



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ**

**SIÇANLARDA ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
İNHİBİTÖRLERİNİN TENDON İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE BİYOMEKANİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğçe Yasak Par

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Özay Özkaya Mutlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2018



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ KLİNİĞİ**

**SIÇANLARDA ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM
İNİHİTÖRLERİNİN TENDON İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
OLAN ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE BİYOMEKANİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tuğçe Yasak Par

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Özay Özkaya Mutlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2018

I. TEŞEKKÜR

Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi uzmanlık eğitimimde engin tecrübesinden ve birikiminden yararlandığım, yetişmemde sonsuz emekleri olan, iş disiplini, yorulmak nedir bilmeden duyduğu meslek aşkını hayatım boyunca kendime örnek alacağım değerli hocam Doç. Dr. Özay Özkaya MUTLU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Mithat AKAN, Prof. Dr. Mehmet BOZKURT, Doç. Dr. Onur EGEMEN'e,

Asistanlığım boyunca cerrahi bilgisi ve tecrübesi ile her zaman hayranlık ve saygı duyduğum, bana bildiklerini her zaman sabırla aktaran, meslek etiğini ve karakterini kendime hep örnek alacağım, cerrahi gelişimimde büyük katkıları olan değerli uzmanım Op. Dr. İlker ÜŞÇETİN'e,

Beraber çalışma şansına eriştiğim ve pek çok güzel anılar paylaştığım değerli uzmanlarım Op. Dr. Derya BİNGÖL ve Op. Dr. Özlem ÇOLAK'a ve asistanlığımın çeşitli dönemlerinde birlikte çalışma şansı bulduğum tüm uzmanlarımıza,

Uzmanlık eğitim sürecinin tüm iyi ve kötü günlerini birlikte geçirdiğimiz, eğitim sürecimize çok güzel anılar sığdırdığımız, ileriki çalışma hayatımda her zaman eksikliklerini hissedeceğim, kader birliği yaptığımız başta Dr. Ayça Ergen olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık tezinin hazırlanması süresindeki katkılarından dolayı veteriner hekim Arzu TEMİZYÜREK'e, öğretim görevlisi Dr. Ergün BOZDAĞ'a, Dr. Gizem AYAZ'a ,

Tezimin hazırlanması sırasında gerek istatistik başta olmak üzere her konuda yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Özden Aksu SAYMAN'a,

Tıp fakültesinin ilk gününden beri her an yanımda olan, artık bir aile gibi olduğumuz değerli arkadaşlarım, kız kardeşlerim Dr. Gizem Boz'a, Dr. Kübra BOYDAĞ, Dr. Duygu TUNÇEL, Dr. Merve YATMAZOĞLU'na,

Tüm öğrenim hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiğim, her şeyden önce beni iyi ve vicdanlı bir insan olarak yetiştiren, annem Hatice YASAK'a, babam Nihat YASAK'a ve ablam Ayça YASAK ÖNTAŞ'a, artık ailemden olan Ece PARALI'ya,

Her türlü zorluğu aşabileceğimi bana hiç bıkmadan anlatan, hayatıma anlam katan, tez süreci dahil hayatımın her anında bana destek olan eşim Okan PAR'a,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Tuğçe YASAK PAR

İstanbul, 2018

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. TEŞEKKÜR	i
II. İÇİNDEKİLER	ii
III. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
IV. TABLO LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
VI. ÖZET	vii
VII. ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. TARİHÇE	2
2.2. TENDONUN GENEL YAPISI.....	2
2.3. TENDON HİSTOLOJİSİ.....	3
2.4. FLEKSÖR TENDON VE SİNOVYAL KILIF ANATOMİSİ	4
2.5. TENDONUN BESLENMESİ	7
2.5.1. Vasküler Perfüzyon:	7
2.5.2. Sinovyal Difüzyon:.....	8
2.6. TENDONUN BİYOMEKANİĞİ	8
2.7. TENDON İYİLEŞMESİ.....	9
2.8. TENDON İYİLEŞMESİNDE MOLEKÜLER MEKANİZMA.....	10
2.9. TENDON İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	11
2.10. TENDON ONARIMI	13
2.11. TENDON YAPIŞIKLIĞI(ADHEZYON)	14
2.12. RENİN- ANJİOTENSİN- ALDOSTERON SİSTEMİ	15
2.13. RENİN ANJİOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ VE FİBROZİS	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI.....	19
3.2. CERRAHİ TEKNİK.....	20
3.3. ENAPRİL VERİLMESİ:	22
3.4. MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME:	23

3.5. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME:	25
3.6. BİYOMEKANİK DEĞERLENDİRME:	26
3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:	27
4. BULGULAR	28
4.1. MAKROSKOPİK BULGULAR	28
4.2. HİSTOLOJİK BULGULAR	29
4.3. BİYOMEKANİK DEĞERLENDİRME BULGULARI	33
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40
8. ÖZGEÇMİŞ	47
9. EKLER	48
EK 1 - ETİK KURUL ONAYI	48

III. SİMGELER VE KISALTMALAR

ADE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADEİ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ADH	: Antidiüretik Hormon
Ang-I	: Anjiotensin-I
Ang-II	: Anjiotensin-II
AT-1	: Anjiotensin Reseptörü-1
AT-2	: Anjiotensin Reseptörü-2
bFGF	: Basic Fibroblast Growth Factor
FDS	: Flexor Digitorum Superficialis
FDP	: Fleksör Digitorum Profundus
FPL	: Fleksör Pollicis Longus
GDF	: Growth Differentiation Factor
IGF- β	: Insulin Like Growth Factor Feta
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PG	: Prostaglandin
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
TGF- α	: Transforming Growth Factor Alfa
TGF-β	: Transforming growth Factor Beta
VEGF	: Vascular Endothelial Groth Factor

IV. TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Tendon iyileşmesinde rol oynayan büyüme faktörleri.....	11
Tablo 2: Deneysel Çalışma Grupları.....	19
Tablo 3: Yapışıklığın makroskopik değerlendirilmesi.....	24
Tablo 4: Polarize ışık mikroskobunda tendonun kollajen organizasyonuna göre yapılan değerlendirme kriterleri.....	26
Tablo 5: Çalışma gruplarının makroskopik değerlendirme bulguları.....	28
Tablo 6: 3. hafta çalışma gruplarının histolojik inceleme sonuçları.....	33
Tablo 7: 6. hafta çalışma gruplarının histolojik inceleme sonuçları.....	33
Tablo 8: 3. hafta biyomekanik değerlendirme bulguları.....	34
Tablo 9: 6. hafta biyomekanik değerlendirme bulguları.....	34

V. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Tendonun kesitsel yapısı.....	4
Şekil 2: Camper Kiazması.....	5
Şekil 3: Fleksör tendon pulley sistemi.	7
Şekil 4: Tendonun kuvvet-gerilme eğrisi.	8
Şekil 5: Renin- Anjiotensin-Aldosteron Sistemi.....	16
Şekil 6: Deney hayvanlarının barınma koşulları.....	19
Şekil 7: Operasyon sahasının görünümü.....	20
Şekil 8: Aşıl tendonu lateralinden yapılan insizyon.....	20
Şekil 9: Aşıl tendonunun eksplorasyonu.....	21
Şekil 10: Aşıl tendonunun tam kat kesildikten sonraki görünümü	21
Şekil 11: Tendon onarımı yapıldıktan sonraki görünüm	21
Şekil 12: Cilt suture edildikten sonraki görünüm.....	22
Şekil 13: Biyomekanik değerlendirme için hazırlanan preparat.....	23
Şekil 14: Biyomekanik değerlendirme için tendon çekme testinin yapılması.....	27
Şekil 15: Çalışma gruplarının makroskopik değerlendirme grafiği.....	28
Şekil 16: Deney-2 grubunda hafif derecede inflamasyon, hafif derecede vasküler proliferasyon, hafif derecede fibroblast proliferasyonu(H&E, x100).....	29
Şekil 17: 3 haftalık sham grubunda orta derecede inflamasyon, vasküler proliferasyon ve fibroblast proliferasyonu mevcut. (H&E, x100).....	30
Şekil 18: 3 haftalık kontrol grubunda ileri derecede vasküler proliferasyon, orta derecede inflamasyon, hafif derecede fibroblast proliferasyonu mevcut	30
Şekil 19: 6 haftalık deney grubunda hafif derecede fibrozis (Masson-trikrom, x100) .	31
Şekil 20: 6 haftalık kontrol grubunda ileri derecede fibrozis (Masson-trikrom,x200) ..	31
Şekil 21: 6 haftalık kontrol grubunda <%50 oranda, gevşek ve düzensiz yerleşim gösteren kollajen fibrilleri,Skor 2.(H&E, x200)	32
Şekil 22: 6 haftalık deney grubunda >%50 oranda, sıkı bağlantılı ve paralel yerleşimli kollajen fibrilleri, Skor 4 (H&E, x200).....	32

VI. ÖZET

SIÇANLARDA ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNİHİTÖRLERİNİN TENDON İYİLEŞMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE BİYOMEKANİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Plastik Cerrahi aciline başvuran hastaların önemli bir çoğunluğunu üst ekstremité tendon yaralanmaları oluşturmaktadır, bu yaralanmaların büyük kısmı ise fleksör tendon yaralanmaları olarak saptanmaktadır. Fleksör tendon yaralanmaları tedavi edilmediğinde ya da tam iyileşme sağlanamadığında önemli fonksiyonel kayıplara yol açabilmektedir. Tendon yapışıklığı, tendon iyileşmesi sırasında en sık görülen komplikasyondur ve belirgin ölçüde fonksiyon kaybı yaratmaktadır. Bu komplikasyonları azaltmak için birçok yöntem denenmektedir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, Anjiotensin II'nin organlarda fibrozise neden olduğu ve Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin inflamasyonu, patolojik skar dokusu oluşumunu ve fibrozisi azalttığı kanıtlanmıştır. Çalışmamızda amaç tendon onarımı sonrası skar dokusu ve yapışıklık oluşumunu önlemede Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri'nin etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 60 adet erişkin Rattus Norvegicus türü Sprague Dawley suşu sıçan kullanıldı. Toplamda 6 grupta incelenen sıçanlar, Kontrol-1(tendon onarımı yapılan ve 3. haftada sakrifiye edilen grup), Kontrol-2(tendon onarımı yapılan ve 6. haftada sakrifiye edilen grup), Sham-1(tendon onarımından itibaren 10mg/kg/gün dozunda İzotonik Sodyum Klorür verilen ve 3. haftada sakrifiye edilen), Sham-2(tendon onarımından itibaren 10gm/kg/gün dozunda İzotonik Sodyum Klorür verilen ve 6. haftada sakrifiye edilen grup), Deney-1(tendon onarımından itibaren 10gm/kg/gün dozunda Enalapril verilen ve 3. haftada sakrifiye edilen grup), Deney-2(tendon onarımından itibaren 10gm/kg/gün dozunda Enalapril verilen ve 6. haftada sakrifiye edilen grup) gruplarına ayrıldı.

Bulgular: 3 haftalık çalışma grupları arasında Deney-1 grubundaki, 6 haftalık çalışma grupları karşılaştırıldığında ise Deney-2 grubundaki yapışıklık derecelerinin diğer gruplara göre daha az olduğu saptandı. Yapılan histolojik inceleme sonucu özellikle fibrozis seviyesi, 6 hafta Enapril kullanımının incelendiği Deney-2 grubunda en düşük saptandı. Kollajen organizasyonu incelendiğinde, yine Deney-2 grubundaki kollajen diziliminin normale en yakın olduğu saptandı. Biyomekanik değerlendirme sonucunda; 6 hafta boyunca Enapril alan grup olan Deney-2 grubunda tendonun kopma öncesi maksimum direnç ortalaması diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Sonuç:Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, Ang-II'nin baskılanması sonucu antifibrotik etkileri sayesinde tendon iyileşme sürecindeki yapışıklık oluşumunu azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, Fibrozis, Tendon iyileşmesi, tendon yapışıklığı

VII. ABSTRACT

HISTOLOGICAL AND BIOMECHANICAL EVALUATION OF THE EFFECTS OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS USE ON TENDON HEALING IN RATS

Aim: A significant majority of the patients referred to the emergency due to upper extremity tendon injuries, and most of them are flexor tendon injuries. Flexor tendon injuries can lead to significant functional loss if untreated or complete recovery is not achieved. Tendon adhesions are the most common complication during tendon healing and cause significant loss of function when it occurs. Several experimental studies have been performed to prevent tendon adhesion and reduce complication rates. It has been shown that Angiotensin-II causes fibrosis in organs and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors reduce inflammation, pathological scar tissue formation and fibrosis.

We aim in this study to investigate the efficacy of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in preventing scar tissue and adhesion formation after tendon repair.

Material and Method: Sixty Sprague Dawley rats were used in this study and 6 groups were created. The groups were determined as Control-1(only tendon repaired, and sacrificed in postoperative 3th week) Control-2(only tendon repaired, and sacrificed in postoperative 6th week), Sham-1(tendon repaired+ Physiological saline application, then sacrificed in postoperative 3th week), Sham-2(tendon repaired+ Physiological saline application, then sacrificed in postoperative 3th week), Study-1(tendon repaired+ 10 mg/kg Enapril was administered daily, then sacrificed in postoperative 6th week) Study-2(tendon repaired+ 10 mg/kg Enapril was administered daily, then sacrificed in postoperative 6th week).

Results: In the findings of macroscopic evaluation of the 3th week group, the adhesion degree was found to be significantly low in the Study-1 group in comparison to the other groups. The adhesion degree was significantly lower the Study-2 group than the other groups. The histological findings showed that the fibrosis degree on the Study-2 group was significantly lower than the other groups, and the collagen deposition was longitudinally oriented, similar to normal tendons.

Conclusion: Angiotensin Inhibiting Enzyme Inhibitors reduce the tendon adhesion formation through its antifibrotic effect.

Key words: Angiotensin Inhibiting Enzyme Inhibitors, Fibrosis, Tendon Adhesion, Tendon Healing.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

El yaralanmaları, acil servise başvuran hastalarda en sık karşılaşılan yaralanmalardan olup, tüm travma vakalarının %6,6'sı ile %28,6'sını oluşturmaktadır⁽¹⁾. Etiyolojisinde çok çeşitli nedenler bulunmaktadır. Bunlardan en sık görülenler cam kesileri, iş kazaları, trafik kazaları, ev kazaları, spor yaralanmaları ve delici kesici alet yaralanmaları olmakta, bu yaralanmaların büyük çoğunluğunu da fleksör tendon yaralanmaları oluşturmaktadır⁽²⁾. Tendon onarımlarında gelişen cerrahi metotlar ve üzerinde durulan fizik tedavi protokollerine rağmen, halen önüne tam olarak geçilememiş bir komplikasyon olan tendon yapışıklığı ve skar dokusu, fonksiyonel defisitlere neden olmakta, hastanın iş ve sosyal hayatını olumsuz etkilemektedir^(3,4). Tendon yapışıklığının önüne geçebilmek ve cerrahi sonuçları iyileştirebilmek adına pek çok yöntem denenmektedir.

Hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde yaygın olarak kullanılan Anjiotesin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri(ADEİ), Renin- Anjiotensin-Aldosteron Yolu üzerinden etki gösteren, kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri kanıtlanmış olan ajanlardır. Glomeruloskleroz ve renal skar oluşumunu, perivasküler fibrozis ve myokardial fibrozisi azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiş olan ADEİ'nin, Transforme Edici Büyüme Faktörü- β (TGF- β) ve Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü(PDGF) ekspresyonunu düşürerek keloid ve hipertrofik skar formasyonunu azalttığı deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir^(5,6,7,8). Bunun yanı sıra direkt antiinflamatuvar etkileri sonucunda inflamasyonu azaltan ADEİ'nin, tendon yapışıklığı ve skar oluşumunu azaltacağını, tendon iyileşmesine ve fonksiyonel sonuçlara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu doğrultuda; çalışmamızda sadece tendon onarımı yapılan olgularla, tendon onarımı sonrası iyileşme sürecinde ADEİ tedavisi uygulanan olguların tendon iyileşmesi, tendon yapışıklığı, fibrozis seviyeleri yönlerinden makroskopik, histolojik ve biyomekanik açıdan karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Tendon onarımına dair ilk olarak, II. yüzyılda Galen'in oluşacak ağrı ve kontrolsüz kasılmalar nedeni ile tendon ve sinir onarımından kaçınılması gerektiği ile ilgili kayıtlar bildirilmektedir. Bu yanlış kabul, X. yüzyılda İbn-i Sina'nın tendonların onarılması gerektiğini bildirmesine rağmen yaklaşık 16-17. yüzyıllara kadar devam etmiştir^(9,10). Rönesanstan sonra Avrupa'da birçok cerrah tarafından tendonun sinirler gibi ağrıya hassas olmadığı anlaşılmış ve özellikle Ambrose Pare ve Andre della Croce önderliğinde tendon onarımları yapılmaya başlanmıştır^(11,12,13).

Nicoladoni, 1882'de fonksiyon görmeyen bir kasın işlevini sağlamak için sağlam bir kasın tendonunun kullanılması prensibi ile ilk tendon transferini alt ekstremitede yapmıştır⁽¹⁴⁾. Yine 1882'de Heuck, ilk kez tendon grefti kullanarak tendon onarımını bildirmiştir⁽¹⁵⁾.

Leo Mayer, 1952'de yayınladığı tendonların arteryel beslenmesi ile ilgili yaptığı anatomik çalışma ile modern tendon cerrahisinin temellerini atmış, tendon yapışıklıkları ile karşılaşmamak için önerilerde bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Bunnel, 1944 yılında yayınladığı 'Surgery of the Hand' isimli kitabı ve tendon onarımında atravmatik dikiş teknikleri, tendon greftleri ve transferleri, tendon cerrahisinde ince aletlerin kullanılması, tüm tendon uçlarının tamamen karşı karşıya getirilmesi gibi prensipleri ile el cerrahisine ışık tutmuştur⁽¹⁷⁾.

2.2. TENDONUN GENEL YAPISI

Tendonlar, kas kasılma kuvvetini kemiğe iletip eklem hareketlerini oluşturmak ile görevli, mezoderm kökenli, lineer kollajen liflerden zengin, hücreden fakir, fibroelastik bağ doku yapılarıdır. Beyaz renkleri, vaskülaritenin azlığını göstermektedir^(18,19). Hücrel içeriğin %90-95'inden tenosit ve tenoblastlar(immatür

tendon hüceleri) sorumludur. Kalan %5-10'luk bölümü, sinovial hücreler, vasküler kaynaklı hücreler ve kondrositler oluşturmaktadır⁽²⁰⁾.

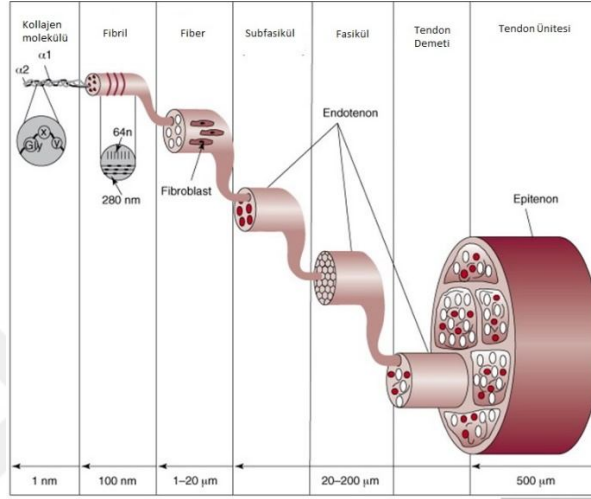
Tendonların oksijen ihtiyacı, iskelet kaslarına göre yaklaşık 7,5 kat daha azdır. Bu özellikleri ile çevre dokulara göre hem avantajlı, hem dezavantajlı sayılabilirler. Düşük oksijen ihtiyaçları sayesinde ve yüksek miktarda anaerobik enerji depolayabilmeleri sayesinde iskemi ve nekroz olmadan uzun süre yük taşıyabilmeleri mümkündür. Fakat yine düşük metabolik hızları nedeni ile yaralanma sonrası iyileşme hızları da çevre dokuya göre düşük olmaktadır^(20,21).

2.3. TENDON HİSTOLOJİSİ

Tendonda en çok bulunan hücreler, tenosit ve tenoblastlardır. İğsi şekilli, kollajen liflerine paralel yerleşmiş olan tenositler, kollajen, elastin, glikoprotein ve proteoglikan sentezinde görevlidirler^(20,22). 'Özelleşmiş fibroblastlar' olarak tanımlanan tenoblastlar, devamlı gerçekleştirdikleri proliferasyon ile yeni kollajen sentezinden sorumlu olan hücrelerdir⁽²³⁾. Tendonun yaş ağırlığının %68'i su, %30'u kollajen, %2'si elastinden oluşmaktadır. Tendonlar, kollajenin vücutta en yoğun bulunduğu dokulardır ve tendonda bulunan kollajenin %95'i Tip 1 kollajendir⁽²⁴⁾.

Tendonda kollajen, paketlenmiş fibriller halinde bulunur. Fibrilleri oluşturan yapı, tropokollajen ve makromoleküllerdir⁽²⁵⁾. Tropokollajen, hidrofilik bir molekül olup, 3 adet tropokollajenin çapraz bağlarla bağlanması ile hidrofobik kollajen molekülünü oluştururlar. Bu çapraz bağlanma, gerime karşı dayanıklılığı artırır⁽²⁶⁾. Oluşan 3'lü sarmal yapıdaki kollajen, yaklaşık 1000 aminoasit içerir ve bunun çoğunluğu(%30) glisin, kalan kısmı ise prolin ve hidroksiprolinden zengindir. Bu kollajen molekülleri birleşerek fibrilleri, fibriller, diğer makromoleküller ile (glikoprotein, proteoglikan ve su) birleşerek birleşerek fasikülleri oluşturur. Fasiküller bir araya gelip tendon demetlerini meydana getirirler. Kas tarafından uygulanan güç önce tendon demetlerine, sonra tendon demetlerinin kemikteki yapışma yeri olan fibrokartilaja, oradan da kemiğe iletilir. Kollajenin yapısındaki her bir fibril, 'endotenon' denilen, kollajen liflerin birbirleri üzerinde kaymalarına yardımcı olan, bunun yanı sıra arter, ven, sinir ve lenfatiklerin tendonun derin kısımlarına ulaşımını sağlayan gevşek bağ

dokusu ile çevrilidir⁽²⁷⁾. Fibrillerin birleşmesi ile oluşan fasikülleri çevreleyen bağ doku yapısına ise ‘epitenon’ ismi verilir. Epitenonun, tendon-kas bileşkesinden sonra kas üzerindeki ismi ‘epimisyum’ dur. Tendonun en dışındaki, tendonu çevre dokulardan ayıran yapı olan ‘paratenon’ ince, beyaz, gevşek bağ dokusu olup sürtünmeyi azaltıp tendon hareketlerine olanak sağlar⁽²⁸⁾(Şekil-1).

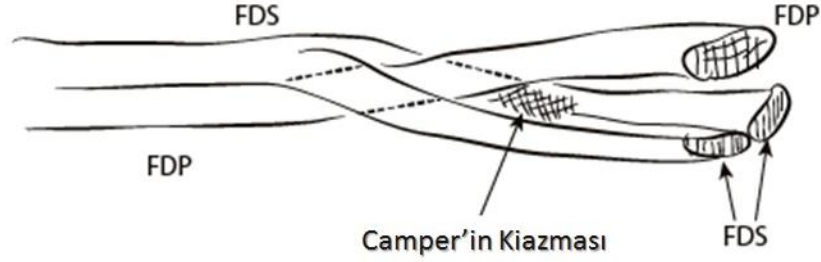


Şekil 1: Tendonun kesitsel yapısı. (Kaynak: Liu, Yang, H. S. Ramanath, and Dong-An Wang. "Tendon tissue engineering using scaffold enhancing strategies." Trends in biotechnology 26.4 (2008): 201-209.)

2.4. FLEKSÖR TENDON VE SİNOVYAL KILIF ANATOMİSİ

Parmaklarda interfalangeal eklemlerin fleksiyonunu, Flexor Digitorum Superfisyialis(FDS) ve Flexor Digitorum Profundus(FDP) tendonları yaptırır. FDS tendonu proksimal interfalangeal eklemin fleksiyonundan sorumlu iken, FDP tendonu distal interfalangeal eklemin fleksiyonundan sorumludur. FDS kasının radial ve ulnar taraflı olmak üzere iki origosu bulunmaktadır. Ulnar başı humerus medial epikondil, koronoid çıkıntı ve proksimal ulnadan, radial başı da radius proksimalinden başlar⁽²⁸⁾. Ön kol orta seviyesinde, FDS kası, 2.-5. parmaklara FDS tendonlarını göndermek üzere dörde ayrılır. Ön kol distalinde, 3. ve 4. parmaklara ait olan tendonlar yüzeysel iken, 2. ve 5. parmaklara ait olanlar derinde seyrederek⁽²⁹⁾. Proksimal falanksın orta seviyesinde arasından FDP tendonunun geçeceği şekilde ikiye ayrılır. İkiye ayrılan FDS slipleri, laterale ve dorsale doğru 180° dönerek, FDP tendonunu sararlar. Ardından, iki slip, proksimal falanksın distalinde ‘Camper’in

kiazması' adı verilen bölgede yeniden birleşip, iki slip halinde orta falanksın volar yüzüne yapışacak şekilde tekrardan ayrılırlar(Şekil-2). Bu anatomik yapı ile FDP tendonuna bağımsız hareketlerini sağlayan çok etkili bir askı veya makara(pulley) oluşmuş olur⁽²⁸⁾.



Şekil 2: Camper Kiazması. (Kaynak: Idler RS. Anatomy and biomechanics of the digital flexor tendons. Hand Clin 1985;1:3–11.)

Flexor Digitorum Profundus kası, ulnanın proksimal 2/3'ü ve interosseöz membrandan orjin alır. Ön kol derininde, Flexor Pollicis Longus(FPL) kası ile komşu seyrederek, karpal tünelden geçip tenar kasların içinde seyrederek ve distal falanks volar yüzünün proksimalinde sonlanır. FPL, radius shaftının orta 1/3'ünden ve interosseöz membranın lateralinden orijin alır, ön kol derininde seyrederek, 1. distal falanksın tabanına yapışır⁽³⁰⁾. Başparmağın interfalangeal ekleminin fleksiyonundan sorumludur.

Fleksör tendonlar, ön kolun ve elin değişik anatomik bölgelerinde değişik yapıda ve değişik komşuluklarda olduğu için, cerrahileri de farklılıklar göstermektedir. Bu sebeple, Kleinert ve Verdan, fleksör tendonların zone'lara ayrılarak incelenmesi gerektiğini belirtip, günümüzde de kullanılan bir sınıflama yapmışlardır⁽³¹⁾

Zon I: FDS yapışma yerinin distalinde kalan bölgedir. Bu bölgede sadece FDP bulunmaktadır.

Zon II: Distal palmar kıvrım ile FDS nin orta falanksa yapışma yeri arasında kalan, FDP'nin FDS içinden geçerek seyrettiği yerdir. Bu zon, cerrahisinden sonra yapışıklıklar, kontraktürler ve fonksiyon kısıtlılığının en sık karşılaşıldığı zon olduğu için, Bunnell tarafından 'yasak bölge' (No Man's Land) olarak isimlendirilmiştir⁽³²⁾.

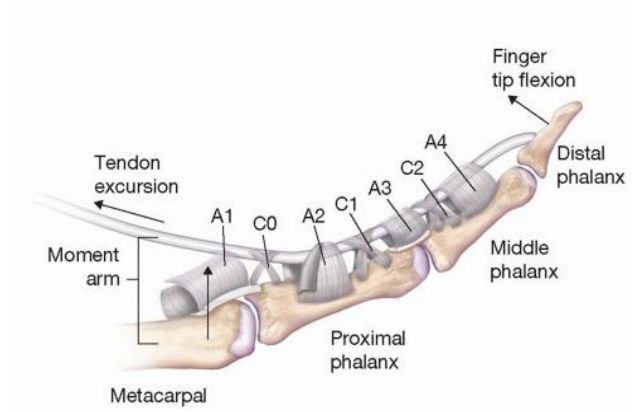
Zon III: Distal palmar kıvrım ile karpal tünelin distal sınırı arasındadır. Bu zonda lumbrikal kaslar bulunmaktadır.

Zon IV: Transvers karpal ligamanın derinindeki bölge olup, karpal tünelin içindeki bölgeyi tarifler.

Zon V: Muskulotendinöz bileşim bölgesinden transvers karpal ligamanın proksimaline kadar olan kısımdır. Bu zondaki tendon yaralanmaları, sinir yaralanmalarına eşlik edebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Başparmak zonları ise diğer parmaklardan biraz farklı sınıflandırılmıştır. T1; interfalangeal eklem distali, T2; proksimal falanks, T3; Metakarpofalengeal eklem, T4; metakarp bölgesi, T5 ise karpometakarpal eklem seviyesini tarif eder⁽³³⁾.

Sinovyal kılıf, tendonu tübüler bir bursa gibi saran bir bağ doku örneğidir. İç ve dış tabaka olmak üzere iki katmandan oluşmakta ve bu iki tabakanın arasında sinovyal sıvı bulunmaktadır. Bu sıvı hem tendonun kayganlığı için, hem de imbibisyon yolu ile beslenmesi için gereklidir⁽³⁴⁾. Sinovyal kılıf, 2. , 3. ,4. ve 5. parmaklarda 5 adet halkasal(annuler, A) ve 3 adet çapraz(krusiat, C) pulley(makara) tarafından çevrelenir. Pulleyler, fleksör tendonların kemikten uzaklaşmasını engelleyen fibröz yapılardır. Annüler pulleyler daha kalın, geniş ve sağlamdırlar. Fleksiyon esnasında tendonun bollaşmasını(bowstring) önlerler. Krusiat pulleyler ise daha ince yapıdadırlar ve sinovyal kılıfın stabilitesini sağlarlar⁽³⁵⁾. A2 ve A4 pulleyler, aralarında en önemlileridir. A2; proksimal falanksın proksimal kısmında bulunurken, A4 pulley orta falanksın orta kısmında yerleşmiştir. Başparmakta bulunan pulleyler, diğer parmaklardan biraz farklıdır. Proksimal falanks seviyesinde ve interfalangeal eklem seviyesinde 2 adet annüler pulley bulunurken, ortalarında 1 adet oblik(çapraz, O) pulley yerleşmiştir(Şekil-3). Oblik pulley, Adduktor Pollicis tendon insersiyosunun uzantısıdır ve başparmakta bulunan en önemli pulleydir^(31,33).



Şekil 3: Fleksör tendon pulley sistemi. (Kaynak: Wilhelmi BJ, Snyder N, Verbesey JE, Ganchi PA, Lee WPA. Trigger finger release with hand surface landmark ratios: an anatomic and clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108(4):908-91)

2.5. TENDONUN BESLENMESİ

On dokuzuncu yüzyılın sonlarına kadar tendonların tamamen inaktif yapılar olduğu ve kan damarı içermediklerine inanılmıştır. Ludwig'in tendonların beslenmeleri olduğunu söylemesi sonrasında çalışmalar, tendonun beslenmesini sağlayan özelleşmiş yapılara odaklanmıştır⁽⁴⁾. 1916'da Mayer, tendonların muskulotendinöz bileşke, osseotendinöz bileşke ve vinkular damarlardan beslendiğini bildirmiştir⁽³⁶⁾. Tendonların cerrahi onarımları yapılırken, beslenmelerini olumsuz yönde etkilememek için tendonun beslenmesi iyi bilinmelidir. Günümüzde, tendonun beslenmesi, vasküler perfüzyon ve sinovial difüzyon olmak üzere 2 ayrı kaynak olarak incelenmektedir⁽³⁷⁾.

2.5.1. Vasküler Perfüzyon:

Kastan tendona uzanan paratenondan, vinkular sistemden, mezotenondan gelen ve tendonun kemiğe yapıştığı bölgelerden tendona giren damarlar sayesinde olmaktadır. Muskulotendinöz bileşke ile A1 pulley arasında tendonun beslenmesi, paratenondan giren ve longitudinal ilerleyen segmental damarlar yardımı ile olmaktadır⁽⁴⁾. Fleksör tendon kılıfından itibaren artık paratenon ile sarılı olmadığı için, bu kısmın beslenmesi esas olarak, vinkulumlar aracılığı ile olmaktadır. Vinkulumlar, tendonların dorsallerinde yer alan, içlerinde birer adet arter, ikişer adet ven ve lenfatik damarlar bulunan mesotenon kalıntılarıdır. Tendonların beslenmelerini sağlamak dışında hiperekstansiyonu önleme görevleri de vardır. Her

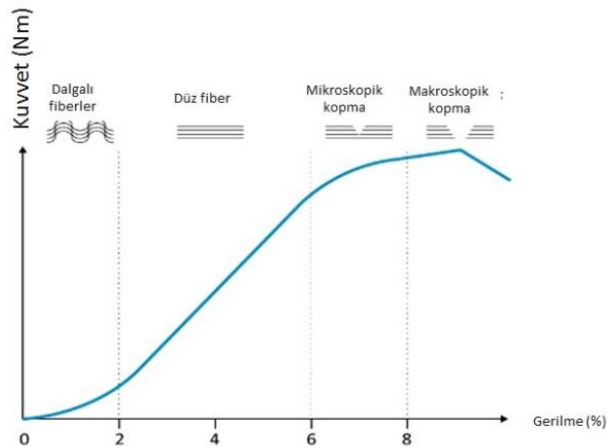
FDS ve FDP tendonu için, proksimal ve orta falanks seviyesinde birer adet uzun(vinkula longum) ve kısa(vinkula breve) vinkulum bulunmaktadır⁽³⁶⁻³⁸⁾.

2.5.2. Sinovyal Difüzyon:

Matthews'ın 1976'da yaptığı çalışmasında, tavşanın devaskularize edilmiş fleksör tendonunun, sinavial kılıfın intakt olması halinde yaşayabilirliği gösterilmiştir. Bu sayede, tendonların sinovyal kılıfın iç yüzünden salgılanan sinovyal sıvıdan difüzyonla beslenebildiği ortaya çıkarılmıştır⁽³⁹⁾.

2.6. TENDONUN BİYOMEKANİĞİ

Tendonlar, kendilerine özgü biyomekanikleri olan viskoelastik yapılardır. Kasılan kasların oluşturdukları kuvveti kemiklere iletip hareket sağlarlar, bunu yaparken uzunluklarını değiştirip eski hallerine geri dönebilirler. İstirahat halinde tendon fasikülleri dalgalar halinde düzenlenmişken, gerildiği zaman fasiküller düz hale gelirler⁽²⁴⁾. Dalgalı düzenden düz hale geçebilmek için tendonda %2'lik bir gerilme gereklidir. Bu olay, kollajenin elastik özelliği ile açıklanır. Tendondaki gerilim %4'ü geçmediği takdirde lifler orijinal durumlarına geri dönerler. %4-8 arası gerilimlerde çapraz bağlar kopmaya başlar, mikroskobik kopmaların başladığı evredir ve gerim daha da artırılırsa tendonda makroskobik kopmalar görülür⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Tendonun bu mekaniği, kuvvet-gerilme eğrisi üzerinde açıklanmıştır(Şekil-4).



Şekil 4: Tendonun kuvvet-gerilme eğrisi. (Kaynak: Barfod, Kristoffer. (2014). Achilles tendon rupture; Assessment of nonoperative treatment. Danish medical journal. 61. B4837.)

2.7. TENDON İYİLEŞMESİ

Tendon iyileşmesi için pek çok deneysel çalışma yapılmış ve ekstrensek ve interensek iyileşme olarak iki ayrı iyileşme mekanizması saptanmıştır⁽⁴³⁾. İntrensek iyileşme, sinovial sıvı destekli olup, sinovial kılıfın devamlılığının sağlandığı durumlarda, tendonun mobilizasyonunun mümkün olduğu durumlarda baskın olmakta ve çevre dokulara yapışıklığı azaltmaktadır. Fakat tendon kılıfının intakt olmadığı, uygun olmayan onarım yapıldığı, tendonun uzun süre immobilize edildiği durumlarda granülasyon dokusu destekli fibroblastik iyileşme esasına dayalı ekstrensek iyileşme baskın olmakta ve tendon çevreden gelen granülasyon dokusu ile iyileşeceği için, çevreye yapışıklıklar fazla olmaktadır^(44,45).

Tendon yaralandıktan sonra, iyileşmesi; birbiri ile ilişkide olan ve iç içe geçmiş, zamanla birbiri üzerinde diğerine göre baskın olan 3 faz ile gerçekleşir. Yaralanmanın tipine ve ağırlığına göre fazların süreleri değişebilse de tendon iyileşmesi genelde yaklaşık 6-8 hafta sürer⁽⁴⁶⁾. İyileşme fazları;

1.İnflamasyon Fazı: Tendonun yaralanması sonrası hemen başlayan fazdır. 1-4 gün sürer. Yaralanma sonrası önce kanama, sonra eksüdasyon ve fibrin oluşumu gerçekleşir. Enflamatuar reaksiyonlar ile vasküler geçirgenlik artar ve monositler-makrojaflar ilk olmak üzere, nötrofiller bölgeye göç edip ortamdaki nekrotik materyallerin fagositozunu başlatırlar. Sonrasında özellikle trombositlerden salınan bazı büyüme faktörleri ve sitokinler sayesinde vasküler geçirgenlik artar, kemotaksi ve anjiogenez gerçekleşir. Bölgeye göç eden tenositlerden tip 3 kollajen ve ekstrasellüler matriks sentezi başlar. Yaralanan tendon uçlarının arası, gerime karşı dayanıklılığı olmayan granülasyon dokusu ile dolmaya başlar^(47,48). Bu fazda rol oynayan ve tendon iyileşmesinde etkisi kanıtlanmış en önemli büyüme faktörleri; Transforming growth factor beta(TGF- β), Insulin-like growth factor(IGF), Vascular endothelial growth factor(VEGF), Platelet-derived growth factor(PDGF) ve basic fibroblast growth factor(bFGF)'dir⁽⁴⁹⁾.

2. Proliferasyon Fazı: Bu evrede fibroblastlar yüksek miktarda kollajen sentezlemeye başlar. Kollajen sentezi sadece yaralı bölge ile kalmaz, tendonun bütününde gözlenir. Sentelenen kollajen, Tip 3 kollajendir. Bunun yanında, su ve glikozaminoglikan miktarı da yükselir. Tip 3 kollajen, gerim kuvvetine Tip 1 kollajen

kadar dirençli değildir, bu nedenle tendonda Tip1/ Tip 3 kollajen miktarı artana kadar yeniden kopmalara karşı duyarlıdır. Baskın hücre tenositler olup, fibroblast sayısında ve anjiogeneze artma gözlenir. Yaralanmadan 3-4 gün sonra başlayan bu evre, 3-6 hafta kadar sürer. Bu fazda, henüz organize olmamış bir matriks vardır, tropokollajen molekülünde çapraz bağlanmalar henüz oluşmamıştır ve tendon gerim gücü henüz sağlanamamıştır. Zamanla tropokollajendeki hidrojen bağlarının yerini çapraz bağlar alır ve kollajen şekillenir, tendonun gerim gücü artmaya başlar. Fibroblast proliferasyonunun azalması, bu evrenin bitiğini gösterir⁽⁵⁰⁻⁵³⁾.

3. Yeniden Şekillenme(Organizasyon) Fazı: 3. haftadan sonra, kollajen ve glokozaminoglikan miktarının azalması ile başlayan ve uzun süren bu faz, kendi içeisinde iki evreye ayrılabilir; konsolidasyon ve matürasyon(olgunlaşma) evresi. Konsolidasyon evresinde granülasyon dokusu, hücresel yapıdan fibröz bir yapıya dönüşür. Bu evre 6. hafta başlayıp 10. haftaya kadar sürebilir. Tip 1 kollajen miktarı artar. Sonrasında görülen matürasyon evresi 1 yıla kadar uzayabilmektedir. Bu evrede fibröz iyileşme dokusu, skar benzeri tendon dokusuna dönüştürülür. Tendon maturasyonu tamamlansa da iyileşmesini tamamlayan tendon hiçbir zaman normal tendonun biyokimyasal ve biyomekanik özelliklerine ulaşamaz^(43,54,55).

2.8. TENDON İYİLEŞMESİNDE MOLEKÜLER MEKANİZMA

Tendon iyileşmesinde hücresel yanıtın düzenlenmesinde bazı büyüme faktörleri görev yapmaktadır. Bu faktörlerin hücre yüzeyindeki belirli reseptörlere bağlanmaları sonucunda bazı sinyal yolları aktive olur. Bu büyüme faktörlerinden her biri, tendon iyileşmesinde bir ya da birden çok aşamada etkilidir. IGF-1; TGF- β , PDGF, VEGF ve bFGF'dir. IGF-1; fibroblastları ve yaralanan bölgedeki hücreleri uyarır. TGF- β ; inflamasyon fazında belirgin olan hücre göçünü düzenler. PDGF; diğer faktörlerin salınımı uyarır, VEGF ve bFGF ise inflamasyon fazında anjiogenezi uyarırlar. Proliferasyon fazında bu faktörlerin çoğu hücre proliferasyonunda ve farklılaşmasında görevlidirler. TGF- β ; proliferasyon fazında Tip 3 kollajen sentezin belirgin olarak artırır. Growth differentiation factor 5 ve 6(GDF 5-6); proliferasyon ve remodeling fazında etkili mediyatörlerdir, Tip3 ve Tip 1 kollajen sentezini artırırılar(Tablo-1)⁽⁵⁶⁾.

Tablo 1: Tendon iyileşmesinde rol oynayan büyüme faktörleri

İyileşme Fazı	Aktivite ve Görevleri	Büyüme Faktörleri
İnflamasyon	Fibroblastlar ve inflamasyon hücrelerinin hasarlı bölgede iyileşmeyi uyarması	IGF-1
	Hücre göçünün düzenlenmesi	TGF- β
	Diğer büyüme faktörlerinin (IGF-1) ekspresyonu, kollajen, hyalüran ve fibronektin sentezini uyarır, kollajenaz aktivitesini arttırır	PDGF
	Anijogenez (Kan Damarlarının Oluşumu)	VEGF bFGF
Proliferasyon	Hücre Proliferasyonu (DNA Sentezi), hücreyel büyüme, çoğalma ve hücreyel farklılaşmada uyarıcı	IGF-1, PDGF TGF- β , bFGF GDF-5, GDF-6 GDF-7
	Ekstrasellüler matris bileşenlerinin ve kollajen sentezinin uyarılması, anijogenez, Uyarma, proliferasyonu ve motiliteyi arttırarak neovaskülerizasyonu hızlandırır	IGF-1, PDGF bFGF
	Hücre-Matris etkileşiminin uyarılması	TGF- β , bFGF
	Tip-III Kollajen sentezi	TGF- β , GDF-5 GDF-6, GDF-7
Yeniden Düzenleme	Ekstrasellüler matrisin düzenlenmesi	IGF-1
	Hücre proliferasyonunun son bulması	TGF- β
	Tip-I Kollajen sentezi	TGF- β , GDF-5 GDF-6, GDF-7

2.9. TENDON İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Tendon iyileşmesi, bir çok faktörün etkili olduğu kompleks bir süreçtir. Hem tendon yaralanmasına ve tendona ait özellikler, hem de hastaya ait özellikler, tendonun iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır. İyileşmeye etkide bulunan faktörler genel olarak sistemik ve lokal faktörler olarak sınıflandırılabilir⁽⁵⁷⁾.

a. Sistemik Faktörler: Hastanın genel durumu ile ilgili faktörlerdir.

Yaş: Çocukluk çağında yara iyileşmesi, revaskülarizasyon, mezenkimal hücre farklılaşması erişkinlere göre oldukça hızlı olduğu için, çocuklarda tendon iyileşmesi erişkinlerden daha hızlı olmaktadır⁽⁵⁸⁾.

Kortikosteroidler: İnflamatuvar cevabı azaltmaları, tenosit çoğalmasını engellemeleri ve kollajen sentezini baskılamaları nedeni ile kortikosteroidler, tendon iyileşmesini olumsuz etkilerler. Bunun yanı sıra tendon iyileşmesinde pozitif etkileri olan bazı büyüme faktörlerini(FGF, PDGF) de inhibe ederek tendon iyileşmesini geciktirdikleri anlaşılmıştır⁽⁵⁹⁾. İyileşen tendonun gerim kuvvetini azaltarak rüptüre yol açabildikleri de söylenmekle birlikte bazı çalışmalarda ise kortikosteroidlerin

tendon iyileşmesi üzerinde negatif etkilerinin olmadığı söylenmekte, bu konuda net bir görüş birliği henüz sağlanmamıştır⁽⁶⁰⁾.

Nonsteroid Anti-enflamatuar İlaçlar: Deneysel çalışmalarda enflamatuar cevabı, prostoglandin sentezini, iyileşmenin ilk dönemlerindeki kan akımını azaltarak, mezenkimal hücre göçünü inhibe ederek tendon iyileşmesine negatif etkilerinin olabileceği düşünülmektedir⁽⁶¹⁾.

Prostoglandinler(PG): Güçlü kemotaktik ve vasodilatör etkiye sahiptirler ve akut inflamasyonda önemli etkileri bulunmaktadır. Hücre proliferasyonunda hızlandırıcıdır. Transforming growth factor-alfa (TGF- α), PDGF, bradikinin ve trombin, etkilerini PGE2 aracılığıyla göstermektedir. PGE2'nin, deneysel çalışmalarda tendon iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür⁽⁶²⁾.

Nikotin: Sitokin salınımını inhibe ederek anjiogenez oluşumunu engellediği deneysel çalışmalarla kanıtlanmış olan sigaranın tendon iyileşmesini geciktirdiği bilinmektedir⁽⁶³⁾.

Sistemik Hastalıklar: Bağ doku hastalıkları, Diyabetes Mellitus, kronik anemi gibi hastalıklarda tendon iyileşmesi gecikmektedir. Kronik inflamasyonda artan lökositlerden salınan proteolitik enzimler, ekstrasellüler matriksin yıkımına sebep olmaktadır. Bunun dışında romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis gibi romatolojik hastalılarda da kortikosteroid kullanımı nedeni ile de tendon iyileşmesi gecikebilir⁽⁶⁴⁾.

b. Lokal Faktörler: Tendonun yaralanmasıyla, yaralanma tipi, yapılan onarım tipi vb. ile ilgili faktörlerdir. Örneğin, kirli yaralanmalarda, ezilme, avülsiyon tarzı yaralanmalarda tendon iyileşmesi gecikmektedir. Kirli yaralanmalarda tendon iyileşmesini geciktiren en önemli faktör enfeksiyondur. Enfeksiyöz odak, granülasyon dokusunun oluşumunu engeller. Tendon onarımı yapılırken kanlanmayı önleyecek herhangi bir duruma sebep olunursa, tendon iyileşmesi yine gecikecektir. Tendonun uçlarının tespitinin de yeterli ve uygun yapılmadığı takdirde tendon iyileşmesi negatif etkilenecektir⁽⁶⁵⁾.

2.10. TENDON ONARIMI

Tendon onarımı; yaralanma zamanı ile onarım zamanı arasında geçen süreye göre; primer ve sekonder olarak ayrılır. İlk 24 saat yapılan onarıma ‘erken primer’ onarım, 1-10 gün içinde yapılan onarıma ise geç primer onarım denmektedir. Onarım 2-4 hafta içerisinde yapılmışsa ‘erken sekonder onarım’ adını almakta, 4 haftadan sonra yapılan onarımlara ise ‘geç sekonder onarım’ denmektedir⁽⁶⁶⁾.

Primer tendon onarımında, tendonun kesik uçlarının bir araya gelmesi daha kolaydır, ödem ve uçlar arasındaki gap minimaldir, bu yüzden avantajlı olsa da, erken primer, gecikmiş primer ve erken sekonder onarım sonuçları birbirine benzerdir. Fakat geç sekonder onarım, skar dokusu, yapışıklıklar, bunun sonucunda oluan kontraktürler nedeni ile kötü sonuçlar vrebilmektedirler. Bu nedenle geç olgularda, bir veya iki aşamalı tendon grefti ile onarım yöntemleri kullanılmalıdır⁽⁶⁷⁾.

Günümüze kadar gelmiş fleksör tendon dikilişleri incelendiğinde, tendonun çevresini dönen ve merkezi(kor) dikişler, en sık kullanılan onarım tekniklerindendir.

1.Tendon Çevresini Dönen Devamlı Dikiş Teknikleri: Devamlı epitendinöz dikiş ve çapraz devamlı dikiş, en sık kullanılmış olan örneklerdir. Bu dikişler artık tek başlarına tendon onarımında kullanılmamakta, merkezi(kor) dikişe ilave olarak uygulanmaktadır. Kor dikiş atıldıktan sonra uygulanan devamlı dikişler, tendonun açıkta kalan uç kısımlarının daha iyi adaptasyonunu, daha pürüzsüz bir tendon yüzeyi oluşmasını sağlamakta, oluşabilecek gap’i azaltmaktadır.

2. Merkezi(kor) Dikiş Teknikleri: Tendonun merkezinden uzunlamasına 2 ya da aha fazla uzunlamasına bileşenin geçtiği tekniklerdir. Yapılan çalışmalarla, onarım hattından geçen uzunlamasına bileşen sayısı ile gerim direncinin doğru orantılı olduğu bildirilmiş olup, uzunlamasına bileşen sayısına göre (2’li, 4’lü, 6’lı) pek çok tendon sütür tekniği geliştirilmiştir. Tüm bu teknikler için esas olan; aralık bırakılmamış, güçlü, tendon yüzeyinde takılmaya sebep olmayan, tendonda tam hareket sağlayıcı gerginlikte bir onarım sağlamalarıdır^(68,69). Tendon yapışıklıklarının en önemli sebeplerinden biri de uygun olmayan sütür materyali ve sütür tekniğidir⁽⁷⁰⁾.

2.11. TENDON YAPIŞIKLIĞI(ADHEZYON)

Tendon onarımından sonra en sık görülen komplikasyon olan tendon yapışıklığı, hem cerrah hem de hasta için rahatsız edici ve yönetimi zor bir durumdur. 315 hasta üzerinde yapılmış olan klinik bir çalışmaya göre, prime fleksör tendon onarımı yapılan hastalarda %28'inde yapışıklığa bağlı zayıf fonksiyonel sonuç alındığı belirtilmiştir⁽⁷¹⁾. Tendon yapışıklığının en sık problem olduğu bölge, iki fleksör tendonun bir sinovyal kılıf içinde birlikte hareket ettiği bölge olan Zon II(no mans's land)'dir. Tendon yapışıklığını önleyebilmek için, yapışıklığın patogenezi araştırılmış ve günümüze kadar pek çok tedavi protokolü denenmiştir.

1963'te Potenza; tendon iyileşmesi için adhezyonun gerekli olduğunu, damarların bu sayede tendona doğru ilerleyebileceğini öne sürmüştür. Potenza'nın bu hipotezi, tendon iyileşmesinin 'ekstresek iyileşme' basamağını desteklemektedir⁽⁷²⁾. Sonrasında ise, tendonda mevcut bulunan hücrelerin sayesinde, adhezyon formasyonu oluşmadan da tendonun iyileşebileceği, yani 'intrinsik iyileşme' fikri ortaya atılmıştır⁽⁷³⁾. İlk olarak Bunnel'in önerdiği tendon cerrahisi sırasında atravmatik teknik kullanılması ve tendonların travmatize edilmesinden kaçınılması, sinovyal kılıfa zarar verilmemesi adhezyonu azaltmak için gereklidir. 1960'ta Lindsay ve Thomson, yaptıkları çalışma ile adhezyonun immobilizasyon ile direk ilişkisi olduğunu göstermiştir.

Siegler, tendon yapışıklıklarını 4 evreye ayırmıştır. Evre 0; hiç adhezyonun görülmemesi, Evre1; kolayca ayrılabilen ince bir yapışıklık, Evre 2; kalın, avasküler, Evre 3; kalın, vasküler ve yaygındır⁽⁷⁴⁾. Masuda; fleksör tendon kılıfı sağlan olan ve kılıfın eksize edildiği iki grup ile yaptığı bir çalışmada, kılıfın olduğu grupta oluşan adhezyon dokusunun daha gevşek bir yapıda olduğu, kılıfın eksize edildiği grupta ise daha dens, fibrotik yapıda olduğunu gözlemiştir⁽⁷⁵⁾.

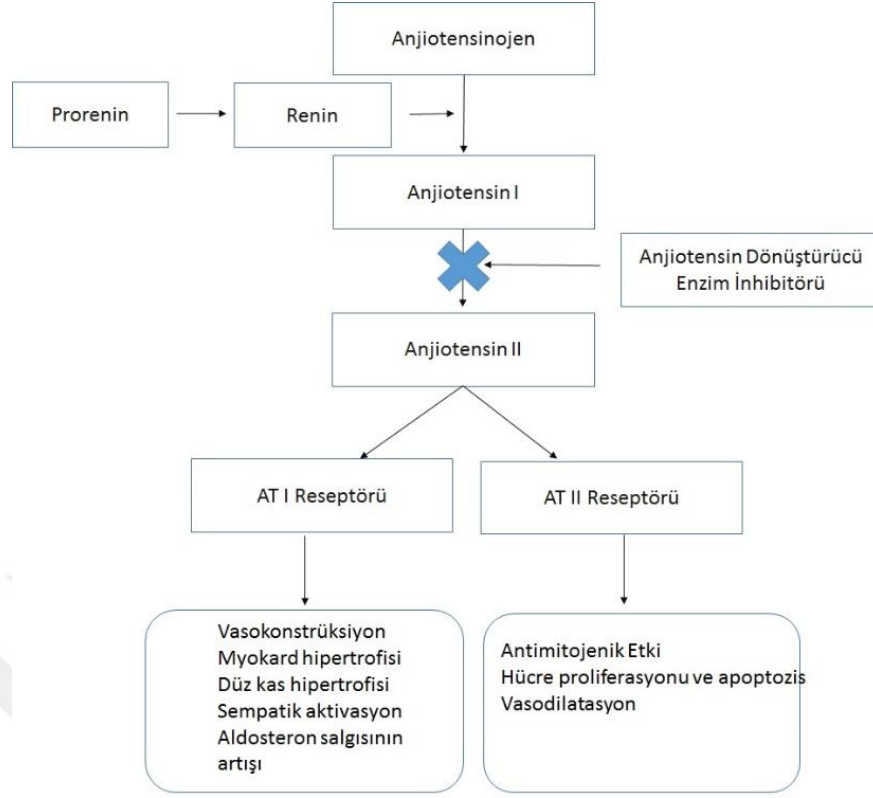
Her ne kadar tüm önlemlerin alınmasına ve postoperatif rehabilitasyon protokollerinin uygulanmasına rağmen yine de tendon onarımı sonrası yapışıklık görülebilir. Tendon yapışıklığını önlemek için pek çok yöntem denenmiş ve denenmektedir.

2.12. RENİN- ANJİOTENSİN- ALDOSTERON SİSTEMİ

Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi(RAAS); sıvı elektrolit dengesini düzenleyerek kan basıncını kontrol eden, sistemik hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve diyabetik nefropati tedavisinde önemli rolü olan bir sistemdir.

Renin; böbreklerde osmotik basınca ve kan basıncına duyarlı hücrelerden oluşan jukstaglomerüler aparatustan sentezlenen glikoprotein yapıda bir enzimdir. Hipovolemi, hiponatremi, böbrek perfüzyonunun azalması gibi durumlarda renin salınımı artar. Anjiotensin; esas olarak karaciğerden sentezlenen inaktif yapıda bir glikoproteindir. Renin; sentezlendikten sonra sistemik dolaşıma verilir ve burada anjiotensinojen'i anjiotensin-1(Ang-1)' e dönüştürür⁽⁷⁶⁾. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim(ADE); Ang-1'i Ang-2'ye dönüştüren bir peptidil peptidazdır. Bir diğer önemli işlevi ise bradikininin inaktif formuna dönüştürmektir. ADE; vücutta pek çok yerde sentezlenir fakat yaklaşık%90'ı akciğer endotelinden üretilmektedir. Vücuttaki bilinen en güçlü vasokonstriktör ajan; Ang-2'dir. Ang-2 artışı ile kan basıncında artma gözlenir. Bu basınç artışı, iki mekanizma ile olmaktadır. İlki, Ang-2'nin güçlü bir vazokonstriktör olması, ikincisi ise Ang-2'nin böbreklerden su ve tuz atılımını azaltmasıdır. Bu sayede kan basıncını yükselten RAAS, aynı zamanda birçok organın perfüzyon basıncının da artmasını sağlar⁽⁷⁷⁾.

Ang-2; iki farklı reseptör yolu ile etkilerini göstermektedir. Fizyolojik koşullarda, baskın olan reseptör tipi olan AT-1; vasokonstrüksiyon, dipsojeni, sodyum ve su tutulumunun atması, Antidiüretik Hormon(ADH) sekresyonu, myokard üzerine pozitif inotropi, myokard ve düz kas hücre hipertrofisi, fibröz dokuve inflamasyon artışı gibi etkilerden sorumludur. Daha az sayıda bulunan AT 2 reseptörü ise, vasodilatasyon, anjiogenezis, hücre proliferasyonunun ve fibrozisin inhibe edilmesinden sorumludur⁽⁷⁸⁾(Şekil-5).



Şekil 5: Renin- Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

2.13. RENİN ANJİOTENSİN ALDOSTERON SİSTEMİ VE FİBROZİS

Angiotensinojen-2; böbrekte glomeruler kapiller basıncı artırarak, hücre proliferasyonunu uyararak ve oksijen radikallerinin oluşumunu uyararak fokal glomeruloskleroz gelişimine neden olmaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalarla ise, RAAS'nin proinflamatuvar bir sistem olduğu, Ang-II artışının, inflamasyonu artırdığı bilinmektedir. Bu etkilerini, enflamatuvar hücreleri uyararak, vasküler geçirgenliği artırarak, hücre proliferasyonunu uyararak ortaya çıkarmaktadır. Bunun yanı sıra, TGF- β aracılığı ile kollajen sentezini artırarak kardiyak hipertrofiye ve kardiyak fibrozise yol açmaktadır. TGF- β 'nın aşırı ekspresyonu ile karakterize olan hipertrofik skar ve keloid üzerinde yapılan çalışmalarda ise, dokudaki Ang-2'nin TGF- β 'yı ve fibroblast proliferasyonunu artırdığı tespit edilmiş, ADEİ verilen olgularda TGF- β sentezinin azaldığı gözlenmiştir. ⁽⁸⁰⁻⁸³⁾. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri(ADEİ); ADE'i inhibe edip Ang-1'in Ang-2'ye dönüşmesini engellerler. Bunun sonucunda vasodilatasyon, periferik damar direncinde düşme ve hipotansiyon görülür. ADEİ; bu etkilerini yaparlarken böbrek ve kalp gibi organların

kan akımlarında düşmeye neden olmadıkları için diğer antihipertansif ilaçlara göre üstündürler. Yapılan deneysel çalışmalarda, myokard dokusunda enfarktüs nedeni ile oluşan fibrozisin ve kollajen miktarının, ADEİ kullanılan olgularda azaldığı tespit edilmiştir^(80,84,85).

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin antifibrotik etkileri özellikle viseral organlarda kanıtlanmıştır. Bu özelliklerinde öne çıkan; TGF- β salınımını ve fibroblast proliferasyonunu azaltmalarıdır. Bu yönleri açısından; tendon iyileşmesinde en sık görülen komplikasyon olan tendon yapışıklığının patogeneğinde de rol oynayan fibroblastik sürecin önlenmesinde etkilerinin araştırıldığı bir literatür bulunmamaktadır. Bu çalışmada; ADEİ'nin antifibrotik özelliklerinin, tendon iyileşmesine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada kullanılacak deney hayvanları için Boğaziçi Üniversitesi Kurumsal Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (BÜHADYEK)'nda 16.10.2017 tarih ve kodlu başvuru sonucunda 07.11.2017 tarihli karar ile etik kurul onayı alındı (Ek-1). Deney hayvanlarının kullanımında Helsinki Deklarasyonu'na ve Avrupa Konseyi'nin önerdiği şartlara uyuldu. Deney hayvanlarının üretimi, temini, bakımı ve çalışmanın cerrahi bölümü Boğaziçi Üniversitesi, Yaşam Bilimleri Merkezi ve Teknolojileri Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deneysel Hayvan Üretim ve Bakım Birimi (Vivarium) Laboratuvarında gerçekleştirildi. Deney hayvanlarının biyomekanik incelemesi, İstanbul Teknik Üniversitesi, Makine Fakültesi, Makina Mühendisliği Bölümü, Mukavemet Bilim Dalı, Mukavemet ve Biyomekanik Laboratuvarında gerçekleştirildi. Piyeslerin histopatolojik değerlendirmesi ise Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmada 60 adet erişkin Sprague Dawley suşu, ağırlıkları 300-350 gr arasında erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar, Boğaziçi Üniversitesi Deneysel Hayvan Üretim ve Bakım Birimi'nde; (Vivarium)16-21 C° sıcaklık , %40-60 nem değerleri ile 12 saat karanlık 12 saat aydınlık şeklinde ayarlanmış zaman döngülerine sahip deney hayvanı odalarında, kendilerine ait havalandırmalı kafeslerde barındırıldı (Şekil-6). Sıçanlar, deney öncesinde ve sonrasında standart katı laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Günlük sağlık kontrolleri laboratuvarında görevli veteriner hekim tarafından yapıldı.



Şekil 6: Deney hayvanlarının barınma koşulları

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışmada kullanılan 60 sıçan, her grupta 10 adet sıçan olacak şekilde toplamda 6 gruba ayrıldı. Gruplar; Kontrol-1 Grubu, Kontrol-2 Grubu, Sham-1 Grubu, Sham-2 Grubu, Deney-1 Grubu ve Deney-2 Grubu olarak isimlendirildi (Tablo-2).

Tablo 2: Deneysel Çalışma Grupları

<i>Gruplar</i>	<i>Uygulamalar</i>
Kontrol-1 (n=10) Tendon Onarımı	Sağ bacak posteriorundan 1,5cm.lik insiyon ile girilip Aşil tendonu tam kat kesildikten sonra onarımı yapıldı. 3. hafta sakrifiye edilip histolojik ve biyomekanik değerlendirme yapıldı.
Kontrol-2 (n=10) Tendon Onarımı	Sağ bacak posteriorundan 1,5cm.lik insiyon ile girilip Aşil tendonu tam kat kesildikten sonra onarımı yapıldı. 6. hafta sakrifiye edilip histolojik ve biyomekanik değerlendirme yapıldı.
Sham-1 (n=10) Tendon Onarımı+ Serum fizyolojik	Sağ bacak posteriorundan 1,5cm.lik insiyon ile girilip Aşil tendonu tam kat kesildikten sonra onarımı yapıldı. Postoperatif 1. günden sakrifiye edilene kadar(3 hafta boyunca) günlük 10mg/kg dozunda oral %0.9 izotonik sodyum klorür verildi. 3. hafta sakrifiye edilip histolojik ve biyomekanik değerlendirme yapıldı.
Sham-2 (n=10) Tendon Onarımı+ Serum Fizyolojik	Sağ bacak posteriorundan 1,5cm.lik insiyon ile girilip Aşil tendonu tam kat kesildikten sonra onarımı yapıldı. Postoperatif 1. günden sakrifiye edilene kadar(6 hafta boyunca) günlük 10mg/kg dozunda oral %0.9 izotonik sodyum klorür verildi. 6. hafta sakrifiye edilip histolojik ve biyomekanik değerlendirme yapıldı.
Deney-1 (n=10) Tendon Onarımı+ Enapril	Sağ bacak posteriorundan 1,5cm.lik insiyon ile girilip Aşil tendonu tam kat kesildikten sonra onarımı yapıldı. Postoperatif 1. günden sakrifiye edilene kadar(3 hafta boyunca) günlük 10mg/kg dozunda oral Enalapril verildi. 3. hafta sakrifiye edilip histolojik ve biyomekanik değerlendirme yapıldı.
Deney-2 (n=10) Tendon Onarımı+ Enapril	Sağ bacak posteriorundan 1,5cm.lik insiyon ile girilip Aşil tendonu tam kat kesildikten sonra onarımı yapıldı. Postoperatif 1. günden sakrifiye edilene kadar(6 hafta boyunca) günlük 10mg/kg dozunda oral Enalapril verildi. 6. hafta sakrifiye edilip histolojik ve biyomekanik değerlendirme yapıldı.

3.2. CERRAHİ TEKNİK

Cerrahi işlemler 100 mg/kg Ketamin (Ketalar®, Pfizer) ve 10 mg/kg Xylazin (Rompun®, Bayer) karışımının intraperitoneal verilmesiyle oluşturulan anestezi altında, aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Anestezi derinliği kuyruk kısırtma ve ekstremité çekme yanıtıyla kontrol edildi. Operasyon süresince anestezi derinliğini korumak amacı ile gerektiğinde tekrarlayan uygulamalar yapıldı. Uygun anestezi derinliği sağlandığından emin olunduktan sonra deneğin sağ arka bacağı tıraş edilip yüzüstü pozisyonda operasyon sahasına yatırıldı. Operasyon sahası Povidon iyod (Batticon®, Adeka) ile boyanıp steril örtülerle kapatıldı(Şekil-7).



Şekil 7: Operasyon sahasının görünümü

Sıçanın sağ arka bacak posteriorunda aşıl tendonu palpe edilerek bu tendonun hemen lateralinden longitudinal insizyon yapıldı. Cilt, cilt altı dokular geçilerek kas ve tendon yapılarına ulaşıldı ve bu yapılar çevre fasya ve dokulardan diseke edilerek ortaya kondu(Şekil-8 ve 9).



Şekil 8: Aşıl tendonu lateralinden yapılan insizyon



Şekil 9: Aşil tendonunun eksplorasyonu

Aşil tendonuna, tam ortasından transvers şekilde tam kat tenotomi yapıldı(Şekil-10). Tam kat kesilen Aşil tendonu, 5/0 yuvarlak monofilaman polipropilen dikiş (Propilen®, Doğsan) ile Modifiye Kessler yöntemi kullanılarak onarıldı. Tendon onarımı yapıldıktan sonra cilt de aynı suture materyali ile suture edildi.(Şekil-11 ve 12).



Şekil 10: Aşil tendonunun tam kat kesildikten sonraki görünümü



Şekil 11: Tendon onarımı yapıldıktan sonraki görünüm



Şekil 12: Cilt suture edildikten sonraki görünüm

Cilt kapatıldıktan sonra 100 mg cefazolin intraperitoneal tek doz enjekte edilip anesteziden çıkmaları için bireysel kafeslerine alındı. Kafeslerinde subkutan yolla 5mg/kg dozunda Carprofen, (Rimadyl®, Pfizer) analjezik amaçlı verildi. Sıçanlara anestezi etkisinden çıktıktan sonra diğer üç uzvunu kullanarak, yaralı uzvuna yük vermeden hareket edebildikleri için ekstremiteler ile ilgili bir hareket kısıtlamasına gidilmedi.

3.3. ENAPRİL VERİLMESİ:

Deney-1 ve Deney-2 gruplarına postoperatif 1. günden itibaren 10mg/kg dozunda Enapril(Enapril®, Sandoz), toz haline getirilip günlük olarak içme sularına katılarak, sakrifiye edilene kadar verildi. Sham-1 ve Sham-2 grubundaki deneklerin sularına 10mg/kg dozunda %0.9 izotonik sodyum klorür ilave edildi.

Operasyondan 3 hafta sonra Kontrol-1, Sham-1 ve Deney-1 gruplarındaki tüm sıçanlar, histolojik ve biyomekanik inceleme için yüksek doz karbondioksit gazı verilerek sakrifiye edildi. Sağ ekstremitelerinin posteriorunda operasyon bölgesindeki eski sütür hattı uzatılarak yeniden insize edilip Aşil tendonları yeniden ortaya kondu. Histolojik inceleme için her gruptan 3 adet sıçanın aşil tendonlarının onarım hattını içerecek şekilde, proksimali muskulokutan bileşke, distali ise kalkaneusa yapışma yeri olacak şekilde preparatlar hazırlandı. Biyomekanik inceleme için yine her gruptan 7 adet sıçanın aşil tendonu distal kısmı kalkaneusa bağlı kalacak şekilde proksimal kısmı ise 3 cm'lik kas kitlesini içerecek şekilde

preparatlar hazırlandı (Şekil-13). Operasyondan 6 hafta sonra Kontrol-2, Sham-2 ve Deney-2 gruplarındaki tüm sıçanlar, yüksek doz karbondioksit gazı verilip sakrifiye edilip, ilk gruplar ile benzer olarak her gruptan 3 sıçanın aşıl tendonu histolojik inceleme için, 7 sıçanın aşıl tendonu ise biyomekanik inceleme için hazırlandı. Histolojik değerlendirme için hazırlanan preparatlar, %10'luk formaldehit solüsyonuna aktarıldı. Biyomekanik inceleme yapılacak olan her preparat, inceleme başlayana kadar izotonik sodyum klorür solüsyonu emdirilmiş nemli gazlı bezde muhafaza edildi.



Şekil 13: Biyomekanik değerlendirme için hazırlanan preparat

3.4. MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME:

Tüm gruplardaki her bir sıçanın onarılp iyileşmeye bırakılan Aşıl tendonu, histolojik ve biyomekanik incelemenin öncesinde makroskopik incelemeye tabii tutuldu. Eski insizyon hattından girilerek Aşıl tendonu ortaya konuldu. Tendonun cilt ve etraf dokulara yapışıklığının derecesi ve hareketliliği değerlendirildi. Yapışıklık olan bölgeler, milimetrik cetvel ile ölçüldü. Makroskobik değerlendirmede yapışıklığın ölçülmesi kriterleri Tang ve ark.⁽⁸⁶⁻⁸⁷⁻⁸⁸⁾'nin tarif ettiği sisteme göre yapılarak her bir tendonun yapışıklık derecesi, yapışıklığın uzunluğu ve özelliğinin karşılığı olan puanların toplamıyla bulundu(Tablo-3).

Tablo 3: Yapışıklığın makroskopik değerlendirilmesi

Yapışıklığın	
Makroskopik özellikleri	Skor
<u>Yapışıklığın Uzunluğu</u>	
Yapışıklık yok	0
Lokelize, <10 mm	1
10-15 mm	2
Yoğun, >15 mm	3
<u>Yapışıklığın Özelliği</u>	
Yapışıklık yok	0
Gevşek, elastik ve oldukça hareketli	1
Orta derecede yoğun ve hareketli	2
Yoğun, sert ve hareketsiz	3
<u>Yapışıklığın derecesi</u>	
Yapışıklık yok	0
Hafif yapışıklık	2
Orta derecede yapışıklık	3,4
İleri derecede yapışıklık	5,6

3.5. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME:

Her bir grup için 3'er adet olmak üzere toplamda 18 adet aşıl tendonu histolojik değerlendirmeye alındı. Histopatolojik değerlendirme için her bir deneğin sakrifiye edilmesinin ardından onarım yapılan tendon alanını tümüyle gösterecek şekilde uzunlamasına örnekler alındı ve tamponlanmış % 10'luk formaldehit solüsyonuna konularak 24 saat fikse edildikten sonra her bir parça 18 kasette takibe alındı. Shandon/Thermon Excelsior marka takip cihazında 15 saat standart takip aşamalarından geçtikten sonra 18 adet parafin blok haline getirildi ve 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler deparafinizasyon işlemi için 85 °C 'lık etüvde 30 dakika bekletildi. Sakura otomatik boyama cihazında hematoksilen-eozin veDako/Artisan Link Pro cihazında Masson-Trikrom histokimya boyası ile boyandı. Preparatlar Nikon Eclips Ni marka polarize ışık mikroskobunda, aynı patolog tarafından, gruplar hakkında bilgisi olmadan kör olarak değerlendirildi.

Histolojik değerlendirme inflamatuvar yanıt (lenfosit, köpüksü histiyosit, multinükleer dev hücre varlığı), hücresellik (fibroblast proliferasyonu), vasküler proliferasyon, fibrozis varlığı açısından pozitiflik bazında (+: Hafif derecede, ++: Orta derecede, +++: İleri derecede) yapıldı.

İnflamatuvar yanıt, ardışık 10 BBA'da (10 adet x400'lük büyütme alanı) lenfosit ve/veya köpüksü histiyosit, multinükleer dev hücrelerden oluşan hücre grupları <3 ise (+), 3-5 arasında ise (++), >5 ise (+++) olarak değerlendirildi. Hücresellik (fibroblast proliferasyonu), fibroblast yoğunluğu incelenen tendon alanının <%50 ise (+), %50-75 arasında ise (++), >%75 ise (+++) olarak değerlendirildi. Vasküler proliferasyon, ardışık 10 BBA'da (10 adet x400'lük büyütme alanı) ≤1 damar kümesi varsa (+), 1-3 damar kümesi varsa (++), >3 damar kümesi varsa (+++) olarak değerlendirildi. Fibrozis, Masson-Trikrom histokimya boyası ile değerlendirilmiş olup, incelenen tendon alanının <%25 diffüz kuvvetli boyanma var ise (+), %25-75 arasında diffüz kuvvetli boyanma var ise (++), >%75 diffüz kuvvetli boyanma var ise (+++) olarak değerlendirildi.

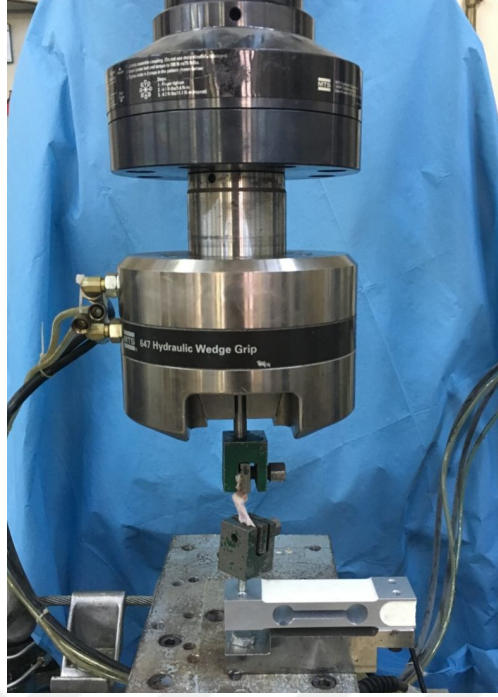
Polarize ışık mikroskobunda kollajen fibril yoğunluğu ve organizasyonu (ışığı çift kırma özelliği bakımından) değerlendirilmiş, puanlama yapılırken Yuan ve ark.'nın sınıflaması kaynak alınmıştır⁽⁸⁹⁾(Tablo-4).

Tablo 4: Polarize ışık mikroskobunda tendonun kollajen organizasyonuna göre yapılan değerlendirme kriterleri

Skor	Tendonda Kollajen Organizasyonu
1	Belirgin ışık kırılması yok, kollajen fibrilleri organize değil.
2	Kollajen fibrilleri demetler oluşturmuş, kollajen demetlerin kesitteki oranı<%50 ancak zayıf ağ yapısı mevcut.
3	Kollajen demetlerin kesitteki oranı <%50 kollajen lifleri sıkı ağ yapısı oluşturmuş.
4	İyileşme zonunda %50 üzerinde demet oluşumu var. Bu bantlar tendon uzun aksına paralel dizilimli.
5	Normal tendon.

3.6. .BİYOMEKANİK DEĞERLENDİRME:

Her gruptan 7 adet olmak üzere toplamda 42 adet tendon, biyomekanik değerlendirmeye alındı. Biyomekanik değerlendirme için hazırlanan preparatlar, aynı gün içinde biyomekanik inceleme başlayıncaya kadar izotonik sodyum klorür emdirilmiş nemli gaza sarılarak bekletildi. Tendonların dirence göre artan güç uygulayan bir gerim makinesinde (MTS 858 Mini Bionix II, U.S.A, Şekil-14) kopmadan taşıyabildikleri maksimum direnç ölçüldü. Gerim makinesine incelenecek tendonlar, makinenin bir koluna kalkaneus, bir koluna tendonun muskuler kısmı olacak şekilde yerleştirilerek, tendonlar kopana kadar artan kuvvetlerde gerim uygulandı. Kopmadan önceki maksimum kuvvet kaydedildi.



Şekil 14: Biyomekanik değerlendirme için tendon çekme testinin yapılması

3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Analizler için SPSS for Windows version 21.0 istatistik paket programı kullanıldı. Analizlerde verilerin tanımlayıcı analizleri, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, %25'lik ve %75'lik dilim değerleri olarak sunuldu.

Verilerin normal dağılımına uygunluğu Skewness, Kurtosis değerleri, Kolmogorov-Smirnov testi, ortalama ve standart sapma değerleri, histogram grafiklerinin incelenmesiyle değerlendirildi. Veri sayısı da göz önünde bulunduruldu.

Bağımlı iki grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi, gruplar arasındaki (deney-kontrol ve sham) farkın değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis Testi anlamlı çıktığında farkın kaynaklandığı grubu belirlemek için ise Bonferroni düzeltmeli İkili Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alındı

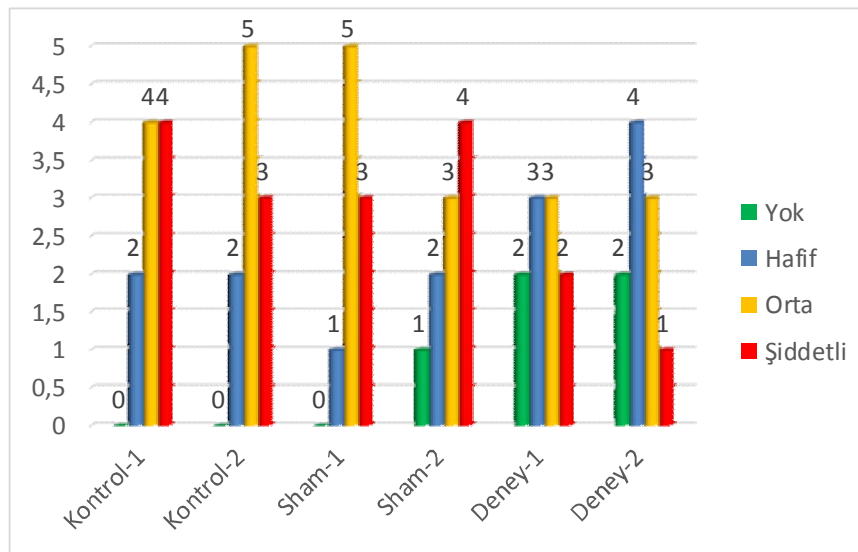
4. BULGULAR

4.1. MAKROSKOPİK BULGULAR

Kontrol-1, Sham-1 ve Deney-1 grupları 3. haftanın sonunda, Kontrol-2, Sham-2 ve Deney-2 grupları ise 6. hafta sonunda uygun ötenazi sonrası makroskopik olarak incelendi. Olguların hiçbirinde rüptürü, enfeksiyon, yara ayrışması görülmedi. Her grup için 10 adet sağ aşil tendonu çevre dokulardan ayrılarak diseke edildi. Toplam 60 tendon Tablo-3'te belirtilen kriterlere göre değerlendirildi. Sonuçlar Tablo-5'te ve Şekil-15'te sunulmuştur.

Tablo 5: Çalışma gruplarının makroskopik değerlendirme bulguları

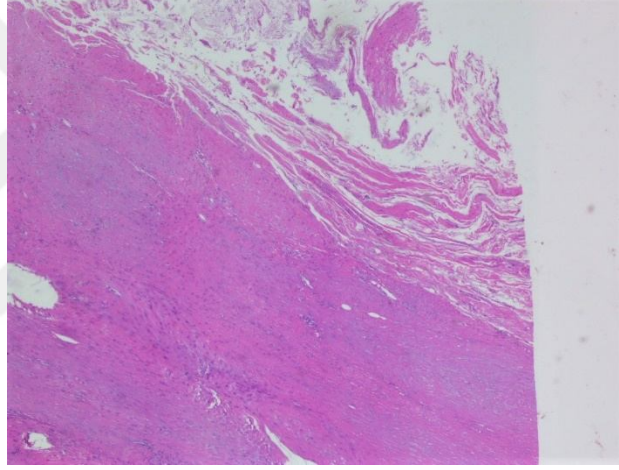
YAPIŞIKLIK	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Kontrol-1	0	2	4	4
Kontrol-2	0	2	5	3
Sham-1	0	1	5	3
Sham-2	1	2	3	4
Deney-1	2	3	3	2
Deney-2	2	4	3	1



Şekil 15: Çalışma gruplarının makroskopik değerlendirme grafiği

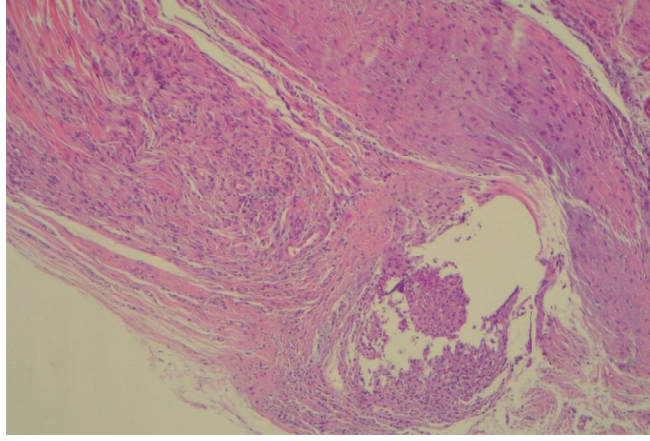
4.2. HİSTOLOJİK BULGULAR

Üç haftalık gruplar (Kontrol-1, Sham-1 ve Deney-1) inflamasyon açısından değerlendirildiğinde, Kontrol-1 grubunun tamamında orta derecede, Sham-1 grubunun ikisinde hafif derecede, birinde orta derecede, Deney-1 grubunda ikisinde hafif derecede, birinde orta derecede inflamasyon görüldü. Altı haftalık gruplar (Kontrol-2, Sham-2 ve Deney-2), inflamasyon açısından değerlendirildiğinde, Kontrol-1 grubunun tamamında hafif derecede, Sham-1 grubunun ikisinde hafif derecede, birinde orta derecede, Deney-1 grubunun tamamında hafif derecede inflamasyon görüldü.



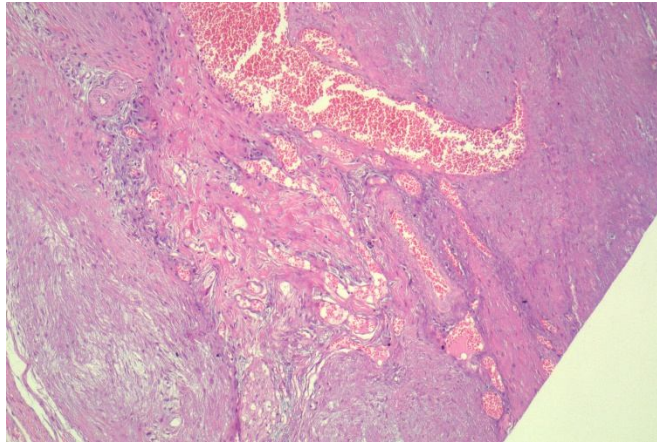
Şekil 16: Deney-2 grubunda hafif derecede inflamasyon, hafif derecede vasküler proliferasyon, hafif derecede fibroblast proliferasyonu(H&E, x100)

Üç haftalık gruplar (Kontrol-1, Sham-1 ve Deney-1), fibroblast proliferasyonu açısından değerlendirildiğinde, Kontrol-1 grubunun ikisinde hafif derecede, birinde orta derecede, Sham-1 grubunun birinde hafif derecede, ikisinde orta derecede, Deney-1 grubunun ikisinde hafif derecede, birinde orta derecede fibroblast proliferasyonu görüldü. Altı haftalık gruplar (Kontrol-2, Sham-2 ve Deney-2), fibroblast proliferasyonu açısından değerlendirildiğinde, Kontrol-2 grubunun birinde hafif derecede, ikisinde orta derecede, Sham-2 grubunun ikisinde hafif derecede, birinde orta derecede, Deney-2 grubunun ikisinde hafif derecede, birinde orta derecede fibroblast proliferasyonu görüldü.



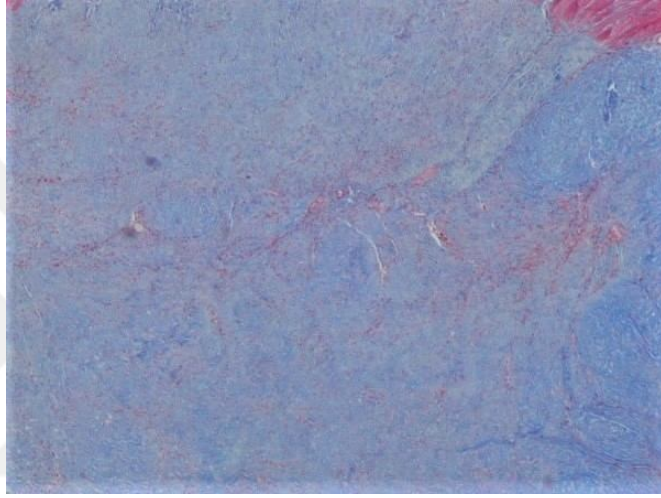
Şekil 17: 3 haftalık sham grubunda orta derecede inflamasyon, vasküler proliferasyon ve fibroblast proliferasyonu mevcut. (H&E, x100)

Üç haftalık gruplar (Kontrol-1, Sham-1 ve Deney-1), vasküler proliferasyon açısından değerlendirildiğinde, Kontrol-1 grubunun birinde hafif derecede, ikisinde ileri derecede, Sham-1 grubunun tamamında orta derecede, Deney-1 grubunun tamamında orta derecede vasküler proliferasyon görüldü. Altı haftalık gruplar (Kontrol-2, Sham-2 ve Deney-2), vasküler proliferasyon açısından değerlendirildiğinde, Kontrol-2 grubunun ikisinde hafif derecede, birinde orta derecede, Sham-2 grubun ikisinde hafif derecede, birinde orta derecede, Deney-2 grubunun ikisinde hafif derecede, birinde orta derecede vasküler proliferasyon görüldü.

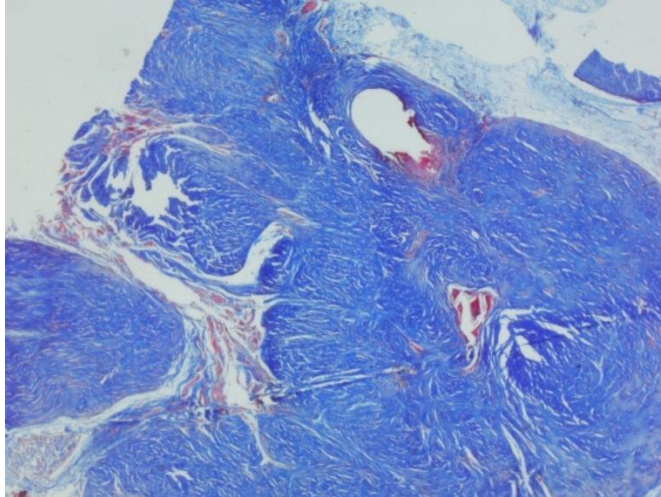


Şekil 18: 3 haftalık kontrol grubunda ileri derecede vasküler proliferasyon, orta derecede inflamasyon, hafif derecede fibroblast proliferasyonu mevcut

Üç haftalık gruplar (Kontrol-1, Sham-1 ve Deney-1), fibrozis açısından değerlendirildiğinde, Kontrol-1 grubunun tamamında orta derecede, Sham-1 grubunun birinde hafif derecede, ikisinde orta derecede, Deney-1 grubunun birinde hafif derecede, ikisinde orta derecede fibrozis görüldü. Altı haftalık gruplar (Kontrol-2, Sham-2 ve Deney-2), fibrozis açısından değerlendirildiğinde, Kontrol-2 grubunun birinde hafif derecede, birinde orta derecede, birinde ileri derecede, Sham-2 grubun birinde orta derecede, ikisinde ileri derecede, Deney-2 grubunun tamamında hafif derecede fibrozis görüldü.



Şekil 19: 6 haftalık deney grubunda hafif derecede fibrozis (Masson-trikrom, x100)

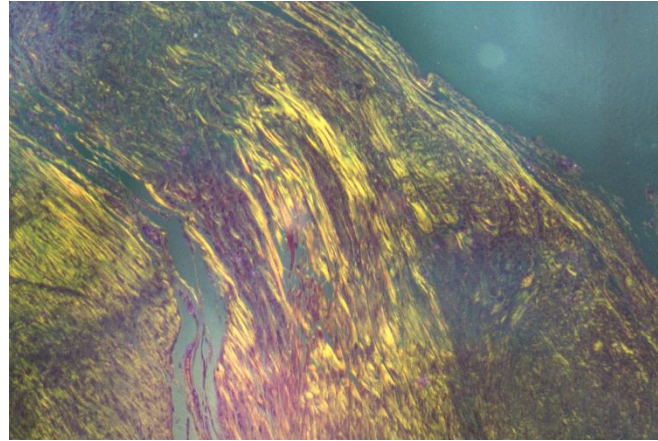


Şekil 20: 6 haftalık kontrol grubunda ileri derecede fibrozis (Masson-trikrom,x200)

Polarize ışık mikroskobu ile değerlendirilen kollajen fibril organizasyonu için yapılan skorlamada, 3 haftalık gruplar arasında Kontrol-1 grubunun ikisi Skor 2, biri Skor 3, Sham-1 grubunun ikisi Skor 2, biri Skor 3, Deney-1 grubunun ikisi Skor 3, biri Skor 4 olarak hesaplandı. Kontrol-2 grubunun kollajen fibril organizasyonuna bakıldığında) biri Skor 1, biri Skor 2, biri skor 3, Sham-2 grubunun ikisi Skor 2, biri Skor 4 olarak belirlendi. Deney-2 grubunda kollajen fibril organizasyonu, biri Skor 3, ikisi Skor 4 olarak skorlandı(Şekil- ve). Histolojik bulgular, 3. ve 6. hafta açılışma grupları için iki ayrı tabloda özetlendi(Tablo-6 ve Tablo-7).



Şekil 21: 6 haftalık kontrol grubunda <%50 oranda, gevşek ve düzensiz yerleşim gösteren kollajen fibrilleri,Skor 2.(H&E, x200)



Şekil 22: 6 haftalık deney grubunda >%50 oranda, sıkı bağlantılı ve paralel yerleşimli kollajen fibrilleri, Skor 4 (H&E, x200)

Tablo 6: 3. hafta çalışma gruplarının histolojik inceleme sonuçları

	İnflamasyon	Vasküler Proliferasyon	Fibroblast Proliferasyon	Fibrozis	Kollajen Fibril Organizasyonu
Kontrol-1	++	+	+	++	Skor 2
Kontrol-1	++	+++	+	++	Skor 3
Kontrol-1	++	+++	++	++	Skor 2
Sham-1	++	++	++	++	Skor 2
Sham-1	+	++	+	++	Skor 3
Sham-1	+	++	++	+	Skor 2
Deney-1	+	++	++	+	Skor 3
Deney-1	++	++	+	++	Skor 4
Deney-1	+	++	+	++	Skor 3

Tablo 7: 6. hafta çalışma gruplarının histolojik inceleme sonuçları

	İnflamasyon	Vasküler Proliferasyon	Fibroblast Proliferasyon	Fibrozis	Kollajen Fibril Organizasyonu
Kontrol-2	++	++	+	++	Skor 2
Kontrol-2	+	+	++	+	Skor 1
Kontrol-2	+	+	++	+++	Skor 3
Sham-2	+	+	+	+++	Skor 2
Sham-2	+	+	+	+++	Skor 2
Sham-2	++	++	++	++	Skor 4
Deney-2	+	+	+	+	Skor 4
Deney-2	+	++	+	+	Skor 3
Deney-2	+	+	++	+	Skor 4

4.3. BİYOMEKANİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

3. haftada kopma öncesi maksimum direncin ölçüldüğü Kontrol-1, Sham-1 ve Deney-1 grupları incelendiğinde, kopma öncesi maksimum direnç ortalaması Kontrol-1 grubunda $24,5 \pm 5,9$ N, Sham-1 grubunda $21,5 \pm 4,2$ N, Deney-1 grubunda ise $26,4 \pm 3,4$ N olarak ölçüldü. Üç haftalık Deney grubunda kopma öncesi maksimum direnç ile Kontrol grubu ve Sham grubu değerlerinden daha yüksek saptansa da gruplar arasında istatistiksel olarak arasında anlamlı fark saptamadı. ($p=0,120$) (Tablo-8).

Tablo 8: 3. hafta biyomekanik değerlendirme bulguları

Kopma Öncesi Maksimum Direnç(N)	<u>Denev-1 Grubu</u>	<u>Kontrol-1 Grubu</u>	<u>Sham-1 Grubu</u>	(Gruplar arası farklılık) p
Ort. ± SS	26,4±3,4	24,5±5,9	21,5±4,2	0,12
Med (25.ç-75.ç)	26,9 (24,2-29,6)	24,0 (20,7-25,7)	21,6 (19,6-26,1)	
*Kruskal-Wallis testi uygulandı				

Altıncı haftada kopma öncesi maksimum dirençlerin değerlendirildiği Kontrol-2, Sham-2 ve Denev-2 grupları incelendiğinde, maksimum direnç değerleri Kontrol-2 grubunda ortalama 24,0±6,1 N, Sham- 2 grubunda ortalama 28,5±5,8 N, Denev- 2 grubunda ortalama 33,3±6,3 N olarak ölçüldü. Altı haftalık Denev grubunda kopma öncesi maksimum direnç ile 6. haftadaki Kontrol grubu ve Sham grubu değerleri arasında anlamlı fark saptandı. Kruskal Wallis Testi'nin anlamlı çıkmasıyla yapılan post hoc ikili Mann-Whitney U testi sonucunda farkın deney ve kontrol grubu arasındaki değerlerden kaynaklandığı ve deney grubunun kopma öncesi maksimum direncinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. (p=0,027) (Tablo-9).

Tablo 9: 6. hafta biyomekanik değerlendirme bulguları

Kopma Öncesi Maksimum Direnç(N)	<u>Denev-2 Grubu</u>	<u>Kontrol-2 Grubu</u>	<u>Sham-2 Grubu</u>	(Gruplar arası farklılık) p
Ort. ± SS	33,3±6,3	24,0±6,1	28,5±5,8	0,027
Med (25.ç-75.ç)	31,7 (28,8-40,8)	23,7 (21,0-25,8)	27,0 (23,7-32,0)	
*Kruskal-Wallis testi uygulandı				

5. TARTIŞMA

Kişinin günlük aktivitelerinin sürdürülebilmesinde ellerin primer rol oynaması nedeniyle el yaralanmaları, özellikle fleksör tendon yaralanmaları acil servise en sık başvuru nedenlerinden biridir. İş kazaları tüm dünyada fleksör tendon yaralanmalarının önemli bir kısmını oluşturmakta iken, ülkemizde sosyokültürel seviye ile ilgili olarak el yaralanmaları; cama yumruk atma sonucu oluşmaktadır. Fleksör tendon onarımları sonucunda hastanın bir süre ekstremitelerini kullanamaması, çalışıyorsa işine devam edememesi, günlük aktivitelerini, kişisel bakımını devam ettirmekte zorlanması gibi sebepler ile hastalar, psikososyal olarak bu durumdan etkilenmektedirler. Fizyolojik iyileşme süreci tamamlanmasına rağmen rüptür oluşumu, yapışıklık veya kontraktürlerin görülmesi ise hastaların kısıtlamalarını daha da artıracak ve hem cerrahlar hem de hastalar için önemli bir problem haline gelecektir. Bu sebeplerle tendon onarımında görülebilen komplikasyonların azaltılması için yapılmış ve yapılmakta olan birçok deneysel ve klinik çalışma mevcuttur. Tendon yapışıklığının önüne geçilmesi için pek çok ilaç ve materyaller denenmekte ve kullanılmaktadır, fakat bunlardan hiç biri rutin bir standart haline gelmemiştir.

Tendon iyileşmesinin intrinsek ve ekstrinsek mekanizmalarının iyi anlaşılması ile, ekstrinsek iyileşmenin esas olarak yapışıklık oluşumundan sorumlu olduğu anlaşılmıştır⁽⁹⁰⁾. Ekstrinsek iyileşme, çeşitli hücrelerin kemotaksi sonucu tendon kılıfı etrafından iyileşme bölgesine gelmesi ile olmakta ve intrinsek iyileşmeyi baskırsa, kalıcı skar ve fibrozis oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle, yapışıklığın oluşmasını önlemek için, fibroblast proliferasyonunun önüne geçip, aşırı kollajen sentezini önlemek gerekmektedir⁽⁹¹⁾.

Birçok deneysel ve klinik çalışmada gösterildiği gibi, RAAS'nin özellikle visceral organlardaki fibrotik süreçle yakın ilişkisi bulunmaktadır. Bu etki temel olarak Anjiotensin II üzerinden gerçekleşmektedir⁽⁹²⁾. Brilla ve ark.'nın yaptıkları

deneysel çalışmada, sol ventriküler hipertrofisi olan ratlarda 12 hafta boyunca bir ADEİ olan lisinopril kullanımı sonucunda perivasküler ve intramural kollajen birikiminin azaldığını bildirmişlerdir⁽³⁷⁾. ADEİ; Sol ventriküler kollajen miktarını düşürerek kardiyak fibrozisi azaltmakta, ventriküler fonksiyonu iyileştirmektedir. Bunun yanı sıra, renal ve pulmoner fibrozisi de azalttığı kanıtlanmıştır. Iannello ve arkadaşları; 2006'da Arteriyel hipertansiyon nedeni ile ADEİ tedavisi alan iki hastada keloid lezyonlarının boyutunun ve yüksekliğinin azaldığını ilk defa insidental olarak saptamış ve bildirmişlerdir⁽⁹³⁾. ADEİ'nin fibroproliferatif ve inflamatuvar süreç için önemli bir ajan olduğu, birçok çalışma ile kanıtlanmıştır⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾. Zimman ve ark., yaptıkları deneysel çalışmada, bir ADEİ olan Enalapril ile tedavi edilen deney hayvanlarında, renal ve kardiyak TGF- β birikiminin azaldığını saptamışlardır⁽⁹⁶⁾. Literatürde, ADEİ'nin kanıtlanmış olan antifibrotik ve antienflamatuvar etkilerinin tendon iyileşmesinde en sık karşılaşılan komplikasyon olan yapışıklıklara olan etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda, bir ADEİ olan Enalapril'in tendon iyileşmesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlandı.

Yaptığımız çalışmada ışık mikroskopu incelemesinde fibrozis miktarı karşılaştırıldığında, Deney-1 grubunda 3 hafta Enapril kullanımı sonucunda gözlenen fibrozis miktarının, Kontrol-1 ve Sham-1 grubundan daha fazla olmasa da, 6. haftadaki fibrozis miktarına göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Deney-2 grubunda 6 hafta Enapril kullanımı sonucunda fibrozis anlamlı olarak diğer tüm gruplara göre daha düşük bulundu. Bu bulgu, literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da ADEİ'nin antifibrotik etkinliğini göstermiştir.

Biyomekanik inceleme sonucunda Deney-1 ve Deney- 2 grubundaki kopma öncesi maksimum direnç ortalamasının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu izlendi. Bu yükseklik, 3. haftada değerlendirilen Deney-1 grubu ile yine 3. haftada değerlendirilen Kontrol-1 ve Sham-1 grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, 6. haftada değerlendirilen Deney-2 grubundaki yükseklik, Kontrol-2 ve Sham-2 grupları arasında anlamlı olarak saptandı. Altıncı haftada karşılaştırılan gruplar arası farkın anlamlı olmasını; fibroplazi evresinin 6. haftaya kadar devam etmesi, yeniden modellenme evresinin de 3-6. hafta arasında başlamasının açıklayacağını düşünmekteyiz⁽⁹⁷⁾.

Polarize ışık mikroskopu ile yapılan kollajen fibril dağılımı incelemesinde normale en yakın (en yüksek skorlu) dağılım gösteren kollajen fibrilleri, 6 hafta Enapril kullanımı sonucu değerlendirilen Deney-2 grubunda gözlemlendi. Tendon aksına paralel dizilimli olan kollajen lifleri sayesinde tendonun kopma anındaki maksimum direnci artacağından, çalışmamızdaki biyomekanik değerlendirme sonuçları, polarize ışık mikroskopu ile yapılan histolojik değerlendirme sonuçları ile uyumlu bulundu.

Zhao ve ark.; yaptıkları deneysel çalışmada tendon yapışıklığını önlemek için antineoplastik bir ajan olan Mitomycin-C kullanmışlardır. Mitomycin-C'nin skar ve fibrozisi azaltan etkilerinin kanıtlandığı çalışmalar bulunsun da^(98,99), bazı deneysel çalışmalar da fibrozisi azaltmada inepektif olduğu yönündedir^(100,101). Bunun yanı sıra, Mitomycin-C'nin akut ve kronik toksisitesi, kullanımını kısıtlamaktadır. Akut olarak yapabileceği cilt nekrozu, yara iyileşmesini geciktirip ve skar dokusunu artırabilir. Kronik olarak ise irreversible myelosupresyon ve Hemolitik Üremik Sendrom da korkulan toksik etkilerindendir⁽¹⁰²⁾.

Tendon yapışıklığını önlemek için sıkça kullanılmış olan maddelerden biri de hyaluronik asittir. Hyaluronik asit; ekstrasellüler matriksin bileşeni olan bir gliokzaminoglikandır ve antienflamatuar etkileri nedeni ile yara iyileşmesinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan deneysel çalışmalarda tendon yapışıklığını önlemede etkisi olduğu kanıtlanmış olan hyaluronik asitin bu etkisinin antienflamatuar etkisine ek olarak, tendona iyi hidrate olmuş bir çevre sağlayarak yara iyileşmesini pozitif yönde etkilemesi ile ilişkilendirilmektedir^(103,104). Fakat yapılan bazı çalışmalarda da Hyaluronik asitin iyileşme sonucunda total hareket açıklığına bir katkısının olmadığı sonucuna varılmıştır⁽¹⁰⁵⁾. Çalışmamızda kullanılan ADEİ'nin hem antienflamatuar hem de antifibrotik etkilerinin olması, tendon yapışıklığını önlemede başarılı bir ilaç olabileceğini doğrulamaktadır.

Tendon iyileşmesinde skarsız iyileşmeyi amaçlayan çalışmalarda, dikkatler fetal yara iyileşmesine yönelmiştir. Fetal yara iyileşmesi, erişkindeki yara iyileşmesinin aksine fibrozis ve skar ile olmamakta, erişkin yara iyileşmesinde artan TGF- β , fetal yarada sadece minimal artış göstermektedir⁽¹⁰⁶⁾. Bunun yanı sıra tendon iyileşmesi için gerekli olan kollajen sentezi süreci incelendiğinde, kollajen miktarından daha önemli olan, kollajen fibrillerinin dizilimi ve organizasyonudur⁽¹⁰⁷⁾.

Kollajen fibril organizasyonunun histolojik incelenmesinden sık kullanılan, Yuan ve ark.,'nın tanımladığı semikantitatif skorlama sistemidir. Bu incelemede, kollajen fibrillerinin ışık kırması, fibrillerin demet oluşturabilmesi ve bu demetlerin paralel dizilebilmesi gibi özelliklere bakılmaktadır. Çalışmamızda kullanılan bu incelemeye göre, 6 haftalık Enapril kullanımı sonucu incelenen Deney-2 grubunda kollajen miktarı göreceli olarak diğer gruplara göre düşük bulunmuş, bunun yanısıra kollajen fibril organizasyonu skoru en iyi olan grup olmuştur. Enapril kullanımının antienflamatuar ve antifibrotik etkisi ile tendon onarımında adhezyona yol açan Tip-3 kollajen sentezini azaltması ve kollajenin maturasyonunun normale yakın olması, literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Fibroblastik ve vasküler proliferasyon açısından çalışma grupları karşılaştırıldığında, 6. haftada fibroblastik proliferasyon, 3. haftadaki gruplara göre azalmış olarak görülse de, gruplar arası anlamlı farklar saptanamasa da, Deney-2 grubundaki fibroblastik proliferasyonun diğer gruplar arasında en az olan grup olarak saptanmıştır. Benzer şekilde vasküler proliferasyonun da çalışma gruplarda yakın özelliklerde olduğu saptanmıştır. Vaka sayısının daha fazla olduğu deneysel çalışmalarla bu özelliklerin daha doğru sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışma gruplarını inflamasyon açısından karşılaştırdığımızda, 3 haftalık gruplarda Deney-1 grubu ve Sham-1 grubunun kontrol grubuna göre daha az inflamasyon gösterdiği saptanmıştır. İnflamasyon 6 haftalık gruplarda karşılaştırıldığında ise, en düşük inflamasyonun gözlemlendiği grup Deney-2 grubu olmuştur. Literatürde ADEİ, antienflamatuar etkilerinin kanıtlandığı deneysel ve klinik çalışmalar bulunmaktadır⁽¹⁰⁸⁾. ADEİ'nin antienflamatuar etkileri, çalışmamızda literatür ile uyumlu bulunmuştur.

6. SONUÇLAR

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, Ang-II'nin baskılanması sonucu antifibrotik etkileri sayesinde tendon iyileşme sürecindeki yapışıklık oluşumunu azaltmaktadır. Kardiyak, renal ve pulmoner dokuda antibfibrotik etkinliği kanıtlanmış olan Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin iskelet ve kas sistemi üzerinde de antifibrotik etkisi bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Angermann P, Lohmann M. Injuries to the hand and wrist. A study of 50,272 injuries. J Hand Surg 1993; 18(5): 642-4.
2. Tuncalı D, Toksoy K, Terzioğlu A, Aslan G. Üst ekstremité akut tendon yaralanmaları: Epidemiyolojik değerlendirme. Turk J Plast Surg 2005; 13(2): 114-8.
3. Khanna, A, Friel, M, Gougoulis, N, Longo, UG, Maffulli, N. Prevention of adhesions in surgery of the flexor tendons of the hand: what is the evidence? Br Medical Bull 2009; 90(1): 85-109.
4. Klass BR. Novel Therapeutics In The Prevention Of Flexor Tendon Adhesion Formation (Dissertation). London: University College London; 2011.
5. Selçuk Y. ACE inhibitörleri ve angiotensin II reseptör blokerleri. IV. Ulusal Hipertansiyon ve 13 Böbrek Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı, Antalya, Türkiye. 2002: 12.
6. Chen, J, Zhao, S, Liu, Y, Cen, Y, Nicolas, C. Effect of captopril on collagen metabolisms in keloid fibroblast cells ANZ J Surg. 2016; 86(12): 1046-51.
7. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342(3) 145-53.
8. Uzun H, Bitik O, Hekimoglu R, Atilla P, Kayıkçoglu AU. Angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril reduces formation of hypertrophic scars in a rabbit ear wounding model. Plast Reconstr Surg 2013; 132(3): 361-71.
9. Kleinert HE, Spokevičius S, Papas NH. History of flexor tendon repair. J Hand Surg 1995; 20(3): 46-52.
10. Gratz CM. The history of tendon suture. Med J Record 1928; 127: 156-7.
11. Lister GD. Flexor tendon. In: McCarthy (Ed). Plastic Surgery Vol. 7, Philadelphia: W.B. Saunders; 1990:4516-64.
12. Wren TAL, Yerby SA, Beaupre GS, Carter DR. Mechanical properties of human Achilles tendon. Clin Biomech 2001; 16: 245-51.
13. Adamson JE, Wilson JN. The history of flexor-tendon grafting. JBJS, 1961; 43(5): 709-16.
14. Bunnell S. Repair of tendons in the fingers and two new instruments. Surg Gynecol Obstet 1918; 10: 103-10.
15. Heuck G. Em Beitrag zur Sehnenplastik. Zentralbl Chir 1882; 9:289-92.
16. Mayer L. The Evolution of Modern Tendon Surgery. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 1952; 11(2): 69-86.
17. Bunnell S. Repair of Tendons in the Fingers. Surg Gynecol Obstet 1922; 35: 88-97.
18. Kayalı H. Genel histoloji. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları 1992:201-2.

19. Benjamin M, Ralphs J. Functional and developmental anatomy of tendons and ligaments. In: Gordon SL, Blair SJ, Fine LJ (eds). Repetitive motion disorders of the upper extremity. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Rosemont; 1995:185-203.
20. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and Tendinopathy: healing and repair. J Bone Joint Surg Am. 2005;87(1):187-202.
21. Williams JG. Achilles tendon lesions in sport. Sports Med. 1986;3:114-35.
22. Landsmeer JM. Functional morphology, functional mechanism, and biomechanics related to surgery of the hand. J Hand Surg Am 1989;14:347-8.
23. O'Brien M. Structure and metabolism of tendons. Scand J Med Sci Sports 1997;7(2):55-61.
24. Maffulli N, Benazzo F. Basic Science of tendons. Sports Med Arthroscopy Rev. 2000;8(1):1-5.
25. Mesenchymal stem cells for bone, cartilage, tendon and skeletal muscle repair. Krampera M, Pizzolo
26. Elliot DH. The structure and function of mammalian tendon. Biol Rev 1965;40:392-421.
27. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. Scand J Med Sci Sports 2000;10(6):312-20.
28. Wang JHC. Mechanobiology of tendon. J Biomech 2005; 15-22.
29. Jozsa LG, Kannus P. Human tendons: anatomy, physiology, and pathology. Human Kinetics Publishers; 1997
30. Gür E. Tendonların yapısı ve iyileşmesi. Ege R (Ed.). El cerrahisi. Ankara: Türk Hava Kurumu Basımevi; 1991:109-17.
31. Kleinert HE, Verdan C. Report of the Committee on Tendon Injuries. J. Hand Surg 1983;8:794-98
32. Bernstein MA, Taras JS. Flexor tendon suture: a description of two core suture techniques and the Silfverskiöld epitendinous suture. Tech Hand Up Extrem Surg 2003;7(3):119-29.
33. Lindsay WK, McDougall EP. Digital flexor tendons an experimental study. Br J Plast Surg 1960;12:289-319.
34. Lee AW. Flexor Tendons. In: Russell RC (Ed.). Plastic surgery, indications, operations and outcomes. St Louis: Mosby; 2000:1627-54.
35. Boyes JH. Histology of tendon repairs. In: Bunnell's Surgery of the Hand. : 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1964:422-5.
36. Schatzker J, Brånemark PI. Intravital observation on the microvascular anatomy and microcirculation of the tendon. Acta Orthop Scand 1969; 40(126): 1-23.
37. Brockis JG. The blood supply of the flexor and extensor tendons of the fingers in man. J Bone Joint Surg Br 1953; 35(1): 131-8.
38. Beasley RW. Beasley'in el cerrahisi (çeviri: Aydoğan NH, Alemdaroğlu KB). Kömürcü M, Kürklü M (Editörler). Tendon yaralanmaları. İstanbul: Habitat Yayıncılık; 2011:226-51.

39. Matthews P, Richards H. Factors in the adherence of flexor tendon after repair: an experimental study in the rabbit. *J Bone Joint Surg Br* 1976; 58(2): 230-6.
40. Möller M. On the treatment of Achilles tendon rupture: a prospective randomised study of the results after surgical and non-surgical treatment. Phd Thesis, Institute of Surgical Sciences, Göteborg: Univ., 2001.
41. Magaranis CN, Narici VN, Biomechanics of Achilles Tendon, The Achilles Tendon, Mafulli N, Almekinders CL, Springer, Verlag-London, 2007; 17-25.
42. Barfod KW. Achilles tendon rupture; Assessment of nonoperative treatment. *Dan Med J* 2014; 61(4): B4837.
43. Abrahamsson SO, Lundborg G, Lohmander LS. Tendon healing in vivo: an experimental model. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1989; 23: 199-205.
44. Matthews P, Richards HJ. The repair potential of digital flexor tendons. *J Bone Joint Surg* 1974; 56(4): 618-25.
45. Wong DCM, Wansaicheong GKL, Tsou IYY. Ultrasonography of the hand and wrist. *Singapore Med J* 2009; 50(2):219-25.
46. Mass DP, Tuel RJ. Intrinsic healing of the laceration site in human superficialis flexor tendons in vitro. *J Hand Surg* 1991; (16): 24-30.
47. Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. The vasculature and its role in the damaged and healing tendon. *Arthritis Res* 2002; 4: 252-60.
48. Murphy PG, Loitz BJ, Frank CB, Hart DA. Influence of exogenous growth factors on the synthesis and secretion of collagen types I and III by explants of normal and healing rabbit ligaments. *Biochem Cell Biol* 1994; 72: 403-9.
49. Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon healing. *Sports Med* 2003; 33: 381-94.
50. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology-I. In Pritchard DJ (ed). *Instructional Course Lectures* 1996; (45): 371-86.
51. Riley, G. P. Gene expression and matrix turnover in overused and damaged tendons. *Scand J Med Sci Sports* 2005; 15(4): 241-51.
52. Oakes BW, Singleton C, Haut RC. Correlation of collagen fibril morphology and tensile modulus in the repairing and normal rabbit patella tendon. *Trans Orthop Res Soc* 1998; 23: 24.
53. Zhang A.Y, Chang J. Tissue engineering of flexor tendons. *Clin Plastic Surg* 2003; 30: 565-72.
54. Tillan LJ, Chasan NP. Properties of dense connective tissue and wound healing. In: Hertling D, Kessler RM (Eds.). *Management of common musculoskeletal disorders: physical therapy principles and methods*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1996:8-21.
55. Lin TW, Cardenas L, Glaser DL, Soslowsky LJ. Tendon healing in interleukin-4 and interleukin-6 knockout mice. *J Biomech* 2006; 39: 61-9.
56. James R, Kesturu G, Balian G, Chhabra AB. Tendon: biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options. *J Hand Surg Am* 2008; 33(1):102-12.

57. Cornell CN, Lane JM. Newest factors in tendon healing. Clin Orthop Relat Res. 1992; 277: 297-311.
58. Ozaki A. Role of fracture hematoma and periosteum during healing in rats. Interaction of fracture hematoma and periosteum in the initial step of the healing process. J Orthop Res 2002;5(1): 64-70.
59. Chiu DTW, Edgerton BW: Repair and grafting of tendon. In: McCarthy JG (ed). Plastic Surgery, Philadelphia: WB Saunders; 1990:527-32.
60. Tsai WC, Tang FT, Wong MK, Pang JH. Inhibition of tendon cell migration by dexamethasone is correlated with reduced alpha-smooth muscle actin gene expression: a potential mechanism of delayed tendon healing. J Orthop Res 2003;21(2):265-71.
61. Carr AJ, Norris SH: The blood supply of the calcaneal tendon. J Bone Joint Surg 1989; 71(1): 100-1.
62. Ferry ST, Afshari HM, Lee JA, Dahners LE, Weinhold PS. Effect of prostaglandin E 2 injection on the structural properties of the rat patellar tendon. Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol 2012; 9: 4(1): 2.
63. Duygulu F, Karaoğlu S, Zeybek ND, Kaymaz FF, Güneş T. The effect of subcutaneously injected nicotine on achilles tendon healing in rabbits. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2006; 14(8):756-61.
64. Tatari H, Gulbahar S, Manisalı M. Aşıl tendinopatisi. TOTBİD dergisi 2005;4(3-4): 77-86.
65. Khan RJ, Fick D, Keogh A, Crawford J, Brammar T, Parker M. Treatment of acute achilles tendon ruptures: a meta-analysis of randomized, controlled trials. J Bone Joint surg Am 2005; 87(10):2202-10.
66. Scott WW, Hotchkiss RN, Pederson WC Kozin SH. Green's operative hand surgery. Scott WW (ed.). 6 th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999; 1851-949.
67. Miles JW, Grana WA, Egle D, Min K, Chitwood J. The effect of anabolic steroids on the biomechanical and histological properties of rat tendon. J Bone Joint Surg Am 1992;74(3):411-22.
68. Winters SC, Gelberman RH, Woo SL, Chan SS, Grewal R, Seiler JG 3rd. The effects of multiple-strand suture methods on the strength and excursion of repaired intrasynovial flexor tendons: a biomechanical study in dogs. J Hand Surg Am 1998;23(1):97-104.
69. McLarney E, Hoffman H, Wolfe SW. Biomechanical analysis of the cruciate four-strand flexor tendon repair. J Hand Surg 1999;24A:295-301.
70. Strickland JW. Development of flexor tendon surgery: twenty-five years of progress. J Hand Surg 2000; 25: 214-35.
71. Caulfield RH, Maleki-Tabrizi A, Patel H, Coldham F, Mee S, Nanchahal J. Comparison of zones 1 to 4 flexor tendon repairs using absorbable and unabsorbable four-strand core sutures. J Hand Surg Eur Vol 2008; 33(4): 412-17.
72. Potenza AD. Critical evaluation of flexor tendon healing and adhesion formation within artificial flexor sheaths. J Bone Joint Surg Am 1963; 45: 1217-33.
73. Matthews P, Richards H. Factors in the adherence of flexor tendon after repair: an experimental study in the rabbit. J Bone Joint Surg Br 1976;58(2):230-6.

74. Wong JKF, Lui YH, Kapacee Z, Kadler KE, Ferguson MW, McGrouther DA. The cellular biology of flexor tendon adhesion formation: an old problem in a new paradigm. *Am J Pathol* 2009; 175(5): 1938-51.
75. Masuda K, Ishii S, Ito K, Kuboki Y. Biochemical analysis of collagen in adhesive tissues formed after digital flexor tendon injuries. *J Orthop Sci* 2002; 7(6): 665-71.
76. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52(3): 415-72.
77. Guyton AC, Hall JE (Çeviri: H. Çavuşoğlu). *Tıbbi Fizyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996:173.
78. Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol* 2003; 93(1): 3-13.
79. Berry C., Touyz R., Dominiczak AF, Webb RC, Johns DG. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281(6): 2337-65.
80. Gonzalez A, López B, Díez J. Fibrosis in hypertensive heart disease: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Med Clin North Am* 2004; 88(1): 83-97.
81. Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15(4):264-72.
82. Seccia TM, Belloni AS, Guidolin D, Sticchi D, Nussdorfer GG, Pessina AC, et al. The renal antifibrotic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition involve bradykinin B2 receptor activation in angiotensin II-dependent hypertension. *J Hypertens* 2006; 24(7): 1419-27.
83. Crawford DC, Chobanian AV, Brecher P. Angiotensin II induces fibronectin expression associated with cardiac fibrosis in the rat. *Circ Res* 1994; 74(4): 727-39.
84. Jugdutt BI, Musat-Marcu S. Opposite effects of amlodipine and enalapril on infarct collagen and remodelling during healing after reperfused myocardial infarction. *Can J Cardiol* 2000; 16(5):617-25.
85. Brilla CG, Janicki JS, Weber KT. Cardioreparative effects of lisinopril in rats with genetic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1991; 83(5):1771-9.
86. Tang JB, Seiichi I, Masamichi U. Surgical management of the tendon sheath at different repair stages. Biomechanical and morphological evaluations of direct sheath closure, partial sheath excision, and interposing sheath grafting. *Chin Med J (Engl)* 1990; 102(4):295-303.
87. Tang JB, Ishii S, Usui M, Aoki M. Dorsal and circumferential sheath reconstructions for flexor sheath defect with concomitant bony injury. *J Hand Surg Am* 1994; 19(1):61-9.
88. Tang JB, Shi D, Zhang QG. Biomechanical and histologic evaluation of tendon sheath management. *J Hand Surg Am* 1996; 21(5):900-8.
89. Yuan J, Murrell GAC, Wei AQ, Appleyard RC, Del Soldato P, Wang MX. Addition of nitric oxide via nitroflurbiprofen enhances the material properties of early healing of young rat Achilles tendons. *Inflamm Res* 2003; 52(6): 230-37.
90. Gelberman RH, Manske PR, Berg JSV, Lesker PA, Akeson WH. Flexor tendon repair in vitro: a comparative histologic study of the rabbit, chicken, dog, and monkey. *J Orthop Research* 1984; 2(1): 39-48.

91. James R, Kesturu G, Balian G, Chhabra AB. Tendon: biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options. *J Hand Surg Am* 2008; 33(1): 102-12.
92. Barlucchi L, Leri A, Dostal DE, Fiordaliso F, Tada H, Hintze TH, et al. Canine ventricular myocytes possess a renin-angiotensin system that is upregulated with heart failure. *Circ Res* 2001;88(3):298-304.
93. Iannello S, Milazzo P, Bordonaro F, Belfiore F. Low-dose enalapril in the treatment of surgical cutaneous hypertrophic scar and keloid-two case reports and literature review. *Med Gen Med* 2006; 20; 8(4): 60.
94. Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Butta C, Miceli S, Licata G, Pinto A. Effects of ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers on inflammation. *Curr Pharm Des* 2012; 18(28): 4385-413.
95. Sun Y, Zhang JQ, Zhang J, Ramires FJ. Angiotensin II, transforming growth factor-beta1 and repair in the infarcted heart. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 1559-69.
96. Zimman OA, Toblli J, Stella I, Ferder M, Ferder L, Inserra F. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the fibrous envelope around mammary implants. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(7): 2025-33.
97. Lin TW, Cardenas L, Glaser DL, Soslowsky LJ. Tendon healing in interleukin-4 and interleukin-6 knockout mice. *J Biomech* 2006; 39: 61-9.
98. Zhao X, Jiang S, Liu S, Chen S, Lin ZYW, Pan G, et al. Optimization of intrinsic and extrinsic tendon healing through controllable water-soluble mitomycin-C release from electrospun fibers by mediating adhesion-related gene expression. *Biomaterials* 2015; 61: 61-74.
99. Kocaoglu B, Agir I, Nalbantoglu U, Karahan M, Türkmen M. Effect of mitomycin-C on post-operative adhesions in tendon surgery: an experimental study in rats. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92(6): 889-93.
100. Brooks SE, Ribeiro GB, Archer SM, Elner VM, Del Monte MA. Fat adherence syndrome treated with intraoperative mitomycin-C: a rabbit model. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33(1):21-7.
101. Ohtsuki H, Hasebe S, Okuda Y, Ogou T. Is mitomycin effective in preventing muscle migration after hang-back recession in a rabbit model? *Ophthalmologica* 1997; 211: 373-9.
102. Nomura T, Saikawa A, Morita S, Sakaeda Kakutani T, Yamashita F, Honda K, et al. Pharmacokinetic characteristics and therapeutic effects of mitomycin Cdextran conjugates after intratumoural injection. *J. Control Release* 1998; 52(3): 239-52.
103. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med* 1997; 242: 27-33.
104. Tanaka T, Zhao C, Sun YL, Zobitz ME, An KN, Amadio PC. The effect of carbodiimide-derivatized hyaluronic acid and gelatin surface modification on peroneus longus tendon graft in a short-term canine model in vivo. *J Hand Surg Am* 2007; 32(6): 876-81.
105. Hagberg L. Exogenous hyaluronate as an adjunct in the prevention of adhesions after flexor tendon surgery: a controlled clinical trial. *J Hand Surg Am* 1992; 17(1): 132-6.
106. Galatz LM, Gerstenfeld L, Heber-Katz E, Rodeo SA. Tendon regeneration and scar formation: the concept of scarless healing. *J Orthop Res* 2015; 33(6): 823-31.

107. Yang G, Rothrauff BB, Tuan RS. Tendon and ligament regeneration and repair: clinical relevance and developmental paradigm. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2013; 99(3): 203-22.
108. Nikbakht F, Najafipour H, Dabiri S. The effect of enalapril on inflammation and IL-1 β and IL-8 production in chronic arthritis. *Daru* 2007; 15(4): 193-8.



8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Tuğçe Yasak Par

Doğum Yeri ve Tarihi: Turgutlu/ Manisa 17.05.1989

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Evli

İletişim Adresi ve Telefonu: Halide Edip Adıvar Mh. Halie Edip Adıvar Cd.
Aziz Keklik Apt. No:96 Kat:6 D:14 Şişli/İstanbul

Yabancı Dili: İngilizce

II. Eğitimi

- | | |
|-----------|--|
| 2012-2018 | Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde eğitim görmekteyim. |
| 2006-2012 | İstanbul Üni. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Eğitim gördüm. |
| 2004-2006 | Turgutlu Halil Kale Fen Lisesi'nde eğitim gördüm. |
| 1999-2004 | Turgutlu Özel Kocatürk Koleji'nde eğitim gördüm. |
| 1996-1999 | Turgutlu Niyazi Üzmez İlköğretim Okulu'nda eğitim gördüm. |

III. Ünvanları

2012-2018 Asistan Dr.

IV. Mesleki Deneyimi

2012 Kasım-2012 Aralık tarihleri arasında İstanbul Sultangazi Toplum Sağlığı Merkezi'nde görev yaptım.

2012 Aralık- Halen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde görev yapmaktayım.

9. EKLER

EK 1 - ETİK KURUL ONAYI



BOĞAZİÇİ ÜNİVERSİTESİ
Kurumsal Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

07.11.2017

Sayın Doç. Dr. Özay Özkaya Mutlu,

Yürütücülüğünü üstlendiğiniz "Sıçanlarda Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin Tendon İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Histolojik ve Biyomekanik Olarak Değerlendirilmesi" adlı, 16.10.2017 tarih ve kodlu başvurunuz, Boğaziçi Üniversitesi Kurumsal Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (BÜHADYEK) 07.11.2017 tarihli toplantısında görüşülerek onaylanmıştır.

Saygılarımızla,
BÜHADYEK Üyeleri:

Prof. Dr. Burak Güçlü (Başkan)
(Boğaziçi Üniv., Biyomedikal Müh. Enstitüsü)

Prof. Dr. Mehmet Kaya
(Koç Üniv., Tıp Fakültesi, Fizyoloji Böl.)

Yrd. Doç. Dr. Necla Birgül İyison
(Boğaziçi Üniv. Moleküler Biyoloji ve Genetik Böl.)

Doç. Dr. Hande Yapışlar
(Acıbadem Üniv. Tıp Fakültesi, Fizyoloji A.B.D.)

Yrd. Doç. Dr. Elif Aysimi Duman
(Boğaziçi Üniv. Psikoloji Böl.)

Veteriner Hekim Arzu Temizyürek
(Boğaziçi Üniv. Vivarium)

Mete Demircan

Toplantıda bulunmamıştır.