



T.C

Dicle Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

CUCURBİTACİN E’NİN TENDON ONARIMI SONRASI GELİŞEN ADEZYON ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. M. Mustafa Aydınol

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Burhan Özalp

DİYARBAKIR
2017

T.C

Dicle Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı

CUCURBİTACİN E’NİN TENDON ONARIMI SONRASI GELİŞEN ADEZYON ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. M. Mustafa Aydınol

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Burhan Özalp

DİYARBAKIR
2017

TAAHHÜTNAME
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum “Cucurbitacin E’nin Tendon Onarımı Sonrası Gelişen Adezyon Üzerine Etkisi” adlı tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve tez yazım kılavuzuna uygun olarak hazırladığımı taahhüt eder, tezimin kağıt ve elektronik kopyalarının Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi arşivinde saklanarak her yerden erişime açılabileceğini onaylarım. Lisansüstü Eğitim-Öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim. 17.07.2017

Dr. M. Mustafa AYDINOL

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince tecrübelerinden faydalanarak mesleki anlamda bana bugün sahip olduğum bütün tecrübeleri kazandıran, rehberlik eden ve daha iyi bir hekim olmama katkıda bulunan Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Caferi Tayyar SELÇUK ve değerli öğretim üyelerimiz Yrd. Doç. Dr. Burhan ÖZALP, Yrd. Doç. Dr. Serkan ERBATUR ve Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ELBEY' e,

Tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen ve beni hep daha iyisini yapmam için teşvik eden Yrd. Doç. Dr. Burhan ÖZALP 'e,

Histoloji öğretim üyesi Prof. Dr. Engin DEVECİ' ye ve Dicle Üniversitesi Ziraat Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Muzaffer DENLİ' ye,

Tezimin hazırlanması sürecinde yoğun tempolarına rağmen yardımlarını esirgemeyen Dr. Abdulkadir CALAVUL, Dr. Sinan TAŞKAN ve Dr. Ercan ÇELİKKALELİ' ye

Asistanlığım süresince hastanedeki ailem olan ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün asistan arkadaşlarım, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı ile Yanık Ünitesi sağlık çalışanları ve personeline,

Deneyisel çalışmaların yapıldığı DÜSAM çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemde ve olduğum kişi olmamda şüphesiz en büyük katkısı olan anneme, babama, kardeşime, anneanneme ve bütün aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Dr. M. Mustafa AYDINOL

Haziran 2017

İÇİNDEKİLER

ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
BULGULAR	29
TARTIŞMA	43
SONUÇLAR	48
KAYNAKLAR	49

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Tendon yapısının şematik gösterimi	5
Resim 2: Kollajen liflerinin yapısı	6
Resim 3: Kadavra diseksiyonunda vincularların görünümü	9
Resim 4: Fleksör tendonların pulley anatomisi	9
Resim 5: Kullanılan tendon onarım teknikleri	12
Resim 6: İyileşmenin Evreleri	14
Resim 7: Cilt insizyonu sonrası, tendon kılıfı insize edilen FDP tendonu (Grup 1)	24
Resim 8: Tam kat FDP kesisi sonrası 5-0 prolen ile onarım (Grup 2)	25
Resim 9: Tam kat FDP kesisi onarımı sonrası DMSO uygulanması (Grup 3)	26
Resim 10: Tam kat FDP kesisi onarımı sonrası DMSO ve Cucurbitacin E uygulanması (Grup 4)	27
Resim 11: Grup 1 mikroskopik görünüm	37
Resim 12: Grup 2 mikroskopik görünüm	38
Resim 13a: Grup 3 mikroskopik görünüm	39
Resim 13b: Grup 3 mikroskopik görünüm	40
Resim 14a: Grup 4 mikroskopik görünüm	41
Resim 14b: Grup 4 mikroskopik görünüm	42

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Histolojik Değerlendirme Skalası	28
Tablo 2: İnflamasyon Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı	30
Tablo 3: Fibroblast Aktivitesinin Gruplara Göre Dağılımı	32
Tablo 4: Kollajen Lif Aktivitesinin Gruplara Göre Dağılımı	34
Tablo 5: Adezyon Oluşumunun Gruplara Göre Dağılımı	35

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Gruplara Göre İnflamasyon Grafiği	31
Grafik 2: Gruplara Göre Fibroblast Aktivitesi Grafiği	33
Grafik 3: Gruplara Göre Kollajen Aktivitesi Grafiği	34
Grafik 4: Gruplara Göre Adezyon Oluşumu Grafiği	36
Grafik 5: Kopma Kuvvetinin (N) gruplar arası dağılımı	43

KISALTMALAR

5-FU	: 5-Fosfourasil
AA	: Araşidonik Asit
CC	: Camper Chiasm
COX	: Siklooksijenaz
CuE	: Cucurbitacin E
DIF	: Distal İnter Falangeal
DMSO	: Dimetilsülfoksit
FDA	: Food And Drug Administration
FDP	: Fleksör Digitorum Profundus
FDS	: Fleksör Digitorum Superfisialis
HA	: Hidroksiapatit
N	: Newton
NSAİ	: Non Steroid Anti İnflamatuar
PIF	: Proksimal İnter Falangeal
PTFE	: politetrafloroetilen
e-PTFE	: Ekspande politetrafloroetilen
PVA-H	: Polivinil Alkoloid-Hidrojel
TGF-β	: Transforming Growth Faktör-Beta
VB	: Vincula Brevis
VL	: Vincula Longus

ÖZET

El günlük hayatımızda vücudumuzun en sık kullandığımız kısımları arasındadır. Bu nedenle el yaralanmaları da oldukça sık görülmektedir. Üst ekstremitte yaralanmalarında en sık yaralanan bölge parmaklar olup bu yaralanmaların bir kısmına tendon yaralanmaları eşlik etmektedir. Bu durumda tendon onarımı en kısa sürede yapılmalı ve gelişebilecek adezyonlar için gerekli önlemler alınmalıdır.

Çalışmada, 36 adet Lohmann Brown cinsi tavuk kullanıldı. Aynı ekstremitede iki parmak kullanılarak 72 parmak opere edildi. Grup I' de (sham grubu) sadece tendon kılıfı insize edildi. Grup II' de (kontrol grubu) tendon kesilerek onarıldı. Grup III' de onarılan tendonun etrafındaki yumuşak dokuya dimetilsülfoksit (DMSO) enjekte edildi. Grup IV' te onarılan tendonun etrafındaki yumuşak dokuya DMSO'da çözünmüş Cucurbitacin E enjekte edildi. 21. günde sakrifiye edilen tavuklardan alınan tendonlar histopatolojik ve biyomekanik olarak değerlendirildi.

Biyomekanik ve histopatolojik değerlendirmeler doğrultusunda Grup IV' te adezyon oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p<0,05$). En fazla yapışıklık Grup II ve Grup III' te görülmüştür. Kopma kuvveti de Grup III ve IV' te istatistiksel olarak daha az bulundu ($p<0,05$).

Bu sonuçlar doğrultusunda Cucurbitacin E ve DMSO enjeksiyonunun tendon onarımı sonrası gelişen adezyonu azalttığı gösterilmiştir. İlerleyen zamanlarda yapılacak olan farklı deneysel ve klinik çalışmaların sonucunun, çalışmamızın sonucunu destekleyeceğini ve Cucurbitacin E'nin tendon adezyonunu önlemede kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Tendon yapışıklığı, DMSO, Cucurbitacin E

ABSTRACT

Hand is amongst the most frequently used part of our body in our daily life. Therefore hand trauma is very common. Fingers are the most affected part in upper extremity injuries and tendon injuries are present in a significant amount of those injuries. In such injuries tendon repair should be done as soon as possible and measures should be taken to prevent possible postoperative adhesions.

Thirty six Lohmann Brown chickens were used in the study. Two fingers of the same extremity (third and fourth) were chosen and 72 toes were operated. Tendons were only exposed and tendon sheath was cut in Group I (sham group). Tendons were cut and repaired in Group II (control group). Dimethylsulfoxide (DMSO) was injected to the surrounding tissue of the repaired tendon in Group III. Cucurbitacin E dissolved in DMSO was injected to the surrounding tissue of the repaired tendon in Group IV. Chickens were sacrificed on postoperative day 21. Histopathological and biomechanical examinations were done.

As a result of the examinations there were less adhesions in Group IV and it was statistically significant ($p < 0.05$). Most adhesions were observed in Group II and III. Tensile strength was significantly lower in both Group III and Group IV ($p < 0.05$).

According to these results DMSO and Cucurbitacin E injection are found to decrease the postoperative adhesions following tendon repair. We think that future experimental and clinical studies, will support the results of our study and Cucurbitacin E could be used to prevent tendon adhesions.

Keywords: Tendon adhesion, DMSO, Cucurbitacin E

GİRİŞ VE AMAÇ

El hiç şüphesiz ki insanoğlunun yaşamında çok önemli bir yere sahiptir. Bazen bağımsız bazen işitme ve görme duyularımız ile eşzamanlı olarak kullandığımız ve aslında önemini tam olarak kavrayamadığımız bu mükemmel organı günlük hayatımızda tutma, kavrama, beslenme, hissetme, kişisel bakım, ulaşım, vücut dili ve sayılamayacak kadar çok alanda kullanmaktayız. Elimiz sayesinde etrafımızı kontrol ederken aynı zamanda dünyamızı şekillendirmekteyiz.

Bu nedenle bu kadar aktif kullanılan bir organın dış etkenlere maruz kalma ve yaralanma olasılığı da diğer vücut kısımlarına kıyasla oldukça fazladır. ABD’de yapılan istatistiksel bir çalışmada her 100.000 yaralanmanın 1.130’unda, yani %1,13 olasılıkla üst ekstremitte yaralanması görüldüğü belirlenmiştir (1). Üst ekstremitede en fazla yaralanan bölge ise %38,4 ile parmaklar olmuştur (1).

Tendon yaralanmalarıyla ilgili ABD’de de yapılan istatistiksel bir çalışmada ise her 100.000 yaralanmanın 33,2’sinde tendon yaralanması görülmüştür. Vakaların çoğunda tek tendon yaralanmasının olduğu ve ekstansör tendon yaralanmasının fleksör tendon yaralanmasından daha sık görüldüğü belirlenmiştir (2).

Ülkemizde yapılan istatistiksel çalışmalar kısıtlı olup, Aslan ve ark. yaptığı bir çalışmada, acile el yaralanması nedeniyle başvuran hastalarda %32,7 ile en fazla tendon yaralanması görüldüğü tespit edilmiştir (3).

Tendon onarımının başarısı konusunda asıl sorun seçilecek cerrahi teknik ve uygulanacak fizik tedavi protokolünden ziyade cerrahi sonrası dönemde gerçekleşmesi muhtemel yapışıklıklardır. Tendon yaralanmasına, hemen her zaman çevre dokulardaki yaralanmanın da eşlik ediyor olması, özellikle fleksör tendonların etrafında dar bir yumuşak doku alanının bulunması gibi faktörler tendon onarımı sonrası yapışıklık gelişmesini neredeyse kaçınılmaz kılmaktadır.

Günümüzde tendon onarımı sonrası gelişmesi muhtemel yapışıklıkları önlemek ya da azaltmak amacıyla birçok madde kullanılmakta ya da deneysel olarak çalışılmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız Cucurbitacin E (CuE) ampirik formülü $C_{32}H_{44}O_8$ olan ve yüksek oranda okside tetrasiklik triterpen yapıda bir steroiddir (4). Son yıllarda önemi keşfedilen bir madde olup antikanserojen özellikleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Farklı mekanizmalar üzerinden antikanserojen (5,6), olduğu gösterilmiştir ve antiinflamatuvar özellikler gösterdiği bilinmektedir (7). Ayrıca intraabdominal operasyonları takiben gelişen adezyonları azalttığı gösterilmiştir (8).

Çalışmamızda kullandığımız diğer madde olan Dimetilsülfoksit (DMSO) maddesi kâğıt yapım işleminin bir yan ürünü olup, hidrofobik maddeler için uygun bir çözücüdür ve deriye oldukça kolay nüfuz eder. Anti-inflamatuvar özellikleri bilinmektedir (9) ve sistit tedavisinde kullanım onayı almış (10), ayrıca kas-tendon-eklem ağrılarında anti-inflamatuvar olarak kullanılmaktadır (11). Bu çalışmada ise Cucurbitacin E'nin çözücüsü olarak kullanılmıştır.

Cucurbitacin E'nin tendon onarımı sonrası gelişen yapışıkları önlemesi üzerine yapılan bir çalışma bulunmadığından, çalışmamızda tavukta oluşturulan tendon onarımı modelinde bu maddenin etkilerini araştırmayı planladık

GENEL BİLGİLER

1. TARİHÇE

Özellikle Sanayi Devrimi'nden sonra artış gösteren el yaralanmaları, tarihin tüm dönemlerinde hastalar ve cerrahlar için ciddi bir sorun oluşturmuştur. Tarihsel sürece bakıldığında, tendon onarımından ilk bahseden bilim adamının Galen olduğu görülür (12). Bazı araştırmacılar Galen' in tendon onarımı sonrasında ağrı ve kasılma gelişebileceğini ve tendon onarımını önermediğini belirtse de, Galen' in yaralı gladyöterlerin tendonlarını onardığını bildirilmiştir (12, 13).

İbn-i Sina X. yüzyılda tendonların onarılması gerektiğini yazmışsa da, bu görüş XVIII. yüzyıla kadar Avrupa'da kabul görmemiştir. Bazı Avrupa'lı cerrahlar tarafından XIV. ve XVI. yüzyıllarda bazı başarılı onarımlar bildirilmişse de, tendon onarımında ilerlemeyi sağlayan asıl çalışmalar 1740'ta Vesiingius, 1752'de Albrechthvon Haller tarafından yapılmıştır (12). Tendon onarımı sonrasında gelişen yapışıklıklar üzerine ilk değinen 1889'da Bologna'lı Codivilla olmuştur (13). Amerika'da 1918' de Bunnell tendon onarımları için başarılı teknikler geliştirmiştir (13). Bunnell tendon yapışıklıklarının azaltılması için tendon onarımı esnasında dikkatli olunması gerektiğini ve serbest tendon ucu bırakılmamasını önermiştir (13).

Günümüzde tendon onarımı sonrası gelişen yapışıklıklar tendonların işlevini, el hareketlerini ve dolayısıyla insan hayatını olumsuz etkilemektedir. Zone 2 fleksör tendon onarımlarında %11-31 oranında suboptimal iyileşme söz konusudur. Bunun nedeni tendon dokusu ile etraftaki yumuşak doku arasında meydana gelen ve tendon

kayganlığını engelleyen yapışıklıklardır (14). Tendon onarımı sonrası gelişmesi muhtemel yapışıklıkları azaltmak için onarım esnasında mümkün olduğunca atravmatik yaklaşım, uygun suture kullanma, postoperatif dönemde fizik tedavinin sıkı şekilde takibi başlıca faktörler arasındadır. Buna rağmen hastaların %20'sinde yapışıklık görülmekte ve ikinci cerrahi müdahale gerekmektedir (15).

2. TENDONUN GELİŞİMİ VE YAPISI

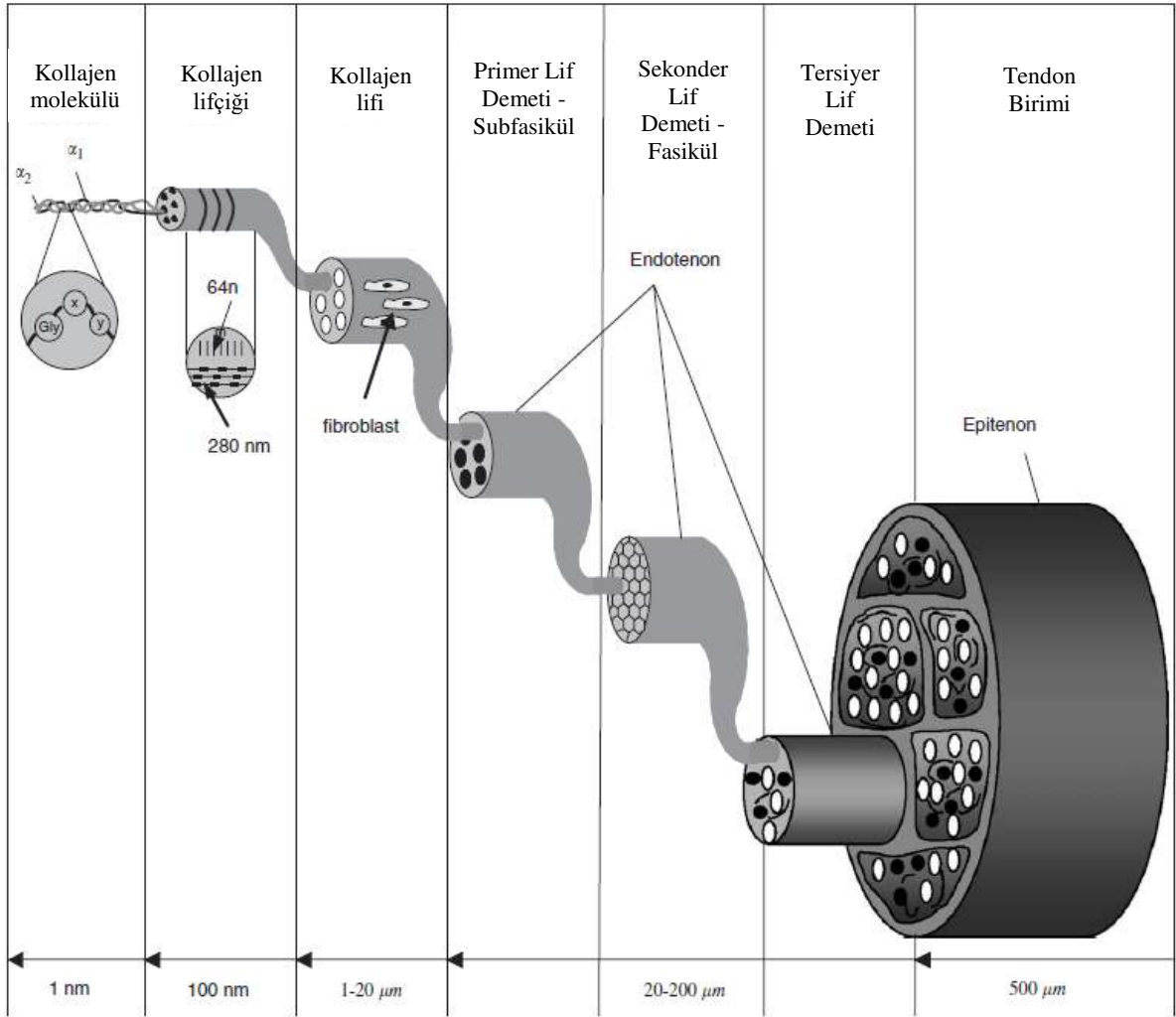
2a. Tendonun Gelişimi

Kas ve tendon gelişimi iskelet sistemi gelişimine paralel olarak gerçekleşir. Gelişim aşamaları tam olarak bilinmemekle birlikte, somitler sklerotoma dönüşerek vertebral cisimleri ve kostaları, dermatomlar kas ve fasyayı, miyotomlar ise bölünmüş kasları oluşturur (16). Uzuvlarda kas gelişimini sağlayan miyoblastlar ise ya ekstremité tomurcuk mezenşiminden köken alır ya da somitten ekstremitéye göç eder (16-18). Dorsal kas blastemleri (farklı organ ya da vücut kısımlarına farklılaşabilen hücre kitlesi) ekstansör kaslara, ventral kas blastemleri ise fleksör kaslara farklılaşır. İskelet gelişimine paralel şekilde proksimal kas grupları distal kas gruplarından önce farklılaşır. İntrauterin sekizinci haftada tüm majör kas grupları farklılaşmıştır.

2b. Tendonun Yapısı

Tendonlar kas gövdesinden bağımsız gelişip, daha sonra kas-tendon ünitesini oluşturmak üzere birleşir. Tendon daha sonra kemiğe yapışarak kasın işlev kazanmasını sağlar. Tendonun kemiğe yapışması enthesi olarak adlandırılır ve dört bölgeye ayrılır. Enthesi alanının bileşimi tendonun klasik bileşiminden farklıdır. Tendona yakın kısım 1. bölge olup, sıralanmış tip 1 kollajen lif ve proteoglikan içerirken, kemiğe yapışma bölgesi olan 4. bölge çoğunlukla mineralize tip 1 kollajenden oluşmuştur ve kemiksi bir yapıya sahiptir (19).

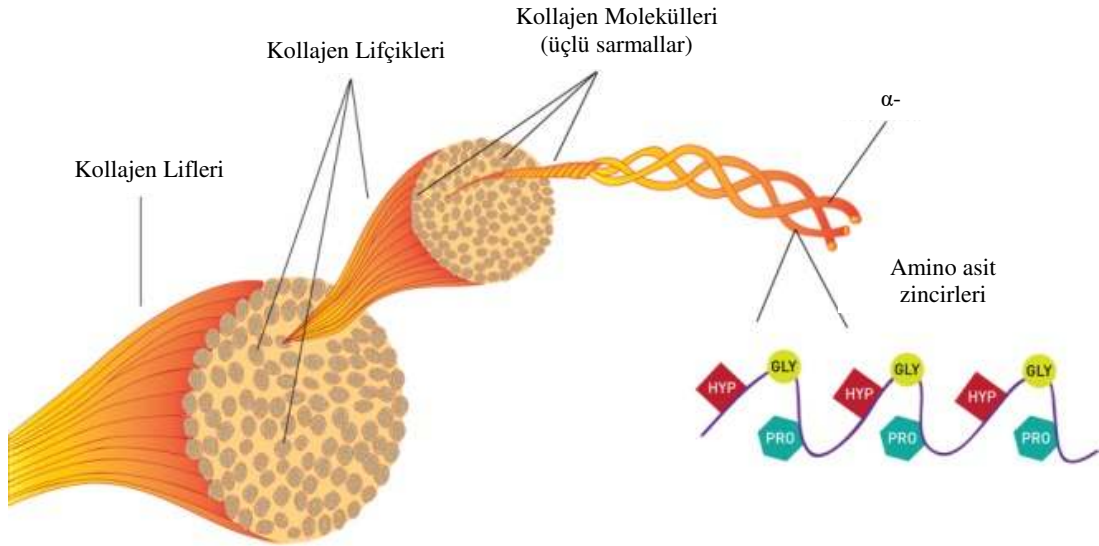
Tendon çok birimli ve organize bir yapıya sahiptir. Çok birimli yapısı tendon boyunca paralel uzanan kollajen molekülleri, fibril (lifçik), lif demetleri, fasiküller ve tendon birimlerinden oluşur (Resim 1).



Resim1: Tendonun çok üniteli hiyerarşik yapısının şematik gösterimi. Silver et al., 2003'ten modifiye edilmiştir (20).

Tendonun yapıtaşı kollajen olup iyi organize olmuş bir ekstraselüler matrikste (ECM) bulunan tenositler tarafından sentezlenmektedir. Tendonun kuru ağırlığının %60'ını ve bulunan kollajenin %95'ini tip 1 kollajen oluşturmakla birlikte az miktarda tip 3 ve tip 5 kollajen de içermektedir (21, 22). Tip 3 kollajen endotenon ve epitenonda yer almaktadır ve onarım esnasında miktarı artmaktadır. Su ise tendonun ağırlığının %55'ini oluşturmakta ve çoğunlukla ECM'de bulunmaktadır. Suyun sürtünmeyi azaltmak ve fibrillerin kaymasını kolaylaştırmak gibi önemli işlevleri bulunmaktadır. (23).

Tendonun en küçük yapısal birimi ucuca dizilmiş çubuk benzeri kollajen molekülleri içeren fibrildir (lifçik) (24). Fibrildeki kollajen polipeptidleri üçlü sarmal yapıda bulunur. Bu üçlü sarmal tip 1 kollajen yapısında olup, sarmallardan ikisi benzer birisi farklı polipeptid yapıdadır. Bu zincirlerde en fazla bulunan amino asit %30 ile glisin iken, bulunan diğer aminoasitler prolin ve hidroksiprolen olup ikisi de yaklaşık %28 oranındadır (25).



Resim 2: Kollajen liflerinin yapısı

Kollajen lifleri birleşerek subfasikülleri, bunlar da birleşerek fasikülleri oluşturur. Endotenon adı verilen doku fasikülleri sararken vasküler, lenfatik ve nöral yapılar endotenonun içerisinde yer alır. Endotenonun sardığı yapılar tersiyer lif adını alır. Epitenon bu tersiyer lifleri sıkıca birbirine bağlar ve kan damarları ile lenfatiklerin ve sinirlerin geçeceği yolları oluşturur. Paratenon, endotenon ve epitenonu besleyen kan damarlarının geçtiği gevşek bir bağ dokudur (26). Paratenonun travma ya da onarım esnasında zedelenmesi tendonun beslenmesini bozmakta ve yapışıklık oluşumuna yol açmaktadır.

Tendonun hareket esnasında etrafındaki dokuya karşı sürtünme kuvvetinin azaltılmasında görevli sinoviyal kılıf denilen bir yapı bulunmaktadır. Sinoviyal kılıfın iç ve dış tabakası arasında sinoviyal sıvı bulunmakta olup içerik açısından hyaluronik asit ve proteinden zengindir. Sinoviyal sıvı kayganlaştırıcı etkisiyle sürtünmeyi azaltır, hareket esnasında tendonun kaymasını kolaylaştırır ve imbibisyon yoluyla tendon beslenmesine katkıda bulunur. (27)

El bölgesinde tendonlar eklem bölgelerinde, eklem açıklığıyla uygun açılanmakta olup pulley sistemi ve tendon kılıfı ile sıkıca sarmalanmaktadır. Tendon kılıfında sinoviyal hücreler bulunmakta ve tendon kılıfının kayganlığını sağlayarak sürtünme kuvvetini azaltmaktadır. Sinoviyal kılıf ile sarılı olmayan tendonlar genelde düz bir hat boyunca hareket etmekte ve boylu boyunca paratenon ile sarılmaktadır.

3. EL FLEKSÖR KAS-TENDON ANATOMİSİ

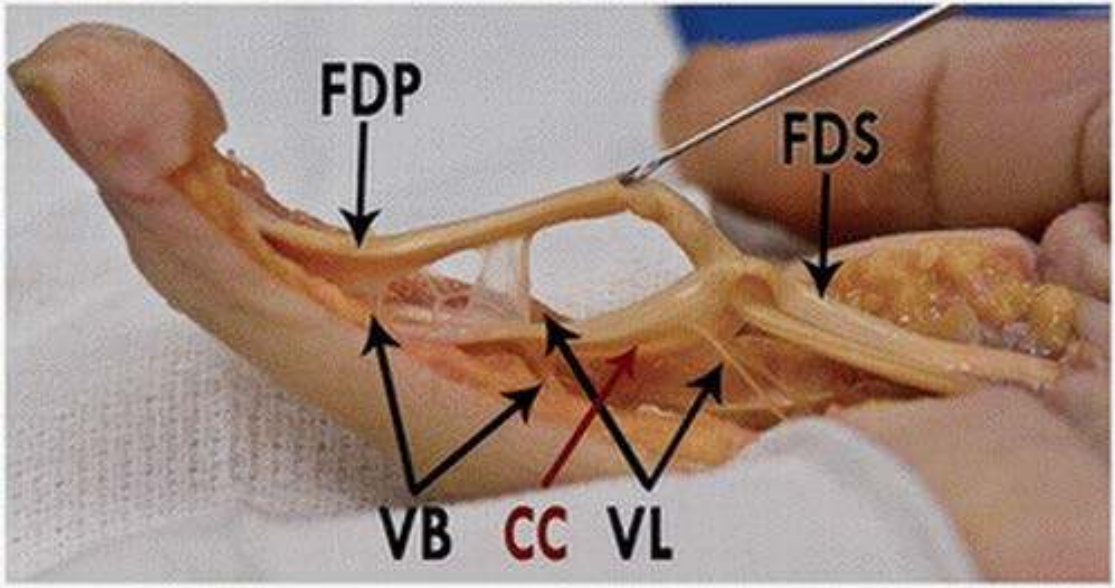
Üst ve alt ekstremitelerde fleksör ve ekstansör kas ve tendonlar bulunmaktadır. Elin işlevsel öneminden ötürü günümüzde fleksör tendonların moleküler yapısı, anatomisi, biyomekanik özellikleri el bölgesinde oldukça detaylı ortaya konmuş ve el cerrahisi farklı bir uzmanlık alanı olarak gelişme göstermiştir.

El parmaklarının fleksiyon hareketi, başparmak hariç fleksör digitorum superficialis (FDS) ve fleksör digitorum profundus (FDP) tarafından gerçekleştirilir. Başparmağın fleksiyonundan sorumlu olan kas fleksör pollicis longustur.

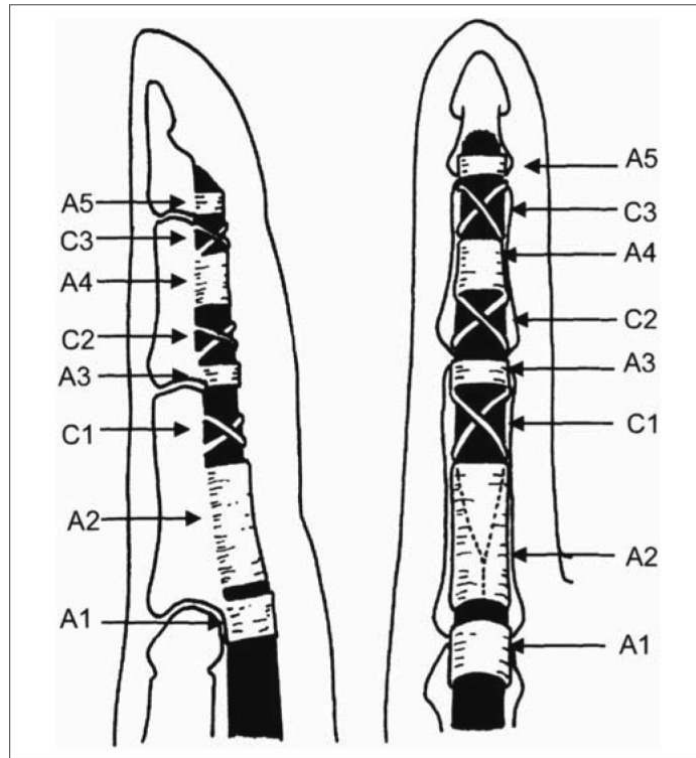
FDS kası humerusun medial epikondilinden, koronoid çıkıntısından ve radiusun proksimalinde volar yüzünden köken alır. Ulnar taraftaki üç parmağa giden FDS tendonları birbirlerinden bağımsız olarak FDS kasının humeroulnar başından köken alırken, 2. parmağa giden FDS tendonu ise radial başından köken alır (28). Her tendon proksimal falanks seviyesinde bifurkasyon (Camper's Chiasm) yaparak midfalanks seviyesinde volar yüzde kemiğe yapışır. FDS tendonlarının yaptığı bifurkasyondan ise FDP kasının tendonları geçer. FDS kası proksimal interfalangeal ekleme (PIF) fleksiyon yaptırır.

FDP kası ulnanın proksimal 2/3'ünden ve interosseöz membrandan başlar, distal falanksın volar yüzünün proksimal 1/2'sinde sonlanır. Ulnar taraftaki üç parmağın tendonu FDP kasının aynı kısmından köken alırken, 2. parmağın FDP tendonu ise diğer üç parmaktan bağımsızdır. Ayrıca ulnar taraftaki üç parmağın FDP tendonları FDS tendonlarının aksine, birbirlerinden tamamen bağımsız değildir. Bu nedenle ulnar tarafta yer alan üç parmaktan herhangi biri tam fleksiyona getirildiğinde diğer ulnar iki parmak da fleksiyona gelir (28). FDP kası parmaktaki her iki eklemi geçtiği için PIF eklemine ve distal interfalangeal (DIF) ekleme fleksiyon yaptırır.

FDS ve FDP tendonları hem falankskara hem de birbirlerine vinkula adı verilen ince tendinöz bantlarla bağlıdır. İki adet Vinculum Longus (profundus ve superficialis) (VLS, VLP) ve iki adet Vinculum Brevis (profundus ve superficialis) (VBS, VBP) olmak üzere toplamda dört adet vinkula bulunmaktadır (Resim 3). Tendonların etrafını sinoviyal kılıf, sinoviyal kılıfın etrafını da falankslar boyunca farklı seviyelerde makara (pulley) adı verilen yumuşak doku tarafından çevrelenir (Resim 4).



Resim 3: Kadavra diseksiyonunda vincularların görünümü. VB, Vincula Brevis; VL, Vincula Longus CC, Camper's Chiasm (29).



Resim 4: Fleksör tendonların pulley anatomisi (30)

4. TENDON BESLENMESİNİN TEMELLERİ

Tendon beslenmesinde iki mekanizma mevcut olup bunlar vasküler perfüzyon ve sinoviyal difüzyondur (31). Vasküler perfüzyon, tendona dijital arterlerden çıkan dallarla vinkular sistemden ve etrafını saran paratenondan giren damarlardan gerçekleşir (32). Birçok sayıda küçük damar peritenon içerisine girerek esas vasküler beslenme ağını oluşturmaktadır. Sinoviyal difüzyon ise sinoviyal sıvının tenositlere imbibisyon yoluyla taşınmasıdır (33). Tendon hareketi esnasında oluşan basınç farkıyla bu sıvı tendon kanallarına pompalanmaktadır.

5. TENDON ONARIMI

El travması sonrasında eğer tendon yaralanması mevcutsa, tendon ile birlikte cilt, cilt altı doku, nörovasküler yapılar, eklem kapsülü ve kemik yapı da etkilenebilir. Bu nedenle yapılacak fizik muayene, eşlik eden diğer yaralanmaların ortaya konması ve zamanında onarımı için hayati önem taşımaktadır. Hasar gören tendona eşlik eden herhangi bir majör vasküler yaralanma mevcutsa onarım zamanı ve müdahale şekli değişebilir.

Tendon onarımı için ideal zaman yaralanmayı takiben ilk 24 saat iken, gecikmiş onarım da mümkündür. Tendon yaralanmasını takiben onarımın yapılış süresine göre, onarım türleri dörde ayrılmaktadır:

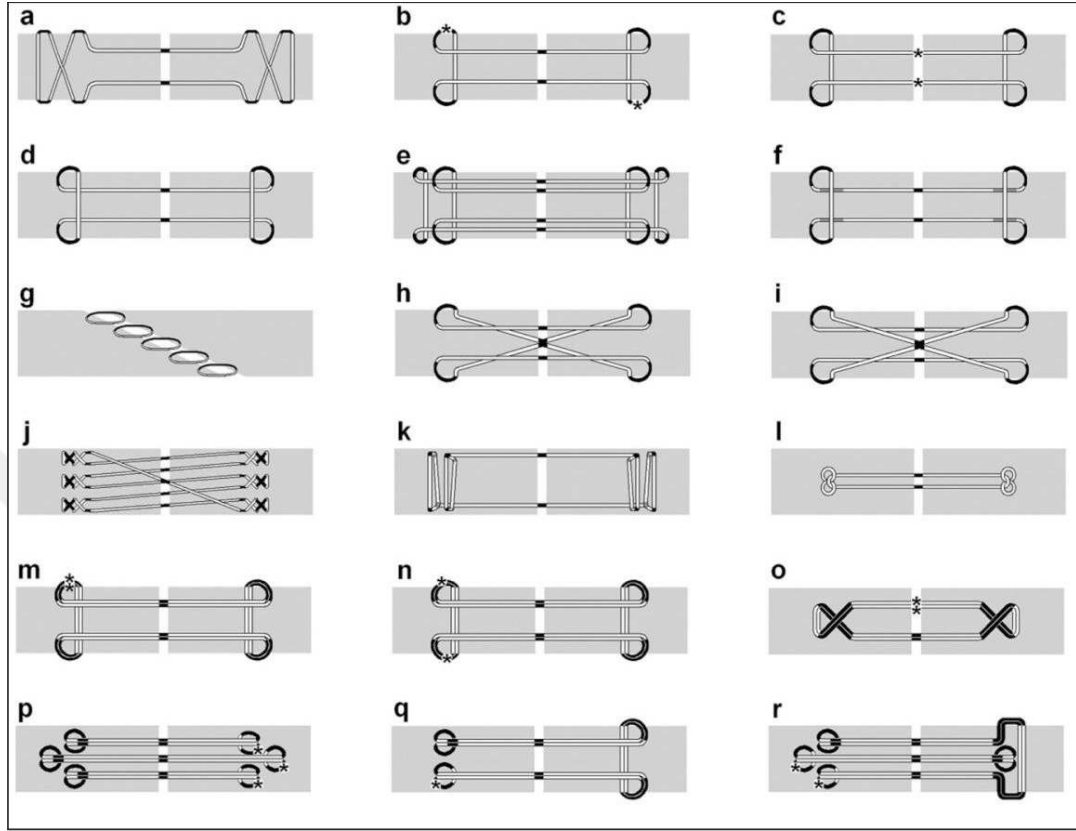
Erken primer onarım, ilk 24 saatte yapılan onarım; geç primer onarım: 1-10 gün arasında yapılan onarım; sekonder onarım: 2-4 hafta arasında yapılan onarım; geç sekonder onarım; 4 haftadan sonra yapılan onarımdır (34).

Şüphesiz bunların arasında primer onarımın sonuçları sekondere göre daha iyidir. Erken dönemde yapılan onarımlarda ödem minimal olduğundan tendon uçlarının daha rahat uç uca getirilip, sütür ile onarım daha kolaydır. Tendon retraksiyonu ya hiç yoktur

ya da minimaldir ve bu nedenle tendon vasküleritesi henüz minimal bozulmuştur. Tendonun onarılması geciktikçe, tendon iyileşmesi ve onarımın sonuçları istenen ideal seviyeden uzaklaşmakta ve adezyon, kontraktür, skar dokusu, tendon rüptürü gibi komplikasyonların görülme sıklığı artmaktadır. Tüm tendon yaralanmaları mümkünse primer onarılmalıdır. Ancak ezilme tarzında ve kirli yaralanmalarda, tendon defekti söz konusu olduğunda, kemik, eklem ve pulley yapılarının da hasar görmüş olması durumunda geç rekonstrüksiyon daha faydalı olabilir (35). Tabii ki tendon yaralanmasıyla birlikte özellikle ekstremitenin dolaşımını bozan bir vasküler yaralanma söz konusu ise replantasyon kriterlerine uyarak tendon onarımı da yapılmalıdır.

Tendon onarımı yapılırken en önemli faktörlerden birisi şüphesiz sütür tekniği ve doğru sütür materyali seçimidir (15). Günümüze kadar öne sürülen birçok teknik mevcut olup tüm onarım tekniklerinde (Resim 5) tendonun iki ucunun minimal aralık bırakılarak onarılması ve onarım yüzeyinin pürüzsüz olması hedeflenmiştir.

Mortenson ve Urbaniak tarafından yapılan çalışmada Kessler tarafından tarif edilen ve “grasping repair” adı verilen tekniğin biyomekanik açıdan en güvenilir teknik olduğu gösterilmiştir (36). Strickland tarafından yapılan başka bir araştırmada ise Kessler tarafından 1973’te gösterilen orijinal tekniğin modifikasyonu yapılmış olup, bu teknik günümüzde en çok kullanılan uç uca onarım yöntemi haline gelmiştir (37). Bu yöntemin popüler olmasında diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında tendon uçlarına daha az zarar vermesi, sütürlerin tendon uçlarına ayrı ayrı yerleştirilmesi, sütürler sayesinde tendonların uçlarının cerrahi aletler ile tutulmadan tendon kılıfının içerisinde makara sisteminin altından çekilebilmesi rol oynamıştır.



Resim 5: Kullanılan tendon onarım teknikleri a. Bunnell, b. Kessler, c. Tajima, d.

Modifiye kitlemeli Kessler (Pennington), e. Dört iplikli çift modifiye Kessler, f.

Modifiye Pennington, g. Becker, h. Kavramalı çapraz, i. Kitlemeli çapraz, j. Savage, k.

Kitlemeli Lee, l. Tsuge, m. Dört ipli Kessler onarımı, n. Düğümler zıt taraflarda olacak

şekilde dört iplikli Kessler onarımı, o. Dört iplikli çapraz kitlemeli onarım, p. Tang, q. U

şeklinde dört iplikli onarım, r. Altı iplikli M-tang (38)

Uç uca onarım yapıldıktan sonra tendon uçlarında gelişen düzensizlikleri gidermek için çevresel onarım (epitendinöz) tercih edilebilir. Çevresel onarım teknikleri aynı zamanda primer onarım yöntemi olarak da tercih edilebilir.

Tendon onarımı esnasında yanlış sütür tekniği ve materyalinin seçilmesi, ek doku hasarı oluşturulması, tendon dolaşımını bozacak cerrahi tekniklerin kullanılması

iyileşme sürecinde fibrozis ve skar oluşumunu artıracığından doğru ve atravmatik yaklaşım önemlidir.

Tendon onarımının sonucunu etkileyen bir diğer etken de yaralanmanın şeklidir. Çoklu doku hasarının olması, yaranın kirli ve/veya kontamine olması, doku defekti nedeniyle tendonun üzerinin kapatılmasının zor olduğu ya da geciktiği durumlar onarım sonrasında tendon iyileşmesini olumsuz etkileyeceğinden primer onarım geciktirilebilir hatta kontrendike de olabilir (39). Tendon uçları nekrotik olmadığı sürece tendon uçlarının kısaltılması önerilmemektedir.

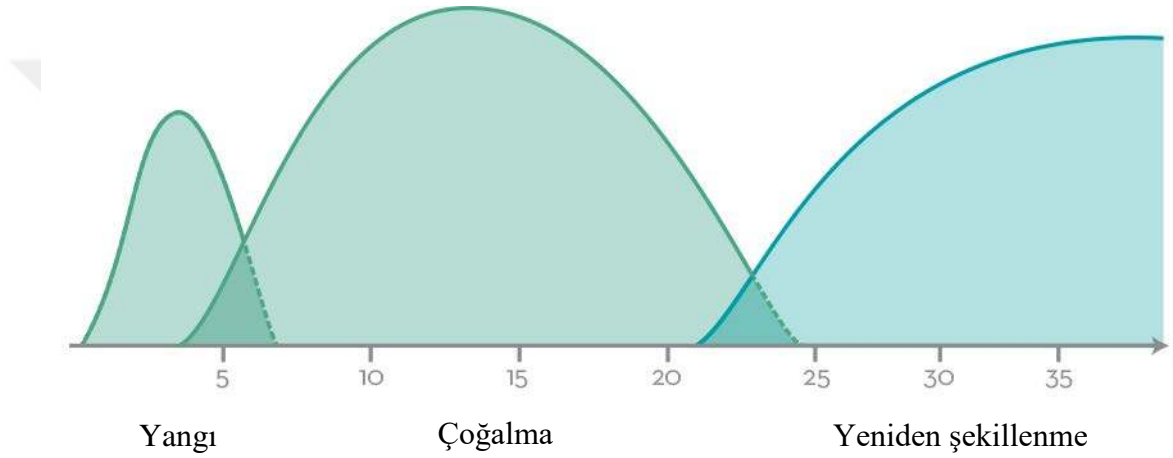
I.Z. Rigo ve M. Røkkum yaptıkları çalışmada tendon kılıfı ve pulley onarımının zone 1 ve 2 yaralanmalarında hareket açıklığını 15° azalttığını göstermiştir, ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (40). Yine aynı çalışmada artan yaş, sigara içme, zone 1C ve 2C arası yaralanma, beşinci parmak yaralanması, yumuşak doku yaralanmasının şekli, eşlik eden kemik yaralanması, cerrahide gecikme, onarım şekli, kılıf/makara sisteminin onarımı, eşlik eden yüzeysel fleksör tendon yaralanması zone 1-2-3 yaralanmalarında işlevsel sonuçlar için belirleyici olarak bildirilmiştir (40).

Özetle tendon onarımı esnasında, kesi olan alanda uygun insizyonlarla yeterli cerrahi alan oluşturulur, atravmatik şekilde, tendon uçları mümkün olduğunca az tutularak, körlemesine eksplorasyon yapılmadan ve doğru cerrahi tekniklerle yeterli tendon gerimini sağlayacak şekilde uç uca ve epitendinöz onarım yapılır. Bu esnada mümkün olduğu kadar nörovasküler yapılara zarar verilmemeli etraf dokuya nazik davranılmalıdır. Onarım sonrasındaki uygun rehabilitasyon protokollerinin de cerrahi başarıyı olumlu etkilediği ve hareket açıklığını artırdığı göz önünde bulundurulmalıdır.

6. TENDON İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ VE MEKANİZMALARI

6.a. Tendon İyileşmesinin Evreleri

Vücutta meydana gelen yaralanmalarda yer alan iyileşme basamakları tendon yaralanmaları için de geçerli olup üç aşamadan oluşmaktadır: Yangı (enflamasyon), çoğalma (proliferasyon), yeniden şekillenme (remodelling) (Resim 6):



Resim 6: İyileşmenin Evreleri

6.a.1. Yangı (İnflamasyon) Evresi:

Yaralanmayı takiben başlayan bu süreçte bozulan vasküler yapı nedeniyle, damar dışına sızan kan hematoma oluşumuna neden olur. Mast hücrelerinden salınan birtakım kimyasallar ile plateletler kümelenir ve vazodilatasyon başlar. Enflamatuar hücreler yaralanma bölgesine göç ederek nekrotik dokuları debride eder. Vasküler geçirgenlik giderek artar, tenositler çoğalmaya ve yaralanma bölgesine göç etmeye başlar. Yaralanma bölgesine gelen tenositler ve fibroblastlar tip 3 kollajen sentezlerler. Bu evre ortalama dört ile altı gün arası sürer (41).

6.a.2. Çoğalma (Proliferatif) Evresi:

Bu evrede çoğunlukla fibroblast, az miktarda makrofaj ve mast huresinden oluşan granülasyon dokusu oluşmaya başlar. Tip 3 kollajen miktarında artış devam ederken endotenon ve epitenonda giderek artan oranda damarlanma mevcuttur. Bu evrenin sonunda oluşturulan iyileşme dokusunun su ve hücre oranı normal dokuya kıyasla çok yüksektir. İnflamasyon evresinin sonunda başlayan bu evre ortalama dört hafta sürer ve bu evrenin sonunda yeniden şekillenme evresi başlar (15).

6.a.3. Yeniden şekillenme (Remodelling) Evresi:

İkinci evrenin sonlarına doğru başlayan yeniden şekillenme evresi ortalama altıncı haftada pik yapar ve aylarca sürer (41). Bu evrede hücre sayısında, ekstraselüler matriks ve tip 3 kollajen miktarında azalma olur. Tip 3 kollajen tip 1 kollajene dönüşürken, tip 1 kollajenler tendon boyunca uzanacak şekilde organize olurlar. Evre ilerledikçe artan tip 1 kollajen oranı ve kollajen birimleri arasındaki etkileşimler tendonun mekanik gücünü artırır. Ancak diğer yumuşak doku iyileşmelerinde olduğu gibi asla hiç hasarlanmamış bir tendonun gerim kuvvetine ulaşamaz.

6.b. Tendon İyileşmesinin Mekanizmaları

Tendonların iyileşmesini açıklayan intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki model bulunmaktadır.

6.b.1. Ekstrinsik model:

Ekstrinsik model intrinsik iyileşmeden daha önce başlar ve yaralanma sonrası artmış vasküler geçirgenlik sayesinde etraf dokudan göç eden fibroblastlar tarafından başlatılır (31). Başlangıçta meydana gelen hücre sayısındaki artış ve yapışıklıktan sorumludur.

6.b.2. İntresik model:

Bu iyileşme modelinde hasar gören tendon uçlarının iyileşmesinde tendonun kendi yapısındaki tenositler, endotenon ve epitenon hücreleri rol oynamaktadır (31). İntresik mekanizma yaklaşık beşinci günde devreye girmektedir. Bu iki iyileşme mekanizması iç içe geçmiş olduğundan hangisinin daha etkili olduğu gösterilememiştir (42).

7. TENDON ONARIMI SONRASI GELİŞEN YAPIŞIKLIKLARIN NEDENLERİ

Tendon onarımı sonrası adezyon gelişimini etkileyen faktörleri üç ana başlık altında toplamak mümkündür.

7.a. Cerrahi teknik ve suture:

Fleksör tendon onarımının ideal şartlarda yapılmaması ve uygun suture materyalinin kullanılmaması tendon yapışıklığını artırmaktadır. Tendon onarımı için tercihen geç emilen monofilaman sutureler ya da prolene gibi emilmeyen sutureler tercih edilir. Epitendinöz onarım da tendon onarımının başarısını artırmaktadır.

7.b. Yara bölgesi:

Temiz yaralanmalarda onarım sonrasında daha az yapışıklık gelişmektedir. Eşlik eden yumuşak doku ya da kemik doku yaralanması varlığında, kirli yaralanmalarda, nekrotik doku varlığında yapışıklık daha fazla görülmektedir.

7.c. Ameliyat sonrası rehabilitasyon:

Onarım sonrasında hastanın olabildiğince erken dönemde hareketlere başlaması, olası yapışıklıkların riskini azaltmaktadır (40). Bugün günümüzde, kısaltılmış pasif fleksiyon-aktif ekstansiyon/normal pasif fleksiyon-aktif ekstansiyon (43), sürekli pasif hareket/kontrollü aralıklı pasif hareket (44), dinamik/statik splint (45), aktif fleksiyon/lastik bantla traksiyon (46), aktif ekstansiyonla birlikte kontrollü pasif fleksiyon (modifiye Kleinert)/kontrollü pasif mobilizasyon (modifiye Duran) (47), kavramalı dikiş ve erken kontrollü aktif mobilizasyon/modifiye Kessler tekniği kullanılarak erken kontrollü pasif mobilizasyon (48) gibi çeşitli protokoller bulunmaktadır. Ancak bunların hangisinin daha iyi olduğunu belirlemek için kontrollü, randomize çalışmaların yapılması gerekmektedir.

8. TENDON YAPIŞIKLIKLARININ ÖNLENMESİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

8.a. Farmakolojik Ajanlar

8.a.1. Non-steroid Anti-inflamatuarlar:

Non-steroid anti-inflamatuarlar (NSAİ) siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek, araşidonikasitin (AA) prostoglandinlere dönüşümünü önlerler (49). Bu metabolizmada oluşan ürünlerin inflammatuar süreçte rol oynadığı bilinmektedir ve adezyon oluşumuna katkıda bulunmaktadır. NSAİ kullanılarak bu metabolitlerin azaltılması doza bağımlı şekilde adezyon oluşumunu azaltmaktadır (49).

8.a.2. Hyaluronik Asit:

Hyaluronik asit (HA) sinoviyal sıvıda bulunan bir polisakkarittir. Adezyon önlenmesindeki tam mekanizması bilinmemesine rağmen iyileşmenin erken safhalarında yer aldığı ve tendon dahil olmak üzere birçok dokunun iyileşmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür (50).

8.a.3. 5-Florourasil:

5-Florourasilin (5-FU) adezyon oluşumunu azaltma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sinoviyal kılıfta hücre çoğalmasını ve fibroplasttan zengin kollajen dokunun kontraksiyonunu önlediği düşünülmektedir (51). Fibroblastların 5-FU'ya maruziyeti ekstraselüler matriks ürünlerinde ve büyüme faktörlerinde azalmaya yol açar (52). Bu da 5-FU'nun hücre çoğalmasını etkilemeden sadece hücresel aktiviteyi etkileyerek yara iyileşmesinde olumsuz etki oluşturmaksızın adezyon oluşumunu azaltabileceğini göstermektedir. 5-FU'nun skar oluşumunda etkili transforming growth faktör betanın (TGF- β) aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda 5-FU verilen gruplardaki tendonların gerilme direncinin kontrol gruplarıyla aynı olduğu bildirilmiştir (53).

8.a.4. İnsan Amniyotik Sıvısı:

İnsan amniyotik sıvısı bol miktarda hormon, sitokin, polipeptid büyüme faktörleri içermektedir. Yapılan çalışmalarda amnion sıvısının tendon onarımı sonrası adezyonda azalma ve iyileşme miktarında artış sağladığı gözlenmiştir (54).

8.a.5. TGF- β (Transforming Growth Factor - Beta) (Dönüştürücü Büyüme Faktörü) İnhibitörleri:

TGF- β yara iyileşmesinde birçok görevi olan bir sitokindir ancak aşırı skar oluşumunda da rol oynamaktadır. TGF- β kemotaksisi ve anjiogenezi uyarır ve çok miktarda matriks proteinini regüle eder. TGF- β 'nin bu özellikleri yara iyileşmesini hızlandırdığı gibi, bu etkinin kontrolsüz olması patolojik fibrozise ve tendon adezyonuna yol açabilir. TGF- β 'nin inhibisyonu, tip 1 kollajen üretimini, skar oluşumunu ve tendon yapışıklığını azaltmada etkilidir.

Kullanılan diğer farmakolojik ajanların arasında kollajen sentez inhibitörleri (55), fibrin (56), plazminojen aktivatörleri (57) ve suramin (58) sayılabilir (55-58).

8.b. Bariyerler

Tendon bariyerleri, cerrahi onarım sonrasında tendonların çevre doku ile temasını en aza indirerek, iyileşme sürecinde adezyon oluşumunu azaltmayı hedeflemektedir. Tendon bariyerleri mekanik ya da biyokimyasal olabilir ancak ideal bir bariyerde olması gereken özellikler şunlardır: Biyo-uyum, kolay kullanım, tendon hareketine izin vermesi, düşük hacim, ekstrasik iyileşmeye izin verecek kadar uzun süre onarım sahasında kalması, emilebilirlik, ucuz maliyet (59).

Fleksör tendonların hücrel aktivite ve yapılarının özellikle içinde bulundukları intrasinoviyal ortama uyum sağladığı düşünülmektedir. Bu yüzden tendon hasarını takiben yapılan onarım esnasında tendon kılıfının onarılmasının iyileşmeyi daha iyi sağlayacağı düşünülmektedir. Bu amaçla kullanılan materyaller çevre dokuyla onarılan tendon arasında bariyer oluşturarak tendon hücrelerinin alıştığı intrasinoviyal ortamı sağlama da yardımcı olurken, yapışıklık gelişmesini azaltıcı etki de göstermektedir (60).

Bariyer olarak günümüze kadar kullanılan maddeler arasında alüminyum kılıf, polietilen zarlar, sellofan, sterispon sargılama, paslanmaz çelik, silikon kılıf, amniyotik zarlar, chitosan zarlar, silikon-lastik zarflar, politetrafloroetilen cerrahi zarlar, seprafilm, hidrojel mühür, kondritin sülfat kaplı polihidroksietilmetakrilat zar ve otojen ven grefti sayılabilir (59). Ayrıca yeni oluşan skarın kalitesini ve boyutunu kontrol ederek skar oluşumunu kontrol altına almaya çalışan ve kortizon, dekstran, fibrin, kollajen inhibitörü, aprotinin, antihistamin, indometasin, hyaluronik asit ve 5-fosfourasil içeren bariyerler de mevcuttur (59).

e-PTFE yani Gore-Tex mikroporlara ve yüksek gerilme gücüne sahip sentetik bir materyaldir. Göğüs ve abdominal duvar rekonstrüksiyonunda kullanıldığı gibi tendon kılıfı ve pulley onarımında da kullanılmaktadır.

8.c. Kullanılan Başka Maddeler

Tendon kılıflarının onarımında ayrıca fasya lata grefti ya da başka bölgeden alınan otojen serbest kılıf greftleri de kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda kılıf defektinin greftlendiği vakalarda çevre dokuyla meydana gelen kısıtlayıcı adezyon oluşumunda azalmalar izlenmiştir (61).

Polivinil alkol hidrojel (PVA-H), hidroksiapatit, HA membran ve sığır perikardı gibi farklı materyaller de onarım sonrası gelişen adezyonu azaltmak için deneysel çalışmalarda kullanılmıştır (62) (63).

8.d. Kullanılan Diğer Tedavi Yöntemleri

Deneyisel olarak kullanılan diğer tedavi yöntemlerini arasında ultrason ve manyetik alan da mevcuttur. Ultrason yüksek frekanslı iletilmeyen ses dalgaları yayar. Bu dalgalar dokulardan geçerken aşamalı olarak enerjisini kaybeder. Ultrasonun inflamasyonun bir ya da birden fazla bileşenini etkileyerek adezyonu azalttığı düşünülmektedir (64) (65).

8e. Çalışmada Kullanılan Maddeler

8.e.1. Dimetilsulfoksit (DMSO):

DMSO ampirik formülü C_2H_6OS olan organokükürt bileşiğidir. Renksiz ve sıvı halde olan bileşik önemli bir polar çözücüdür. Çalışmamızda Cucurbitacin E'nin çözücüsü ve dokulara daha kolay taşınması için kullanılmıştır. Rus bilim adamı Alexander Zaytsev tarafından 1866 yılında keşfedilmiştir. 1963 yılında Oregon Üniversitesi Tıp Fakültesi ekiplerinden birinin başında olan Stanley Jacob, DMSO' nun ciltten ve diğer membranlardan yapılara zarar vermeden geçebildiğini ve diğer bileşikleri de herhangi bir biyolojik sisteme kolayca taşıyabildiğini göstermesiyle (66), ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1978'de Food and Drug Administration (FDA), ABD'de DMSO' nun interstisyel sistit tedavisinde kullanılmasını onayladı. Günümüzde topikal analjezik ve farmosötiklerin lokal etkilerini artırmak için (66) (67), antienflamatuar (68) ve antioksidan (69) olarak kullanılmaktadır. Ayrıca pulmoner adenokarsinom tedavisinde (70), romatolojik hastalıklarda (71), kronik prostatitte (72), dermatolojik hastalıklarda da (73) kullanılmaktadır. Çok kuvvetli bir çözücü olduğundan içerisinde çözünmüş olan materyallere bağlı olarak alerjik reaksiyon ve zehirlenmeye yol açabilir. En fazla görülen yan etkileri baş ağrısı ve cilt ile temas sonrası görülen kaşıntı ve yanma şikâyetleridir. Birçok ilacın etkisini artırdığından, bu ilaçların yan etkilerinden kaçınmak için DMSO ile karıştırılırken dikkatli olunmalıdır.

8.e.2. Cucurbitacin E (CuE):

CuE, cucurbitaceae (kabakgiller) ailesinden bitkilerin ürettiği ve otobur hayvanlara karşı bu bitkilere koruma sağlayan bir maddedir. Kimyasal açıdan steroid olarak sınıflandırılırlar. Turpgillerde, sıracautugillerde, begonyagillerde, kendirgillerde, çuhaçiçeğigillerde, kökboyasıgillerde, kakaogillerde, gülgillerde, çobanyastığıgillerde bulunan doğal bir bileşiktir ve 12 farklı sınıfta toplamda 200'den farklı türevi mevcuttur (74). Genel olarak antikanserojen ve antirpoliferatif etkileri mevcut olmakla birlikte (6), antienflamatuar etkiye sahip oldukları da gösterilmiştir (7). Sahip oldukları bu özellikler nedeniyle son zamanlarda birçok çalışmada kullanılmaktadır. Türkiye'de birçok yerde yetişen ve kabakgiller ailesine ait olan halk arasında eşek hıyarı olarak bilinen Ecballium elaterium bitkisi içerik olarak cucurbitacin açısından zengin olup halk arasında uzun zamandır sinüzit tedavisinde kullanılmaktadır (75). Aynı zamanda bu bitkinin ekstresi ile fareler üzerinde yapılan çalışmada postoperatif dönemde intraperitoneal yapışıklıkları önlediği gösterilmiştir (8). Cucurbitacinlerin antikanserojen ve antiproliferatif özellikleri üzerine birçok çalışma yapılmasına rağmen postoperatif dönemde gelişen tendon adezyonları üzerine etkisi araştırılmamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 2015/59 numaralı onayı alındıktan sonra Dicle Üniversitesi Ziraat Fakültesi'nde yetiştirilen ağırlıkları 1500 ± 150 gram arasında değişen 36 adet Lohmann Brown cinsi tavuk her grupta 9 tavuk olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Her grup farklı kafese konuldu. Deney sonuna kadar tüm gruplar kendi kafeslerinde tutuldu. Tavukların hepsi aynı yem ve çeşme suyu ile beslendi. Besine ve suya sınırsız ulaşım sağlandı. Gece gündüz sirkülasyonu (8 saat gece-16 saat gündüz), ortam sıcaklığı ve nem dış ortamla aynı olacak şekilde ayarlandı. Hayvanların bakımları Dicle Üniversitesi Ziraat Fakültesi Hayvan Barınağı'nda yapıldı.

Operasyon öncesi tavuklar intramusküler 3 ml 50 mg/ml Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ile anestezi sağlandı ve 0,3 cc 20 mg/ml Ksilazin Hidroklorür (Rompun, Bayer, Türkiye) enjeksiyonu ile kas gevşemesi ve analjezi sağlandı. Tavukların ayakları rastgele seçilerek, opere edilecek olan iki parmak serum fizyolojik ve povidin iyot ile temizlendikten sonra steril koşullarda cerrahiye hazırlandı.

Deneyde kullanılacak olan Cucurbitacin E (Sigma-Aldrich, Almanya), çözücüsü olan DMSO (EREN Kimyevi Maddeler ve Laboratuvar Malzemeleri, Türkiye) ile uygun dozajda çözülerek enjeksiyona hazırlandı.

1. CERRAHİ YÖNTEM

1.a. Grup I (Sham Grubu):

Anestezi altındaki tavukların ayakları rastgele seçilerek, seçilen ayakta ikinci ve üçüncü parmağa volar yüzde yapılan insizyon sonrasında tendon kılıfı insize edildi. Fleksör digitorum profundus tendonu ortaya konduktan sonra cilt onarıldı. Operasyon yapılan ayak işaretlendi.



Resim 7: Cilt insizyonu sonrası, tendon kılıfı insize edilen FDP tendonu (Grup I).

1.b. Grup II (Kontrol Grubu)

Anestezi altındaki tavukların ayakları rastgele seçilerek, seçilen ayakta ikinci ve üçüncü parmağa volar yüzde bistüri ile yapılan insizyon sonrasında tendon kılıfı ortaya konulup insize edildi. Fleksör digitorum profundus tendonu ortaya konduktan sonra tam kat kesilip 5-0 prolene suture ile modifiye Kessler tekniğine uygun onarım yapıldıktan sonra cilt onarıldı. Operasyon yapılan ayak işaretlendi.



Resim 8: Tam kat FDP kesisi sonrası 5-0 prolene ile onarım (Grup II).

1.c. Grup III (DMSO Grubu)

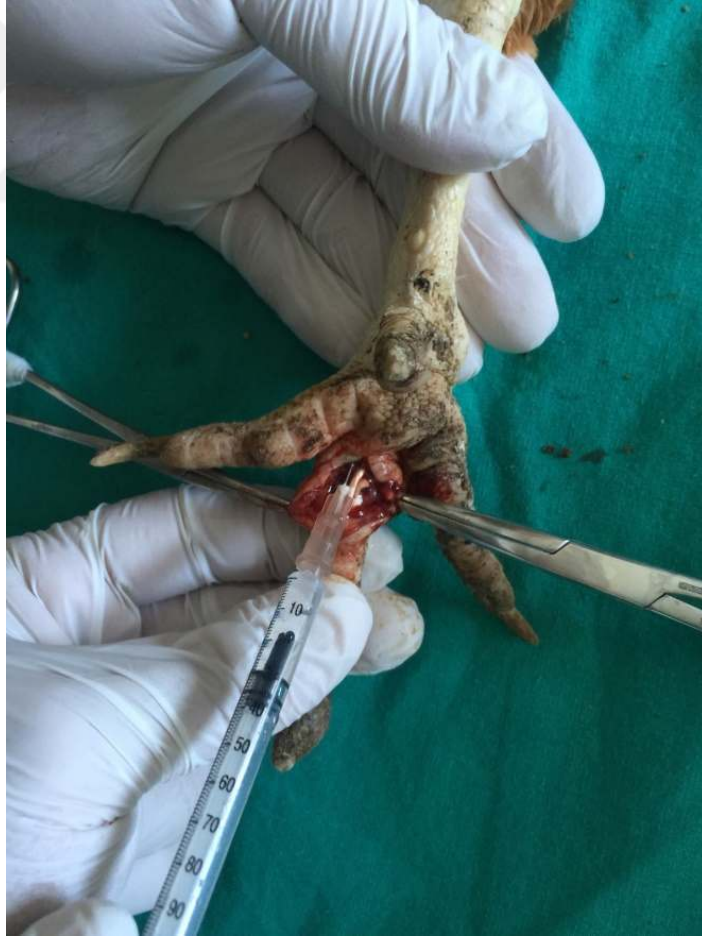
Anestezi altındaki tavukların ayakları rastgele seçilerek, seçilen ayakta ikinci ve üçüncü parmağa volar yüzde yapılan insizyon sonrasında tendon kılıfı ortaya konulup insize edildi. Fleksör digitorum profundus tendonu ortaya konduktan sonra tem kat kesilip 5-0 prolene suture ile Kessler tekniğine uygun onarıldıktan sonra tendon onarımı yapılan bölge dört kadrana ayrılarak, her kadrana 0,1 cc % 50 DMSO enjekte edildi. Sonrasında cilt onarıldı. Operasyon yapılan ayak işaretlendi.



Resim 9: Tam kat FDP kesisi onarımı sonrası DMSO uygulanması (Grup III).

1.d. Grup IV (DMSO+Cucurbitacin E Grubu)

Anestezi altındaki tavukların ayakları rastgele seçilerek, seçilen ayakta ikinci ve üçüncü parmağa volar yüzde yapılan insizyon sonrasında tendon kılıfı ortaya konulup insize edildi. Fleksör digitorum profundus tendonu ortaya konduktan sonra tam kat kesilip 5-0 prolene suture ile modifiye Kessler tekniğine uygun onarıldıktan sonra tendon onarımı yapılan bölge dört kadrana ayrılarak, her kadrana 0,1 cc %50 DMSO + 2 mg/kg Cucurbitacin E enjekte edildi. Sonrasında cilt onarıldı. Operasyon yapılan ayak işaretlendi.



Resim 10: Tam kat FDP kesisi onarımı sonrası DMSO ve Cucurbitacin E uygulanması (Grup IV).

Tendon kesisi yapılan gruplarda işlem yapılan parmaklar flaster kullanılarak fleksiyonda atele alındı ve tavukların kendi kafeslerinde serbest gezmesine izin verildi. Pansumanlar haftada iki kere kontrol edildi ve gerektiğinde steril pansuman yapıldı. 3 hafta boyunca takip edilen tavuklar, 3 haftanın sonunda dekapite edilerek kurban edildi. Operasyon yapılan ayaklar diz ekleminden ayrılarak, preparatlar diseksiyon yapılabilecek kadar -85°C’de saklandı.

2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Histopatolojik değerlendirme Dicle Üniversitesi Histoloji Laboratuvarı’nda yapıldı. Her gruptan 9 tane olmak üzere toplamda 36 tendon oda ısısında izole edildikten sonra, çevre yumuşak dokunun yapışıklığının değerlendirilmesi için onarım yapılan tendonun 5 mm proksimal ve distalinden parmak tam kat kesilerek formol içersine konuldu. Alınan materyaller %10 formaldehit tespitinin ardından parafin bloklara gömüldü. Mikrotom bıçağı ile uygun kalınlıkta alınan kesitler gerekli hazırlıklar yapıldıktan sonra, hematoxilen&eozen (H&E) ve Masson Trichrom ile boyanarak ışık mikroskobu altında , inflamasyon ve ödem, fibroblast aktivitesi, kollajen aktivitesi ve adezyon aktivitesi gibi parametreler değerlendirilmiştir. Değerlendirilen parametrelerde 0-4 arası (0: yok, 4: maksimum olacak şekilde) skorlama yapılmıştır.

0	:	Yok
1	:	Çok az
2	:	Az
3	:	Fazla
4	:	Çok fazla

Tablo 1: Histolojik Değerlendirme Skalası

3. BİYOMEKANİK TEST

Biyomekanik değerlendirme Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Laboratuvarı'nda yapıldı. -85°C'de saklanan materyaller oda ısısında çözöldükten sonra onarım yapılan ayaklar diseke edilip, onarım yapılan 36 tendon izole edildikten sonra steril izotonikli gazlı beze sarılarak soğuk zincir ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Laboratuvarı'na gönderildi. Gerilim testi 20 mm/dk ile yapıldı ve tendonların kopma noktaları işaretlendi.

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS (IBM, versiyon 22) yazılımı kullanılarak yapıldı. Biyomekanik verilerin, inflamasyon ve ödem düzeylerinin, fibroblast ve kollajen lif aktivitesinin ve adezyon oluşumunun grup bazında karşılaştırılmasında ANOVA (tek yönlü varyans analizi) testi kullanıldı ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi. Çoklu karşılaştırmalarda (Post hoc) Tamhane ve Tukey testi kullanıldı.

BULGULAR

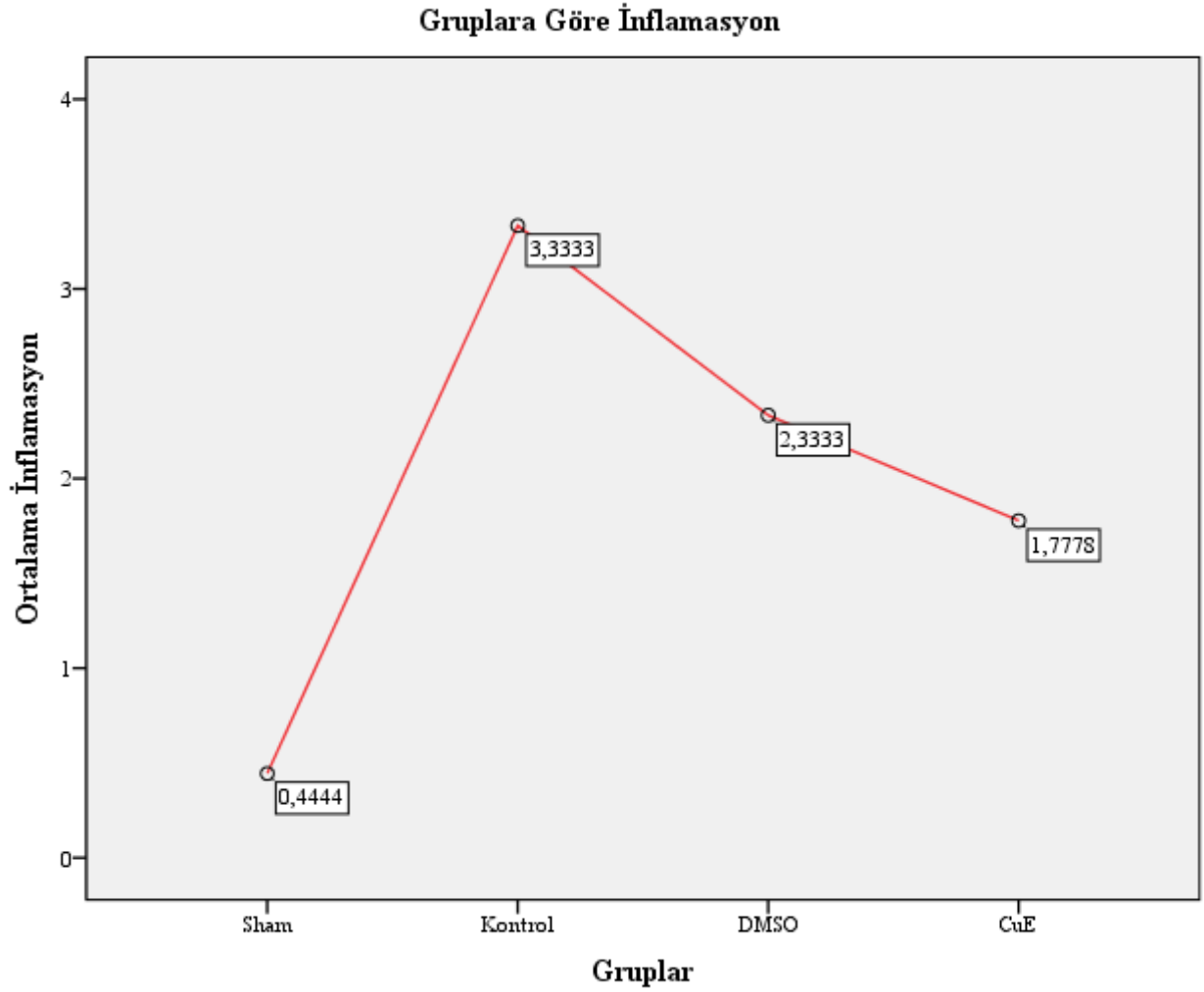
1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

1.a. İnflamasyon Düzeyleri:

Histopatolojik inceleme sonucunda gruplar arasındaki inflamasyon düzeylerine ait bulgular Tablo 2’de ve Grafik 1’ de sunulmuştur.

Gruplar	İnflamasyon-Ödem									
	n:1	n:2	n:3	n:4	n:5	n:6	n:7	n:8	n:9	ORT
1	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0,44
2	3	2	3	3	4	4	3	4	4	3,33
3	2	2	3	2	3	2	3	2	2	2,33
4	2	1	1	3	2	1	2	3	1	1,77

Tablo 2: İnflamasyon Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı



Grafik 1: Gruplara Göre İnflamasyon Grafiği

Grupların ortalama inflamasyon skoru incelendiğinde CuE grubunda (Grup IV) görülen inflamasyon, DMSO (Grup III) grubundan az olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak bu iki gruptaki inflamasyon, kontrol grubundakinden az olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$).

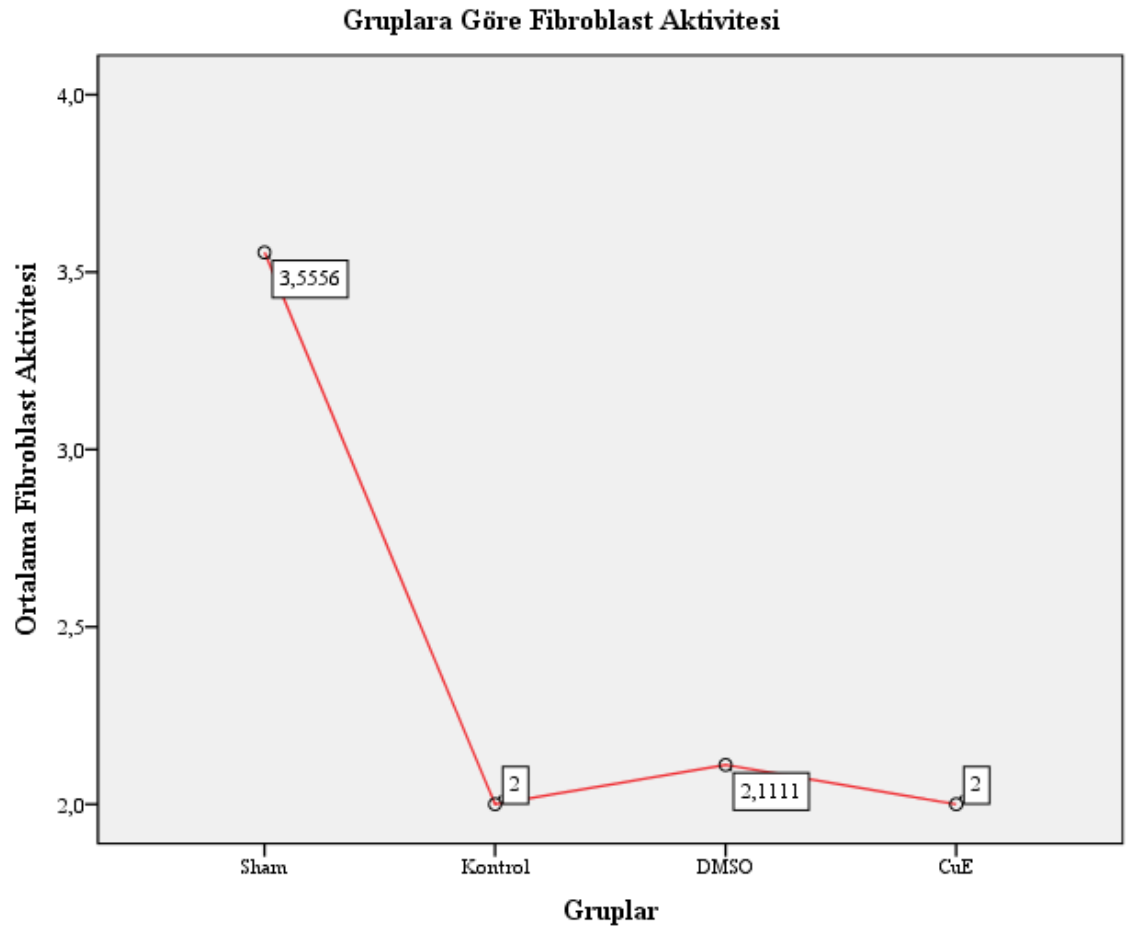
2.a. Fibroblast ve Kollajen Lif Aktivitesi:

Histopatolojik inceleme sonucunda gruplar arasındaki fibroblast ve kollajen lif aktivitelerine ait bulgular Tablo 3 ve 4 ile Grafik 2 ve Grafik 3’te sunulmuştur.

Gruplar	Fibroblast aktivitesi									
	n:1	n:2	n:3	n:4	n:5	n:6	n:7	n:8	n:9	ORT
1	3	4	4	4	4	3	4	3	3	3,55
2	1	2	1	3	2	2	3	2	2	2
3	2	1	2	3	2	3	2	3	1	2,11
4	2	3	2	2	1	3	1	2	2	2

Tablo 3: Fibroblast Aktivitesinin Gruplara Göre Dağılımı

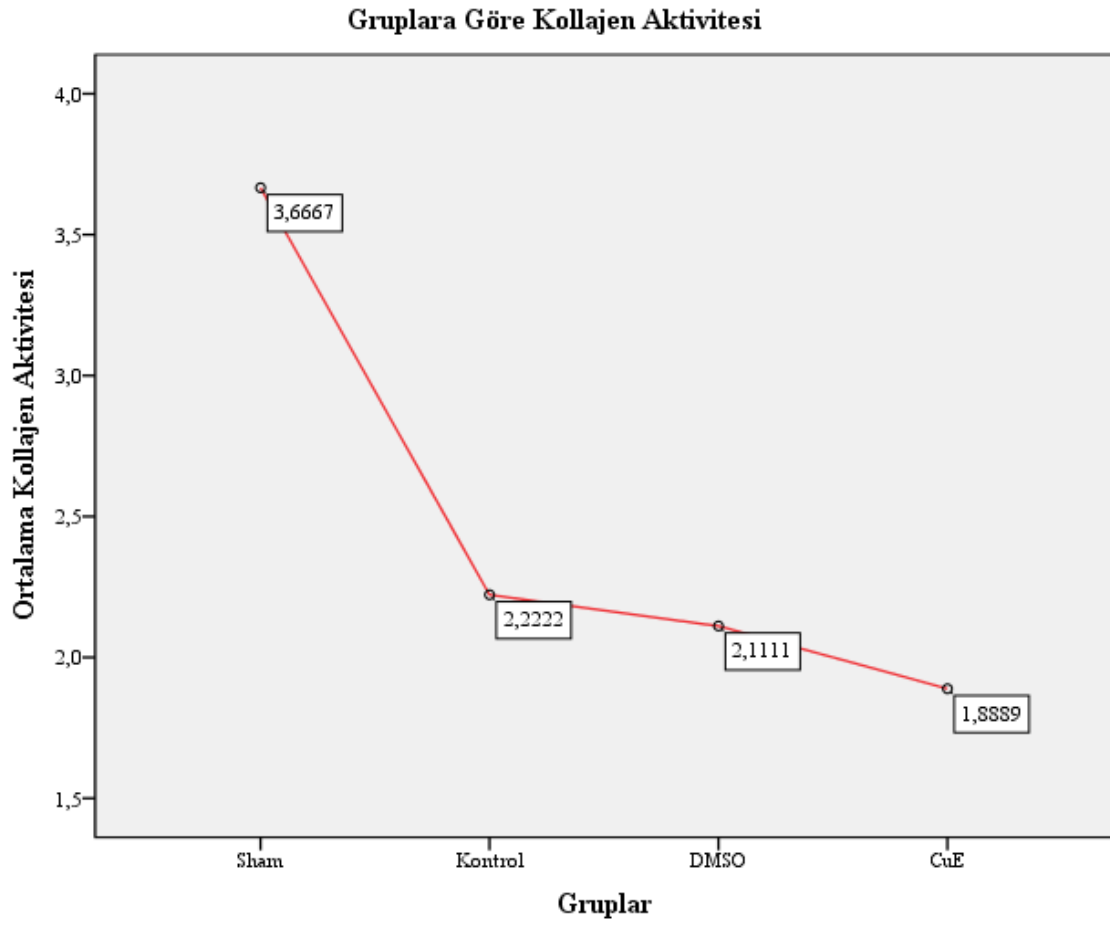
Buna göre fibroblast aktivitesi Grup II, III ve IV’ te istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p<0,05$).



Grafik 2: Gruplara Göre Fibroblast Aktivitesi Grafiği

Gruplar	Kollajen aktivitesi									
	n:1	n:2	n:3	n:4	n:5	n:6	n:7	n:8	n:9	ORT
1	3	4	3	4	4	4	3	4	4	3,66
2	2	2	3	4	2	1	3	2	1	2,22
3	3	2	2	2	2	1	3	2	2	2,11
4	2	2	2	3	2	1	2	2	1	1,88

Tablo 4: Kollajen Lif Aktivitesinin Gruplara Göre Dağılımı



Grafik 3: Gruplara Göre Kollajen Aktivitesi Grafiği

Buna göre kollajen aktivitesi, fibroblast aktivitesine paralel olarak istatistiksel olarak kontrol grubunda en fazla olmakla birlikte diğer üç grupta istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p < 0,05$)

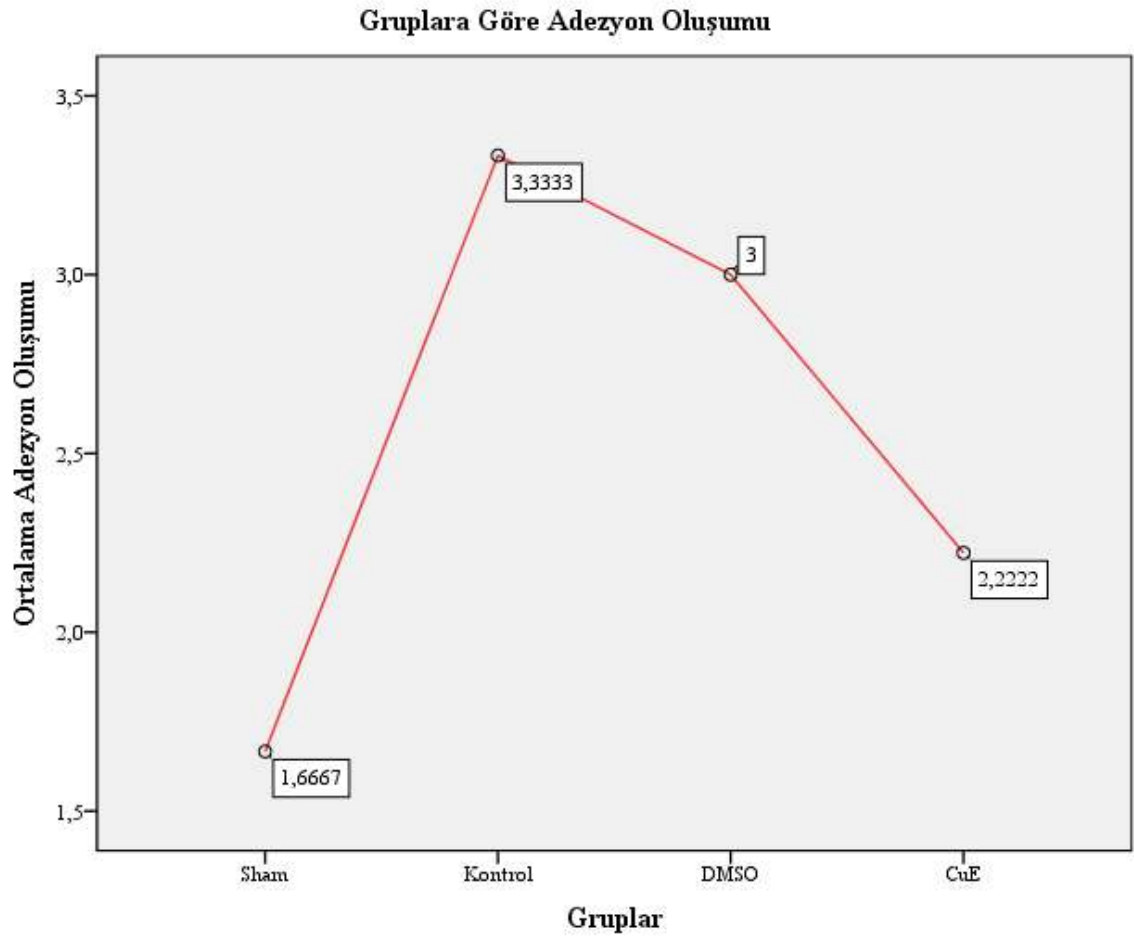
Adezyon Oluşumu

Histopatolojik inceleme sonucunda gruplar arasındaki adezyon düzeylerine ait bulgular tablo 6’da sunulmuştur.

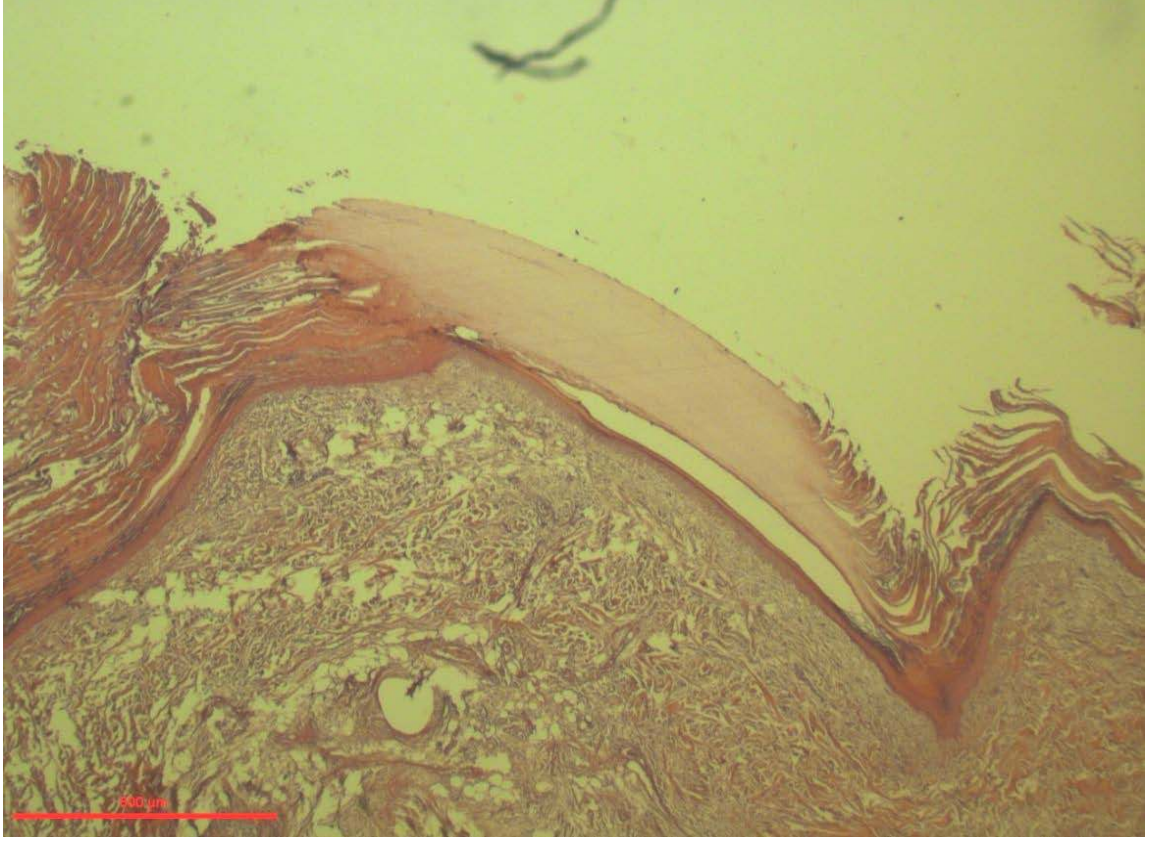
Gruplar	Adezyon Oluşumu									
	n:1	n:2	n:3	n:4	n:5	n:6	n:7	n:8	n:9	ORT
1	2	1	2	1	2	1	1	2	3	1,66
2	3	2	4	3	4	3	4	4	4	3,33
3	3	4	2	3	4	3	3	3	4	3
4	2	2	3	2	2	3	2	1	2	2,22

Tablo 5: Adezyon Oluşumunun Gruplara Göre Dağılımı

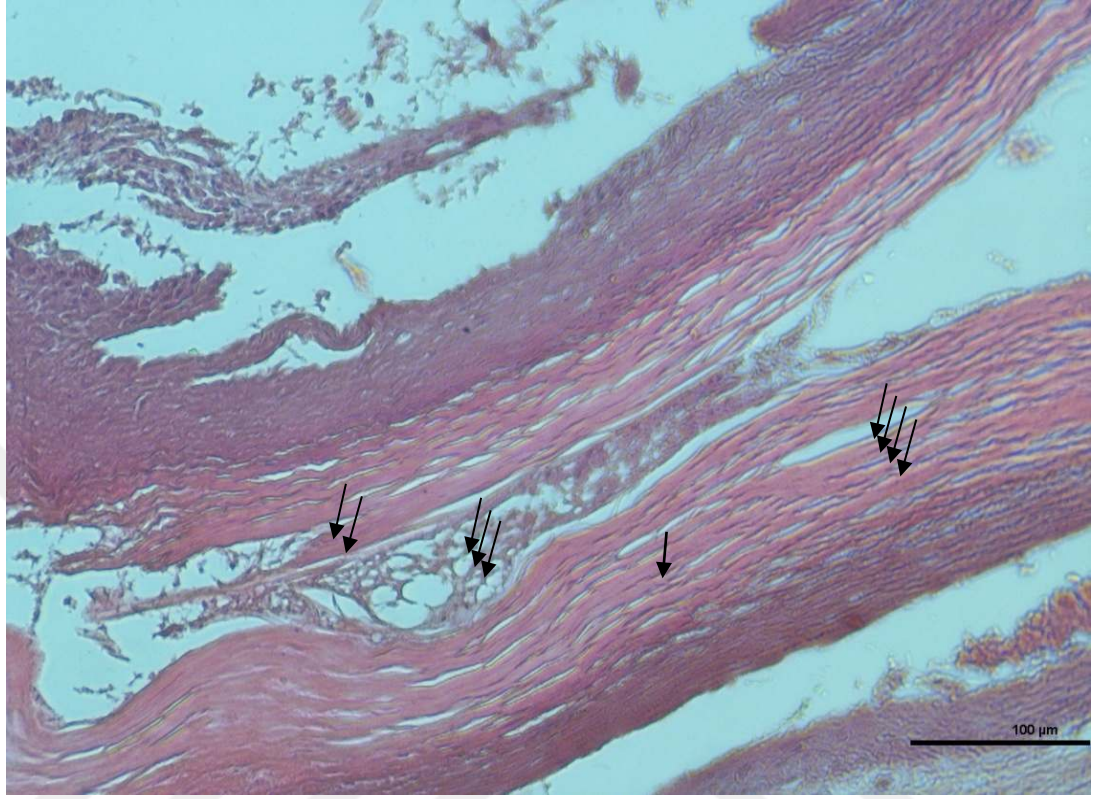
Buna göre adezyon oluşumu istatistiksel olarak anlamlı şekilde CuE ve kontrol grubunda diğer iki gruba göre daha az bulunmuştur($p < 0,05$). Kontrol ve DMSO grubundaki adezyon oluşumu istatistiksel olarak birbirine benzerdir ($p > 0,05$).



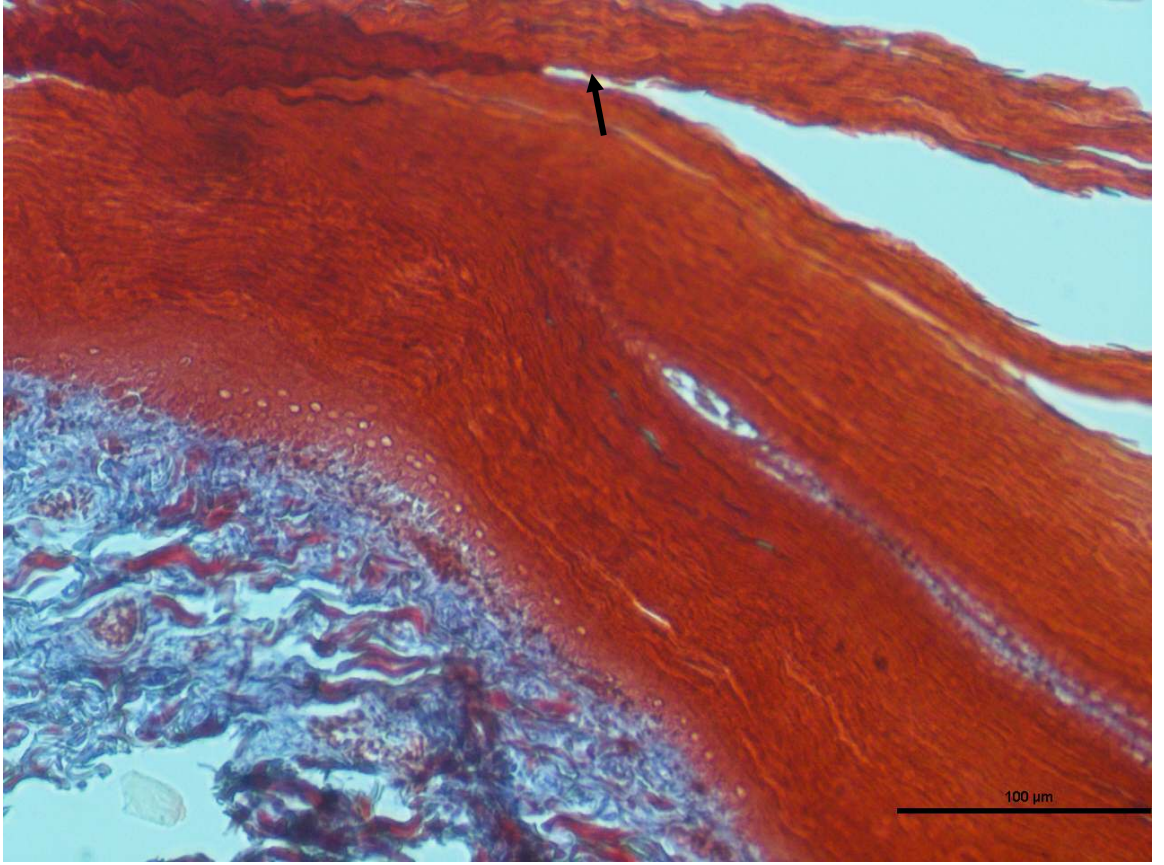
Grafik 4: Gruplara Göre Adezyon Oluşumu Grafiği



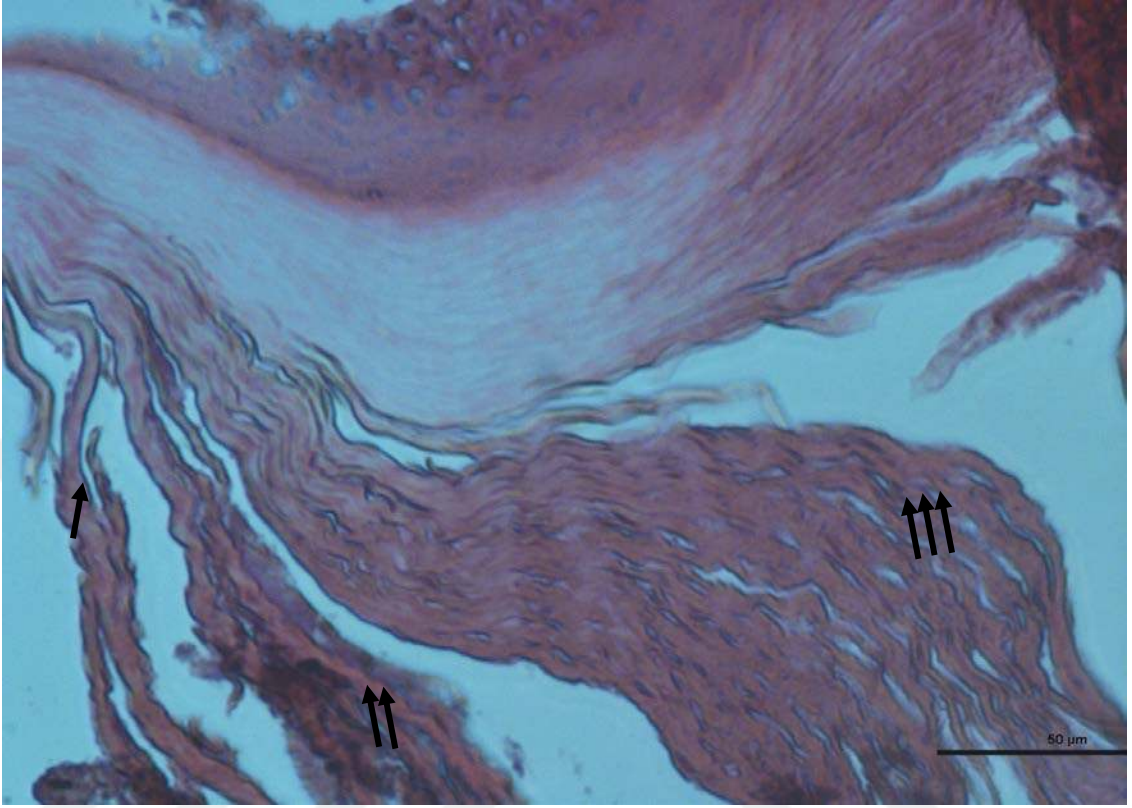
Resim 11: Grup I'de düzenli sıkı bağ dokuda kollojen demetleri ve fibroblastlar izlenmekte. (H&E-Bar 500µm)



Resim 12: Grup II’de onarılan bazı bölgelerde tenoblastlar hiperplazik (tek ok) izlendi. Bazı bölgelerde yer yer hyalinizasyon görüldü (iki ok). Kollojen lifler arasında inflamatuvar hücre infiltrasyonunda artış gözlenirken kan damarlarında yer yer dilatasyon (üç ok) gözlendi. Kollojen liflerde organizasyon bozukluğu ve liflerin arasındaki bağ doku aralığında genişleme peritendinoz adezyon alanları (dört ok) görüldü. (H&E-Bar 100µm)



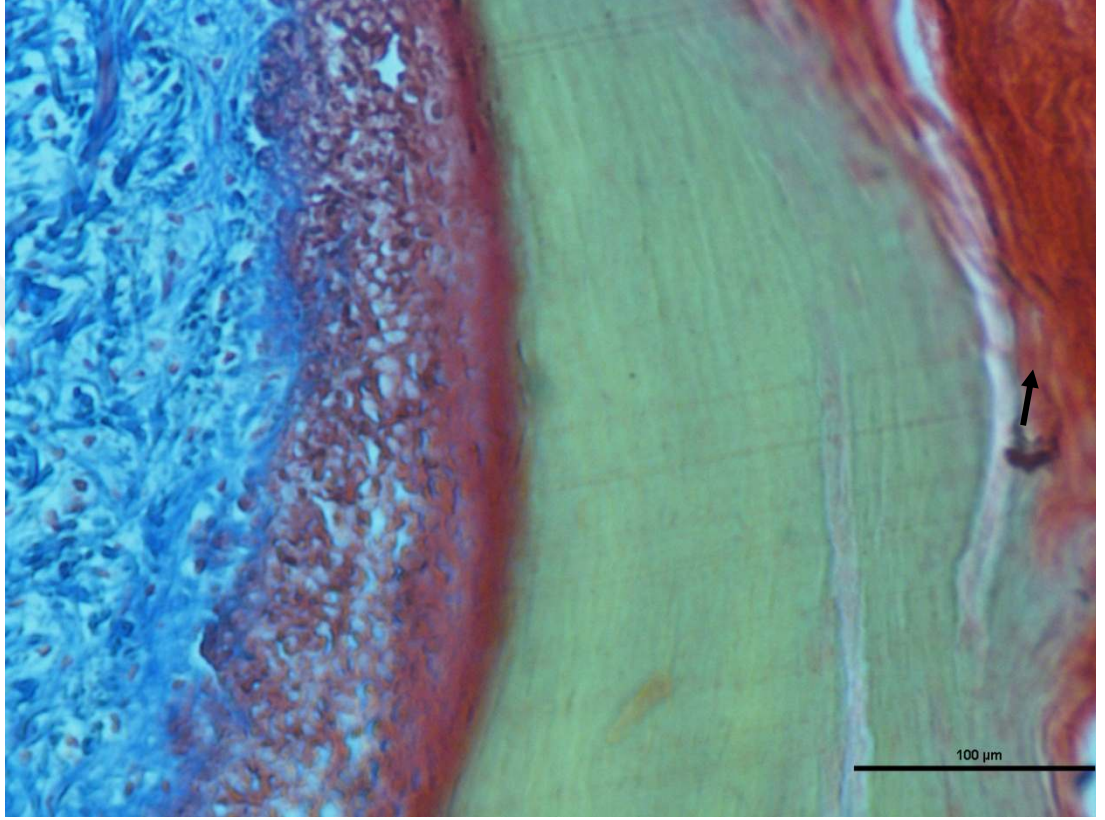
Resim 13a: Grup III'te epitenon bölgede adezyon alanları (tek ok) izlendi. (Trichrom Masson Boyama, Bar:100µm)



Resim 13b: Grup III'te kollojen lif demetlerin uç kısımlarında dejenaratif değışikleri mevcut ve tendon uçları ödemli haldedir (tek ok). Bazı kollojen lif demetlerinin bulunduğu alanda küçük nekrotik alanlar gözlendi (iki ok). Düzenli lif demetlerinin arasındaki bağ doku daralmış halde (üç ok). (H&E, Bar:100µm)



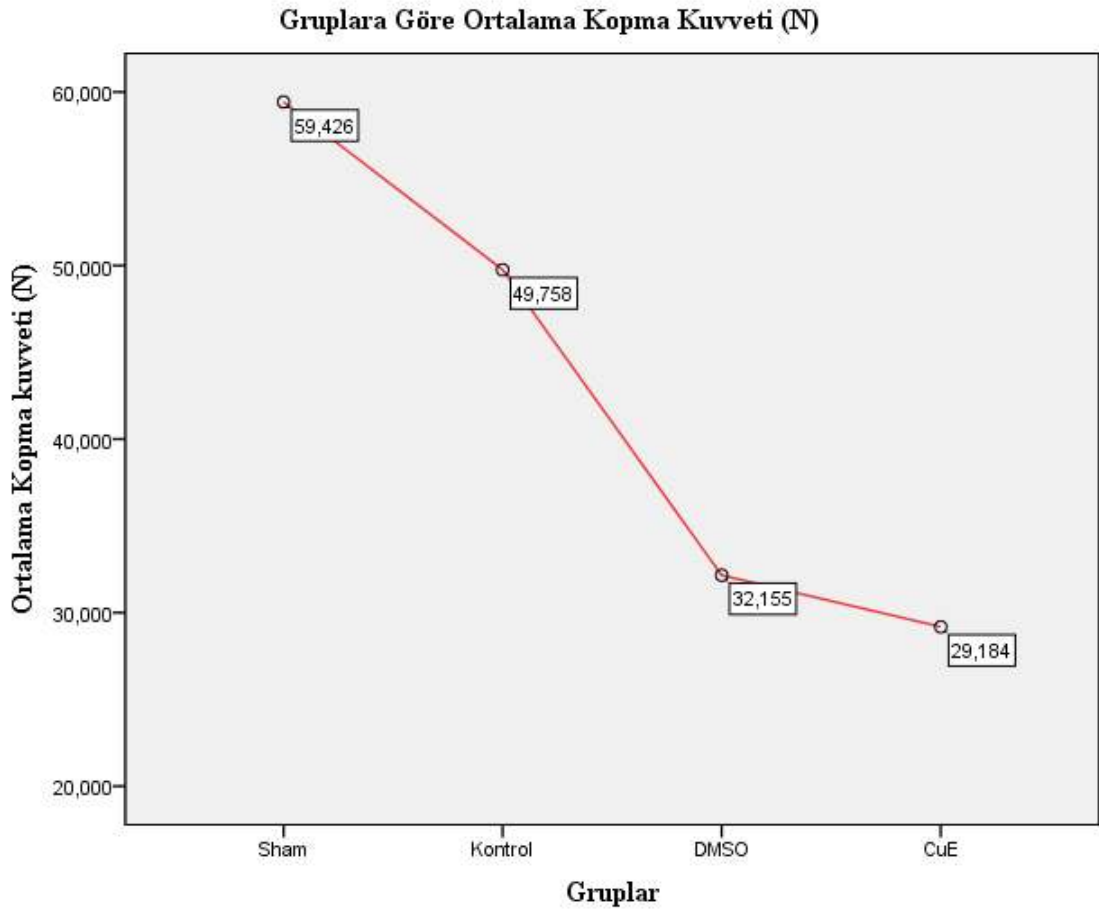
Resim 14a: Grup IV'te fibroblastik aktivite ve kollajen liflerde diğer gruplara göre bir miktar azalma görüldü (tek ok). Tendon uç kısımlarında ödem gözlenmez iken hafif dejeneratif değişiklik izlendi (iki ok). Kollajen sentezinin devam ettiği ve tendon birleşimindeki kollajen ve fibroblastlardan oluşan liflerinde demet şeklinde longitudinal dizildiği (üç ok) görüldü. (H&E Bar:100µm)



Resim 14b: Grup IV'te bu gruba ait başka bir kesitin histopatolojik incelemesinde, bağ dokusunda diğer gruplara göre azalmış miktarda adezyon izlendi (tek ok). (Trichrom Masson Boyama Bar:100 µm)

2. BİYOMEKANİK DEĞERLENDİRME

Biyomekanik değerlendirme sonucunda elde edilen kopma kuvveti verilerinin değerlendirilmesi için yapılan ANOVA ve post hoc Tamhane testi sonucunda Grup III ve Grup IV’ te yer alan tendonların kopma kuvvetinin Grup II’ye göre daha düşük olduğu izlenmiştir ($p<0,05$). Grup IV ile Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



Grafik 5: Kopma Kuvvetinin (N) gruplar arası dağılımı.

TARTIŞMA

El vücudun en fazla yaralanan kısmı olup, el yaralanmaları acile yapılan başvuruların %7,5-%10'unu oluşturmaktadır (76). Cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen tendon onarımından sonra adezyon görülmeye devam etmektedir ve gelişecek olan adezyon miktarı hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Ameliyat sonrası gelişen tendon adezyonları hastanın el işlevi ve yaşam kalitesi açısından olumsuz etkiler yaratmaktadır.

Tendon kesisinin meydana gelebilmesi için cilt, cilt altı doku, fasial yapılar, tendon kılıfı ve tendonun yaralanması gerekmektedir. Birden fazla dokuda meydana gelen yaralanma birden fazla dokuda iyileşme süreçlerini ve yolaklarını devreye sokmaktadır ve iyileşme sürecini karmaşık hale getirmektedir. Her dokuda yaralanma sonrası görülen evreler olan inflamasyon, proliferasyon, yeniden şekillenme, apoptoz/nekroz ve neovaskularizasyon tendon iyileşmesi esnasında da görülmektedir (77). Ancak birden fazla dokunun yaralanma esnasında etkilenmesi, yaralanan tendon etrafında yakın mesafede birden fazla dokunun bulunması ve her dokunun iyileşme dinamiklerinin farklı olması nedeniyle tendon iyileşmesi esnasında farklı mekanizmalar devreye girmektedir.

Tendon yaralanmalarında tercih edilen tedavi yöntemi primer cerrahi onarımdır. Tendon onarımı sonrasında gelişen adezyonun nedeninin esas olarak ekstrinsik

mekanizma olması nedeniyle (31) alışmalar genellikle ekstrinsik mekanizmayı kontrol altına almak üzerine odaklanmıştır. Bunun için ilk başta tendonun evre dokudan izolasyonunun sağlanacağı, tendon kılıfı onarımı sayesinde tendon beslenmesinin daha iyi olacağı fikriyle tendon kılıfının onarılması önerilmiş ancak kılıf onarımının, onarılan tendonun hareketini kısıtlaması nedeniyle yapışıklığı artırabileceği, onarımdan sonra tendon kılıfının kaybolduğu izlenmiştir (78). Bazı yaralanmalarda da, yaralanmanın çok kötü olması nedeniyle tendon kılıfının rezeksiyonu gerekmektedir. Tendon kılıfı onarımı yapılan ve yapılmayan bir çalışmada ise adezyon gelişimi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (78).

Pulley onarımının tendon onarımında önemli olduğu belirtilse de, Tang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pulley onarımının yapışıklığı artırdığı izlenmiştir (79).

El anatomisi ve biyomekaniğinin daha iyi anlaşılması, ilerleyen teknoloji ve daha iyi teknik imknlarla tendon adezyonunu engellemek ya da azaltmak amacıyla birçok bilimsel çalışma yapılmış ve ne sürülen fikirler iyileşme sürecinde tendonun izolasyonu, fiziksel tedavi protokolleri (mobilizasyon) ve iyileşme mekanizmalarının yönetimi şeklinde olmuştur.

İzolasyon amacıyla günümüze kadar farklı farklı biyolojik ve sentetik bariyer yöntemleri kullanılmıştır. Biyolojik bariyerler hastanın kendisinden alınan ven grefti, fasya, amniyotik zar vb. gibi materyaller olup, otolog olanlar donör saha morbiditesine yol atığından genelde tercih edilmemektedir.

Sentetik bariyerlerin kullanımı ile donör alan morbiditesi ortadan kaldırılmıştır ancak bir kısmı ile sonuçlar daha yüz güldürücü iken, bir kısmının istenmeyen reaksiyonlara yol açmasıyla kullanımları söz konusu olmamıştır. Bariyerler arasında paslanmaz elik, insan amniyotik membranı, Interceed® (Johnson & Johnson, New Brunswick, NJ, ABD) (oksijene rejenere selüloz), Seprafilm® (Genzyme, Cambridge,

MA, ABD) (hyaluronik asit ve karboksimetilselüloz) gibi çok farklı materyaller denenmiştir (59). Seprafilm® FDA onayı alan ve 1990'dan itibaren intraabdominal adezyonları azaltmak amacıyla kullanılan bir materyaldir (80). Tendon adezyonları üzerine etkisi incelenmiş ve yapılan çalışmada tendon yapışıklığını azalttığı gösterilmiştir (80). Yine Interceed® de FDA onayı alan ilk başta intraabdominal adezyonları azaltmak amacıyla kullanılan bir materyaldir. Tendon adezyonlarını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (59).

Farmakolojik ajanlar arasında 5-FU, hyaluronik asit, ibuprofen, insan amniyotik membranı, TGF- β 1, hidoksilaz, aljinat, Halofujinon, insan kökenli fibrin yapıştırıcı, topikal beta-aminopropionitril sayılabilir. (81-90)

DMSO'nun antienflamatuar özelliklerinin yanısıra organik bir çözücü olduğu bilinmektedir ve penetrasyon gücünün iyi olması nedeniyle içinde çözünen maddeleri hücrelere daha kolay ve hızlı ulaştırır.

Cucurbitacin E ise genel olarak antiproliferatif özelliklere sahip olup sitokin ekspresyonunu baskılamaktadır. Genel olarak literatürde yapılan çalışmalar Cucurbitacin E'nin antikanserojen özellikleri üzerinedir.

Postoperatif dönemde gerçekleşmesi muhtemel adezyonları önlemede ya da azaltmada kullanılacak olan ajanın ucuz ve yan etkilerinin az olması, tendon iyileşmesini olabilecek en az seviyede engellemesi ve mümkün olduğu kadar az sayıda uygulama gerektirmesi istenmektedir. DMSO kolay ulaşılabilen ve maliyeti düşük bir organik çözücüdür. Cucurbitacin E de birçok bitkide bulunan doğal bir bileşiktir.

Cucurbitacin E'nin bugüne kadar postoperatif dönemde gelişen tendon adezyonları üzerine etkilerini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda Cucurbitacin E'nin antienflamatuar ve antiadeziv özellikleri araştırılmıştır. Adezyon oluşumu açısından istatistiksel olarak Grup I (Sham grubu) ve Grup IV (CuE) kendi

aralarında benzer, Grup II (Kontrol grubu) ve Grup III (DMSO) kendi aralarında benzer bulunmuş ve adezyon 1. ve 4. gruplarda istatistiksel olarak daha az bulunmuştur.

Enflamasyon oluşumunun Grup III ve Grup IV' te, Grup II' ye oranla daha az olduğu izlenmiş ancak Grup IV ile Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Grup I' de enflamasyon oluşumu en az olarak bulundu. Bu sonuçlar Cucurbitacin E' nin adezyonu azaltmada etkili olduğunu ancak çözücü olarak tek başına DMSO' nun etkili olmadığını ve DMSO' nun antiinflamatuvar özelliğinin olduğunu göstermiştir.

Fibroblast ve kollajen aktiviteleri istatistiksel olarak en fazla Grup I' de bulunmakla birlikte Grup II, III ve IV' te istatistiksel olarak benzer ve Grup I' den daha az olarak bulundu. DMSO' nun antiinflamatuvar etkisinin ve birlikte uygulandığı kimyasalların etkisini artırması nedeniyle Cucurbitacin E' nin antiproliferatif etkisinin bu sonuçlarda etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Tendon adezyonunu önleme amacıyla kullanılan farmakolojik ve kimyasal maddelerin nispeten daha pahalı olması nedeniyle DMSO ve Cucurbitacin E gibi kullanılabilecek daha ucuz maddelerin daha fazla popülarite kazanabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda bu maddelerin daha önce bu alanda kullanılmamış olmaları nedeniyle ileride yapılacak ek çalışmalarda daha etkili doz kombinasyonlarının belirlenebileceğini düşünmekteyiz.

Yapılan biyomekanik test sonucunda beklenildiği gibi Grup III ve IV kopma kuvvetinin Grup I ve II' ye göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kopma kuvvetinin yaralanmadan sonra geçen zamanla doğru orantılı olarak arttığı gösterilmekle birlikte (91) çalışmamızda tek bir zaman diliminde örnek alındığından, iyileşme miktarı-süre arasında karşılaştırma yapmamız mümkün olmadı. Ayrıca Grup III ve IV' te tendon kopma kuvvetinin Grup II' ye göre daha düşük olması DMSO' nun birtakım kimyasal özellikleri nedeniyle tendon iyileşmesini geciktirici etkilerinden dolayı kaynaklanabilir.

Farklı dozlarla yapılacak olan çalışmalarda bu sebebin aydınlatılabileceğini düşünmekteyiz. Grup IV' te tendon kopma kuvvetinin istatistiksel olarak Grup III' e benzer olması Cucurbitacin E'nin tendonun kopma kuvvetine etkisinin çok az olduğu yönünde değerlendirilebilir. Grup IV' te kopma kuvvetinin Grup III' e göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha az olması Cucurbitacin E'nin antiproliferatif özelliğinden kaynaklamıyor olabilir.

Tendon onarımı sonrası gelişen adezyonlar günümüzde gelişen imkanlara rağmen halen ciddi sorun teşkil etmektedir. Ek operasyon gerektirmesi tedavi maliyetini artırdığı gibi, gelişen adezyonlar hasta konforunu ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte, iş gücünü kaybına yol açmakta ve tedavi masraflarını artırmaktadır. Geliştirilecek ucuz, etkili, uygulanması kolay yöntemlerin hastaların konforu açısından olumlu etki oluşturacağı açıktır. Çalışmamızın tendon adezyonlarını önlemek için yapılacak çalışmalara katkıda bulunacağı kanaatindeyiz.

SONUÇLAR

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Ziraat Fakültesi Hayvan Barınağı'nda ve Dicle Üniversitesi Histopatoloji Anabilim Dalı'nda, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra yapıldı. Tavuklarda primer tendon onarımı sonrası oluşturulan adezyon modeli üzerine Cucurbitacin E ve DMSO'nun etkisi histopatolojik ve biyomekanik değerlendirme ile araştırıldı. Bunun sonucunda, primer tendon onarımından sonra adezyon olduğu izlendi. Cucurbitacin E'nin değişen miktarlarda tendon adezyonunu azalttığı, tendon iyileşmesi üzerine kısmen geciktirici etkisi olduğu izlendi. Cucurbitacin E'nin farklı dozlarda, adezyon ve tendon iyileşmesi üzerine farklı etkilerinin olabileceği düşünüldü. Bu maddelerin farklı dozlardaki etkilerinin araştırılması için klinik araştırmalara gereksinim olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKÇA

1. Ootes D, Lambers KT, Ring DC. The epidemiology of upper extremity injuries presenting to the emergency department in the United States. *Hand*. Mar 2012;7(1):18-22.
2. de Jong J, Nguyen J, Sonnemaa A, Nguyen E, Amadio P, Moran S. The Incidence of Acute Traumatic Tendon Injuries in the Hand and Wrist: A 10-Year Population-based Study. *Clin Orthop Surg*. Jun 2014;6(2):196–202.
3. Aslan A, Aslan İ, Özmeriç A, Atay T, Çaloğlu A, Konya MN. Acil El Yaralanmalarında Deneyimlerimiz:5 Yıllık Verilerin Epidemiyolojik Değerlendirmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2013;12(5):563-570.
4. https://en.wikipedia.org/wiki/Cucurbitacin_E.
5. Sørensen P, Iacob R, M. F, et al. The natural product cucurbitacin E inhibits depolymerization of actin filaments. *ACS Chem Biol*. Sep 2012;7(9):1502-8.
6. Li Y, Wang R, Ma E, et al. The induction of G2/M cell-cycle arrest and apoptosis by cucurbitacin E is associated with increased phosphorylation of eIF2alpha in leukemia cells. *Anticancer Drugs*. Apr 2010;21(4):389-400.
7. Jia Q, Cheng W, Yue Y, et al. Cucurbitacin E inhibits TNF- α -induced inflammatory cytokine production in human synoviocyte MH7A cells via suppression of PI3K/Akt/NF- κ B pathways. *Int Immunopharmacol*. Dec 2015;29(2):884-90.
8. Okur MH, et a. Intra-peritoneal administration of Ecballium elaterium diminishes postoperative adhesions. *Acta Cir. Bras. [online]*;29(10).
9. Colucci M, Maione F, Bonito M, Piscopo A, Di Giannuario A, Pieretti S. New insights of dimethyl sulphoxide effects (DMSO) on experimental in vivo models of nociception and inflammation. *Pharmacol Res*. Jun 2008;57(6):419-25.
10. Smith K, Chess-Williams R, McDermott C. Luminal DMSO: effects on detrusor and urothelial/lamina propria function. *Biomed Res Int*. 2014.

11. Brien S, Prescott P, Bashir N, Lewith H, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane (MSM) in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. Nov 2008;16(11):1277-88.
12. Manske PR. History of Flexor Tendon Repair. *Hand Clin*. 2005;21:123-127.
13. Lister G, McCarthy J. Flexor Tendon. *Plastic Surgery*. 1990;7:4516-64.
14. Branford OA, Lee DA, Bader DL, Grobbelaar AO. The mechanics of flexor tendon adhesions. *J Hand Surg Eur*. 2012;37E(6):555-563.
15. Griffin M, Hindocha S, Jordan D, Saleh M, Khan W. An Overview of the Management of Flexor Tendon Injuries. *The Open Orthopaedics Journal*. 2012;6:28-35.
16. Zwilling E. Morphogenetic phases in development. *Dev Bio Suppl*. 1968;2:184.
17. Ede DA, Hinchliffe R, Balls M. *Vertebrate Limb and Somite Morphogenesis*. Cambridge: Cambridge University Press; 1977.
18. Newman SA. Lineage and pattern in the developing wing bud. *Vertebrate Limb and Somite Morphogenesis*. Cambridge: Cambridge University Press; 1977.
19. Schweitzer R, Zelzer E, Volk T. Connecting muscles to tendons: tendons and musculoskeletal development in flies and vertebrates. 2010;137(17):2807-17.
20. Silver FH, Siperk LM, Seehra GP. Mechanobiology of force transduction in dermal tissue. *Skin Research and Technology*. 2003;9:3-23.
21. Evans JH, Barbenel JC. Structural and mechanical properties of tendon related to function. *Equine Veterinary Journal*. 1975;7:1-8.
22. Riley GP, Harrall RL, Constant CR, Chard MD, Cawston TE, Hazleman BL. Glycosaminoglycans of human rotator cuff tendons: changes with age and in chronic rotator cuff tendinitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1994a;53:367-376.
23. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports*. 2000;10:312-320.

24. Wang JH. Mechanobiology of tendon: review. *Journal of Biomechanics*. 2006;39:1563-1582.
25. Bishop A, Cooney W, Wood M. Treatment of partial flexor tendon lacerations; The effect of tenoraphy and early protected mobilization. *J Trauma*. 1986;26:301-12.
26. Ochiai N, Matsui T, Miyaji N, Merklin RJ, Hunter JM. Vascular anatomy of flexor tendons. I. Vincular system and blood supply of the profundus tendon in the digital sheath. *Hand Surg*. 1979;4(321-330).
27. Lee AW. *Flexor Tendons*. In: Russell RC (Ed.). *Plastic surgery, indications, operations and outcomes*. St. Louis: Mosby; 2000.
28. Brand PW, Hollister A. Clinical Mechanics of The Hand. *Mosby Year Book*. 1993:317-322.
29. Shapiro DB, Monaco NA. Zone II Flexor Tendon Repair. *Musculoskeletal Key*. <https://musculoskeletalkey.com/zone-ii-flexor-tendon-repair/>.
30. Hauger O, Chung CB, Lektrakul N, et al. Pulley system in the fingers: normal anatomy and simulated lesions in cadavers at MR imaging, CT, and US with and without contrast material distention of the tendon sheath. *Radiology*;217(1):201-212.
31. James R, Kesturu G, Balian G, Chhabra B. Tendon: Biology, biomechanics, growth factors, and evolving treatment options. *J Hand Surg*. 2008;3A:102- 112.
32. Nichols HM, Lehman WL, Meek EC. Alteration of the blood supply of flexor tendons following injury. *Am. J. Surg*. 1959;187:379-83.
33. Beasley RW. *Beasley'in el cerrahisi*; 2011.
34. Scott WW, Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin SH. *Green's operative hand surgery*. 6th ed. ed; 1999.
35. Rees SG, Dent CM, Caterson B. Metabolism of proteoglycans in tendon. *Scand J Med*. 2009;19(4):470-8.
36. Mortenson R, Urbaniak J. Analysis of tensile strength of tendon anastomosis. *Surg Forum*. 1972;23(470-1).

37. Strickland JW. Flexor tendon repair. *Hand Clinics*. 1986;1(1):55-68.
38. Rawson S, Cartmell S, Wong J. Suture techniques for tendon repair; a comparative review. *Muscles Ligaments Tendons J*. Jul-Sep 2013;3(3):220-228.
39. Strickland JW. Flexor tendon surgery. Part 1: Primary flexor tendon repair. *J Hand Surg*. 1986;14:261-72.
40. Rigo I, Røkkum, M. Predictors of outcome after primary flexor tendon repair in zone 1, 2 and 3. *J Hand Surg Eur Vol*. 2016.
41. Sharma P, Maffulli N. Tendon Injury and Tendinopathy: Healing and Repair. *J Bone Joint Surg Am*. Jan 2005;87(1):187-202.
42. Abrahamsson SO, Lundborg G, Lohmander LS. Tendon healing in vivo: an experimental model. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1989;23:199-205.
43. Adolfsson L, Soderberg G, Larsson M, Karlander LE. The effects of a shortened postoperative mobilization programme after flexor tendon repair in zone 2. *J Hand Surg [Br]*. 1996;21b:67-71.
44. Gelberman R, Nunley JJ, Osterman A, Breen T, Dimick M, Woo S. Influences of the protected passive mobilization interval on flexor tendon healing. A prospective randomized clinical study. *Clin Orthop*. 1991;264:189-196.
45. Percival NJ, Sykes PJ. Flexor pollicis longus tendon repair: a comparison between dynamic and static splintage. *J Hand Surg [Br]*. 1989;14B:412-415.
46. Hagberg L, Abrahamsson S, Philstrom S, Carlsson I. Active flexion versus rubber band traction for early controlled mobilization following flexor tendon repair in zone II. A controlled clinical study. *J Hand Surg [Br]*. 2000;25B (Suppl 1):52.
47. Kneafsey B, O'Shaughnessy M, Vidal P, Milling MAP, Skyes PJ. Controlled Mobilization after Flexor Tendon Repair: A Prospective Comparison of Two Methods. *J Hand Surg [Br]*. 1994;19 (Suppl 1):37-38.
48. Scavenius M, Soe-Nielsen N, Boeckstyns M, Sassene I. Early active versus early passive mobilization regimen after primary tendon repair: a prospective randomized study. Paper presented at: Danish Orthopaedic Society, Autumn Meeting, 26-27 October, 2000; Copenhagen, Denmark.

49. Kulick M, Brazlow R, Smith S, Hentz V. Injectable ibuprofen: preliminary evaluation of its ability to decrease pretendinous adhesions. *Ann Plast Surg*. 1984;13:459-467.
50. 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;17A:132-136.
51. Akali A, Khan U, Khaw P, McGrouther A. Decrease in adhesion formation by a single application of 5-fluorouracil after flexor tendon injury. *Plast Reconstr Surg*. 1999;103:151-158.
52. Occleston NL, Daniels JT, Tarnuzzer RW, et al. Single exposures to antiproliferatives. Long-term effects on ocular fibroblasts wound-healing behaviour. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:1998-2007.
53. Cerovac S, Afoke A, Akali A, McGrouther DA. Early breaking strength of repaired flexor tendon treated with 5-fluorouracil. *J Hand Surg [Br]*. 2001;26B:220-223.
54. Ozgenel GY, Samli B, Ozcan M. Effects of human amniotic fluid on peritendinous adhesion formation and tendon healing after flexor tendon surgery in rabbits. *J Hand Surg [Am]*. 2001;26:332-339.
55. Khan U, Occleston N, Khaw P, McGrouther D. Differences in proliferative rate and collagen lattice contraction between endotenon and synovial fibroblast. *J Hand Surgery*. 1998;23(2):266-73.
56. Sener M, Ercin C, Aydin H, Atal S, Yıldız M. Fleksör tendon tamirinde yapışıklıkların önlenmesinde kılıf tamiri ve fibrinin etkisi. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 1997;31(2):160-2.
57. Xia W, de Bock C, Murrel A, Wang Y. Expression of urokinase-type plasminogen activator and its reseptor is up-regulated during tendon healing. *J Orthop Res*. 2003;21(5):819-25.
58. Şener M, Akhan S, Kazımoğlu C, Karapınar H. The effects of suramin in prevention of peritendinous adhesions following flexor tendon injury in a chicken model. *Orthopedics*. 2008;6:1-8.
59. Temiz A, Ozturk C, Bakunov A, Kara K, Kaleli T. A new material for prevention of

- peritendinous fibrotic adhesions after tendon repair: oxidised regenerated cellulose (Interceed), an absorbable adhesion barrier. *Int Orthop*. Jun 2008;32(3):389-394.
60. Hanff G, Abrahamsson S. Matrix synthesis and cell proliferation in repaired flexor tendons within E-PTFE reconstructed flexor tendon sheaths. *J Hand Surg*. 1996;21:642–646.
 61. Kessler F, Epstein M, Lannik D, Maher D, Pappus S. Fascia patch graft for a digital flexor sheath defect over primary tendon repair in the chicken. *J Hand Surg [Am]*. 1986;11:241-245.
 62. Siddiqi NA, Hamada Y, Ide T, Akamatsu N. Effects of hydroxyapatite and alumina sheaths on postoperative peritendinous adhesions in chickens. *J Appl Biomater*. 1995;6:43–53.
 63. Kobayashi M, Toguchida J, Oka M. Development of polyvinyl alcohol-hydrogel (PVA-H) shields with a high water content for tendon injury repair. *J Hand Surg [Br]*. 2001;26-B:436-440.
 64. Young SR, Dyson M. Effect of therapeutic ultrasound on the healing of full-thickness excised skin lesions. *Ultrasonics*. 1990;28:175–180.
 65. Gan B, Huys S, Sherebrin M, Scillely C. The effects of ultrasound treatment on flexor tendon healing in the chicken limb. *J Hand Surg [Br]*. 1995;20:809–814.
 66. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain*. Jun 2009;143(3):238-45.
 67. Marren K. Dimethyl sulfoxide: an effective penetration enhancer for topical administration of NSAIDs. *Phys Sportsmed*. Sep 2011;39(3):75-82.
 68. Ahn H, Kim J, Jeung EB, Lee GS. Dimethyl sulfoxide inhibits NLRP3 inflammasome activation. *Immunobiology*. Apr 2014;219(4):315-22.
 69. Liang C, Xue Z, Cang J, Wang H, Li P. Dimethyl sulfoxide induces heme oxygenase-1 expression via JNKs and Nrf2 pathways in human umbilical vein endothelial cells. *Mol Cell Biochem*. Sep 2011;355(1-2):109-15.

70. Goto I, Yamamoto-Yamaguchi Y, Honma Y. Enhancement of sensitivity of human lung adenocarcinoma cells to growth-inhibitory activity of interferon alpha by differentiation-inducing agents. *Br J Cancer*. 1996;74:546–554.
71. Abdullaeva GK, Shakimova B. An evaluation of the efficacy of treating rheumatoid arthritis with preparations for local use. *Revmatologiya (Mosk)*. 1989;4:35-39.
72. Shirley SW, Stewart BH, Mirelman S. Dimethyl sulfoxide in treatment of inflammatory genitourinary disorders. *Urology*. 1978;11:215–220.
73. Bertelli G, Gozza A, Forno G, et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *J Clin Oncol*. 1995;13:2851–2855.
74. Cai Y, Fang X, He C, et al. Cucurbitacins: A Systematic Review of the Phytochemistry and Anticancer Activity. *Am J Chin Med*. 2015;43(7):1331-50.
75. Sezik E. Research on the Turkish Medicinal Plant. *Chem Nat Compd*. 1997;33(5):541-542.
76. Ferguson R, Rinker B. The use of a hydrogel sealant on flexor tendon repairs to prevent adhesion formation. *Ann Plast Surg*. Jan 2006;56(1):54-58.
77. Wong JK, Lui YH, Kapacee Z, Kadler KE, Ferguson MW, McGrouther DA. The cellular biology of flexor tendon adhesion formation: an old problem in a new paradigm. *The American Journal of Pathology*. Nov 2009;175(5):1938-1951.
78. Peterson WW, Manske PR, Kain CC, Lesker PA. Effect of flexor sheath integrity on tendon gliding: a biomechanical and histologic study. *J Orthop Res*. 1986;4:458-465.
79. Tang J, Xie RG, Cao Y, Ke ZS, Xu Y. A2 pulley incision or one slip of the superficialis improves flexor tendon repairs. *Clin Orthop Res*. 2007;456:121–127.
80. Karakurum G, Büyükbeci O, Kalender M, Güleç A. Seprafilm interposition for preventing adhesion formation after tenolysis. *J Surg Res*. 2003;113(2):195-200.
81. Karaaltin M, Ozalp B, Dadaci M, Kayikcioglu A, Kecik A, Oner F. The effects of 5-fluorouracil on flexor tendon healing by using a biodegradable gelatin, slow releasing system: experimental study in a hen model. *J Hand Surg Eur Vol*. 2013;38(6):651-7.

- 82.** Miller J, Ferguson R, Powers D, Burns J, Shalaby S. Efficacy of hyaluronic acid/nonsteroidal anti-inflammatory drug systems in preventing postsurgical tendon adhesions. *J Biomed Mater Res.* 1997;38(1):25-33.
- 83.** Tan V, Nourbakhsh A, Capo J, Cottrell JA, Meyenhofer M, O'Connor JP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on flexor tendon adhesion. *J Hand Surg Am.* Jun 2010;35(6):941-7.
- 84.** Demirkan F, Çolakoğlu N, Herek O, Erkula G. The use of amniotic membrane in flexor tendon repair: an experimental model. *Arch Orthop Trauma Surg.* Sep 2002;122(7):396-9.
- 85.** Chang J, Thunder R, Most D, Longaker M, Lineaweaver W. Studies in flexor tendon wound healing: neutralizing antibody to TGF-beta1 increases postoperative range of motion. *Plast Reconstr Surg.* Jan 2000;105(1):148-55.
- 86.** McCombe D, Kubicki M, Witschi C, Williams J, Thompson E. A collagen prolyl 4-hydroxylase inhibitor reduces adhesions after tendon injury. *Clin Orthop Relat Res.* Oct 2006;451:251-6.
- 87.** Namba J, Shimada K, Saito M, Murase T, Yamada H, Yoshikawa H. Modulation of peritendinous adhesion formation by alginate solution in a rabbit flexor tendon model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* Jan 2007;80(1):273-9.
- 88.** Nyska M, Nyska A, Rivlin E, et al. Topically applied halofuginone, an inhibitor of collagen type I transcription, reduces peritendinous fibrous adhesions following surgery. *Connect Tissue Res.* 1996;34(2):97-103.
- 89.** Jones M, Burnett S, Southgate A, Sibbons P, Grobbelaar A, Green C. The role of human-derived fibrin sealant in the reduction of postoperative flexor tendon adhesion formation in rabbits. *J Hand Surg Br.* Jun 2002;27(3):278-82.
- 90.** Speer DP FSCM. The control of peritendinous adhesions using topical beta-aminopropionitrile base. *J Surg Res.* Mar 1985;38(3):252-7.
- 91.** Liu B, Luo C, Ouyang L, et al. An experimental study on the effect of safflower yellow on tendon injury-repair in chickens. *J Surg Res.* Aug 2011;169(2):e175-84.