.R., Zernicke,R.F.: Biomechanics of Ligaments and Tendons. Exercise Sport Sci.Rev. 6:125-181,1978.
90. Verstraete,M.: Clinical Application of Inhibitors of Fibrinolysis. Drugs 29:236-261,1985.

91. Vogel,H.C.: Mechanical and Chemical Properties of Various Connective Tissue Organs in Rats as Influenced by Non-steroidal Antirheumatic Drug. Conn.Tissue Res. 5:91-95,1977.
92. Wimann,B.: On the Reaction of Plasmin or Plasminstreptokinase Complex With Aprotinin or Alpha2-Antiplasmin. Thromb. Research 17:143-152,1980.
93. Woo,S.L., Gelberman,R.H., Cobb,N.G., Amiel,D., Lothringer,K., Akeson,W.H.: The Importance of Controlled Passive Mobilization on Flexor Tendon Healing. A Biomechanical Study. Acta Orthop. Scan. 52:615-622,1981.
94. Wright,P.E.: The Hand, In Edmonson,A.S., Crenshaw,A.H.(Ed): Campbell's Operative Orthopaedics.St.Louis, L.V.Mosby Comp., 2963-3058,1992.
95. Young,H.L., Wheeler,M.H., Morse,D.: The effect of Intravenous Aprotinin on Intraperitoneal Adhesion Formation in the Rat. Br. J. Surg. 68:59-60,1981.
96. Young,H.L., Wheeler,M.H.: Effect of Intravenous Aprotinin on the Healing of Experimental Colonic Anastomes in the Rabbit. Eur. Surg. Res. 15:18-23,1983.
97. Zenciroğlu, A.: Tendon Onarımı Sonrası Oluşan Yapışıklıkların Lokal Aprotinin İle Önlenmesi. Uzmanlık Tezi. GÜTF:1-43, Ankara-1986.