



T. C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

AŞIL TENDONU TAMİRİNDE KULLANILAN

DİKİŞMATERİYALLERİNİN TENDON

ÜZERİNDE OLUŞTURDUĞU METABOLİK

ETKİLERİN KANTİTATİF GERÇEK ZAMANLI

PZR YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

(İN-VİVO DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Selim ERGÜN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – MAYIS 2016



T. C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

AŞIL TENDONU TAMİRİNDE KULLANILAN

DİKİŞ MATERYALLERİNİN TENDON

ÜZERİNDE OLUŞTURDUĞU METABOLİK ETKİLERİN

KANTİTATİF GERÇEK ZAMANLI

PZR YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

(İN-VİVO DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. Selim ERGÜN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yakup YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – MAYIS 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan hocalarımdan, başta tez danışmanım Prof. Dr. Yakup YILDIRIM, Klinik Sorumlumuz Prof. Dr. Bülent EROL, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat BEZER, değerli Öğretim Üyelerimiz Prof. Dr. Kamil Çağrı KÖSE ve Doç. Dr. Cengiz Eren CANSÜ' ya teşekkürü bir borç bilirim. Kliniğimizde uzman olarak çalışmış Op. Dr. Ahmet Nadir AYDEMİR, Op. Dr. Ahmet Hamdi AKGÜLLE ve halen çalışmakta olan Op. Dr. Osman Mert TOPKAR, Op. Dr. Abbas TOKYAY ve Op. Dr. Tolga ONAY'a da teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitiminden çok önce, henüz tıp fakültesi öğrencisiyken bana ortopediyi, bilimi ve mesleğimi sevdiren, üzerimde çok emeği olan sevgili hocam Prof. Dr. Mustafa KARAHAN' a teşekkür ederim.

Emekliliğine kadar ve emekliliğinden sonra da birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bu süreçte değerli bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım kıymetli hocalarımdan Prof. Dr. Cihangir TETİK' e ve Prof. Dr. M. Selim YALÇIN' a teşekkür ederim.

İhtisas eğitimim süresince beraber çalıştığım kıdemlilerime, eşkıdemim ve yakın dostum Dr. Emrah ÇALIŞKAN'a, Dr. Ali Erkan YENİGÜL'e, Dr. Erhan OKAY'a, Dr. Samir ZEYNALOV'a, Dr. Tural KHALİLOV'a, Dr. Servet İĞREK'e, Dr. Seçkin BİLGİÇ'e ve Dr. Said BAYKAN'a teşekkür ederim.

Tezin deney aşamasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya bölümü öğretim üyeleri Doç. Dr. Betül Karademir ve Dr. Ayşe Mine Yılmaz' a ve tüm GEMHAM çalışanlarına teşekkür ederim.

Son olarak, desteğini her zaman arkamda hissettiğim aileme; sevgili eşim Bahar'a, annem, babam, ablam ve son olarak tezin başlarında aramıza katılarak moral kaynağımız olan canım oğlum Barış'a manevi desteklerinden ötürü minnettarım.

Dr. Selim Ergün

ÖZET

Aşıl tendon tamiri sonrası postoperatif birinci haftadan başlayarak üçüncü hafta sonuna kadar süren tendon yapısında yumuşama olduğu bilinmektedir. Aşıl tendonunda meydana gelen bu yumuşamada sık olarak kullanılan dikiş materyalleri olan Vicryl[®], Ethibond[®] ve PDS[®]'nin anabolik, katabolik ve inflamatuvar etkilerini moleküler düzeyde göstermeyi amaçladık.

Çalışmada tavşan aşıl tendonu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu ile birlikte dört grup olup, her grubun örneklem sayısı 9'dur. Aşıl tendonu üzerinde rüptür modeli oluşturulup ilk üç grupta Kessler (modifiye) tekniği kullanılarak üç farklı dikiş materyali işe onarılmış, dördüncü grup kontrol grubu olmuştur. mRNA izolasyonu gerçekleştirilmiş; Kollajen tip I α 2, kolajen tip III α 1, Dekorin, Matriks Metalloproteinaz 13 (MMP13) ve İnterlökin 1 β (IL1 β) genlerinin ekspresyonları Gerçek Zamanlı PZR (GZ PZR) metodu ile kantitatif olarak ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır.

Kollajen I α 2, kollajen III α 1 ve dekorin genlerinin ekspresyonu PDS ile tamir edilen grupta en yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$). MMP 13 geni ekspresyonu Ethibond grubunda en yüksek, PDS grubunda en düşük bulunmuş, Ethibond ile PDS arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). IL1 β ekspresyon seviyeleri karşılaştırıldığında, Ethibond grubunda en yüksek bulunmuşsa da gruplar arası fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Sonuç olarak aşıl tendon tamirinin PDS ile yapılması, moleküler düzeyde anabolik ve katabolik etkileri bakımından Vicryl ve Ethibond'a göre avantajlıdır.

Anahtar sözcükler: Aşıl, Tendon, Dikiş, Metabolizma

ABSTRACT

Softening of the Achilles tendon is known condition during the healing period of the tendon in between first and third weeks. Our aim was to show the anabolic, catabolic and inflammatory effects of Vicryl[®], Ethibond[®] and PDS[®] at molecular levels.

In the current study, rabbit achilles tendon rupture model was created and repaired with different suture materials. mRNA expression levels of Collagen (Col) I α 2, Col III α 1, Decorin, Matrix Metalloproteinase13 (MMP13) ve Interleukin 1 β (IL1 β) were observed on healing rabbit achilles tendons by Real Time Polymerase Chain Reaction method.

PDS[®] repair group showed highest Col I α 2, Col III α 1 and decorin expression levels compared to others ($p < 0,05$). MMP 13 expression was highest in Ethibond[®] repair group which was significant when compared to PDS repair group ($p < 0,05$). IL1 β expression was also high in Ethibond repair group but difference in between groups was not significant ($p > 0,05$).

In conclusion, achilles tendon repair with PDS[®] has advantageous anabolic and catabolic effects at molecular level when compared to Vicryl[®] and Ethibond[®].

KEYWORDS: Achilles, Tendon, Suture, Metabolism

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFALAR</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TARİHÇE.....	3
2.2 MİKROYAPI-ANATOMİ.....	4
2.3 ETYOPATOGENEZ.....	12
2.4 İYİLEŞME EVRELERİ.....	14
2.5 TENDON ONARIMINDA KULLANILAN DİKİŞ TEKNİKLERİ.....	18
2.6 TENDON ONARIMINDA KULLANILAN DİKİŞ MATERYALLERİ....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	38
6. KAYNAKLAR	42
7. EKLER	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ❖ BAPKO : BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOMİSYONU
- ❖ bFGF: basic fibroblastic growth factor (fibroblastik büyüme faktörü)
- ❖ C : CELSIUS
- ❖ Col: Kollajen
- ❖ cm: SANTİMETRE
- ❖ DEHAMER : DENEY HAYVANLARI MERKEZİ
- ❖ dk : DAKİKA
- ❖ DOÇ: DOÇENT
- ❖ DR: DOKTOR
- ❖ EMG: ELEKTROMİYOGRAFİ
- ❖ GAG: glikozaminoglikan
- ❖ GEMHAM: Genetik ve Metabolik Hastalıklar Araştırma Merkezi
- ❖ gr: GRAM
- ❖ İ. E. : İNTERNATİONAL EENHEİD (ULUSLARARASI ÜNİTE)
- ❖ IL: İNTERLÖKİN
- ❖ İ.M. : İNTRAMUSKÜLER (KAS İÇİ)
- ❖ İ.V. : İNTRAVENÖZ (DAMAR İÇİ)
- ❖ kg: KİLOGRAM
- ❖ mm: MİLİMETRE
- ❖ MMP: matriks metalloproteinaz
- ❖ ml : MİLİLİTRE
- ❖ M.Ö: MİLATTAN ÖNCE
- ❖ MRG : MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
- ❖ ng: nanogram
- ❖ nm: NANOMETRE
- ❖ OP: OPERATÖR (UZMAN)
- ❖ ORT: ORTALAMA
- ❖ PCR-PZR: Polimerase Chain Reaction - Polimeraz Zincir Reaksiyonu
- ❖ PDS: Polidiakson
- ❖ PROF: PROFESÖR
- ❖ RNA: Ribozomal Nükleik Asit
- ❖ RT enzim: Reverse Transkriptaz Enzimi
- ❖ RT PCR: Real Time Polimerase Chain Reaction
- ❖ GZ PZR: Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
- ❖ SPSS: STATİSTİCAL PACKAGE FOR THE SOCIAL SCIENCES
- ❖ SS : STANDART SAPMA
- ❖ TC: TÜRKİYE CUMHURİYETİ
- ❖ TGF: TRANSFORMİNG GROWTH FAKTOR (DÖNÜŞTÜRÜCÜ BÜYÜME FAKTÖRÜ)
- ❖ TIMP: Tissue İnhibitory of metalloproteinase (doku metalloproteinaz inhibitörü)
- ❖ TNF: TÜMÖR NEKROZ FAKTÖR
- ❖ T2: MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME SEKANSI

- ❖ UHMWPE: Yüksek molekül ağırlıklı polietilen
- ❖ USG: ULTRASONOGRAFİ
- ❖ p : ‘PERFECTUS’ (latince) (İSTATİSTİKTE ANLAMLILIK SİMGESİ)
- ❖ PDGF-BB: platelet derived growth factor (trombosit kaynaklı büyüme faktörü)
- ❖ ® : ‘REGISTERED’ (TESCİLLENMİŞ)
- ❖ VEGF: Vascular endothelial growth factor (vasküler endotelial büyüme faktörü)
- ❖ % : YÜZDE İŞARETİ
- ❖ ° : DERECE İŞARETİ
- ❖ ™ : TRADE MARK (TİCARİ MARKA)



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aşil tendonu ikigastroknemius kası ve soleus kasının distalde birleşimi ile oluşur. Vücudun en büyük ve güçlü tendondur. Vücut ağırlığının yaklaşık 12,5 katı kadar kuvvete dayanabilmektedir (1).

Aşil tendonu akut yada kronik yaralanmalara açıktır. Tüm tendon yaralanmaları arasında 3. sırada yer almaktadır. Aşil tendon rüptürü hastalarının %75'ini 30-49 yaş arasında erkek hastalar oluşturur ve çoğunlukla sportif aktiviteler sırasında gelişmektedir. Cerrahi tamir sırasında alınan biyopsi örneklerinde saptanan dejeneratif değişiklikler, akut aşil tendon rüptürünün aslında kronik tendon dejenerasyonu zemininde oluşan akut yırtıklar olabileceğini düşündürmektedir (1).

Aşil tendonu rüptüründe cerrahi tedavinin başarısı; yaralanmanın şekli ve seviyesi, cerrahinin zamanlaması, uygulanan cerrahi teknik, kullanılan dikiş tekniği, seçilen dikiş materyali, cerrahi esnasında dokulara duyulan saygı, cerrahi sonrası bakım, erken hareket ve rehabilitasyongibi etkenlerden etkilenmektedir (2). Bu etkenler içinde dikiş materyali, dikiş konfigürasyonu ve cerrahi teknik (perkütan, mini açık, açık gibi teknikler) çoğunlukla cerrahin tercihine kalmaktadır. Cerrahinin başarısı, tamir esnasında tendon-dikiş konfigürasyonunun sağlamlığına bağlı olduğu kadar, onarımdan sonra bu konfigürasyonun sağlamlığını koruyabilmesine de bağlıdır. Aşil tendonu üzerine yapılan in vivo çalışmalarda tamir edilen tendonun iyileşmesi esnasında postoperatif birinci haftadan başlayarak üçüncü hafta sonuna kadar süren tendon yapısında yumuşama olduğu saptanmıştır. Bu yumuşamanın tendonların iyileşme döneminde inflamasyonun etkisi ile geliştiği ve dikişin tendondan sıyrıldığı görülmüştür (3, 4).

Farklı dikiş konfigürasyonlarının tendon doku yapısında farklı oranlarda yumuşamaya yol açtığı bilinmektedir, ancak farklı dikiş materyallerinin benzer etkisi hakkında bir veri yoktur. Bu etkiyi değerlendirmede farklı dikiş materyalleri ile tamir

edilmiş tendon dokularından mRNA izolasyonu yapılarak, belirli yapıcı (kollajen, dekorin), yıkıcı (matriks metalloproteinazlar) ve inflamatuvar (interlökin) genlerin ne yönde etkilendiği kantitatif olarak ölçülüp karşılaştırılabilir.

Biz bu çalışmada aşil tendon rüptürü tamirinde sık kullanılan üç farklı dikiş materyalinin (Vicryl[®], Ethibond[®] ve PDS[®]) iyileşmekte olan tendon dokusu üzerindeki yapıcı (anabolik), yıkıcı (katabolik) ve inflamatuvar etkilerinin farklı olduğunu moleküler düzeyde göstermeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Aşil tendonu tarihçesinden bahsederken mitolojideki yerinden bahsetmemek eksik olacaktır. Akhilleus (Aşil) ölümlü bir baba olan Peleus ile su tanrıçası Thetis'in oğlu olan yarı tanrıdır. Dünyanın en büyük savaşçısı kabul edilir. Yunan mitolojisinin en önemli kahramanlarından biridir. Truva Savaşı'nın Grek kahramanlarının başında gelmekte ve Homeros'un MÖ 720'lerde yazmış olduğu İlyada mitolojik eserinde Greklerin en büyük savaşçısı olarak başkarakterdir.

Annesi Thetis oğlunu ölümsüzlük nehri Styx'de yıkarken elini suya değdirmemesi öğütlediği için onu sol topuğundan tutup suya batırmıştır. Yalnızca oradan vurulursa öleceğine inanılır. Efsaneye göre öleceğini bildiği halde Helen'i geri almak için yapılan ve en büyük savaş kabul edilen Truva Savaşı'na adının sonsuza kadar anılması için katılmış ve Truvalı prens Paris tarafından sol topuğundan okla vurularak ölmüştür. Bu yüzden bu tendona "aşil tendonu" adı verilir.

Tendondan 'Aşil tendonu' olarak bahseden, bilinen en eski yazılı belge 1693 yılında anatomist Philip Verheyen tarafından yazılmış olmasına rağmen, tendonla ilgili patoloji hakkında ilk bilgi: "Bu tendon eğer ezilir veya yırtılırsa; akut ateş yapar, zihni bulandırır ve zamanla ölümü getirir" diyen Hipokrat tarafından verilmiştir (6). İlk cerrahi tedavi 1575 yılında Fransız cerrah Ambroise Pare tarafından yapılmış, yırtılmış aşil tendonlarının şaraba ve baharata bulanmış bandajlarla sarılmasını tavsiye etmiş, fakat sonuçların hayal kırıklığı yarattığını vurgulamıştır.

20. yüzyılın başlarına kadar Aşil tendon yırtıklarında konservatif tedavi yöntemleri tercih edilmiş olsa da, Abrahamsen(7), Quenu ve Stoianovitch (8), Arner

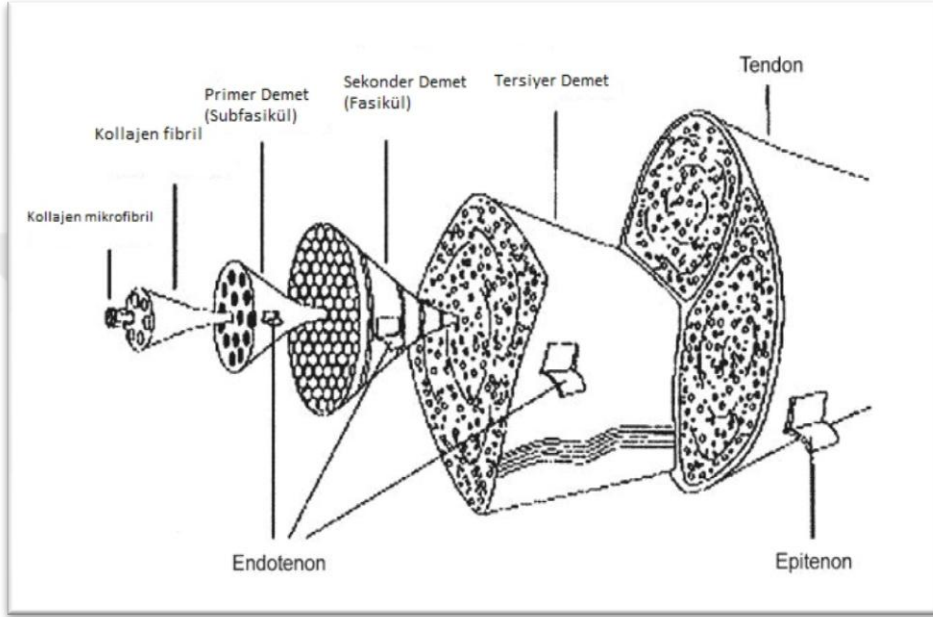
ve Lindholm (9) cerrahi onarımı savunmuşlardır. Tarihte aşil tendon rüptüründe kullanılan dikiş materyalleri ile ilgili olarak 1938 yılında yayımlanan bir vaka sunumunda Galbraith ve arkadaşları akut aşil tendon rüptürü olan bir hastayı cerrahi olarak tedavi etmişler ve tamirde 9 numara örgülü ipek tercih ettiklerini belirtmişlerdir (10). Günümüzde aşil tendon tamirinde örgülü ya da monofilamen, emilen ya da emilmeyen gibi özelliklere sahip çok sayıda dikiş materyali bulunmaktadır.

2.2 MİKROYAPI-ANATOMİ

Sağlıklı tendon dokusu parlak beyaz görünüme sahiptir ve fibroelastik yapıdadır. Tendonlar genel olarak su ve proteoglikanlardan (elastin, dekorin, versikan) oluşan matriksin içine gömülü kollajen fibrillerden oluşan kompleks ve kompozit yapıya sahip dokulardır. Tendonun kuru ağırlığının % 65-80 kadarını Tip 1a kollajen (Col 1a), %2'sini elastin oluşturmaktadır (1). Hücrelerin sayısı oldukça azdır. Tendon dokusundaki baskın hücre tipi tenoblastlar ve tenositlerdir. Bu hücreler fibroblast ve fibrositlerin uzun yapıda olanlarıdır. Tenoblast ve tenositler hücrelerin %95'ini oluştururken geriye kalan %5-10'luk kısmı kemiğe yapışma bölgesinde ortaya çıkan kondrositler, tendon kılıfındaki sinoviyel hücreler ve besleyici damarların endotel hücreleri oluşturur. Hücreler enerji üretimini aerobik ve anaerobik yollardan sağlayabilirler. Yaş ilerledikçe tendon hücrelerinin enerji üretimi daha çok anaerobik yoldan sağlanır. Tendon ve ligament gibi dokularda oksijen tüketimi kas dokularına kıyasla 7,5 kat daha düşüktür. Metabolizma hızındaki bu düşüklük neticesinde yaralanma sonrası iyileşme de uzun sürmektedir (11).

Tendonu oluşturan temel yapı 'kollajen lifler'dir. Kollajen lifler etrafındaki ekstraselüler matriks ise; proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar, glikoproteinler ve birçok küçük molekülden oluşturur. Proteoglikanların yüksek hidrofilik özelliği sayesinde difüzyon ve hücre migrasyonu hızlıdır. 'Fibronektin' ve 'trombospondin' gibi yapışkan glikoproteinler, tendonun rüptür sonrası tamir ve rejenerasyon

evrelerinde görev alırlar. Tendon ekstraselüler matriksinin diğer önemli birleşeni 'tenasin-C' tendon yapısından bolca bulunur. Tenasin-C kollajen lif düzeni ve oryantasyonunda görev alır. Tendinopati durumunda sentezi artar. Elastik bir proteindir (11).

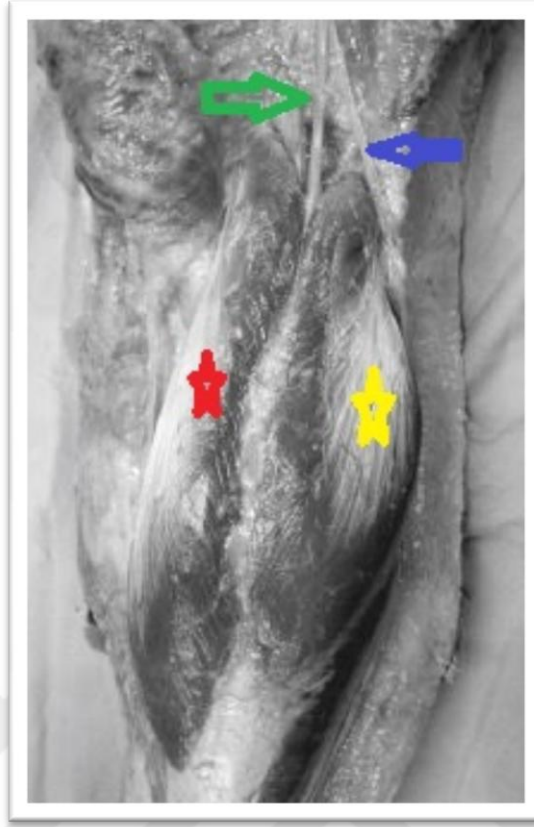


Şekil 1: Tendonun mikroyapısı

Tendonun mikroyapısı,üçlü helikal yapıdaki tropokollajenin polimerizasyonu ile meydana gelen kollajen molleküllerinin birleşerek mikrofibrilleri oluşturması ile başlar.Mikrofibrillerin birleşerek kollajen fibrillerini oluşturması ile devam eder (Şekil 1).Aşıl tendonunun yapısında yer alan kollajen fibrillerinin çapı 30 -150 nm arasında değişmektedir. Her bir kollajen fiberinin etrafı endotenon adı verilen ince bir kılıf ile çevrelenir. Endotenon, hem fiber demetlerinin kaymasını hem de birbirlerine bağlanmasını sağlar. Ayrıca tendonun derin kısımları için, kan damarlarının, sinirlerin ve lenfatiklerin erişimine olanak sağlayan kanalları da temin eder (1).

Tendon epitenon adı verilen ince bir kılıf ile çevrenir. Böylece tendonun kaba yapısı ortaya çıkar. Bu kaba yapı en dışta paratenon adındaki başka bir kılıf ile çevrenir. Paratenon sürtünmeyi azaltarak tendon hareketlerine izin veren ince bir sıvı tabakası ile epitenondan ayrılır (1).

Mikroyapısal olarak ele aldığımız aşil tendonu anatomik olarak bacağın posterior yüzeysel kompartmanında yer alır. Bacığın dört kompartmanından biri olan posterior yüzeysel kompartmanda gastro-soleus kas kompleksi ve plantaris kası bulunur. Tüm bu kaslar tibial sinir tarafından inerve edilir ve posterior tibial arter ve peroneal arterin dallarınca beslenir. Aşil'i oluşturan kaslardan, yüzeyde olan gastroknemiusun lateral ve medial olmak üzere iki başı vardır (Resim 1). Diz, ayakbilek ve subtalar eklemlerin üzerinden geçtiğinden dizin ekstansiyonu, ayakbileğin dorsifleksiyonunda maksimum gerginliğe ulaşır.Çoğunlukla hızlı kasılabilen kas liflerinden oluşur. Dizi fleksiyona, ayakbileği plantar fleksiyona, subtalar eklemi ise inversiyona getirir. Medial başı lateral başa göre daha uzundur. Her iki baştan gelen kas lifleri orta hatta birleşerek distale doğru uzanır ve bacağın ortalarında geniş bir aponözde sonlanırlar. Bu aponeuroz, distalde daralarak soleus'un tendinöz kısmıyla birleşir ve aşil tendonunu oluşturur.



Resim 1:Gastroknemius kası medial (kırmızı) ve lateral (sarı) başları. Tibial sinir (yeşil ok) medial ve lateral başların arasından, peroneal sinir (mavi ok) lateral başın hemen lateralinden seyretmektedir.

Soleus kası yavaş kasılabilen kas liflerinden oluşur. Postural bir kastır, vücudun ayakta dikilirken öne düşmesine engel olur. Diz seviyesi altındaki en güçlü kastır ve ayakbileğin baş plantar fleksörüdür. Soleus'un kas lifleri gastroknemiusa kıyasla daha distale uzanır ve aşil tendonuna daha fazla lif verir (Resim 2).



Resim 2: Soleus kası(kırmızı yıldız). Gastroknemius kası (sarı ok) laterale alınmış, Plantaris kası ve tendonu (yeşil ok) izlenmekte.

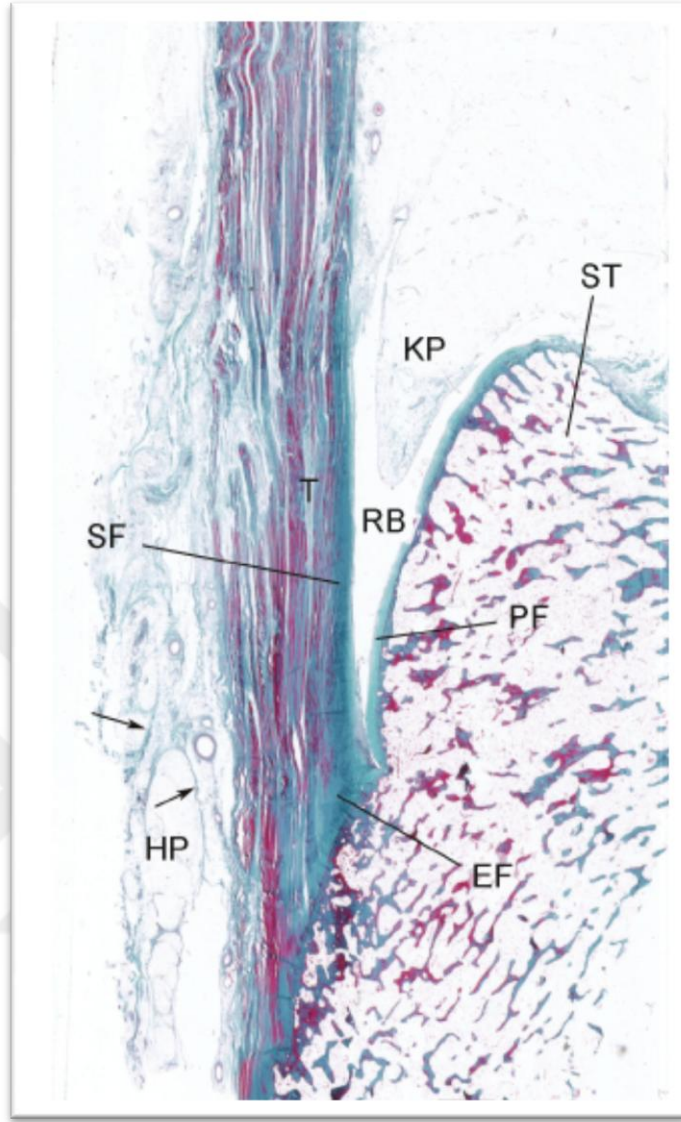
Aşil tendonuyaklaşık olarak 10 - 15 cm uzunluğundadır. Tendonun gastroknemius bileşeninin uzunluğu 11 - 26 cm arasında değişirken, soleus bileşeninin uzunluğu 3 - 11 cm arasında değişir. Yapılan çalışmalarda aşiltendonunun kalınlığı ultrasonografi (USG) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yardımı ile incelendiğinde; 10 yaş altında $4,6 \pm 0,8$ mm, 10-17 yaşları arasında $6,1 \pm 0,8$ mm, 18-30 yaşları arasında $6,3 \pm 0,5$ mm ve 30 yaşın üzerinde $6,9 \pm 1,0$ mm olarak ölçülmüştür (12). Aşil tendonu, gastroknemius'un ve soleus'un tendinöz kısımlarının birleştiği noktada geniş ve yassıdır. Distale doğru gittikçe incelerek uzanan aşil tendonu oval hale gelir. Aşil tendonunun en dar yeri, sonlanma yerinin 4 cm kadar proksimalindedir. Bu noktadan sonra tekrar yassılaşılarak, kalkaneus' un posteroinferior kısmındaki tüber kalkanei' desonlanır. Aşil tendonunun distale doğru olan bu seyri sırasında, tendon lifleri yaklaşık 90° iç rotasyon yaparak tendona spiral

bir boyut kazandırır. Böylelikle proksimalde posteriorda seyreden soleus bileşenine ait lifler mediale tutunurken, anteriorda seyreden gastrocnemius bileşenine ait lifler laterale tutunurlar. Tendon liflerinin dönme derecesini, her iki kasın birleştiği seviye belirler. Birleşme ne kadar distalde ise liflerin dönme derecesi o kadar artar. Aşil tendonunda rotasyonile oluşan bu spiral yapı, tendonda uzayabilmeyi ve elastik rekoil'i mümkün kılar ve bu sayede yürüme siklüsünün gerekli fazında depolanan enerjiyi kullanabilme olağına sahip olur (12). Aşil tendon liflerindeki dönme, sonlanma yerinin 2 - 5 cm proksimalinde maksimuma ulaşır (Resim 3). Söz konusu yapı, bu bölgede stres düzeyinin aşırı yükselmesine yol açar. Böyle bir durum, aşil tendon yırtıklarının en sık görüldüğü bu bölgedeki zayıf beslenmeyi, dejenerasyon ve yaralanmaya yatkınlığı açıklayabilir.



Resim 3: Aşil tendonunun posteriordan görünümü, tendon yapısındaki rotasyon gözükmemekte.

Aşil tendonunun kalkaneus'ta sonlandığı bölge, ortalama uzunluğu 19,8 mm, ortalama genişliği proksimalde 24 mm ve distalde 31 mm olarak ölçülen bir alana dağılmıştır (13). Aşil tendonunun insersiyosu, medial kenarda daha uzundur ve fibröz kıkırdak yapısında olan entezisi tipik olarak sergiler (12). Entezis, osteotendinöz bileşkedeki birbirine takip eden dört bölgeden oluşur; yoğun fibröz bağ doku, kalsifiye olmamış fibröz kıkırdak doku, kalsifiye olmuş fibröz kıkırdak doku ve kemik doku. Aşil tendonu ile kalkaneus'un düz olan posterior kısmı arasında retrokalkaneal bursa bulunur. Retrokalkaneal bursa, dorsifleksiyon ve plantarfleksiyon hareketleri esnasında aşil tendonu ve kalkaneus arasında hareketin serbest olmasını destekleyen, tendonun lateral ve medial uzantıları ile uyumlu at nalı şeklinde bir yapıdır. Retrokalkaneal bursanın posterior duvarı, tendonun basınçlı yüklere karşı direnmesine olanak sağlayan, sesamoid fibröz kıkırdaktan oluşmuştur (14). Ön duvarı ise periosteal fibröz kıkırdaktan oluşmuştur ve aşil tendonuna hareketi sırasında etkili moment kolu sağlamaktadır (15). Aşil tendonu ile tibia'nın posterior sınırı arasındaki boşluk Kager üçgeni olarak bilinir. Bu boşlukta Kager yağ yastığı bulunur (Resim 4). Tendon ile kemik arasındaki sürtünmeyi azaltmak, yük altında iken tendona destek olup bükülmesini engellemek, boşluğu doldurduğu için hareket esnasında oluşacak olası negatif basıncın etkilerinden korumak, tendonu besleyen kan damarlarını korumak ve içerdiği birçok duysal sinir ucu nedeniyle propriyosepsiyonda görev almak gibi çok önemli fonksiyonlara sahiptir (16).



Resim 4: Aşil tendonununentezis bölümü. Sesamoid fibrokıkırdak (SF), Kager üçgeni (KP), Retrokalkaneal Bursa (RB), Topuk yağ yastıkçığı (Heel fat pad) (HP), Entezis fibrokıkırdak(EF), Periosteal fibrokıkırdak (PF).

Aşil tendonu, sinovyal kılıfı olmadığından ekstrasnovyal bir tendondur. Uzunluğu boyunca etrafında ‘paratenon’ adı verilen gevşek ve kaygan membran özelliğe sahip doku bulunur. Aşil tendonunun hareketi sırasında sürtünmesini azaltır. Paratenonun altında aşil tendonu ‘epitenon’ ile çevrilidir. Epitenonun altında da

'endotenon' bulunur. Endotenon tüm kollajen lif demetlerini bir arada tutar, sinir, damar ve lenfatik kanalların tendona ulaşmasını sağlar.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, Aşil tendonunun beslenmesini sağlayan damarların asıl olarak paratenonu besler, dolayısı ile paratenon aşil'in beslenmesi için önemli bir kaynaktır (17). Tendonun proksimal (muskülotendinoz bölge) ve distal (osteotendinoz bölge) 1/3' ünün kanlanması paratenon içinde yer alan posterior tibial arter'e ait dallar tarafından sağlanır. Kanlanmanın rölatif olarak daha zayıf olduğu orta 1/3'lük kısım iseperoneal arter tarafından beslenir (18). Kanlanmasının dağılımı tendonun uzunluğu boyunca homojen olmadığından orta kısımlar dejenerasyon ve rüptüre daha yatkın olduğuna inanılır (19,20). Tendonun bu bölümü, sonlanma yerinin 2 - 6 cm proksimalinde yer alır ve aynı zamanda yırtıklarının da en sık görüldüğü bölgedir (21,22).

Aşil tendonunun inervasyonu, tendona yapışan kaslardan ve küçük yüzeysel sinirlerden, özellikle sural sinirden sağlanır. Sural sinir sadece duyu iletimi sağlar. Tibial ve peroneal sinirlerden dallarını alarak gastroknemiusun her iki başı arasından distale doğru ilerler. Gastro-soleus bileşkesinde sural sinir tendonun lateral sınırının sadece ortalama 12mm (7-17mm) medilindedir. Sural sinir tendonun lateral sınırını kalkaneusa yapışma yerinin ortalama 9.83cm (6.5 – 16cm) proksimalinde çaprazlar ve distale doğru seyirinde tendonun lateraline ve anterioruna ilerler. Sural sinirin tendona olan bu yakın komşuluğu, cerrahi sırasında oldukça önemlidir.

2.3 ETYOPATOGENEZ

Aşil tendon rüptürünün insidansı 100.000'de 18 olup, çoğunlukla 30 – 40 yaş arası erkeklerde izlenmektedir. Amatör sporcularda ve antrenman sayılarının, sürelerinin ve yoğunluklarının arttığı profesyonel sporcularda, tekrarlayan streslerin ve mikrotravmaların neden olduğu aşırı kullanıma bağlı aşil tendon yırtığı meydana gelebilir (23).

Aşil tendon yırtığı etyopatogenezinde rol alan kronik dejenerasyon, aşırı yüklenmeler olmaksızın tendonun yırtılmasına yol açar ve 30 - 40 yaşları arasında görülme sıklığı artar (24,25).Erkeklerde kadınlara oranla 5 – 10 katartan sıklıkta görülür.Genellikle sedanter bir yaşam tarzı olan, nadiren spor yapanlarda meydana gelirken profesyonel olarak spor yapanlarda da meydana gelebilir (26,27). Yaralanma mekanizması çoğunlukla ani zorlamalı plantar fleksiyon hareketi ya da plantar fleksiyondaki ayağın şiddetli bir şekilde dorsifleksiyona gelmesi şeklinde olur. Aşil tendiniti veya kronik aşil tendinozisi gibi tendinopatileri olan ve tam olarak tedavi edilmeden ağır antrenman yükünün altına giren sporcularda risk artar (27). Sol aşil tendon yırtığının, sağ aşil tendon yırtığına oranla daha sık olması istatistiksel bir bulgudur (28).

Aşil tendon rüptüründe etyoloji halen tam netlik kazanmamış olsa da bu konudaki çalışmalar oldukça fikir vericidir. Arner ve arkadaşları yayınladıkları çalışmada aşil tendon rüptürü olan 74 hastalarının hepsinde histolojik olarak dejeneratif değişiklikleri göstermiş ve bunu tendon rüptürünü öncesinde gelişen intrinsik anomalilere bağlı olduğunu savunmuşlardır (29). Kannus ve Jozsa 891 spontan tendon rüptürünün 865'inde (%97) dejeneratif değişiklikleri göstermiş, 445 kontrol grubunun ise yalnızca 149'unda (%34) dejeneratif değişiklik olduğunu saptamışlardır (24).

Aşil tendonunun en dar yeri, sonlanma yerinin yaklaşık 4 cm'e kadar proksimalindedir. Aşil tendon liflerindeki rotasyon, kalkaneal yapışma yerinin 2 - 5 cm proksimalinde maksimuma ulaşır. Rotasyon ile oluşan bu spiral yapı, elastik rekoil ile depolanabilen enerjiyi kullanabilme olanağına sahip olur, ancak bu bölgede stres düzeyinin aşırı yükselmesine yol açar. Böyle bir durum, aşil tendon yırtıklarının en sık görüldüğü bu bölgedeki zayıf beslenmeyi, dejenerasyona ve yaralanmaya yatkınlığı açıklayabilir. Ayrıca aşil tendonunun kanlanması dağılımı, tendonun uzunluğu boyunca homojen değildir(30,31). Bu konu hakkında yapılan çalışmaların farklı sonuçları olmasına rağmen, yazarların ortak düşüncesi tendonun orta bölümünde kanlanmasının kötü olmasıdır. Kanlanmasının zayıf olmasının, doğrudan tendonun gerilme gücünü azalttığına ve dolaylı olarak dejenerasyona sebep olup tendonu güçsüz bıraktığına inanılır (24).

Literatüre bakıldığında bazı durumların aşil tendon yırtıklarına neden olduğu veya zemin hazırladığı görülmektedir. Romatoid artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Gut gibi sistemik hastalıklar ve Ehlers Danlos sendromu ile Osteogenezis İmparfekta gibi kollajen sentezinde ve yapısında defektlerle karakterize kalıtsal hastalıklar örnek olarak verilebilir(32). Kinolon grubu antibiyotiklerin kullanımı, kortikosteroidlerin enteral ve parenteral uygulamaları, perkütan ve intratendinöz lokal steroid uygulamaları akutaşil tendon yırtıklarına neden olabilmektedir (33).

2.4 İYİLEŞME EVRELERİ

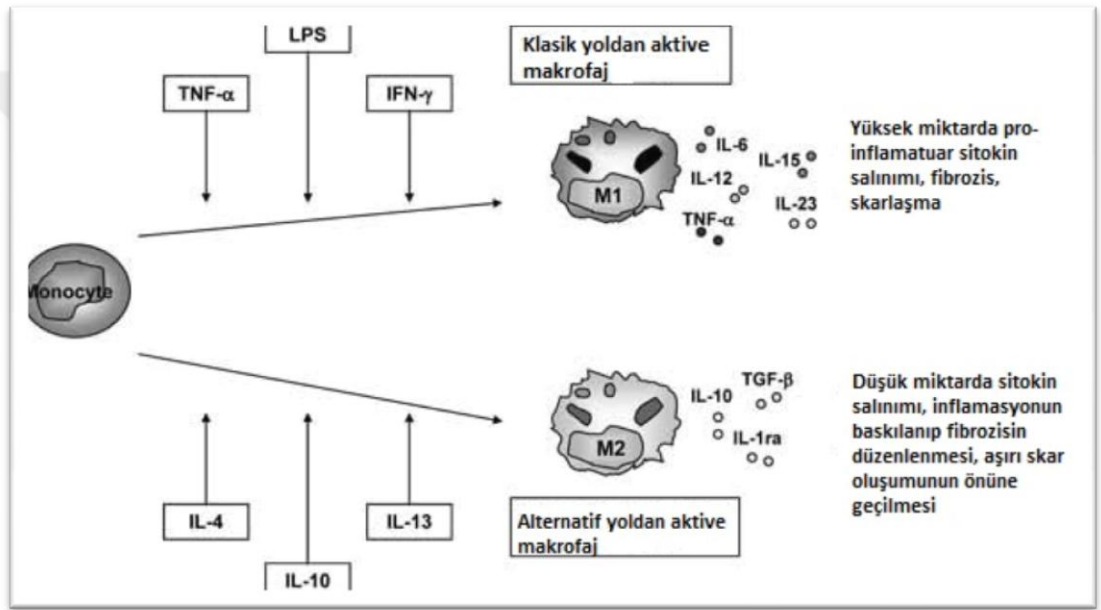
Aşil tendonunun iyileşme sürecinde de kanlanması, hem endotenon hem de paratenon tarafından sağlanır. Başka bir ifadeyle; hem endotenon destekli tenositik iyileşme (intrensek iyileşme), hem de granülasyon dokusu destekli fibroblastik iyileşme (ekstrensek iyileşme) şeklinde oluşur.

Tendonun iyileşme süreci, birbirini takip eden 3 safhaya ayrılır:

İnflamasyon Evresi: Tendon rüptürü neticesinde iyileşmenin ilk evresidir ve yaklaşık 7 gün sürer. İlk 24 - 48 saat arasında, öncelikle vazodilatasyon ve kan akımında lokal artış olur. Takiben küçük damarlarda geçirgenlik ve ödem meydana gelir. Ardından staz oluşur. Bütün bunları lökositlerin diapedezi, kemotaksisi ve fagositozu izler. Nötrofiller 4 - 6 saat arasında yara bölgesine gelir ve 24 - 48 saat arasında da elimine olur.

Makrofajlar ise ilk 3 gün içinde yara bölgesine gelir ve daha kalıcıdır. Nekrotik materyalin fagositozundan sorumludurlar. Makrofajlar iki gruba ayrılırlar; klasik olarak aktive olan proinflamatuvar 'M1' makrofajlar ve alternatif yoldan aktive olan profibrotik 'M2' makrofajlar. M1 makrofajları 'yardımcı T hücre 1' tarafından salınan IL 1 β , IL 12 ve TNF α gibi sitokinler aktive eder, böylece skarlaşmayı ve fibrozisi uyarır. M2 makrofajlar ise 'yardımcı T hücre 2' tarafından salınan IL 10, TGF β 1 gibi sitokinlerce aktive olarak ekstraselüler matriksteki fazla üretileni

ortadan kaldırarak bir nevi anti-inflamatuar etki gösterir (Şekil 2). Tendon iyileşmesinde M1 ve M2 makrofajlar denge içerisinde çalışırlar Bu dengenin bozulması eksik tamire ve bozulmuş doku fonksiyonuna yol açar. Örneğin M1 makrofajların sayıca fazlalılığı ya da yüksek aktivasyonu aşırı inflamasyon ortamına ve ekstraselüler matirksin gereğinden fazla oluşumuna neden olabilirken, M2 makrofaj sayısındaki artış ya da yüksek aktivasyonu fazladan doku remodelizasyonuna yol açacağından dokunun zarar görmesine de sebep olabilir (34).



Şekil 2. İnflamatuar evredeki makrofaj tipleri ve rolleri.

Yaralanmayı takiben başlayan inflamasyon 1-3 günde giderek artarak maksimum seviyeye ulaşır. Bu süreçte hipoksinin ve inflamasyonun etkisiyle yaralanan dokularda nekroz gelişimi başlar. Nekroz oluşumu 3-7 günlerde daha da belirgin gözlenir ve bazen haftalarca süren rezolasyon başlar. Nekrozun temizlenmesi 5-10 günlerde yoğundur ve oluşan yeni damarlar granülasyon dokusunda belirginleşmeye başlar. Bazen dokudaki hücreler strese yanıt olarak başka

bir hücreye, geri dönüşümlü olarak değişim gösterebilir. Metaplazi adı verilen bu durum tendonda kartilajinöz tarzda olabilir ve tendon kalitesini, dolayısıyla dikişin onarım gücünü ve başarısını etkileyebilir. Yaşanan bu süreçler bir biri içine geçmiş olup net sınırlarla ayıramamakla beraber bu inflamasyon evresinde dikiş materyali, tenoblastlar yeterli düzeyde kollajen sentezleyip tendon kallusunu oluşturana kadar, yırtık uçları karşı karşıya tutar. İnflamasyonun etkisine kollajen fibrillerindeki dezorganize durum da eklenince tendonda yumuşama saptanır. 3. haftanın sonuna kadar, tendonun yırtık uçlarında devam eden bu yumuşama, dikiş materyalinin aşıl tendonundan sıyrılmasına ve onarım gücünün azalmasına neden olabilir.

Proliferatif Evre: Yaralanmadan sonraki 2 - 28 gün arasında meydana gelir. Yara bölgesine fibroblastlar 8 saat ilâ 10 saat arasında gelir. Eş zamanlı kollajen sentezi de başlar. Tip 3 kollajen sentezi bu safhada çok yükselir. Glikozaminoglikan ve su içeriği de giderek artış gösterir (11). Yara bölgesinde 3. gün anjiogenez de belirginleşir ve 5. gün maksimum seviyelere ulaşır. Granülasyon dokusu 3 - 5 gün arasında maksimum seviyelere ulaşır. Granülasyon dokusu büyük ölçüde iğsi şekilli fibroblastlardan, yoğun kollajenden ve ekstrasellüler matriksten oluşmaktadır. Haftalar içinde (7. gün granülasyon dokusu organize olmaya başlar) olgunlaşan granülasyon dokusunda damarlar yavaş yavaş kaybolur ve soluk renkli ve büyük ölçüde damarsız doku olan nedbe dokusuna dönüşür. Yara bölgesi, 14. gün fibroblast ve kollajen fibrilleri ile dolar. Ancak yaranın gerilme gücü hala sınırlıdır. Fibroblastik aktivite ise 3 - 6 hafta kadar sürer ve giderek azalır. Sağlıklı aşıl tendonu, yırtılmış tendonun aksine çok organize olmuş bir hücresel düzenlemeye sahiptir (35). Ekstrasellüler matriks proteinlerini üreten tenositlerin iğ biçimli hücre gövdeleri, kollajen fiber demetleri arasında sıralar halinde düzenlenirler. Bu düzenleme, kollajenin tenosit kolonları çevresinde muntazam sentrifugal sekresyonuna bağlıdır. Başka bir deyişle, yeni oluşan kollajen fibrillerinin dizilimleri sağlıklı tendondakinden farklılık gösterir, rastgeledir ve dağınıktır. Dikiş materyali, fibroblastlar yeterli düzeyde kollajen sentezleyip tendon kallusunu oluşturana kadar, yırtık uçları bir arada mekanik olarak tutar. Tamir edilen tendonun gerilme gücü sentez edilen kollajen fibrillerinin yoğunluğuna ve dizilimine bağlıdır.

Karousou ve ark. yaptığı klinik çalışmada aşil tendon rüptürü olan 19 hastadan ameliyat sırasında aldıkları hem sağlıklı tendon dokusundan, hem de rüptüre yakın tendon dokusundan doku örneklerinin çeşitli anabolik ve katabolik genlerin ekspresyonunu incelemişlerdir. Ortalama ameliyata alınma süresi 3,7 gündür (1 - 19 gün). Rüptür alanına yakın tendon dokusundaki Col 1a, proteoglikanlardan dekorin ve versikan, matriks metalloproteinaz (MMP) enzimlerinden MMP-2 ve MMP-9, doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP) TIMP-1 ve TIMP-2'yi sağlam tendon dokusuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (36).

Remodelizasyon Evresi: Skar dokusunun olgunlaşması ve yeniden yapılanması 3. haftanın ardından başlar. Fibroblastlar ve yeni oluşan kollajen fibrilleri daha düzenli dizilmeye başlar. Kollajen fibrillerinin yapısında yer alan kovalent çapraz bağların sayısı artar. Bu süreçte, gerilme gücü de giderek artar. 6 - 12 ay kadar sürer.

Remodelizasyon evresinde birçok büyüme faktörü tendon iyileşmesinde güçlü etkilere sahiptir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF-BB), fibroblast büyüme faktörü (bFGF), transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri, tendon iyileşme süresince çeşitlilik gösterirler. PDGF ve bFGF'nin fibroblast profileferasyonuna ve kollajen remodelizasyonunda artışa yol açtığı bilinmektedir. TGF- β 'nın ise tendon dokusunun gelişmesinde ve matriks remodelizasyonundaki güçlü etkisi gösterilmiştir (34).

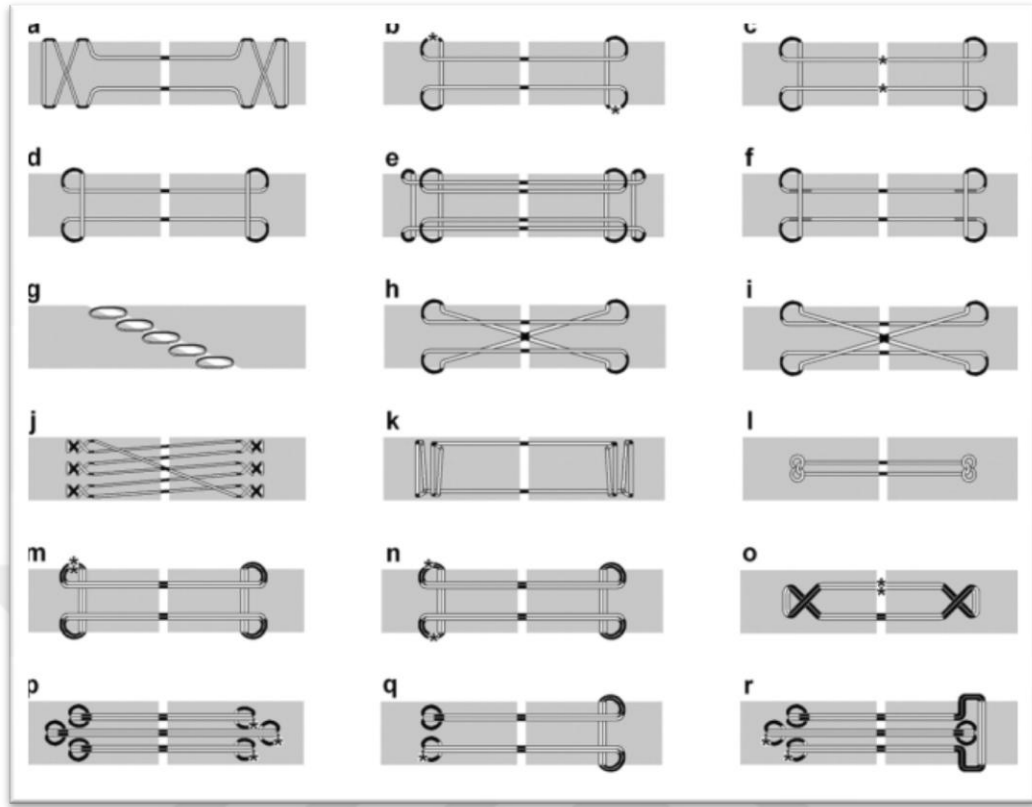
Mümkün olan en erken zamandarehabilitasyonve erken hareket başlanılmasını takiben erken yük verilmesi iyileşme sürecini hızlandırır. Rehabilitasyon sürecinde uygulanan küçük ve yavaş yüklenmeler, hem biyolojik süreci olumlu yönde etkiler hem de eklem hareket açıklığını kısıtlayabilecek yapışıklıkları ortadan kaldırır (37, 38). Alçı-atel immobilizasyonu altında kontrollü yük vermenin tendon-kemik iyileşmesinde faydalı sonuçları olmasına rağmen, fleksör tendonların iyileşmesinde zararlı etkileri olabilir. Pasif hareketlere izin veren

kontrollü rehabilitasyon ise fleksör tendon iyileşmesine faydalı iken, tendon-kemik iyileşmesinde olumsuz sonuçlara yol açabilir (34).

2.5 TENDON ONARIMINDA KULLANILAN DİKİŞ TEKNİKLERİ

Aşıl tendon onarımında kullanılan ideal dikiş tekniği; kolay atılabilmesi, dikiş düğümünün güvenli ve sağlam olması, tendonun fizyolojisini minimal etkilemesi ve erken harekete olanak sağlayacak şekilde güçlü olması özelliklerini taşımalıdır.

Literatürde birçok dikiş tekniği karşılaştırılmış ve sıklıkla en iyi tamir gücüne hangi dikiş tekniğinin sahip olduğu sorusuna cevap aranmıştır. Fakat araştırılan bir diğer konu da düğüm sonrası tamir hattında boşluk oluşmasını önlemektir. Çünkü tendon uçlarında boşluk oluşması iyileşmeyi geciktirir ve negatif yönde etkiler. Gelberman ve arkadaşlarının yaptığı köpek fleksör tendonları üzerindeki in vivo çalışmada tendon iyileşmesinde kabul edilebilir maksimum boşluğun 3mm olduğunu, 3mm'den daha geniş boşluk olduğunda fonksiyonel güç kaybı ve sertliğin geliştiğini saptamışlardır (39). Literatürde birçok dikiş tekniği tanımlanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3.Literatürde sık karşılaşılan dikiş teknikleri. Açık gri = Tendon. Beyaz= Dikiş tendonun içinde. Siyah = Dikiş tendonun dışında. Koyu gri = Dikiş tendonun dışında ve dorsalinde. * = düğümün yerleştirilmesi (sadece b, c ve m'den r'ye). a. Bunnell, b. Grasping Kessler, c. Tajima, d. Modifiyekilitli Kessler, e. 4 geçişli modifiye Kessler, f. Modifiye Pennington, g. Becker, h. Grasping cruciate, i. Locking cruciate, j. Savage, k. Kilitli Lee,l. Tsuge, m. 4 geçişliKessler, n. 4geçişlifers düğümlü Kessler. o. 4geçişliçapraz kilitli tamir. p. Tang, q. U-şeklinde4 geçişlitamir r. 6 geçişli M-tang.

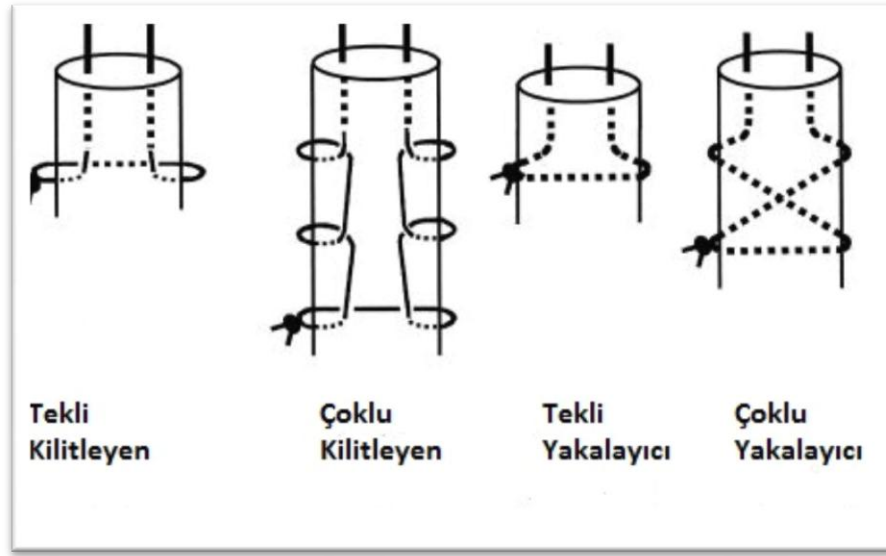
İyi tamirin özelliklerinden bir diğeri de tendon biyolojisine saygı duyan dikiş tekniğidir. Örneğin Bunnell tekniğindeki minimal tutunma (handling) fikri, aynı zamanda tendon kanlanmasıdaki negatif etkiyi de minimize etmektedir (40). Çelişkili bir biçimde mevcut sık kullanılan çoklu sarmallı (multistrand) dikiş teknikleri daha iyi tutunma ve daha az boşluk oluşumunu sağlasalar da tendon hasarına daha fazla yol açmaktadırlar.

Kor (merkez) düğüm sayısı ve dayanak noktaları

1985 yılında Savage'ın tariflediği altı kor düğüme sahip ve taşıdığı yükü altı dayanak noktası ile paylaşan dikiş tekniği ile in vitro elde ettiği güçlü sonuçlar ile bereaber çoklu sarmal (multistrand) dikiş tekniği popülerliğini kazandı. Savage'ın tekniği 6.85kg \pm 1.346 (67.13N) güce dayanırken ona en yakın dikiş tekniği 2.3kg (22.54N) güce dayanabilen Bunnel tekniği oldu (41). Artan kor düğüm ve dayanak noktalarının düğüm gücünü ve boşluk oluşma direncini arttırdığını bilinen bir gerçektir (42). Fakat az önce de belirttiğimiz gibi bu dikiş teknikleri daha iyi tutunma ve daha az boşluk oluşumunu sağlarlar da. tendon hasarına daha fazla yol açmaktadırlar.

Tendon dikişlerinde kavrama mekanizması:

Tendon dikişlerinin geliştirilmesi sürecinde üzerinde durulan diğer önemli nokta dikişin dönüşlerde tendondaki kavrama noktalarıdır. Bunlar dönüşlerde oluşan halkaların tendon kitlesini sıkıştırarak kilitlemesi (locking) ve etrafından dönerek tendon kitlesini sadece yakalaması (grasping) şeklinde iki tiptedir (Şekil 7). Kilitleyici mekanizmada transvers bileşen uzunlamasına bileşenin yüzeyinde iken yakalayıcı mekanizmada da transvers bileşen uzunlamasına bileşenin derininde yer alır. Kilitleyici mekanizmanın tendon dikişlerinde yakalayıcı mekanizmaya göre daha sağlam olduğu ve dikişin maksimum yükte tendondan sıyrılmaya ihtimalini azalttığı biyomekanik çalışmalarda gösterilmiştir (43).



Şekil 4:Kilitleyici (locking) dikişler ve Yakalayıcı(grasping) dikişler

2.6 TENDON ONARIMINDA KULLANILAN DİKİŞ MATERYALLERİ

Dikişlerin başlıca; monofilaman, örgülü, harmanlanmış (karışık) ve emilebilen-emilmeyen gibi çeşitleri ve özellikleri vardır. Her bir özelliğin avantajı olduğu gibi dezavantajı da olabilmektedir. Aşil tendonu tamirinde birçok dikişmateryali kullanılmaktadır ve çoğunlukla tercih cerrahın önceki tecrübelerine dayanmaktadır. Ne yazık ki aşil tendon tamirinde kullanılması önerilen, altın standart olarak görülen bir dikiş materyali hali hazırda bulunmamaktadır.

Sık kullanılan, emilebilen ve monofilaman bir dikiş olan polidiakson (PDS) tendon tamirinde sıkça kullanılmaktadır. PDS hızlı emilir, 2 haftada %20 güç kaybeder, 6 haftada bu kayıp %40'a ulaşır. Yaklaşık 200 günde tamamen emilir.

Örgülü ve emilmeyen güçlü dikişler aşil tendon tamirinde en sık tercih edilen dikişlerdir. 10 yıl öncesine kadar örgülü polyester dikişler (örn. Ethibond, Ethicon Inc., Somerville, NJ) bu cerrahilerde en çok tercih edilen dikiş materyaliydi.

Ethibond'un üzerindeki polibutilat kaplaması sayesinde kolay manipüle edilebilmekte, bükülmekte ve dokulardan kolay geçebilmektedir. Bu özelliği Ethibond'u diğer polyester dikişlerden ayırmaktadır. Arthrex firmasının dışı polyester, içi yüksek molekül ağırlıklı polietilenden (UHMWPE) ürettiği FiberWire isimli yeni tip dikişi sunması ile Ethibond yerine bu tip UHMWPE dikişler de kullanılmaya başlandı.

Emilebilen, sentetik ve örgülü-multifilaman bir dikiş olan Vicryl® (poliglaktin 910) de aşil tendon tamirinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ethicon® firması tarafından üretilmektedir. Dokuda tensil kuvvetinin%25'ini ilk 2 haftada kaybeder, 4 haftada bu kayıp %75'e ulaşır.Hidroliz ile 56 - 70 günde tamamen yok olur.

Aşil tendonu tamiri için altın standart dikiş materyalini araştıran yayınlar literatürde mevcuttur. Dikişintutunma-sıyırılma kuvveti, tendonun metabolizmasını minimal etkilemesi ve güçlü-dayanıklı olması yayınlarda ağırlıklı araştırılan özelliklerdir. Bu konuda Cook ve ark. 2-0 Fiberloop (UHMWPE) ile #2 Ethibond dikiş materyallerini kadavra aşil tendonu üzerinde karşılaştırmıştır (44). Yıldırım ve arkadaşlarının 2005 yılında 60 adet koyun aşil tendonu üzerinde, Kessler dikiş tekniğini kullanarak PDS, Vicryl, Ethibond ve Prolen (polipropilen) dikiş çeşitlerinin tutunma kapasitelerini benzer şekilde karşılaştırmıştır (45). Bu iki çalışma farklı dikiş materyallerinin farklı tutunma kapasiteleri ve sıyırılma kuvvetleri hakkında bilgi verseler de in vitro çalışmalardır ve sadece tamir sonrası anlık dayanma kuvveti ile ilgili (0. dakika ölçüm) bilgi vermektedir. Fakat daha önce de bahsedildiği üzere tendon iyileşmesi 3 evreden oluşmaktadır, inflamatuvar evrede birçok enzimin aktif olması ile tendon yapısı değişmekte, tendonda yumuşama olmaktadır. Bu değişiklikler dikiş-tendon tutunmasını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu konu ile ilgili Yıldırım ve ark. 2006 yılında tavşan aşil tendonunda in vivo olarak gerçekleştirdikleri çalışmada post operatif birinci, üçüncü ve dördüncü hafta sonlarındaki dikişin tutunma kapasitesilerini karşılaştırmışlardır (3). Ancak bu çalışmada tek tip dikiş materyali kullanılmış olup farklı dikiş materyallerinin farklı günlerdeki tutunma gücü ölçülmemiştir, bu yüzden dikiş materyali değişkeninin etkisi bu çalışmada belli değildir.

Literatürde dikiş materyali ve dikiş tekniğini aynı zamanda değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Yamagami ve ark. 2006 yılında yaptığı sığır aşil tendonu üzerindeki çalışmada Fiberwire® (UHMWPE), Ethibond, PDS ve Prolen dikiş materyalleri dört farklı dikiş tekniği ile (tekli killitleyen, çoklu kilitleyen, tekli yakalayıcı ve çoklu yakalayıcı) kombine edilerek toplamda 16 tendon tamir grubunu kendi aralarında karşılaştırmıştır.(46). Petri ve ark. 2012 yılında kadavra hamstring tendonları üzerinde yaptığı çalışmada PDS, Ethibond ve Fiberwire® dikiş materyalleri üç farklı dikiş tekniği (Baseball, Kessler ve Hannover) kombine edilerek toplamda 9 tendon tamir grubu oluşturarak karşılaştırma yapmıştır (47). Bu çalışmalar da in vitro çalışmalar olup yine sadece tamirin 0. dakikası hakkında bilgi vermektedirler.

Literatürdeki tendon ve dikiş materyali üzerindeki çalışmalarda değerlendirmeler görüldüğü üzere özellikle sıyrılma kuvveti ya da yetmezlik üzerinden yapılmıştır. Sık kullanılan farklı dikiş materyalinin tamir sonrasında aşil tendon dokusu metabolizması üzerinde oluşturabileceği etkileri değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Aşil tendonu üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda deney hayvanı olarak rat ve tavşanların sıklıkla kullanılmış olduğu görülmektedir. Tavşanlar arasında hayvan deneylerinde en çok kullanılan ırk, beyaz Yeni Zelanda tavşanlarıdır. Beyaz Yeni Zelanda tavşanlarının taksonomik sınıflandırılması; Animalia (Alem), Vertebrata (Şube), Mammalia (Sınıf), Lagomorpha (Takım), Leporidae (Familya), Pentalagus (Cins), Oryctolagus cuniculu (Tür) şeklindedir.

Beyaz Yeni Zelanda tavşanları herbivor (otçul) hayvanlardır. Erişkin bir beyaz Yeni Zelanda tavşanının günlük besin ihtiyacı vücut ağırlığına göre 50 gr/kg olduğundan hayvanların günlük besin miktarı bu orana göre hesaplandı. Pelet tavşan yemi ve mevsimlik yeşillikler ile beslendi. Günlük su ihtiyacında kısıtlama yapılmadan su verildi. Puberte dönemine normalde 4 - 6 ay arasında ulaşan tavşanların yaşı 9-12 ay arasında, vücut ağırlığı ise 2,4 kg – 3,4 kg arasında değişmekteydi (Resim 5).



Resim 5: Deneyde kullanılan Yeni Zelanda tavşanı ve kafesi

Tavşan kafeslerinin bulunduğu odanın sıcaklığı 20,0 °C - 25,0 °C arasında ve nem oranı %50 -%60 arasında tutuldu. Odanın havalandırma sistemi mevcuttu. Diurnal (12 saat gündüz ve 12 saat gece periyodu) ritim sağlandı. Olası bir yaralanmayı önlemek için her kafese sadece bir tavşan konuldu.

Çalışmaya başlamadan önce, gerekli örneklem sayısını belirlemek için güç analizi yapıldı. Çalışmada oluşturulan kontrol grubu dahil dört farklı grubun her biri için 8 aşıl tendonu olmak üzere toplamda 32 tendonun (16 adet tavşan) yeterli olacağı istatistiksel olarak öngörülmüştür. Denek sayısı arttıkça çalışmanın başarısının daha da artacağından ve ayrıca hayvanların deney süresince ölüm ihtimali de göze alınarak 20 adet tavşan ile çalışmaya başlanmıştır.

Öncelikle, Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından, Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Merkezi'nde(DEHAMER) yapılan “Araştırmacılar için Deney Hayvanları Kullanımına ait Eğitim Sertifikası Programı” tamamlanarak sertifika alınmıştır (Ek 8.1).

Ardından,73.2015.mar protokol kodu ile 09.10.2015 tarihinde Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu' ndan onay alınmıştır (Ek 8.2).

Ayrıca, SAG-C-TUP-130116-0006proje numarası ile 13.01.2016tarihinde Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu' nun (BAPKO) maddi desteğini almaya hak kazanmıştır(Ek 8.3).

Sonrasında tez projesi için üzerinde çalışılan deney hayvanları olan erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanları, T.C. Tarım ve Köyişleri Bakanlığı' na bağlı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü' nden deney hayvanı üreticisi ve tedarikçisi ünvanı ile çalışma izni olan Saki Yenilli Deney Hayvanları Üretim Laboratuvarı'ndan alınmıştır (Ek 8.4).

Öncelikle bütün tavşanların vücut ağırlıkları ölçülmüş ve tutulan kayıt defterine not edilmiştir. Yaşları 9 ay ilâ 12 ay arasında, vücut ağırlıkları 2400 gr - 3400 gr arasında değişen, ortalama vücut ağırlığı 2875 g olan 20 adet erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanı çalışmaya dahil edilmiştir.Çalışmaya başlamadan önce hayvanlar 10 gün süre ile dinlendirilmiş ve bu süreçde, tavşanların yaşayacakları

yeni çevre koşullarına adapte olmaları özellikle sağlanmış, beslenmelerine özen gösterilmiş, bakımları günlük olarak yapılmıştır.

Cerrahi işlemler Marmara Üniversitesi Deneysel Hayvanları Merkezi'nde (DEHAMER), tek cerrah tarafından yapılmıştır. Cerrahi öncesinde değerlendirilen tavşanların tamamının kafeslerinin içinde hareketli olduğu gözlenmiştir. Genel görünümünde, davranışlarında, kafes içi hareketlerinde, klinik bulgularında, besin ve su alımlarında ameliyata engel herhangi bir anormal durum saptanmamıştır. 20 mg/kg Sefazolin Sodyum (İespor®) I.M. antibiyotik profilaksisinin ardından 5 mg/kg Ketamin HCL (Ketalar®) I.M. ve 2 mg/kg Ksilazin (Rompun®) I.M. olacak şekilde uygulanmış ve genel anestezi sağlanmıştır. Kornea refleksinin kaybolması ile yeterli düzeyde anestezi derinliğine ulaşıldığı anlaşılmıştır. Cerrahi işlemler esnasında, tavşanların vital bulguları 5 dk aralıklarla takip edilmiştir. Bu süreçte, ihtiyaç duyulduğunda genel anestezinin idamesi, I.M. uygulanan Ketamin HCL (Ketalar®) ile sağlanmıştır.

Takiben tavşanların dizleri ile kalkaneus'ları arası dikkatli bir şekilde traş edilmiştir. Ardından sıvı sabun solüsyonu olan %7,5 Polivinilprolidon-İyot kompleksi (Batticon®) ve %0,9 İzotonik NaCl solüsyonu (Medifleks®) ile yıkanmıştır.

Cerrahi saha antiseptik solüsyonu olan %10 Polivinilprolidon-İyot kompleksi (Batticon®) ile her iki alt ekstremite posterioru boyanmıştır. Ardından ameliyat masasına alınan tavşanlara, prone pozisyonu verilmiştir. Takiben steril cerrahi örtülerle örtüm sağlanmıştır. Aşil tendonu hissedilerek ayak bileğinin posteriorundan başlayan, aşil tendonunun medial kenarından proksimale doğru uzanan yaklaşık 4 cm uzunluğunda olan cilt insizyonu ile girilmiştir. Cilt altı dokular keskin diseksiyon ile geçilmiş ve aşil tendonuna ulaşılmıştır. Aşil tendonu kalkaneus'ta sonlandığı bölgenin 1,5 cm proksimale denk gelecek şekilde bistüri ile kesilerek bilateral aşilotomi uygulanmıştır. İlk 10 tavşanın sağ aşil tendonları I.grubu oluşturacaktır. Tenotomi yapılan kısım Kessler (modifiye) tekniği ile 2/0 Vicryl (yuvarlak uçlu, ½ daire, 26mm iğne) kullanılarak onarılmıştır. Aynı tavşanların sol aşil tendonları ise yine Kessler (modifiye) tekniği ile bu kez 2/0 Ethibond (yuvarlak uçlu, ½ daire,

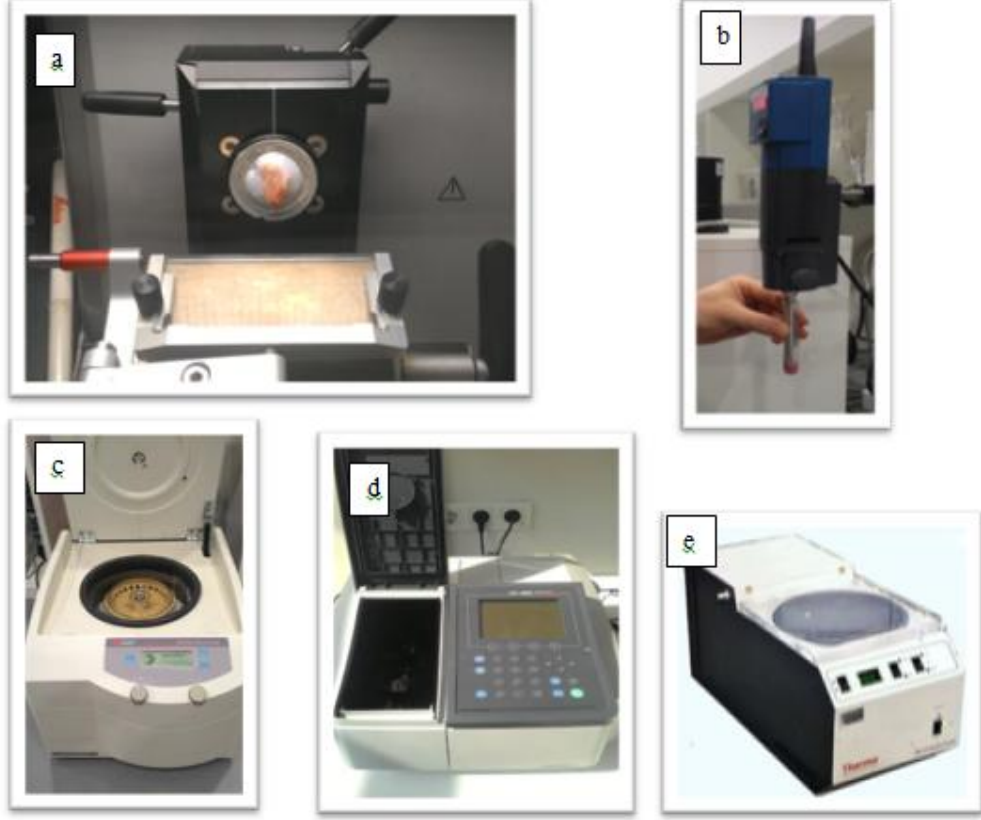
tendonlarından oluşan aşil tendonuna kalkaneus yapışma yerinin 15mm proksimalinden tenotomi uygulanması, d) Tenotomize edilen tendonun modifiye kessler yöntemi ile onarılması, e) cildin 3/0 prolene ile primer onarımı, f) tüm alt ekstremiteye ekstansiyonda alçı yapılması

Cerrahi işlemi sonrası ağrı medikasyonu için intramüsküler metamizol 20 mg/kg (Novamizol 100ml flakon, TeknoVet) enjeksiyonu analjezi amacı ile uygulanmış olup analjezik uygulamaya postoperatif 2. güne kadar günde 2 kez aynı dozdan devam edilmiştir. Sonrasında ise tavşanlar, cerrahi işlemlerin yapıldığı odadan kafeslerinin bulunduğu odaya alınmışlardır. Tavşanların tamamının, uyandıktan sonra kafeslerinin içinde hareketli olduğu gözlenmiştir.

Tendon yapısındaki yumuşamanın 14-21 gün civarında (ortalama 17. Gün) en yoğun olduğu ve mRNA ekspresyonunun, protein sentezinden yaklaşık 5 gün önce başladığı ayrıca yapılan çalışmalarda kollajen remodilizasyonu ile MMP-13 seviyelerinin 7 - 14 .günler arasında maksimum olduğu daha önceki çalışmalarda gösterildiği hesaba katılarak deneyin in-vivo süresi 12 gün olarak uygun görüldü (49). 12.gün sonunda marjinal kulak venleri kullanılarak 100 mg/kg Tiyopental sodyum (Pental Sodyum®) I.V. olacak şekilde ötenazi amacı ile uygulanmıştır. Sakrifiye edilen tavşanların tümünde pansuman temiz bulunmuş, hiçbirinde infeksiyon bulgusu (akıntı, kötü koku, dikişlerde açılma) saptanmamıştır. Bilateral aynı insizyondan tekrar cilt ve cilt altı geçilerek aşil tendonlarına ulaşılmış, daha önceden tamir edilmiş olan tendonlarda dikiş materyalinin tendon üzerinde temas halinde bulunduğu kısmı 1'er mm proksimali ve distali ile beraber en blok halinde eksize edilirken, kontrol grubunda tenotomi uçlarının 1'er mm proksimali ve distali ile bu uçların arasında oluşmuş iyileşme dokusu dahil yine en blok halinde eksize edilmiş ve RNA stabilize edici solüsyon (RNA later RNA Stabilization Reagent, Qiagen) içerisine konarak hızlıca dondurulmuş, Marmara Üniversitesi GEMHAM laboratuvarında -80°'de muhafaza edilmişlerdir.

Sakrifiye edilen tüm tavşanlar tıbbi atık poşetlerine konulmuş, atılacakları güne kadar derin dondurucuda saklanmış ve ilgili birimin toplayıcısına teslim edilmiştir.

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji laboratuvarında -25 derecede kryostatlı mikrotom cihazında (CM 1950, Leica®) 20 mikron kalınlığında doku kesitleri alındı (Resim7) ve hassas terazide ağırlık ölçümü yapılarak doku kesitlerinin 0,1gr - 0,2 gr arasında olduğu görüldü.Ardından Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi GEMHAM laboratuvarında kalan işlemlere devam edildi. Doku kesitlerine 100µL ‘Qiazol Lysis Reagent’ solüsyonu eklenerek silindirik deney tüpleri içerisinde doku parçalayıcısı (IKA® T25 digital ULTRA TURRAX) yardımı ile homojenize edildi(Resim 7b). Elde edilen doku homojenatlarına kloroform ve etanol eklendikten sonra kolona dayalı yöntemle (RNeasy Mini kit, Qiagen®) sıralı santrifüj protokollerinden geçirilerek (Beckman Coulter ® Microfuge 22R Centrifuge) (Resim 7c) RNA izolasyonu sağlandı. RNA’ların miktar tayini spektrofotometrik ölçümlerle 260nm dalga boyunda ‘Schimadzu W-1800 spectrophotometer’ cihazı ile yapıldı ve not edildi (Resim 7d). Spektrofotometrik ölçümü takiben elde edilen her grubun izole edilen RNA miktarı toplamda 150ng olacak şekilde hesaplanarak hesaplanan miktarlar yeni tüplere aktarıldı. ‘Thermo-DNA 120 Speed Vac Concentrator’ cihazı ile yalnızca santrifüj yöntemi kullanılarak (ısı kullanmadan) tüm gruplarda RNA’nın konsantrasyonu gerçekleştirildi (Resim 7e). Ardından tüm gruplar RNase’den arındırılmış su kullanılarak 8µL’ye tamamlanarak eşit dilüsyona sahip olmaları sağlandı.



Resim 7a,b,c,d,e:a)Kriyostatlı mikrotom ile dokunun -25°C 'de 20 mikronda kesilmesi, b)Homojenizatör ile dokunun homojenize edilmesi, c) RNA izolasyonunda kullanılan soğutmalı santrifüj cihazı, d)RNA miktar tayini için kullanılan spektrofotometre cihazı, e) RNA konsantrasyonunu arttırmada kullanılan DNA-RNA konsantratör.

Komplementer DNA (cDNA) sentezi için yukarıdaki prosedür ile elde edilen $8\mu\text{L}$ RNA, $6\mu\text{L}$ GE-2 tampon çözeltisi (genomik DNA eliminasyon tampon çözeltisi) ile 25°C 'de 10 dakika bekletilmiştir. Takiben $6\mu\text{L}$ RT enzimi (reverse transkriptaz)eklenerek sırasıyla 42°C 'de 15 dakika, 95°C 'de 5 dakika süreyle PZRuygulamasına (TECHNE[®] TC 312) bırakılarak tüm 36 grubun elde edilen RNA'sı cDNA'ya çevrildi (Resim 8).



Resim 8:TECHNE® TC 312, PZR cihazı

ArdındanGZPZR protokolü gerçekleştirildi. Kollajen tip 1a, kollajen tip 3, Dekorin, Matriks Metalloproteinaz 13 veIL-1 mRNAların fasta formatlarına göre belirlenen primerleri kullanılarak amplifikasyon gerçekleştirildi (Tablo 1).

GENLER	Primer sekansları (ORYCTALAGUS CUNICULUS) (forward/reverse)	Ürün Boyutu	Erime Derecesi
Beta Aktin (Actb) (Housekeeping gen)	Left primer: CGCATGCAGAAGGAGATCAC Right primer: CGACTCGTCATACTCCTGCT	162 bp	57°
Kollajen tip Iα2	<i>Left primer: AACTGCCTTCATGCGTCTG</i> <i>Right primer: CCTCGGCAACAAGTTCAACA</i>	153 bp	57 °
Kollajen tip IIIα1	Left primer: GTCAACCAGTACAAGTGACCA Right primer: AGCACCATTGAGACATTTTGAAA	175 bp	60 °
IL-1β	Left primer: AAGGAGAGCTCTTTCCCACC Right primer: GCCTCTGGTCTCCTTGGATT	220 bp	60 °
MMP-13	Left primer: CTGCCCTCCTCAACAGTAA Right primer: CCTGTCACCTCTAAGCCGAA	185 bp	57 °
Dekarin	Left primer: CAAAGTGCCCAAGGACCTTC Right primer: TGTAATGCTCCAGGGCTGA	160 bp	60 °

Tablo 1: Çalışmada kullanılan primerler, baz dizileri, ve erime dereceleri.

GZPZR işlemi, ‘Rotor Gene Q, Qiagen®’ cihazı ile gerçekleştirildi (Resim 9). Denatürasyon (90-95 °C), primer bağlanması (57-60 °C) ve DNA sentezi (70-75 °C) olmak üzere üç aşamada gerçekleşti. İlk adımda, çoğaltılacak DNA denatüre edilerek tek zincirli hale getirildi. Sıcaklık 57 ile 60 °C arasında bir değere düşürülerek primerlerin tek zincirli hale getirilmiş DNA’ya bağlanması sağlandı. Bu primerler yapay oligonükleotidlerdi (20-29 nükleotid uzunluğunda) ve çoğaltılacak DNA kısmının uçlarındaki tamamlayıcı dizilere özgül olarak bağlandı. Işıma

özelliğine sahip moleküller (sybr green floresan boyası) kullanarak PZR'ı esnasında eş zamanlı izlendi ve miktarı belirlendi.



Resim 9: GZ PZR Cihazı

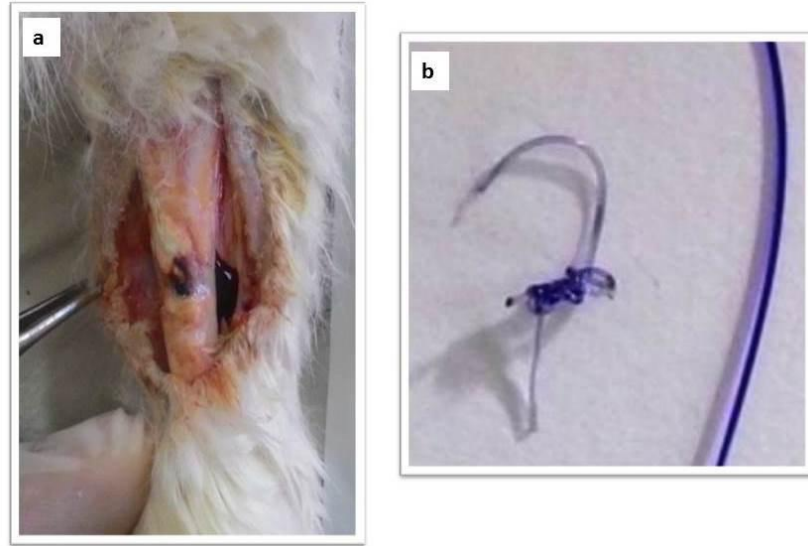
GZPZR sonucu elde edilen CT değerleri, β -Aktin housekeeping gen kılavuzluğunda, 2^{-ddCT} formülü ile Excel® programında (Microsoft Office 2010®) hesaplanarak grup ortalamaları ve standart sapmaları ile kıyaslanmıştır.

Çalışma sonuçları analizi için SPSS 22.0 İstatistik paket programı kullanılmıştır. Niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında gruplar arası Tek yönlü (One way) Anova testi kullanılmıştır. Post-hoc değerlendirmede Tukey testi kullanılmıştır. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

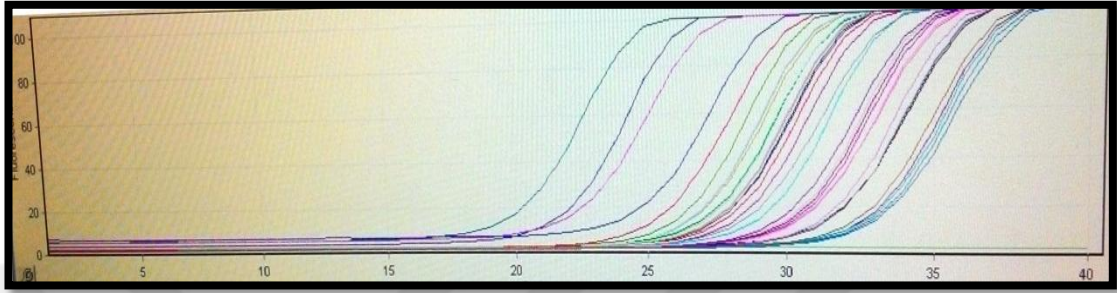
Çalışma sırasında iki hayvan postoperatif dönemde ölmüş, bu nedenle çalışmadan çıkarılmıştır. Toplamda hayvan sayısı 18'e, her bir gruptaki örneklem sayısı da 9'a düşmüştür. Sağ kalanlar arasında hiçbir hayvanda cerrahi sonrası takipte infeksiyon ya da başka herhangi bir komplikasyona (yara yeri problemi, tendon tamirinde gevşeme ya da tendon-dikiş kompleksinde sıyrılma gibi) rastlanmamıştır.

Dikiş materyali ile tamir edilen gruplarda, tamir edilmeden sekonder iyileşmeye bırakılan kontrol grubunda da tendon uçlarında iyileşme olduğu makroskopik olarak görülmekteydi (Resim 10a). Postoperatif tendon dokusundan çıkartılan PDS dikiş materyalinin kısmi olarak emilmesinden ötürü uğramış olduğu renk değişikliği de gözle görülür durumdaydı (Resim 10b).

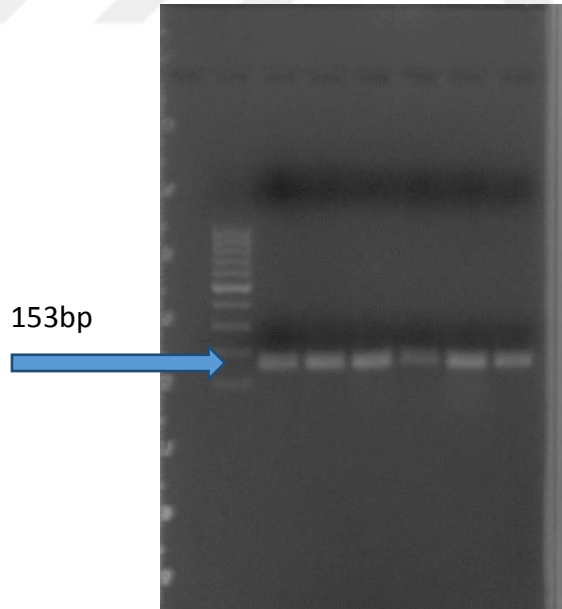


Resim 10. a) Vicryl ile tamir edilen aşıl tendonunun postoperatif 12. Günde gözle görülebilen iyileşme. **b)** PDS dikiş materyalinin kısmi olarak emilmesinden ötürü uğramış olduğu renk değişikliği.

GZPZR sırasında beş farklı gen ve bir housekeeping genin replikasyonları gerçek zamanlı olarak takip edildi (Resim 11). Replikasyon ürünlerinin, ilgili genin kopyaları olduğu ve primer-dimer olmadığını doğrulamak için GZPZR ürünleri jel elektroforezinde yürütüldü ve ultraviyole altında bant görüntüleri incelendi, primer dimer olmadıkları doğrulandı (Resim 12).



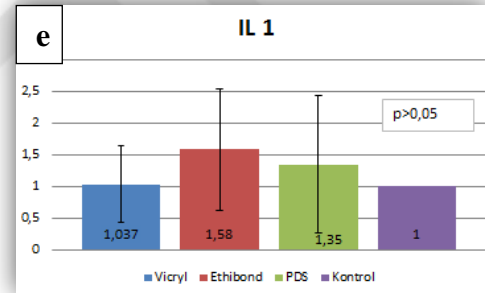
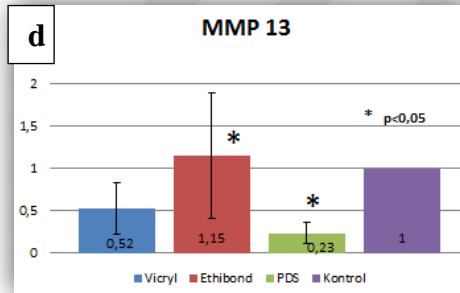
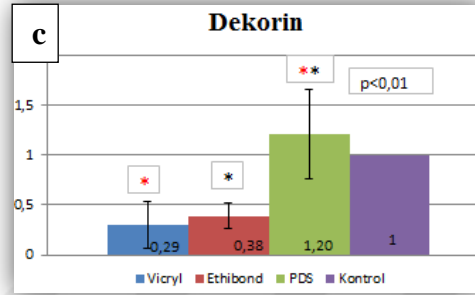
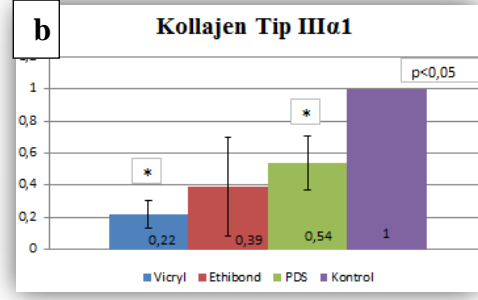
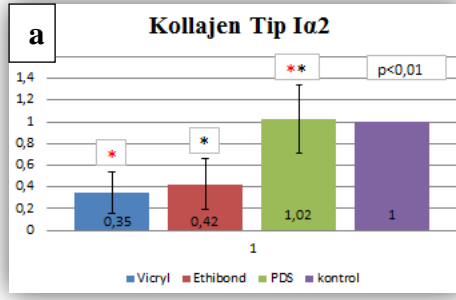
Resim 11. GZPZR siklusleri sırasında Col 1 α 2 genine ait replikasyon ürünlerinin gerçek zamanlı görülmesi.



Resim 12. Col 1 α 2 genine ait ürünlerin UV altındaki bant görüntüsü.

Elde edilen GZPZR verilerine göre PDS grubunda anabolik faaliyetleri yansıtan genlerden Col Ia2, Col IIIβ1 ve Dekorin'in mRNA miktar oranları, diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulundu (Şekil 5 a, b, c). Col Ia2 geni mRNA miktar oranları; Vicryl grubunda $0,35 \pm 0,18$, Ethibond grubunda $0,42 \pm 0,23$ ve PDS grubunda $1,02 \pm 0,32$ olarak tespit edildi. PDS grubundaki bu yükseklik, diğer gruplara göre anlamlı iken ($p < 0,01$), Vicryl ve Ethibond grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Col IIIα1 geni mRNA miktar oranları; Vicryl grubunda $0,22 \pm 0,08$, Ethibond grubunda $0,39 \pm 0,31$ ve PDS grubunda $0,54 \pm 0,16$ olarak tespit edildi. PDS grubundaki bu yükseklik, yalnızca Vicryl grubu ile kıyaslandığında anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,05$). Dekorin geni mRNA miktar oranları; Vicryl grubunda $0,29 \pm 0,23$, Ethibond grubunda $0,38 \pm 0,12$ ve PDS grubunda $1,20 \pm 0,45$ olarak ölçüldü. PDS grubu, diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,01$), ancak Vicryl ve Ethibond grupları arasında benzer anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Katabolik faaliyet gösteren genlerden MMP 13'ün mRNA miktar oranları, PDS grubunda $0,23 \pm 0,12$ ile en düşük seviyede olduğu görüldü ve bu düşüklük yalnızca Ethibond grubu ($1,15 \pm 0,74$) ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Vicryl grubunda bu değer $0,52 \pm 0,30$ olarak bulundu (Şekil 5d). Diğer bir katabolik gen olan IL 1β'nin mRNA miktar oranları en yüksek $1,58 \pm 0,96$ ile Ethibond grubunda, ardından $1,35 \pm 1,09$ ile PDS ve en az $1,03 \pm 0,60$ ile Vicryl grubunda tespit edildi, ancak gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$), (Şekil 5 e).



Şekil 5 a, b ve c.Anabolik özelliklere sahip Kollajen Tip Ia2, Kollajen Tip IIIa1 ve Dekorin genlerinin üç farklı grup ve kontrol grubundaki miktar oranlarının karşılaştırılması.**d ve e.**katabolik özelliklere sahip MMP 13 ve IL-1βgenlerinin üç farklı grup ve kontrol grubundaki miktar oranlarının karşılaştırılması.(Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.‘p’ değerleri, grupların hepsinin ANOVA testi ile karşılaştırılması sonucunda farkın anlamlılığını ifade etmektedir. * ve * işaretleri; ortaya çıkan istatistiksel anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğunu Tukey testi sonucuna göre göstermek için kullanılmıştır).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda üç farklı dikiş materyalinin iyileşmekte olan aşil tendonu üzerinde farklı metabolik etkilere yol açtığını gösterdik. PDS ile tamir edilen grupta kollajen1 α 2, kollajen3 α 1 ve dekorin gibi tendon ekstraselüler matriksinin yapı taşlarının üretimini, Vicryl ve Ethibond ile tamir edilen gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulduk. Kollajenaz olarak bilinen MMP13 ve inflamasyonun tetikleyicilerinden IL1 β değerlerini Ethibond grubunda diğer dikiş gruplarına kıyasla yüksek bulduysa da yalnızca MMP13'deki yükseklik Ethibond ile PDS arasında anlamlı bulundu. Bu veriler aşil tendonu tamirinin PDS ile yapılmasının, Vicryl ve Ethibond ile yapılmasına kıyasla hem tendon iyileşmesini olumlu yönde etkilediğine, hem de kollajen yıkımından sorumlu proteazların daha az sentezine yol açtığına işaret etmektedir.

PDS hızlı emilebilen,2 haftada %20, 6 haftada %40 gücünü kaybeden ve 200 günde tamamen emilmiş olan monofilaman bir dikiş materyali olduğundan, ağır gerilme kuvvetlerine maruz kalan aşil tendonun tamiri için dezavantaj kabul edilir ve sıklıkla aşil tendonu tamirinde tercih edilmeme sebebidir. PDS'nin bilinen avantajları da vardır. Cerrahi sırasında diğer dikişlere kıyasla en az travmaya sebep olur. Tendona tutunma kapasitesinin Prolene, Vicryl ve Ethibond'a göre daha yüksek olduğu koyun aşil tendonu üzerinde yapılan in vitro hayvan deneyi ile gösterilmiştir (45). Ayrıca monofilamen özelliği ile çalışmadaki diğer dikiş materyallerinden farklıdır. Bilindiği üzere monofilamen dikişler örgülü dikişlere oranla bakterilerin daha zor yapışabildiği yüzeye sahiptir, bu nedenle infeksiyon oranları örgülü dikişlere kıyasla düşüktür. Emilebilen dikişlerin erken dönemde gücünü kaybetmesi bir dezavantaj iken, tamamen yok olacak olmaları yabancı cisim reaksiyonu açısından avantaj sayılabilir.

Çalışmamızda farklı dikiş materyalleri ile tamir edilmiş aşil tendonu gruplarının karşılaştırılması için mRNA izolasyonu ve kantitatifGZ PZR ile

ekspresyon miktarı ölçüm metodunu kullandık. Tendon üzerinde benzer ölçüm metodu ile yapılmış, tendon metabolizmasını değerlendiren çalışmalar literatürde mevcuttur (36, 48-53). Bu çalışmalardan birinde aşil tendon rüptürü olan 19 hastadan ameliyat sırasında hem sağlıklı, hem de rüptüre yakın tendon dokusundan örnekler alarak karşılaştırma yapan Karousou ve ark., bizim çalışmamızdakilere benzer genlerin mRNA ekspresyonunu incelemişlerdir. İnflamasyon-proliferasyon evresinde alınan örneklerde rüptür alanına yakın tendon dokusunda Col 1 α 1, dekorin, versikan, MMP-2 ve MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 ekspresyonunu, sağlam tendon dokusuna kıyasla anlamlı yüksek bularak, rüptür sonrası gelişen inflamasyon ile hem anabolik hem de katabolik genlerin ekspresyonunda toplu bir artış olduğunu göstermişlerdir (36).

Aşil tendonu tamirinde en iyi dikiş materyalinin hangisi olduğu sorusunun cevabı halen net değildir. İyi dikiş materyali öncelikle sağlam olmalıdır. Postoperatif iyileşme ve rehabilitasyon dönemlerindeki gerilmelere dayanıklı olabilmelidir. Ancak cerrahi başarısızlığın nedeni dikiş materyalinin kopmasından gerçekleşmeyebilir. Bazı durumlarda güçlü dikiş materyali zayıflamış tendondan sıyrılabilir(4). Sıyrılmanın sebebi olarak da inflamatuvar süreç ile başlayıp 21.güne kadar devam eden tendondaki yumuşama ve dikiş tutma kapasitesinin %70 oranında azalması suçlanmıştır (3). Oshiro ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, fleksör tendon tamiri (9/0 nylon ile) sonrası farklı günlerde farklı genlerin ekspresyonlarını incelemiştir. Tip 1 kollajenin ekspresyon miktarının ilk 28 günde kontrol grubuna göre düşük olduğunu, 28. günden sonra yükselişe geçtiğini, MMP-13 ekspresyonunun 7. ve 14.günler arasında maksimum seviyede olduğu ve MMP-13'ün yalnızca kollajen degradasyonunda rol aldığını (remodelizasyonda değil) tespit etmiştir (49). Bizim çalışmamızda MMP-13 ekspresyon miktarını 12. günde ölçülmüş ve Ethibond ile tamir edilen grubun MMP-13 miktarı PDS ile tamir edilen gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. MMP-13 ekspresyonunu ölçen bir diğer çalışmada Berglund ve ark. tavşan fleksör tendonunda kesi oluşturup 6/0 PDS ile onardıktan sonra MMP-13 miktarını sürekli (42. gün dahil) yüksek bulmuştur. Berglund çalışmasında MMP-13 miktarını Oshiro'nun çalışmasından farklı elde etmesinin sebebi olarak Oshiro'nun ratları operasyon sonrası immobilize

etmesine ve kendisinin ise tavşanları immobilize etmemesine bağlamaktadır. Ancak iki çalışmada kullanılan dikiş materyalleri farkından söz edilmemektedir. Aradaki fark Nylon ile PDS'den kaynaklı olabileceği akılda tutulmalıdır.

MMP-13 aktivitesinde tendon rüptüründe sonra anlamlı bir artış bulmayan çalışmalar da mevcuttur. Graham ve ark. supraspinatus tendon rüptürü olan hastalardan alınan doku örneklerinde MMP-13 ekspresyonunu sağlam tendon dokusuna kıyasla daha düşük bulmuşlardır (48). Jones ve arkadaşları ise benzer bir kıyaslamayı normal, ağırlı ve rüptüre aşıl tendonu üzerinde kıyaslayarak yapmışlar, ancak MMP-13 aktivitesinde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır (51). Biz çalışmamızda tüm gruplarda MMP-13 aktivitesini ve aralarındaki farkı tespit ettik.

Sun ve ark. rat patellar tendonu üzerinde dejeneratif tendon modeli oluşturarak yaptığı in vivo hayvan ve in vitro tenosit modellerinde, MMP-13 ve IL1 β nın korelasyon içerisinde artış gösterdiğini saptamışlardır. Benzer biçimde bizim çalışmamızda Ethibond grubunun IL1 β ve MMP-13 ekspresyon seviyeleri diğer gruplara kıyasla yüksek bulunmuş, ancak bu yükseklik yalnızca MMP-13 için Ethibond ile PDS arasında anlamlı bulunmuştur.

Aşıl tendon tamirinde farklı dikiş materyallerinin etkisini karşılaştıran tek in vivo deneysel çalışma Esenyel ve ark. tarafından yapılan tavşanlar deneyidir. Prolen, Ethibond ve Fiberwire (UHMWPE) dikiş materyalleri kullanılarak tamir yapılan gruplarda 3. ve 6. Haftada histolojik olarak inflamatuvar yanıt incelenmiş ve mikroskop altında inflamatuvar alan ölçülerek gruplar arası karşılaştırılmıştır. 3. haftada en geniş inflamatuvar yanıtı Ethibond ile tamir edilen grup ortaya koymuştur. Bu sonuç 12. günde en yüksek MMP-13 ve IL1 β yanıtını Ethibond grubunda elde eden çalışmamız ile koreledir (54).

Dikiş materyallerinin etkisini prospektif olarak inceleyen gözlemsel bir çalışma da Kocaoğlu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Spontan aşıl tendon rüptürü tanısı ile minimal invaziv cerrahi tamir metodu ile tedavi edilen 48 hastanın yarısında Vicryl, diğer yarısında Ethibond tercih edilmiş. Fonksiyonel değerlendirme sözlü olarak karşılaştırılmış ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış. Ancak

Vicryl ile tamir edilen gruptayeniden rüptür, yabancı cisim reaksiyonu ve derin enfeksiyon gibi komplikasyonlar Ethibond grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (55). Aşırı doku inflamasyonunun habercisi sayılabilecek MMP-13 ve IL 1beta aktivitelerini çalışmamızda Ethibond grubunda yüksek seviyede tespit ettik.

Aşıl tendon tamiri sonrası dikiş materyaline karşı aşırı inflamatuvar yanıt gelişimi vaka sunumları ile bildirilmiştir. Ahluwalia ve ark. Ethibond kullanılarak modifiye Kessler yöntemi ile tamir edilmiş aşıl tendon rüptürü olgusundan 3 hafta sonra yüzeysel kızarıklık ile başlayıp kronik sinüs oluşumu ile devam eden ve cerrahi debridman sonrası komplikasyonun Ethibond'a bağlı olduğunu bildiren bir vaka sunumu bildirmişlerdir (56). Ethibond ile ilgili bir diğer komplikasyon bildirimini Kara ve ark. tarafından yapılmış, aşıl tendon tamiri sonrası Ethibond'a karşı aşırı inflamatuvar yanıt ve 4. ayda granülom ve fistül oluşumunu bildirmişlerdir (57). Benzer bir vaka bildirimini Fiberwire kullanılarak yapılan aşıl tendon tamiri sonrası takiplerde gelişen granülomatöz reaksiyon nedeniyle Ollivere ve ark. tarafından yapılmıştır (58). Bekler ve ark. ise Vicryl kullanılarak yapılan aşıl tendon tamiri sonrası 4 ayrı vakada geç ve erken dönemde gelişen aseptik drenajı bildirmişlerdir(59).

Farklı dikiş materyallerinin anabolik, katabolik ve inflamatuvar etkilerini moleküler düzeyde ölçen başka bir çalışma bizim bilgilerimize göre literatürde bulunmamaktadır. Ancak çalışmamızın sınırlayıcı basamakları da vardır. Sadece üç farklı dikiş materyali karşılaştırılmıştır, fakat aşıl tendon tamirinde kullanılabilen dikiş materyali sayısı 10'un üzerindedir. Tendon iyileşmesi ve remodelizasyonu aylar süren bir süreçtir. Biz bu çalışmada yalnızca 12. gündeki etkileri gösterdik, daha ileri günlerde dikiş materyallerinin tendon üzerindeki metabolik etkileri hakkında veri elde edilebilir.

Sonuç olarak aşıl tendon tamirinin PDS ile yapılması, moleküler düzeydekianabolik ve katabolik etkileri bakımından Vicryl ve Ethibond'a göre avantajlıdır.

6. KAYNAKLAR

1. Florian Nickisch. Anatomy of the Achilles Tendon. Ed: James A, The Achilles Tendon Treatment and Rehabilitation. pp. 3-16, Springer, 2008.
2. Flint JH, Wade AM, Giuliani J, Rue JP. Defining the terms acute and chronic in orthopaedic sports injuries: a systematic review. Am J Sports Med. Jan 2014; 42(1):235-41.
3. Yildirim Y, Kara H, Cabukoglu C, Esemeli T. Suture holding capacity of the Achilles tendon during the healing period: an in vivo experimental study in rabbits. Foot Ankle Int 2006;27(2):121-4.
4. Yildirim Y, Esemeli T. Initial pull-out strength of tendon sutures: an in vitro study in sheep Achilles tendon. Foot Ankle Int 2002;23(12):1126-30.
5. O'Brien M. Functional anatomy and physiology of tendons. Clin Sports Med. 1992;11(3):505-20.
6. Philip Verheyen : (*Corporis Humani Anatomia*, Chapter XV, page 328 - "the cord of Achilles"):1693
7. Abrahamsen K. Ruptura tendinis Achillis. Ugeskr Laeger 1923;85:279-85.
8. Quenu J, Stoinovitch S. Les ruptures du tendon d' Achille. Rev Chir 1929;48:647-78.
9. Arner O, Lindholm A. Subcutaneous rupture of the Achilles tendon; a study of 92 cases. Acta Chir Scand Suppl 1959;116(239):1-51.
10. Douglas Galbraith, Bella Coola. A Case of Ruptured Achilles Tendon. The Canadian Medical Association Journal. Dec 1938; 569-70.
11. Sharma P, Mafulli N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. J Musculoskelet Neuronal Interact 2006; 6(2):181-190.
12. Benjamin M, Toumi H, Ralphs JR, Bydder G, Best TM, Mils S. Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ('entheses') in relation to exercise and/or mechanical load. J Anat 2006;208(4):471-90.
13. Benjamin M, Ralphs JR. Fibrocartilage in tendons and ligaments, an adaptation to compressive load. J Anat. 1998; 193 (pt 4) : 481 - 94.

14. Rufai A, Ralphs JR, Benjamin M. Structure and histopathology of the insertional region of the human Achilles tendon. *J Orthop Res* 1995; 13: 585 – 93.
15. Milz S, Rufai A, Buettner A. Three-dimensional reconstructions of the Achilles tendon insertion in man. *J Anat.* 2002; 200: 145–52.
16. Theobald P, Bydder G, Dent C. The functional anatomy of Kager's fat pad in relation to retrocalcaneal problems and other hindfoot disorders. *J Anat.* 2006; 208: 9 –7.
17. Bjur D, Alfredson H, Forsgren S. The innervation pattern of the human Achilles tendon: studies of the normal and tendinosis tendon with markers for general and sensory innervation. *Cell Tissue Res* 2005; 320: 201–6.
18. Momose T AP, Zobitz ME, Zhao C. Effect of paratenon and repetitive motion on the gliding resistance of tendon of extrasynovial origin. *Clin Anat* 2002; 15: 199 - 205.
19. Maffulli N. Rupture of the Achilles tendon. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(7):1019
20. Chao W, Deland JT, Bates JE, Kenneally SM. Achilles tendon insertion: an in vitro anatomic study. *Foot Ankle Int* 1997;18(2):81-4.
21. Benjamin M, Toumi H, Ralphs JR, Bydder G, Best TM, Mils S. Where tendons and ligaments meet bone: attachment sites ('entheses') in relation to exercise and/or mechanical load. *J Anat* 2006;208(4):471-90.
22. Canoso JJ, Liu N, Traill MR, Runge VM. Physiology of the retrocalcaneal bursa. *Ann Rheum Dis* 1988;47(11):910-2.
23. Maffulli N, Waterson SW, Squair J, Reaper J, Douglas AS. Changing incidence of Achilles tendon rupture in Scotland: a 15-year study. *Clin J Sport Med* 1999;9(3):157
24. Kannus P, Jozsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73(10):1507
25. Cetti R, Christensen SE, Ejsted R, Jensen NM, Jorgensen U. Operative versus nonoperative treatment of Achilles tendon rupture. A prospective randomized study and review of the literature. *Am J Sports Med* 1993;21(6):791-9.

26. Jozsa L, Kvist M, Balint BJ, Reffy A, Jarvinen M, Lehto M, Barzo M. The role of recreational sport activity in Achilles tendon rupture. A clinical, pathoanatomical and sociological study of 292 cases. *Am J Sports Med* 1989;17(3):338-43.
27. Thermann H. Treatment of Achilles tendon rupture. *Unfallchirurg* 1998;101(4):299
28. Hattrup SJ, Johnson KA. A review of ruptures of the Achilles tendon. *Foot Ankle* 1985;6(1):34-8.
29. Arner O, Lindholm A, Orell SR. Histologic changes in subcutaneous rupture of the Achilles tendon; a study of 74 cases. *Acta Chir Scand.* 1959; 116:484-490.
30. Theobald P, Benjamin M, Nokes L, Pugh N. Review of the vascularisation of the human Achilles tendon. *Injury* 2005;36(11):1267-72.
31. Astrom M, Westlin N. Blood flow in the human Achilles tendon assessed by laser Doppler flowmetry. *J Orthop Res* 1994;12(2):246-52.
32. Dent CM, Graham GP. Osteogenesis imperfecta and Achilles tendon rupture. *Injury* 1991;22(3):239-40.
33. Kennedy JC, Willis RB. The effects of local steroid injections on tendons: a biomechanical and microscopic correlative study. *Am J Sports Med* 1976;4(1):11-21.
34. Thomopoulos S, Parks WC, Rifkin DB, Derwin KA. Mechanism of Tendon Injury and Repair. *Journal of Orthopaedic Research.* June 2015, 33: 832-39.
35. Strocchi R, De Pasquale V, Guizzardi S, Govoni P, Facchini A, Raspanti M, Girolami M, Giannini S. Human achilles tendon: morphological and morphometric variations as a function of age. *Foot Ankle* 1991;12(2):100-4.
36. Karousou E, Ronga M, Vigetti D, Passi A, Maffulli N. Collagens, proteoglycans, MMP2, MMP9 and TIMPs in human achilles tendon rupture. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Jul; 466(7):1577-82.
37. Suchak AA, Spooner C, Reid DC, Jomha NM. Postoperative rehabilitation protocols for Achilles tendon ruptures: a metaanalysis. *Clin Orthop Rel Res* 2006;445:216-21.

38. Gelberman RH, Botte MJ, Spiegelman JJ, Akeson WH. The excursion and deformation of repaired flexor tendons treated with protected early motion. *J Hand Surg Am* 1986;11(1):106-10.
39. Gelberman RH, Boyer MI, Brodt MD, Winters SC, Silva MJ. The effect of gap formation at the repair site on the strength and excursion of intrasynovial flexor tendons. An experimental study on the early stages of tendon-healing in dogs. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81(7):975-982.
40. Mason M, CJ S. The process of tendon repair: an experimental study of tendon suture and tendon graft. *Archives of Surgery* 1932; 25:615-692.
41. Savage R. In vitro studies of a new method of flexor tendon repair. *J Hand Surg Br* 1985; 10(2):135-141.
42. Dogramaci Y, Kalaci A, Sevinç TT, Esen E, Komurcu M, Yanat AN. Does strand configuration and number of purchase points affect the biomechanical behavior of a tendon repair? A biomechanical evaluation using different kessler methods of flexor tendon repair. *Hand (NY)*. 2008; 3(3):266-270.
43. Wada A, Kubota H. The mechanical properties of locking and grasping suture loop configuration in four-strand core suture techniques. *J Hand Surg*.2000;25:548-51
44. Cook KD, Clark G, Lui E, Vajaria G, Wallace GF. Strength of braided polyblend polyethylene sutures versus braided polyester sutures in Achilles tendon repair: a cadaveric study. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2010 May-Jun;100(3):185-8.
45. Yildirim Y, Saygi B, Kara H, Cabukoğlu C, Esemeli T. Tendon holding capacities of the suture materials used in repairing Achilles tendon rupture. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2006;40(2):164-8.
46. Yamagami N, Mori R, Yotsumoto T, Hatanaka H, Takao M, Uchio Y. Biomechanical differences resulting from the combination of suture materials and repair techniques. *J Orthop Sci*. 2006 Nov;11(6):614-9.
47. Petri M, Ettinger M, Dratzidis A, Liodakis E, Brand S, Albrecht UV, Hurschler C, Krettek C, Jagodzinski M. Comparison of three suture techniques and three suture materials on gap formation and failure load in ruptured tendons: a human cadaveric study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012 May;132(5):649-54.

48. Graham P, Riley, Valerie Curry, Jeroen DeGroot, Benno van El, Nicole Verzijl, Brian L. Hazleman, Ruud A. Bank. Matrix metalloproteinase activities and their relationship with collagen remodelling in tendon pathology. *Matrix Biology* 2002; 21: 185–195.
49. Oshiro W1, Lou J, Xing X, Tu Y, Manske PR. Flexor tendon healing in the rat: a histologic and gene expression study. *J Hand Surg Am.* 2003 Sep;28(5):814-23.
50. Berglund ME, Hart DA, Reno C, Wiig M. Growth factor and protease expression during different phases of healing after rabbit deep flexor tendon repair. *J Orthop Res.* 2011 Jun;29(6):886-92.
51. Jones GC, Corps AN, Pennington CJ, Clark IM, Edwards DR, Bradley MM, Hazleman BL, Riley GP. Expression profiling of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in normal and degenerate human achilles tendon. *Arthritis Rheum.* 2006 Mar;54(3):832-42.
52. Sun HB, Li Y, Fung DT, Majeska RJ, Schaffler MB, Flatow EL. Coordinate regulation of IL-1beta and MMP-13 in rat tendons following subrupture fatigue damage. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Jul;466(7):1555-61.
53. Ahmed AS1, Schizas N, Li J, Ahmed M, Östenson CG, Salo P, Hewitt C, Hart DA, Ackermann PW. Type 2 diabetes impairs tendon repair after injury in a rat model. *J Appl Physiol (1985).* 2012 Dec 1;113(11):1784-91.
54. Esenyel CZ, Demirhan M, Kiliçoğlu O, Adanir O, Bilgiç B, Güzel O, Ozsoy S. Evaluation of soft tissue reactions to three nonabsorbable suture materials in a rabbit model. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2009 Aug-Oct;43(4):366-72.
55. Kocaoglu B, Ulku TK, Gereli A, Karahan M, Turkmen M. Evaluation of absorbable and nonabsorbable sutures for repair of achilles tendon rupture with a suture-guiding device. *Foot Ankle Int.* 2015 Jun;36(6):691-5.
56. Ahluwalia R, Zourelidis C, Guo S, Dega R. Chronic sinus formation using non absorbable braided suture following open repair of Achilles tendon. *Foot Ankle Surg.* 2013 Jun;19(2):e7-9.
57. Kara A, Celik H, Seker A, Uysal MA, Uzun M, Malkoc M. Granuloma formation secondary to Achilles tendon repair with nonabsorbable suture. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5(10):720-2.

58. Ollivere BJ, Bosman HA, Bearcroft PW, Robinson AH. Foreign body granulomatous reaction associated with polyethelene 'Fiberwire(®)' suture material used in Achilles tendon repair. *Foot Ankle Surg.* 2014 Jun;20(2):e27-9.
59. Bekler HI, Beyzadeođlu T, Gökçe A, Servet E. Aseptic drainage associated with polyglactine sutures used for repair of Achilles tendon ruptures. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2008 Mar-Apr;42(2):135-8.




7. EKLER

7.1 –Deney hayvanları kullanma sertifikası



7.2–Etik Kurul onay belgesi




MARMARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
PROJE ONAY FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	73.2015.mar	ÇALIŞMA: BİLİMSEL		
	PROJE ADI	Aşıl tendon tamirinde kullanılan sütür materyallerinin iyileşmekte olan tendon üzerindeki metabolik etkilerinin in-vivo taşıyan aşıl tendonunda kantitatif Real-Time PCR yöntemi ile değerlendirilmesi.			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ ADI	Prof. Dr. Yakup YILDIRIM			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	DEHAMER			
	DESTEKLEYİCİ				
KARAR BİLGİLERİ	<p>TARİH: 09.10.2015</p> <p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için kurumumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek projenin yenilenmesi gerekmektedir.</p>				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	<p>ÇALIŞMA ESASI</p> <p>Deney hayvanları ile yapılacak olan bilimsel araştırma, test, teşhîh hizmetleri uygulamaları ve eğitim objektifleri gibi temel etkinliklerde kullanılan yöntem ve materyaller ile ilgili etik standartları gözetmek, etik idareler doğrultusunda görüş bildirmek, araştırma önerilerini incelemek ve sertifikası olmayanların deney hayvanı kullanmalarını engellemektir.</p>				
ÜYELER					
Ünvanı/ Adı/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu/ Ek Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya Katılım	İmza
Prof. Dr. Göksele ŞENER	Farmakoloji	M.Ü. Eczacılık Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Başkanı	Var Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. İnci ALICAN	Fizyoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul (Yürütücü Sekreter)	Var Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Ayşen YARAT	Biyokimya	M.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Serap ŞİRVANCI	Histoloji Embriyoloji ABD	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Rezzan GÜLHAN	Farmakoloji	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Gürkan SERT	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Vet. Hek. Dilek ÖZBEYLÜ	Veteriner Hekim	M.Ü. Tıp Fakültesi ve Hayvan Deneyleri Etik Kurul Üyesi	Var Yok	Evet Hayır	<i>[Signature]</i>
Bio. Arif GÜMÜŞ	Biyoloji	Sivil Toplum Kuruluşu Üyesi ve Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	
Dilek KÖKTÜRK	Emekli Memur	Kurumla ilişkisi olmayan TC vatandaşı üye	Var Yok	Evet Hayır	

7.3-BAPKO onayı

PROJE ÖZET					
Proje No [6558] :	SAG-C-TUP-130116-0006	Proje Tipi :	Lisansüstü Tez Projeleri - Tipta Uzmanlık [C-TUP]	Alanı :	Sağlık
Proje Adı :	Aşıl tendon tamirinde kullanılan sütür materyallerinin iyileşmekte olan tendon üzerindeki metabolik etkilerinin in-vivo tavşan aşıl tendonunda kantitatif Real-Time PCR yöntemi ile değerlendirilmesi.				
Başlangıç Tarihi :	13.01.2016	Süresi :	12 Ay	Bitiş Tarihi :	13.01.2017
Bütçesi :	24.853,85 TL	Harcanan :	0,00 TL	Kalan :	24.853,85 TL
Akademik : (2 Akademisyen)	Yürütücü: %50 Doç.Dr. YAKUP YILDIRIM Araştırmacı: %50 Dr. SELİM ERGÜN				
Durumu :	BAPKO kararı: OLUMLU				

7.4 -Deney hayvanları üreticisine ait çalışma izni

**KORUMA VE KONTROL GENEL MÜDÜRLÜĞÜ**

**DENEY HAYVANI ÜRETİCİ / KULLANICI / TEDARİKÇİ
KURULUŞLARA MAHSUS
ÇALIŞMA İZİNİ**

Kuruluşun Adı :
Saki YENİLLİ Deney Hayvanları Üretim Laboratuvarı

Adresi :
Çiğiltpe Mah. PTT Evleri 1556. Sok. No:15/G-Mamak -ANKARA

Çalışma İzin Tarihi :
11.06.2010

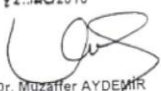
Çalışma İzin Numarası:
038

Veriliş Nedeni
Açılış

Faaliyet Alanı :
Üretim :Fare, sıçan ve tavşan
Kullanım :-
Tedarik :Fare, sıçan ve tavşan

25464 Sayılı Resmî Gazete'de yayımlanarak yürürlüğe giren "Deneyel ve Diğer Amacında Kullanılan Deney Hayvanlarının Korunması, Deney Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deney Yapacak Kuruluş ve Laboratuvarların Kuruluş, Çalışma, Denetleme, Usul ve Esaslarına Dair Tebliğ" hükümlerine göre düzenlenmiştir.

11.06.2010


Doç. Dr. Muzaffer AYDEMİR
Bakan a.
Genel Müdür