

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI



**TRANEKSAMİK ASİTİN TENDON İYİLEŞMESİNE  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ  
DR. VEDAT BURKAY ÇAMURDAN

TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. NURİ AYDIN

İSTANBUL-2019

**“Bu alışma İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri  
Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: 33795”**

## TEŞEKKÜR

Tezimin seçiminde ve yaptığım çalışmada bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanın, sevgili sayın hocam, Prof. Dr. Nuri AYDIN'a,

Aynı çalışma ortamında yer almaktan onur duyduğum ve kendimi şanslı hissettiğim, desteklerini bundan sonra da hissedeceğime inandığım, asistanlığım süresince deneyimlerini ve bilgi birikimlerini bizlerle paylaşan ve yetişmemde büyük emekleri olan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Önder AYDINGÖZ olmak üzere, değerli hocalarım, Prof. Dr. Murat HIZ, Prof. Dr. Mehmet Can ÜNLÜ, Doç. Dr. Hüseyin BOTANLIOĞLU, Doç. Dr. Gökhan KAYNAK, Doç. Dr. Mehmet Fatih GÜVEN, Doç. Dr. Ali ŞEKER ve Dr. Mahmut Kürşat ÖZŞAHİN'e,

Tezimin tamamlanması için özellikle etik kurul sürecinde bana her zaman yardımcı olan, kibarlığı ile dünyayı daha iyi hale getiren Prof. Dr. Alev KAYMAZ ve Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY'a,

Tezim süresince her zaman güler yüzü, sakinliği, anlayışı ve yardımseverliğiyle Prof. Dr. Nil ÇOMUNOĞLU'na,

Tezimin kahrını en az benim kadar çeken, çalışkanlığı ve sabrıyla bana her zaman ümit veren ve bu tezin tamamlanmasında neredeyse benim kadar katkısı olan Dr. Karolin YANAR'a,

Bu çalışmada beni yalnız bırakmayan, yardımını esirgemeyen Dr. Lercan ASLAN'a,

İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı çalışanlarına, özellikle Seçkin SAVRAN'a,

Birlikte severek çalıştığım ve tanımaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathanede, serviste ve poliklinikte birçok anıyı paylaştığımız hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana hep özveri ile destek olan ve onlar sayesinde buralara gelebildiğim, sevgimi tariflemek için kelimelerin yetersiz kaldığı eşsiz aileme

Ve de yanımda olan herkese

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ .....	vii
ŞEKİL LİSTESİ .....	ix
ÖZET.....	xi
SUMMARY.....	xii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Tendonun dokusu .....	3
2.1.1. Tendon dokusunun tanımı ve görevi .....	3
2.1.2. Tendonun histolojisi ve biyokimyasal özellikleri .....	3
2.1.3. Tendon fizyopatolojisi.....	8
2.1.4. Tendon-tendon iyileşmesinin biyolojik süreci .....	8
2.1.5. Kemik-tendon iyileşmesinin biyolojik süreci.....	14
2.2. Kanama Fizyolojisi .....	17
2.2.1. Hemostaz ve Pıhtılaşma Mekanizması.....	17
2.2.2. Fibrinoliz .....	21
2.3. Antifibrinolitik İlaçlar .....	22
2.3.1. Aprotinin .....	22
2.3.2. Epsilon Aminokaproik Asit (EAKA).....	23
2.3.3. Traneksamik Asit (TA) .....	23
2.3.4. TA'nın Kullanımı .....	26
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>28</b>
3.1. Deneysel çalışma modelinin oluşturulması ve kullanılan deney hayvanları .....	28
3.2. Deney ve kontrol gruplarının oluşturulması.....	28
3.3. Sıçanların kafes içi değerlendirilmesi ve bakımı .....	30
3.4. Değerlendirme Yöntemleri.....	30
3.4.1. Histopatolojik değerlendirme .....	30
3.4.2. Biyokimyasal değerlendirme.....	34
3.4.3. Kollajen "Turnover" Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametreler .....	41
3.5. İstatistiksel Analiz.....	44
3.6. Cerrahi Teknik.....	44
3.6.1. Birinci Aşama.....	46
3.6.2. İkinci Aşama (Sakrifikasyon ve Tendon Örneklerinin Toplanması).....	51

<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>59</b>
4.1. Histopatolojik olarak KT ve TT iyileşmesinin değerlendirilmesine dair bulgular .....	59
4.1.1 Çalışmada elde edilen histopatolojik görüntüler .....	75
4.2. Biyokimyasal olarak KT ve TT iyileşmesinin değerlendirilmesine dair bulgular .....	81
4.2.1. TA ve SF'in in vitro ve ex vivo koşullarda biyokimyasal değerlendirilmesi .....	89
4.3. Cerrahi sonucun biyokimya ve histopatolojik sonuçlarla birlikte değerlendirilmesi .....	90
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>96</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>100</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>101</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>117</b>



## KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
AOPP	İleri oksidasyon protein ürünleri
BBA	Büyük büyütme alanı
BMP	Kemik morfojenik mroteini
DF	Doku faktörü
DNPH	Dinitrofenilhidrazin
DT	Ditirozin
EAKA	Epsilon aminokaproik asit
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FDP	Fibrin yıkım ürünleri
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FN	Fibronektin
FOX	Ferröz iyon oksidasyonu
FU	Floresans ünite
G-CSF	Granülosit-koloni uyarıcı faktör
H	Hafta
HCl	Hidroklorik asit
HRP	Horseradish peroksidaz
IL	İnterlökin
KAT	Katalaz
Kİ	Kemik iliği
KT	Kemik-tendon
KYN	Kinürenin
LHP	Lipit hidroperoksit
MDA	Malondialdehit
MJ	Makrofaj
MMP	Matriks metalloproteinaz
MT	Monosit
NFKYN	N-formil kinürenin
NP-SH	Non protein tiyol grupları
OA	Osteoartrit
PCO	Protein karbonil grupları
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PG	Prostoglandin
PNL	Polimorfonükleer lökositler
P-SH	Protein tiyol grupları
TA	Traneksamik asit
TCA	Trikloroasetikasit
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TIMP	Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü
TMB	tetramethylbenzidine
TNF- $\alpha$	Tümör nekroz faktörü- $\alpha$
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
uPA	Ürokinaz plazminojen aktivatörü
Tris-EDTA	Tris-etilendiamintetraasetik asit
T-SH	Total tiyol grupları
TT	Tendon-tendon
TxA <sub>2</sub>	Tromboksan A <sub>2</sub>
Cu, Zn SOD	Cu, Zn superoksit dismutaz
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
vWF	von Willebrand faktörü

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Bazı MMP'lerin ve TIMP-1'in görevleri ve özellikleri .....	12
<b>Tablo 2.</b> Tendon-kemik iyileşmesini etkileyen biyolojik faktörler .....	15
<b>Tablo 3.</b> Pıhtılaşma Faktörleri .....	18
<b>Tablo 4.</b> Traneksamik asitin araştırıldığı tıbbi branşlar .....	27
<b>Tablo 5.</b> Deney ve kontrol grupları .....	29
<b>Tablo 6.</b> Histopatolojik inceleme için kullanılan örnek sayıları .....	29
<b>Tablo 7.</b> Biyokimyasal inceleme için kullanılan örnek sayıları .....	30
<b>Tablo 8.</b> Bonar skorlaması .....	31
<b>Tablo 9.</b> Manning skorlaması .....	32
<b>Tablo 10.</b> Alınan örneklerin enflamasyon açısından histolojik analizi .....	33
<b>Tablo 11.</b> Oksidatif hasarın değerlendirilmesinde kullanılan parametreler .....	43
<b>Tablo 12.</b> Güç analizi çıktısı .....	44
<b>Tablo 13.</b> Grup 1A'nın, 1. h sonundaki sakrifikasyon sonrasındaki TT ve KT sonuçları .....	60
<b>Tablo 14.</b> Grup 1B'nin, 1. h sonundaki sakrifikasyon sonrasındaki TT ve KT sonuçları .....	60
<b>Tablo 15.</b> Grup 2A'nın, 5. h sonundaki sakrifikasyon sonrasındaki TT ve KT sonuçları .....	61
<b>Tablo 16.</b> Grup 2B'nin, 5. h sonundaki sakrifikasyon sonrasındaki TT ve KT sonuçları .....	61
<b>Tablo 17.</b> Grup 1A TT ve Grup 1B TT Manning ve Bonar skorlarının karşılaştırılması .....	62
<b>Tablo 18.</b> Grup 1A'daki ratların 1. h sonundaki TT iyileşmesinin patolojik skorları .....	63
<b>Tablo 19.</b> Grup 1B'deki ratların 1. h sonundaki TT iyileşmesinin patolojik skorları .....	64
<b>Tablo 20.</b> Grup 1A'daki ratların 1. h sonundaki TT iyileşmesinin evreleri .....	65
<b>Tablo 21.</b> Grup 1B'deki ratların 1. h sonundaki TT iyileşmesinin evreleri .....	65
<b>Tablo 22.</b> Grup 2A TT ve Grup 2B TT Manning ve Bonar skorlarının karşılaştırılması .....	66
<b>Tablo 23.</b> Grup 2A'daki ratların 5. h sonundaki TT iyileşmesinin patolojik skorları .....	66
<b>Tablo 24.</b> Grup 2B'deki ratların 5. h sonundaki TT iyileşmesinin patolojik skorları .....	67
<b>Tablo 25.</b> Grup 2A'daki ratların 5. h sonundaki TT iyileşmesinin evreleri .....	68
<b>Tablo 26.</b> Grup 2B'deki ratların 5. h sonundaki TT iyileşmesinin evreleri .....	68
<b>Tablo 27.</b> Grup 1A KT ve Grup 1B KT Manning ve Bonar skorlarının karşılaştırılması .....	69
<b>Tablo 28.</b> Grup 1A'daki ratların 1. h sonundaki KT iyileşmesinin patolojik skorları .....	70
<b>Tablo 29.</b> Grup 1B'deki ratların 1. h sonundaki KT iyileşmesinin patolojik skorları .....	70
<b>Tablo 30.</b> Grup 1A'daki ratların 1. h sonundaki KT iyileşmesinin evreleri .....	71
<b>Tablo 31.</b> Grup 1B'deki ratların 1. h sonundaki KT iyileşmesinin evreleri .....	71
<b>Tablo 32.</b> Grup 2A KT ve Grup 2B KT Manning ve Bonar skorlarının karşılaştırılması .....	72
<b>Tablo 33.</b> Grup 2A'daki ratların 5. h sonundaki KT iyileşmesinin patolojik skorları .....	72
<b>Tablo 34.</b> Grup 2B'deki ratların 5. h sonundaki KT iyileşmesinin patolojik skorları .....	73
<b>Tablo 35.</b> Grup 2A'daki ratların 5. h sonundaki KT iyileşmesinin evreleri .....	73
<b>Tablo 36.</b> Grup 2B'deki ratların 5. h sonundaki KT iyileşmesinin evreleri .....	74
<b>Tablo 37.</b> Grup 2A TT ve Grup 2B TT'nin biyokimya bakımından kıyaslanması .....	82
<b>Tablo 38.</b> Grup 1A TT ve Grup 1B TT'nin biyokimya bakımından kıyaslanması .....	83
<b>Tablo 39.</b> Grup 1A KT ve Grup 1B KT'nin biyokimya bakımından kıyaslanması .....	85
<b>Tablo 40.</b> Grup 2A KT ve Grup 2B KT'nin biyokimya bakımından kıyaslanması .....	86
<b>Tablo 41.</b> Serumda Grup 1A ve Grup 2A gruplarının kıyaslanması .....	88
<b>Tablo 42.</b> Grup 1 ve Grup 2'nin in vitro koşullarda oksidatif stres bakımından kıyaslanması .....	89

<b>Tablo 43.</b> Grup 3 ve Grup 4'ün in vitro koşullarda oksidatif stres bakımından kıyaslanması. 89
<b>Tablo 44.</b> Grup 5 ve Grup 6'nın in vitro koşullarda oksidatif stres bakımından kıyaslanması 90
<b>Tablo 45.</b> Grup 1A KT'nin cerrahi, Manning, Bonar skorları açısından değerlendirilmesi ... 90
<b>Tablo 46.</b> Grup 2A KT'nin cerrahi, Manning, Bonar skorları açısından değerlendirilmesi ... 91
<b>Tablo 47.</b> Grup 1A TT'nin cerrahi, Manning, Bonar skorları açısından değerlendirilmesi.... 91
<b>Tablo 48.</b> Grup 2A TT'nin cerrahi, Manning, Bonar skorları açısından değerlendirilmesi.... 92
<b>Tablo 49.</b> Grup 1A TT'nin cerrahi ve biyokimya sonuçları açısından değerlendirilmesi..... 92
<b>Tablo 50.</b> Grup 2A TT'nin cerrahi ve biyokimya sonuçları açısından değerlendirilmesi..... 94
<b>Tablo 51.</b> Grup 1A KT'nin cerrahi ve biyokimya sonuçları açısından değerlendirilmesi ..... 95





## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ostetendinöz ve myotendinöz bileşke .....	3
Şekil 2. Tendonun ağırlık olarak içeriği.....	4
Şekil 3. Tendonun yapısı.....	5
Şekil 4. Normal ve bozulmuş yapıdaki kollajenin mikroskopik görünümü .....	6
Şekil 5. Tendon iyileşmesinin biyolojik sürecinin zamana göre kıyaslanması.....	9
Şekil 6. Kessler dikişi.....	10
Şekil 7. Pıhtılaşma mekanizmasında intrinsek yol .....	19
Şekil 8. Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrin iplikçiklerinin oluşumu.....	19
Şekil 9. Pıhtılaşma mekanizmasında ekstrinsek yol.....	20
Şekil 10. Sekonder hemostaz .....	21
Şekil 11. Fibrinolitik sistem .....	22
Şekil 12. Traneksamik asitin kimyasal yapısı .....	24
Şekil 13. Traneksamik asit ve aminokaproik asitin etki mekanizması .....	25
Şekil 14. 1995-2018 tarihlerindeki “Tranexamic Acid, Arthroplasty” başlıklı arama sayıları	26
Şekil 15. Traneksamik asitin cerrahi işlem sonrasında iyileşmeye etkisi .....	34
Şekil 16. LHP oluşumu ve parçalanması .....	36
Şekil 17. Oksidatif stres parametrelerinin ilişkisi .....	38
Şekil 18. Steril örtünmenin sağlanması.....	45
Şekil 19. Betadine scrub (% 10 Povidoneiodine) ile antisepsinin sağlanması.....	45
Şekil 20. Cerrahi alanın işaretlenmesi.....	46
Şekil 21. Aşıl tendonunun ön-arka ve yan plandan gösterilmesi .....	47
Şekil 22. Sol aşıl tendonunun gösterilmesi .....	47
Şekil 23. Sol aşıl tendonunun TT bileşkesinden (non-insersiyonel) olarak gösterilmesi .....	48
Şekil 24. Aşıl tendonuna 10 mg/ml konsantrasyonunda topikal TA uygulanması.....	48
Şekil 25. Sol aşıl tendonunun suture edilmesi .....	49
Şekil 26. Sol aşıl tendonunun suture edilmesi .....	49
Şekil 27. Cildin primer suture ile kapatılması .....	50
Şekil 28. Sıçanlardan kuyruk kanı alınması işlemi .....	50
Şekil 29. 5.h sonunda sakrifiye edilen KT grubuna ait sıçanın yara yeri .....	51
Şekil 30. 5.h sonunda sakrifiye edilen KT grubuna ait sıçanın tendon (rüptüre) görünümü ...	52
Şekil 31. 5.h sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın tendon (rüptüre) görünümü....	52
Şekil 32. 5.h sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın tendon (sağlam) görünümü....	53
Şekil 33. 5.h sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın tendonunun incelenmesi .....	53
Şekil 34. 5.h sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın tendon (sağlam) görünümü....	54
Şekil 35. 5.h sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın tendon (sağlam) görünümü....	54
Şekil 36. 1.h sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın tendon (sağlam) görünümü....	55
Şekil 37. 1.h sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın tendon (rüptüre) görünümü....	56
Şekil 38. Çalışmaya katılan ratın intrakardiyak kan alınması işlemi .....	56
Şekil 39. Alınan hem KT ve TT örneklerinin mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilmesi .....	57
Şekil 40. Cerrahi işlem sonrasında elde edilen TT örneği (1 haftalık) .....	57
Şekil 41. Cerrahi işlem sonrasında elde edilen KT örneği (1 haftalık).....	58
Şekil 42. Biyokimya çalışması için hazırlanmış mikrosantrifüj örnekleri.....	58

<b>Şekil 43.</b> Grup 1B5 TT'ye ait H&E 200X görüntüleme.....	75
<b>Şekil 44.</b> Grup 1A1 KT'ye ait H&E 100X görüntüleme .....	75
<b>Şekil 45.</b> Grup 1A2 KT'ye ait H&E 100X görüntüleme .....	76
<b>Şekil 46.</b> Grup 1A3 TT'ye ait H&E 400X görüntüleme.....	76
<b>Şekil 47.</b> Grup 1B4 KT'ye ait H&E 200X görüntüleme.....	77
<b>Şekil 48.</b> Grup 1A1 TT'ye ait H&E 200X görüntüleme.....	77
<b>Şekil 49.</b> Grup 1A7 TT'ye ait Alcien Blue ile boyamaya ait 100X görüntüleme.....	78
<b>Şekil 50.</b> Grup. 1A3 TT'ye ait Masson Tricrom ile boyamaya ait 200X görüntüleme .....	78
<b>Şekil 51.</b> Grup 1B2 KT'ye ait H&E 200X görüntüleme .....	79
<b>Şekil 52.</b> Grup 1B2 KT'ye ait H&E 400X görüntüleme.....	79
<b>Şekil 53.</b> Grup 2B8 TT'ye ait H&E 100X görüntüleme .....	80
<b>Şekil 54.</b> Homojenitör cihazı .....	81



## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Hemostaz-enflamasyon ilişkisine etkileri sebebiyle sitotoksik bir ajan olabileceğini düşündüğümüz ve yaklaşık son 20 yıldan beri ortopedik cerrahide kullanımı gittikçe artan traneksamik asitin (TA); lokal olarak cerrahi sahaya uygulanmasıyla sıçanlarda tendon-tendon (TT) ve kemik-tendon (KT) bileşkesindeki iyileşmeye olan etkisinin biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** 36 erkek Wistar-Albino sıçan 18'i çalışma, 18'i kontrol grubu olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Anestezi altında aşıl tendon yaralanmaları oluşturuldu ve primer tamir edilerek sol bacakları TT iyileşmesi için, sağ bacakları KT iyileşmesi için değerlendirildi. Cerrahi sahalarına deney grubu için 10 mg/mL TA, kontrol grubu için 10 mL serum fizyolojik (SF) lokal uygulandı. Sıçanlara ameliyat sonrası 7. ve 35. günde sakrifikasyon işlemi yapılarak tendon ve tendon-kemik örnekleri alındı. Histopatolojik analizler tendon skorlama sistemine (Bonar ve Manning skorlaması) göre yapıldı. Biyokimyasal olarak oksidatif stres parametreleri kolorimetrik olarak; matriks metalloproteinazlar, kollajen Tip I ve Tip III ise ELISA yöntemiyle incelendi.

**Bulgular:** SF uygulanan KT grubu 1.haftada, TA uygulanan gruba kıyasla iyileşme bakımından daha üstün sonuçlar verdi ( $p<0.05$ ). KT grubunda hem histopatolojik hem de biyokimyasal olarak 1. haftada TA'nın iyileşmeye negatif etkisi olduğu tespit edildi. 5.haftada KT iyileşmesi bakımından geç dönem iyileşmede önemli olan Bonar skoruna bakıldığında TA uygulanan grubun SF uygulanan gruba göre iyileşmesinin daha kötü olduğu bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları TA'in lokal uygulamasının KT iyileşmesi üzerine erken dönemde olumsuz bir etkisi olduğunu hem histopatolojik hem de biyokimyasal olarak göstermiştir. Geç dönemdeyse KT iyileşmesine olumsuz etkisini histopatolojik olarak görmekle birlikte biyokimyasal bulgularda negatif etkiye yönelik bir eğilim mevcuttur.

**Anahtar kelimeler:** tendon iyileşmesi; kemik-tendon iyileşmesi; traneksamik asit; hemostaz; oksidatif stres

## SUMMARY

**Introduction and Aim:** In this experimental study, we aimed to evaluate effect of TA, which we think to be a cytotoxic agent for effect on hemostasis and inflammation, on tendon-tendon(TT) and tendon-bone(TB) junction healing in rats by local application to the surgical site, biochemically and histopathologically.

**Patients and Methods:** In our study, thirty-six Wistar albino race male rats were incised twice in a single operation. As for the choice of surgical sites, right leg of achilles tendon and calcaneus insertion evaluated for TB junction healing; left leg of achilles tendon is used for TT healing under anaesthesia for research. In experimental group we locally irrigated surgical site with 10mg/ml concentration of TA but in control group surgical site was irrigated by saline only. Groups sacrificed in postoperative first week and 5<sup>th</sup> week. After the sacrifice, the tissue samples gathered from operated TB and achilles TT junction and examined both biochemically and histopathologically for healing.

**Results:** In the first week, the saline-treated TB group showed better result than the TA-treated group( $p<0.05$ ). In the TB group, both histopathologically and biochemically; in first week, TA was found harmful to recovery. Bonar score, which is also important in terms of TB recovery in 5<sup>th</sup> week, was found to be worse in TA-treated group than in SF-treated group.

**Conclusions:** The results of this study showed that locally administration of TA had an early negative effect on TB healing both histopathologically and biochemically. In the late period, it only showed histopathological negative effect on TB healing.

**Keywords:** tendon healing; tendon-bone healing; tranexamic acid; hemostasis; oxidative stress

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Cerrahi alan hemostazında dren kullanımı 100 yılı aşkın süredir uygulanmakta ve tartışmalara sebep olmaktadır. Dren kullanılmayan cerrahilerde, sahada oluşan hematoma çevre yapılara bası yaparak mikrodolaşımı bozduğu ve içeriği sebebiyle enfeksiyon riskini arttırdığı bilinmektedir. Güncel literatürde ise dren kullanılan ve kullanılmayan hastalar arasında enfeksiyon gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.<sup>1,2</sup> Cerrahi saha hemostazı için yakın zamanda kullanılmaya başlanan traneksamik asit [4-(aminmethyl)cyclohexane carboxylic acid](TA), lizin türevi bir antifibrinolitik ajandır.<sup>3</sup> Etkisini plazminojendeki lizin bağlama bölgelerini kompetitif olarak inhibe ederek göstermektedir.<sup>4</sup> Koroner by-pass cerrahilerinde<sup>5,6</sup>, maksillofasiyel cerrahilerde<sup>7,8</sup>, postpartum kanamalarda<sup>9</sup> ve travma cerrahilerinde<sup>10</sup> hemostaz amacıyla kullanımı mevcuttur.

Ortopedik cerrahilerde ise yara yerinde kanama kontrolü amacıyla özellikle kalça ve diz protezi ameliyatlarında kullanılmaktadır.<sup>10,11</sup> Total diz protezi ameliyatlarından sonra lokal ve intravenöz başarılı uygulamaları bildirilmiş olmakla birlikte<sup>12</sup>, derin ven trombozu ve tromboembolizm gibi sistemik yan etkilerinden dolayı lokal olarak kullanımı daha fazla ilgi çekmektedir.<sup>4</sup> Bu konuda yapılan araştırmalarda cerrahi sahaya topikal TA uygulaması sonrası transfüzyon ihtiyacının azaldığı ve buna bağlı hastaların yatış sürelerinin kısaldığı vurgulanmaktadır.<sup>13</sup> Her ne kadar standart bir total diz protezi cerrahisinde tendon tamiri yapılmassa da; gerek görüldüğü zaman medial kollateral ligamanın gevşetilmesi, lateral patellofemoral ligaman gevşetmeleri gibi bazı cerrahi uygulamalar yapılmaktadır; ayrıca komplikasyon olarak patellar tendon yaralanmalarıyla karşılaşılabilir.

TA kullanımı sadece total diz protezi ameliyatlarına özgü olmayıp başka bölge cerrahilerinde de kullanılmaktadır. Örneğin; total kalça protezi operasyonlarında lateral yaklaşımda gluteus medius adelesinin bir kısmının tendonu trokanter majordan sıyrılarak ayrılmaktadır.<sup>14,15</sup> Cerrahi sonunda tendonun orijinal dikilen yerine iyileşmesi beklenmektedir. Eğer tendon iyileşmesi etkilenirse gluteus medius kası tam fonksiyon göremeyecek ve hastada trendelenburg yürüyüşü ortaya çıkabilecektir. Öte yandan dren ihtiyacını azaltmaya yönelik omuz artroplastisi operasyonlarında pratikte TA kullanılmaktadır. Omuz artroplastisi sırasında subskapularis tendonu tuberculum minustan kemik-tendon (KT) veya tendon-tendon (TT) bileşkesinden sıyrılır. Protez yerleştirildikten sonra tekrar yapışma bölgesine dikilir. Pratikte bu bölgelerdeki KT iyileşmesi önem taşımaktadır. Bu durum protezin sağkalımı için de önemlidir. Sayılanlar dışında da değişik alanlarda uygulamaları bulunan TA'nın mikroskobik olarak etkisi tartışmalıdır.

Konu diğer cerrahi branşları da yakından ilgilendirmektedir.<sup>16-26</sup> Cox ve ark. TA'nın nöronlar ve fibroblastlar üzerinde sitotoksik etkisinin olmadığını fakat hücrelerin ekstrasellüler matriks elemanlarına bağlanmalarını engelleyerek apoptoza sebep olabileceğini öne sürmektedirler.<sup>27</sup> Öte yandan; TA'nın, nötrofil kemotaksisini negatif etkileyerek enflamasyonun uzun sürmesine sebep olabileceği yönünde görüşler bulunmaktadır.<sup>28</sup> Fibroblastlar üzerine yapılan araştırmalarda ise, hücre sağ kalımını azaltmasından dolayı sitotoksik olduğu öne sürülmektedir.<sup>3,29</sup> Yapılan klinik araştırmalarda ise, TA türevi olan aprotinin (Tyrasyol)'in proteinaz özelliğinden yararlanmak amacıyla kullanıldığı tendinopatilerde kısa ve uzun dönem sonuçların tatmin edici olduğu vurgulanmaktadır. Ancak sistemik yan etkilerine benzer olarak lokal uygulamada da kaşıntı, kızarıklık ve hatta anafilaksi görüldüğü de belirtilmektedir.<sup>30</sup> TA'nın öncül moleküllerinden olan ve cerrahi saha hemostazında kullanılmış aprotinin molekülü Schneeweisse ve ark. ve Shaw ve ark.'larının yaptıkları koroner cerrahilerde aprotinin kullanımının güvenliğini konu alan "*The New England Journal of Medicine*" dergisinde yayınlanan araştırmalarında sırasıyla %64 ve %32 mortaliteyi arttırdığını savunmuşlar ve ilacın piyasadan çekilmesine sebep olmuşlardır.<sup>31,32</sup> Halen ortopedik cerrahide kullanılmakta olan TA'nın yara içerisine lokal uygulama sonrasında; TA'nın anti-enflamatuar ve hematoma miktarını azaltıcı etkisi nedeniyle kullanımı sonrasında tendon iyileşmesine (TT ve KT bileşkesi) olan etkilerini değerlendiren ilgili mekanizmalar güncel literatür bilginimiz dahilinde daha önce araştırılmamıştır.

Tendon iyileşmesi multifaktöryel bir süreçtir. Bu nedenle in-vivo olarak çalışmanın yapılması daha gerçekçi sonuçlara ulaşmamıza neden olacaktır. Sonuçta süreci farklı yönleriyle değerlendirmede birçok belirteç söz konusu olmaktadır.<sup>33</sup> In-vitro sitotoksikite deneylerinin analitik bakımdan ve in-vivo deneylerin korelasyon yönünden dezavantajları bulunmaktadır. İmmünolojik faktörlerin de etkisini bir arada hücre kültüründe değerlendirmek olanaksızdır.

Bu deneysel çalışma ile sitotoksik bir ajan olduğunu düşündüğümüz TA'nın, lokal olarak cerrahi sahaya uygulama sonrasında TT ve KT bileşkesinde iyileşmeye negatif etkisi olduğunu deney hayvanı modeli üzerinde göstererek, tendon tamiri içeren cerrahilerde yara yeri hemostazı için kullanımının güvenli olmayabileceğini biyokimyasal ve histopatolojik kanıtlara dayalı olarak ortaya koyarak ve ilgili mekanizmaların aydınlatılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

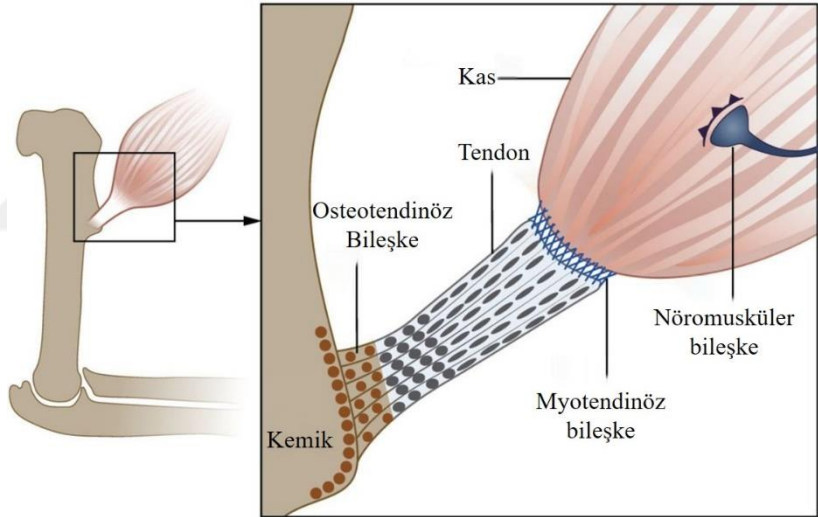
### 2.1. Tendonun dokusu

#### 2.1.1. Tendon dokusunun tanımı ve görevi

Tendon, kasları kemiğe bağlayan ve büyük bir kısmını birbirine paralel kollajen liflerin oluşturduğu; mezoderm kökenli, hücrelerin az yoğunlukta bulunduğu bir bağ dokusudur.<sup>34</sup>

Tendonlar, kaslar ve kemikler arasında anatomik bağlantıyı sağlayarak eklemlerin hareketini sağlar ve eklem stabilitesini artırır. Tendonların oldukça karmaşık bir yapısı olup anatomik, biyolojik olarak farklı davranış ve dinamikleri vardır.<sup>35</sup>

Tendonların temel görevi; kasları bağlayarak ve kemiğe çekme yükü iletmek böylelikle eklem hareketini sağlayarak ve eklem kararlılığına destek olmaktır. Tendonun diğer ucuyla kemik arasındaki bağlantı noktasına osteotendinöz bileşke (tendon insersiyonu) alanı denir<sup>35</sup> (Şekil 1). Bu bileşke vasıtasıyla tendonlar kasta kemiğe yapışır ve primer işlevleri olan kasta gelen kuvveti kemiğe iletirler.



Şekil 1. Osteotendinöz ve myotendinöz bileşke<sup>36</sup>

#### 2.1.2. Tendonun histolojisi ve biyokimyasal özellikleri

Çekme yükünü iletmek ve eklemi dengesiz konumlardan korumak için tendonlar yoğun bağ dokusundan meydana gelirler. Tendonun yapısı basitten karmaşığa doğru uzanan hiyerarşik bir düzen gösterir: Fasiküller fibrillerden, fibriller mikrofibrillerden ve mikrofibriller tropokollajenlerden oluşur.<sup>37,38</sup>

Normal sağlıklı bir tendon parlak beyaz renkte ve fibroelastik bir yapıya sahiptir. Tendonun hacminin yaklaşık %20'sini fibroblastlar, geriye kalan kısmını ise hücre dışı matriks oluşturur. Tendonun total ağırlığının, %60-80'ini su oluşturur. Kalan %40-20'lik kısım olan tendonun ağırlığının; %86'sını kollajen, %1-5'ini proteoglikan ve %2'sini elastin

oluşturmaktadır.<sup>33,39</sup> Tendon yapısında bulunan kollajenin %90'ı tip I, %10'u ise tip III kollajendir (Şekil 2).

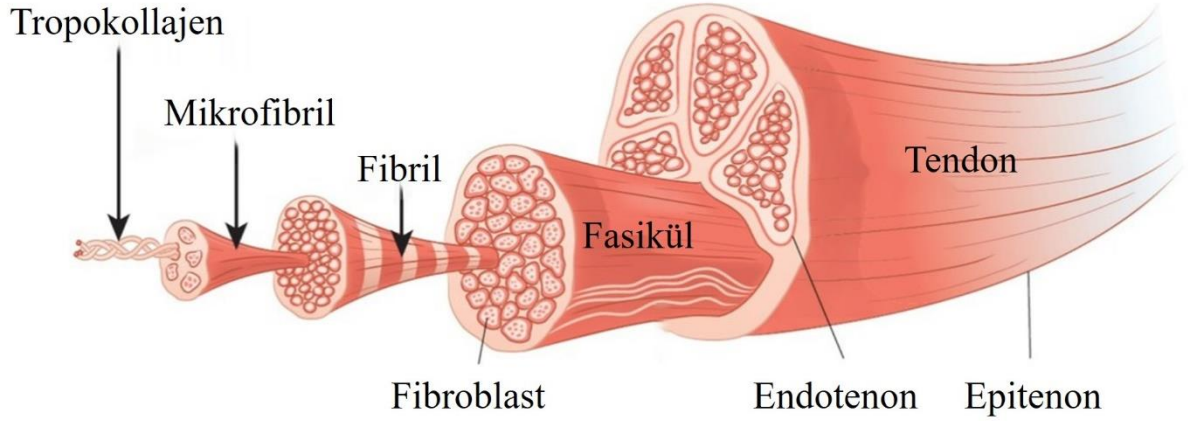


Şekil 2. Tendonun ağırlık olarak içeriği<sup>39,40</sup>

Her bir tendon lifi sırasıyla içten dışa doğru endotenon, epitenon, paratenon denilen bir yapı ile çevrelenir. En dış son tabakada da(epitenonu da saran) tendonu çevre dokulardan ayıran paratenon bulunur.<sup>33,41</sup> Paratenon, tendonun en dış yüzeyini saran ince, beyaz, parlak, sinovya benzeri nispeten daha gevşek bağ dokusu kılıfıdır; genel olarak kollajen Tip I ve Tip III kollajen fibrillerini, bazı elastik fibrilleri ve sinovyal hücreleri barındırır.<sup>33</sup> Her tendon paratenon ile sarılı değildir (örneğin eldeki fleksör tendonları) ancak aşil tendonuysa; en dış kısmında paratenon ile çevrelenerek tendon dokusunun yapısı tamamlanmış olur.

Tendonun kendisi kan damarları açısından zengin değilken, paratenon gevşek bağ doku olmasından dolayı kan damarları açısından zengindir.<sup>33,42</sup> Aynı zamanda paratenon, tendon kayması, kanlanması ve iyileşmesinde de görev alır.<sup>33</sup> Tendonun yapısında bulunan temel hücresel elemanlar %90-95 oranında tenosit ve tenoblastlardır; bu özelleşmiş fibroblastlar dokuda kollajen sentezinden sorumludurlar.<sup>43-45</sup> Tendonlar paralel dizilimli fiberler olarak bilinen kollajen içeriği yüksek yoğun bağlantı dokularındır. Çoğunlukla vaskülarize olmayan, fibröz dokulardan oluşmaktadır ve yaklaşık olarak toplam vücut proteinlerinin üçte birini meydana getirirler.<sup>46</sup>





**Şekil 3.** Tendonun yapısı

Diğer bağ doku bileşenleri gibi tendonların yapısında da fibroblastlar ve bol miktarda ekstrasellüler matriks bulunmaktadır. Hacimsel olarak hücresel materyal yaklaşık olarak %20'sini ve ekstrasellüler matriks ise %80'ini oluşturmaktadır. Hacimsel olarak yapısındaki ekstrasellüler matriksinde %70'ini su ve %30'unu da kollajen, ara madde ve az miktarda elastin oluşturmaktadır. Tendonun içeriğindeki bağ elemanlarından %95'i kollajen, %5'i elastindir.<sup>38</sup>

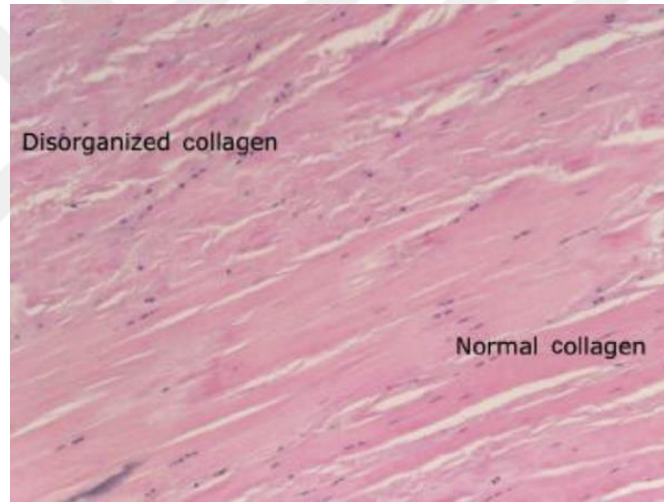
İçeriğindeki Tip I kollajenden sonra yapısında en çok bulunan kollajen, Tip III kollajendir ve ardından 3. sırada Tip V kollajen bulunur. Bu fiberler tendonun direnç ve esneklik gibi biyomekanik özelliklerinden sorumludur. Bunların yanında az miktarda da olsa tendonda Tip II, IV, VI kollajen vardır.<sup>47</sup>

Tendon hasarı sonrasında Tip III kollajen; iyileşmenin erken dönemi ve yeniden şekillenme sürecinde artarken, iyileşmenin sonlarına doğru tip I kollajenin yapımı artar. İyileşmenin sonlarına doğru Tip I kollajen artarken, Tip III kollajenin azalması gerçekleşir ve iyileşme döneminde özellikle 1. ve 5. haftalarda ekstrasellüler matriksin fibril yapıları içinde hem tip I ve hem de tip III kollajen yüksek derecede birbirlerine göre artan düzeyde organize olurlar.<sup>42,46</sup>

**Kollajen:** Vücut kuru ağırlığının % 30'unu, tendon kuru ağırlığının ise % 70 'ini oluşturur. Diğer dokulara göre en yüksek oranda tendonda bulunur.<sup>48</sup> İnsan vücudunda 28 tip bilinen kollajen vardır.<sup>49</sup> Kollajen, mekanik olarak test edilebilen ve ışık mikroskobu altında görülebilen tendonun en küçük ünitesidir. Bütün kollajen tiplerinde üçlü sarmal yapı vardır. Kollajen yapısı basitten başlayarak hiyerarşik olarak kompleks hale gider. Prokollajenden başlar sonra 3'lü heliks yapısı bulunan tropokollajene dönüşür ardından fibril yapısı kazanır. Fibriller(primer fasikül demetleri),fasikülleri(sekonder fasikül demetleri) oluşturur; fasiküller tersiyer demetleri oluşturur (Şekil 3). Tersiyer demetlerde tendonun kendisini oluşturur.

Kollajen molekülü fibroblastlar tarafından hücre içinde prekürsör (prokollajen) olarak sentezlenir. Daha sonra kollajene dönüşmesi için ekstrasellüler ortama salınır (**Şekil 4**). Tendonda en çok bulunan tip I kollajen; 3 polipeptid zincirden oluşur. Kollajen molekülü sentezinde; kollajen önce fibroblastlar tarafından prokollajen olarak sentezlenir ve hücre dışına aktarılır. Ekstrasellüler alanda enzimatik reaksiyona uğrayarak parçalanır ve tropokollajen molekülü meydana gelir. Bu sırada hidroksiprolin aminoasiti sayesinde, polipeptid zincirleri arasında hidrojen bağlarını meydana getirerek üçlü tropokollajen sarmalının yani kollajenin daha sağlam bir yapıya kavuşmasına yardımcı olur.

Tropokollajen aralarında bolca çapraz bağ oluşturarak kollajen fibrillerinin güçlenmesini ve böylece bağ dokunun gerilme kuvvetinin artmasını sağlar. Kollajen molekülündeki çapraz bağların sayı ve kalitesinin artması tendonun gerilme kuvvetinde artış ile sonuçlanır.<sup>48</sup>



**Şekil 4.** Normal ve bozulmuş yapıdaki kollajenin mikroskopik görünümü<sup>50</sup>

**Ara madde:** Tenositlerin ve kollajenin arasında bulunan zemin maddesidir. Bu madde bağ dokusunun hücre ve lifleri arasındaki boşlukları doldurur. Bu zemin maddesi proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar, yapısal proteinler ve plazma proteinlerinden oluşan kompleks bir karışımdır. Doku zorlanması ve stres uygulanması sırasında sürtünmeyi azaltan visköz bir jeldir.<sup>51-53</sup> Mekanik yüklere karşı dokunun biyomekanik tepkisini kolaylaştırırlar. Tendon için jel benzeri bir yapı içererek kayganlığa yardımcı olur. Ara maddede ayrıca hem tedavide hem de rejenerasyonda rol oynayan fibronektin ve trombospondin gibi yapısal glikoproteinler de bulunur.

**Fibroblast:** Kollajen molekülü fibroblastlar tarafından prokollajen (kollajen öncüsü) olarak sentezlenir ve hücre dışına aktarılır. Prokollajen hücre dışında enzimatik reaksiyona

uğrayarak tropokollajen molekülü meydana gelir. Fibroblastlar hücre dışı matriksin üretimi ve turn-over'ını dışarıdan gelen mekanik kuvvetlere karşı; özellikle uzun vadede kontrol ederek ve tendona uygulanan mekanik uyarıcılara uygun tepkide kollajen tipi ve miktarına uygun üretimi sağlarlar.

Tendon iyileşmesi sürecinde fibroblastlar yaralanmış tendon bölgesinde toplanarak tamir görevini de üstlenirler.<sup>33,54</sup> Fibroblastların sayısı, yara iyileşmesi safhası sırasında artar ve kollajen sentezleyerek kollajenin hücreler arası matrikste fibronektin ile birikmesi sağlanmış olur. İlk olarak çapraz bağlantıları eksik ve küçük fibriller içeren tip III kollajen hızlı bir şekilde sentezlenir. İyileşmenin ilerleyen safhalarında daha sonra bu tip I kollajen ile yer değiştirir.<sup>46</sup>

**Tenositler:** Metabolik olarak aktif olan tendona özgü iğsi şekilli fibroblastlara tenosit adı verilir. Tenoblastlara immatür tendon hücreleridir. Tenoblastlar olgunlaştıkça tenosit haline dönüşürler. Tenositler ve tenoblastlar kollajenlerin arasında fasiküllerin uzun eksenini doğrultusunda olacak şekilde dizilidir (**Şekil 3**). Hücre dışı matriks bileşenlerini sentezlerler, kollajen ve ekstrasellüler matriksin çoğu komponentini sentezlerler. Hücresel eleman sayısı olarak tendonların %90–95'i tenoblast ve tenositlerden meydana gelmektedir. Geri kalan %5–10'luk hücresel elemanlar ise kemik insersiyon bölgelerinde bulunan kondrositler, tendon kılıfında bulunan sinovyal hücreler, kapiller endotel hücre ve arteriollerin düz kas hücrelerini oluşturan vasküler hücrelerdir.<sup>33</sup>

**Vaskülarite:** Tendonlarda az miktarda damar bulunur. Kan damarı yoğunluğu yüksek olan kırmızı kaslarla karşılaştırıldığında beyaz bir renge sahiptirler. Bu durum, özellikle iyileşme sırasında önem kazanır. Tendonlar, vasküler perfüzyon ve sinovyal difüzyon olmak üzere iki kaynaktan beslenirler.<sup>55</sup>

Vaskülarizasyon; kastan tendona uzanan damarlardan(paratenondan, mezotenondan) ve tendonun kemiğe yapıştığı bölgeden olur. Paratenondan beslenirken, damarlar paratenonun bazı yerlerinden kıvrılarak geçerler böylece tendon gerilmesinden etkilenme minimum olur.

Beslenmelerini sağlayan kan akımları ise temel olarak üç kaynaktan sağlanır<sup>56-58</sup> :

- 1- Miyotendinöz bileşke (intrensek sistem):Asıl görevi kas kasılması sırasında tendon üzerine uygulanan gerilme stresini azaltmaktır. Tendonun proksimal 1/3'ünü beslerler.
- 2- Osteotendinöz bileşke (intrensek sistem):Fibrokartilaj ve kemik yapı da bu bileşke de bulunur. Asıl görevi tendonun yırtılması, katlanması ve sünmesini önlemektir. Tendonun distal 1/3'ünü beslerler.
- 3- Paratenon ve sinovyal kılıftan gelen damarlar (ekstrensek sistem) ve difüzyon sistemi: Tendonun orta 1/3'ünü beslerler.

Kaslardan köken alan kan damarları tendonun ancak proksimal 1/3'ünü besleyebilmektedir. Distal 1/3 kısmını osteotendinöz bileşkede bulunan periosteal damarlardan gelen kan desteğiyle limitli olarak beslenirler ve besledikleri bu alan daha çok insersiyon bölgesi ile sınırlıdır.<sup>57</sup> Tendonun miyotendinöz ve osteotendinöz bileşke dışında kalan orta bölümünün ana kan desteğiyle paratenon veya sinovyal kılıftan gelen damarlar aracılığıyla ve de difüzyon aracılığıyla sağlanır.<sup>59</sup>

### **2.1.3. Tendon fizyopatolojisi**

İnsan tendonunun histolojik ve biyokimyasal yapısı sıçan, köpek, tavşan ve maymun gibi hayvan tendonları ile benzerlik gösterdiği için tendon iyileşme süreçleri deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Tendonun kas kuvvetini tam olarak iletebilmesi için kasılmanın kuvvetine dayanacak kadar güçlü olması, uygulanan güce bağlı boyunun etkilenmemesi, çevre dokulara yapışık olmaması, kaygan özelliğe sahip olması ve komşu dokularla arasındaki sürtünmenin minimum olması gerekmektedir. Normal tendon bu özelliklerin hepsini taşır. Sağlam olup, iyi bir kayma mekanizmasına sahiptir.

Tendon tamiri 3 aşamada (doku enflamasyonu, hücre proliferasyonu ve yeniden düzenlenme) gerçekleşir. Tendon yaralanması meydana geldiğinde vücut iyileşme ve skar oluşumu sürecini başlatır. Tendon iyileşme süreci aşağıda bahsedilen fazlara ayrılabilir. Bu fazlar birbiriyle çakışmakta, yaralanmanın lokasyonuna ve çeşidine göre farklılıklar göstermektedir.

Tendon iyileşme bölgesindeki fibroblastların kaynağı ile ilgili farklı görüşler mevcut olup; günümüzde fibroblastların kaynağının hem sinovyal kılıf veya paratenon, hem de endotenon kaynaklı olduğu düşünülmektedir.<sup>60</sup> Tendon iyileşmesi sırasında ilk 3-5 gün sinovyal fibroblastik aktivite baskın olup bu aktivite yapışıklık oluşumundan sorumlu tutulur.<sup>60</sup>

Skoog ve Perssen tavşanlar üzerinde bir çalışma yapmış olup endotenon, peritenon ve paratenonun etkilerini araştırmışlardır. Tenotomi yapılan tendonlarda erken aşamada paratenon ve endotenon hücrelerinin işlev göstermediğini, peritenonun tek başına iyileşme için yeterli olmadığını ve tendon uçlarını birleştiren iyileşme dokusunun büyük kısmının komşu dokulardan kaynaklandığını saptamışlardır.<sup>61</sup>

### **2.1.4. Tendon-tendon iyileşmesinin biyolojik süreci**

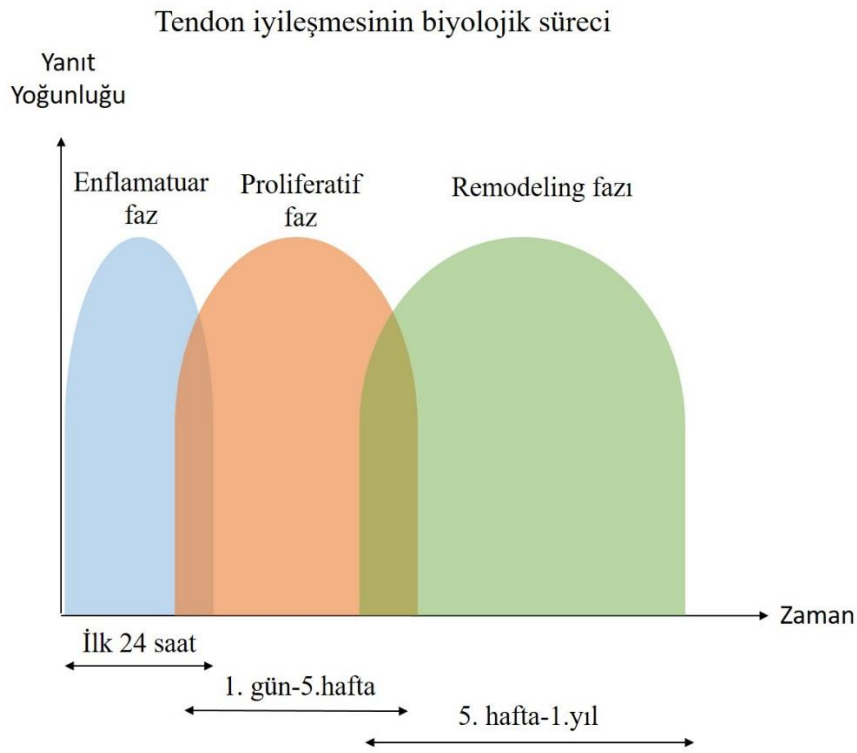
Tendon-tendon iyileşmesi birbiri üzerine kesişen 3 fazı içermektedir:

**Enflamatuar faz:** İlk 24 saat içinde gerçekleşen onarım sürecidir. Enflamatuar hücrelerin yara yerine göçü oluşur. Vaskülarizasyonun artması için çeşitli sitokinler salınır ve anjiogenezis başlar. Tenosit proliferasyonu indüklenir. Başlangıçta, bu fazda tip III kollajen sentezi daha

baskındır. Erken primer onarım bu fazda yapılan onarımdır ve ilk 24 saat içinde yapılan onarım demektir.

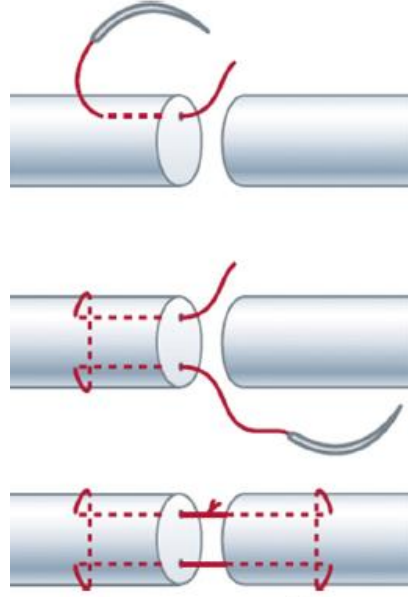
**Proliferatif faz:** 1.günden sonra başlayıp yaklaşık 5. haftaya kadar süren onarımdır. Tip III kollajen seviyesi bu fazda tepe değerine ulaşır. Bu fazda ara madde düzeyi yüksek olarak seyreder. Geç primer onarım bu fazda yapılan onarımdır ve 1-10 gün içinde yapılan onarım demektir. Sekonder onarım, 2-4 hafta içinde yapılan onarımdır. Geç sekonder onarım ise 4 haftadan sonra yapılan onarımdır.<sup>62</sup>

**Remodeling faz:** Bu faz 5. ve 6. haftada başlar. Sellülaritede azalma görülür ve kollajen sentezi azalmıştır. Bu faz konsolidasyon ve matürasyon fazı olarak ikiye bölünür. Konsolidasyon fazı 5. ve 6. haftalar arasında başlar ve 10. haftaya kadar sürer. Bu fazda tip I kollajen miktarı yükselir ve 10. haftadan sonra, maturasyon fazı başlar ve bir yıl boyunca devam eder. Fibröz dokunun skar benzeri tendon dokusuna aşamalı olarak değişmesi süreci bu fazda gerçekleşir (Şekil 5).



**Şekil 5.** Tendon iyileşmesinin biyolojik sürecinin zamana göre kıyaslanması

Erken primer onarım; temiz cerrahi kesilerde tercih edilmekte olup, diğer tamir çeşitlerine göre daha avantajlıdır. Avantajı tendona dikiş atmanın daha kolay olması, uçlarının daha kolay uç uca gelmesi, vasküleritede bozukluğun henüz az olmasıdır. Günümüzde en çok kabul gören sütür kessler dikişidir (Şekil 6).



Şekil 6. Kessler dikişi<sup>63</sup>

Tendon tamir teknikleri arasında geniş debridman ve tendon uçlarını kısaltıp ardından cerrahi tamir yapmanın yeri yoktur. Uygun kesiyle, gerekli cerrahi alan oluşturulur. Proximale kaçan tendon ucu mevcut ise kesi genişletilmelidir.<sup>64</sup>

Tendon iyileşmesi karmaşık bir süreç olup, Tip I ve Tip III kollajenin; elastin, proteoglikanlar ve non-kollajen proteinler ile aralarındaki kompleks yapısal organizasyonu ile sağlanır.<sup>65</sup> Tendon iyileşmesi enflamatuar, proliferatif ve remodeling olmak üzere birbiri ile iç içe geçmiş üç evreden meydana gelmektedir. İnflamasyon sürecinde rol oynayan hücrelerin; hasar görmüş tenositlerin bulunduğu bölgeye göç etmesiyle birlikte Tip III kollajen sentezi de uyarılır ve ek olarak fibroblastlardan salınan kollajen öncülü moleküller, ekstrasellüler matriks enzimleri tarafından hidrokisprolin bölgeleri kopartılarak aktifleştirilir. İleri fazlarda ise öncü olarak oluşan Tip III kollajen, Tip I kollajene dönüşerek remodeling tamamlanır. Bu sebepten ötürü Tip I ile Tip III kollajen arasındaki oran tendon iyileşmesinin anlaşılmasında önem arz ederken<sup>65</sup>, membran bağımlı ribozomlardan prokollajen olarak sentezlenen ve ekstrasellüler matrikse salınan prokollajen; ekstrasellüler matrikste hidrolize edilerek hidrokisprolin bağı koparılır; işte bu yüzden, hidrokisprolin düzeyi mevcut kollajen “turnover”ı hakkında bilgi verir.<sup>66,67</sup> Tip I kollajen tendon yapısına yapısal rijidite kazandırırken, Tip I fibriller arasına yayılmış olan Tip III kollajen ise esneklik özelliği vermektedir.<sup>65</sup>

Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), bağ dokudaki hücreler ve bağ doku arasındaki ara maddeyi oluşturan hücre dışı matriksin degradasyonunda rol oynayan enzimlerdir. Fibroblastlar, MT/MJ gibi hücreler yara yerine göçleri sırasında, ekstrasellüler matrikste hücresel yıkım ürünleri ve matriks fibrilleriyle karşılaşılır. MMP'ler bu iyileşme sırasında

hücrel yıkım ürünlerini parçalayarak ortamdan uzaklaştırılmasını sağlarlar ve iyileşmeye yardımcı olurlar. Bu yüzden bazı tip MMP'ler tendon rüptürü ve iyileşme sonrasında bir biyobelirteç olarak kullanılabilirler. Ortamdaki kollajenin yıkımında MMP'ler görev aldıklarından bazı MMP'ler kollejanaz (MMP-1, MMP-8, MMP-13) olarak da adlandırılırlar. Hücre içinde üretilip dışarıya MMP salınımı olabileceği gibi membrana bağlı olarak görev yapan MMP'lerde (MMP-1) vardır. TIMP'ler, MMP inhibisyonu yapabilirler ve TIMP aracılığıyla da MMP'lerin aktivitesi düzenlenir. Bu yüzden (*tissue inhibitor of metalloproteinase*) TIMP'ler anti-enflamatuar ürünlerdir. Daha önce yapılan çeşitli hayvan modeli çalışmalarında, MMP aktivitesinin lokal inhibisyonunun, KT iyileşmesini artırabildiği gösterilmiştir.

MMP'lerin temel fizyolojik uyararı plazmindir. Çeşitli hücrelerde (endotel hücresi, monosit-makrofaj, düz kas hücresi) eksprese edilen ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (uPA)'nın aktif formunun plazminojeni plazmine dönüştürdüğü ve oluşan plazminin pro-MMP'leri etkinleştirdiği düşünülmektedir. Bu uPA'nın dâhil olduğu proteolitik sistem ile pıhtılaşma kaskadı arasında benzerlikler bulunmaktadır. TA'da aynı zamanda plazminojenin plazmine dönüşümünü engelleyerek, hem uPA'nın inhibisyonunun yaparak, hem de düşük potensli olarak direkt olarak plazmin'in inhibisyonuna da katkı sağlar ve böylece MMP'lerin oluşması TA tarafından azaltılabilir.

MMP aktivitesinin kontrolünün kaybolması sonucunda artrit, kanser, ateroskleroz, fibrozis gibi hastalıklara yakalanma olasılığında artış görülmektedir. Örnek vermek gerekirse bir kanser hücresinin karşında en önemli doğal bariyerlerden birisi bazal membrandır. Bazal membranın yapısında Tip IV kollajen bulunmaktadır. Kanserli hücrelerde MMP-9 aktivitesinde artış tespit edilmiştir.<sup>68</sup> MMP-9 ise Tip IV kollajeni parçalamaktadır.

MMP-1, 8, 9 ve 13 gibi jelatinaz ve kollajenazlar, kollajen ve diğer matriks proteinlerinin yapısını bozarak iyileşmeyi engelleyebilirler<sup>69</sup> (**Tablo 1**). Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu, MMP'lerin KT iyileşmesi üzerindeki inhibitör etkilerine odaklanmış olsa da, ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi oldukça karmaşık bir süreçtir ve çeşitli işlevlerde birçok MMP vardır. Bu duruma örnek olarak hücre zarında yerleşik olan MMP-1'in, kalsifiye kıkırdak oluşumunda ve KT arayüz iyileşmesinin arttırılmasında rol oynaması verilebilir.<sup>70</sup>

MMP-1 ve MMP-13; Tip I, Tip II ve Tip III kollajenin parçalanmasında rol alır. MMP-13, Tip II kollajen üzerinde daha etkilidir. MMP-13'ün tendon rüptürü durumunda miktarı artar<sup>71</sup> (**Tablo 1**). Rüptüre tendonlarda, sağlamlara kıyasla MMP-13 daha fazla bulunur, MMP-13, aynı zamanda osteoklast aktivasyonu da yapar. Kemik-tendon bileşkesi hasar aldığıında,



MMP-9 kemik iyileşme sürecinin başlangıcında yükselmeye başlar<sup>72</sup> ve aynı zamanda MMP-9, erken dönem iyileşmede de görev alır.

MMP-3, kollajen Tip II ve Tip III'ün degradasyonunda rol oynar ve MMP-9 ile birlikte bağ dokunun iyileşme döneminde artarak ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesinde görev alır. MMP-3 ise hem erken iyileşme hem de geç iyileşme döneminde görev alır. MMP-3 iyileşme sonrasında normal tendon yapılanmasında önemli bir role sahiptir ve iyileşme sırasında miktarı artar. MMP-3'ün tendon rüptürü durumunda miktarı azalır.<sup>73</sup>

Deneyssel olarak aşıl tendonu iyileşmesi sonrasında yapılan çalışmalarda MMP-9 ve MMP-13'ün cerrahi sonrasında 7-14 gün arasında artışının olduğunu, MMP-3 değerinin ise 28. güne kadar aynı olması gerektiğini göstermiştir. Bu bulgulara bakarak MMP-9 ve MMP-13'ün kollajen degradasyonunda rol oynadığı ancak MMP-3'ünse hem kollajen degradasyonu ve hem de kollajen remodelinginde rol oynadığı anlaşılmaktadır.<sup>74</sup>

Literatürde MMP'lerin bu gibi etkilerinden dolayı proteaz inhibitörleri(aprotinin), daha önce MMP inhibitörü olarak kullanılmıştır.<sup>71</sup> TA'nın da plazmin (plazmin bir çeşit proteazdır, fibrinolizis dışında kollejenazları aktive ederek protolitik etkinlik de gösterir.) inhibisyonu yoluyla MMP'leri indirekt olarak inhibe ederek tendinopatilerde tedavi amacıyla kullanılabilmesiyle ilgili hasar yaratıcı mekanizmanın tersini yapabileceğine dair yorumlarda vardır.<sup>71</sup>

**Tablo 1.** Bazı MMP'lerin ve TIMP-1'in görevleri ve özellikleri

<b>Bazı MMP'lerin ve TIMP-1'in görevleri ve özellikleri</b>			
	<b>Diğer ismi</b>	<b>Proteolitik etki gösterdiği substratlar/inhibe ettiği substratlar</b>	<b>Diğer etkileri</b>
<b>MMP-3</b>	Stromelizin 1	PG, laminin, FN, jelatin, kollajen III, IV, V ve IX, kartilaj proteoglikanları	Öncül pro- MMP'leri aktive eder, yaygın substrat ailesine sahiptir, normal tendonun iyileşmesinde ve remodellinginde önemli rol oynar, <sup>75,76</sup> tendinopatide ve tam kat tendon rüptüründe azalır. <sup>75,77</sup>
<b>MMP-9</b>	Jelatinaz B	Kollajen IV, V, X, XI, jelatin, elastin	Bazal membranın yapı taşı olan tip 4 kollajeni parçalar.
<b>MMP-13</b>	Kollajenaz-3	Kollajen I,II(özellikle) ve III, jelatin	Tam kat tendon yırtıklarında artar, <sup>77</sup> özellikle tip II kollajeni parçalaması ve kondrositler tarafından üretilmesinden dolayı OA patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir.
<b>TIMP-1</b>		MMP-9	Tendinopatide azalır, <sup>76,78</sup> akut tendon yırtılmasının ardından geçici olarak yükselir. <sup>79</sup>



MMP, tendinopati oluşumunda rol oynayan bağ dokunun protein yapıdaki tüm bileşenlerini degrade edebilmektedir.<sup>71</sup> MMP'lerin; embriyonel gelişim, yara yeri iyileşmesi, yumuşak doku remodelizasyonu, ovulasyon, metastaz ve tümör invazyonu gibi birçok konuda etkileri de bulunmaktadır.<sup>71</sup> MMP enzim düzeyleri sağlıklı dokularda düşük bir seviyede bulunurken yumuşak doku yaralanması sonrası kademeli olarak artmaktadır.<sup>80</sup> MMP düzeylerinin artması kollajen degradasyonu sonucu tendon rüptürüne sebep olabildiği gibi, dokuda remodelizasyonun başladığının göstergesi olarak da kabul edilebildiğinden kesin bilgi sağlamamaktadır. Fakat MMP inhibitörü olan metalloproteinazların doku inhibitörü ("*tissue inhibitor of metalloproteinase*") (TIMP) enzim grubunun düzeylerindeki değişimlerle remodelizasyon veya rüptür arasındaki ayırım yapılabilmektedir.<sup>71</sup>

TIMP'ler, kollajenin parçalanmasını engellemek amacıyla artış gösterirler. İyileşme bölgesinde rüptüre tendonlarda TIMP-1, sağlam tendonlara göre daha fazla bulunur. Rüptüre tendonda, sağlam tendona nazaran (erken evre iyileşme de özellikle) TIMP-1'lerin artmasının amacı, gelecekteki tendon iyileşmesinin daha düzenli olmasını sağlamaya çalışmaktır. TIMP-1'in, akut tendon rüptürü sonrasında geçici olarak miktarının artmasının sebebi budur. Yapılan aşıl tendon rüptürü sonrasındaki çalışmalarda tamir amacıyla erken evrede TIMP-1'in seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir.<sup>81</sup> MMP-9 ve MMP-13 enzimleri erken dönem iyileşmede artarak degradasyondan sorumluyken, MMP-3 iyileşmenin geç fazında artarak degradasyon ile remodelizasyon görevini üstlenmektedir.<sup>71,80</sup> Rotator manşet yırtıklarında, MMP-13 düzeylerinin yüksek olmasına karşın MMP-3 düzeylerinin düşüklüğü başarısız bir remodeling'i ve sonucunda ileri derecede degradasyonu göstermektedir.<sup>71</sup>

Sonuç olarak, MMP düzeylerinin birbirleri ve inhibitörleri ile olan ilişkileri tendon iyileşmesinin öngörülmesinde önem arz etmektedir.

#### **2.1.4.1. Tendon iyileşme mekanizmaları**

Tendon iyileşme biyolojisi, intrinsek iyileşme ve ekstrinsek iyileşme mekanizmalarının kombinasyonu ile olmaktadır. Her iki iyileşme mekanizmasını destekleyen ve desteklemeyen birçok deneysel veri bulunmaktadır.<sup>44</sup>

Tendon iyileşmesi intrinsek olarak epitenon ve endotenondaki tenositlerin çoğalması ile olabileceği gibi, ekstrinsek olarak sinovyal ve sinovyal kılıfı saran hücrelerin yara yerine invazyonuyla da olabilir.

Hangi iyileşme tipinin baskın olması gerektiğine tendon hasarının tipi,(akut veya kronik olmasına göre durum değişebilir. Örneğin akut travmalarda ekstrinsek faktörler baskındır. Kronik hasarlardaysa her iki iyileşme mekanizması da etkindir.) tendon hasarının olduğu anatomik bölge, travmanın ağırlığı(tendonun aşırı kullanımı gibi) gibi nedenler belirleyici olur.

**İntrinsik iyileşme mekanizması:** Miyotendinöz ve osteotendinöz bileşkenin olduğu yerde gerçekleşir. Tamirde primer olarak; tendondaki tenositler ve epitenonda bulunan hücrelerin proliferasyonu gerçekleşir ve mekanizma intratendinöz kan desteğiyle iyileşme ilerler.<sup>44,82</sup> Bu hücreler kollajen sentezi yaparak iyileşmeyi başlatırlar.<sup>83</sup>

**Ekstresek iyileşme mekanizması:** Ekstresek iyileşme, tendonun iyileşmesi için gerekli enflamatuvar hücrelerin, fibroblastların ve kan desteğinin, çevre dokulardan adezyon formasyonu ile yaralanma alanına gelerek iyileşmeyi sağladığı mekanizmayı tanımlar.<sup>40</sup> Mekanizma, hasarın olduğu bölgeye çevre bağ dokusundan fibroblast göçü ile başlar.

İntrensek iyileşme daha az komplikasyon ve daha iyi bir biyomekanik ile sonuçlanırken, ekstresek iyileşmede adezyon şeklinde oluşan skar dokusu, tendonun kaymasını engelleyerek klinikte istenmeyen sonuçlara yol açabilir.<sup>33</sup>

### **2.1.5. Kemik-tendon iyileşmesinin biyolojik süreci**

Tendonun kemiğe yapıştığı yerdeki özelleşmiş fibrokartilaj yapıya entezis adı verilir. Entezis hasarında meydana gelen iyileşme evreleri aşağıdaki gibidir:

Kemik tarafında meydana gelen iyileşmenin evreleri şunlardır:

1. İnflamasyon
2. Yumuşak kallus
3. Sert kallus
4. Remodelasyon

Tendon tarafında oluşan iyileşmenin evreleri şunlardır:

1. İnflamasyon
2. Kollajen üretimi
3. Remodelasyon

Tendonun kemiğe yapıştığı yerden hasar alarak kopması sonucunda iyileşmede oluşan esas süreçte, cerrahi tamir sonrasında tendondan gelip kemiğe tutunan dokunun kollajen liflerinin oluşumu kritik öneme sahiptir. KT iyileşmesi sırasında yeni kollajen liflerinin oluşumu gösterilmiştir; ancak süreç sonunda normal fizyolojik bir entezis sürecinin tamamlanabileceği tartışmalıdır. Literatürde şu ana kadar koyun, köpek, sıçan, tavşan, modellerinde çalışılmış; örneğin patellar tendonun kemik tünel içinde ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu sonrasında iyileşmesi incelenmiştir. Çalışmaların hepsinde TT iyileşmesine benzer bir kemik-tendon iyileşme süreci saptanmıştır.<sup>84-95</sup> Ayrıca literatürde tendonların

kemiğe yapıştıkları bölgedeki periost aracılığıyla besleyici kan damarları olarak KT bileşkesinin beslendiği iddiası tartışmalıdır.

Hasar sonrasında altta yatan kemikte, yeni örgümsü kemik oluşumu, fibroblast sayısında ve vaskülarite de artış saptanmıştır. İyileşme sürecini yürüten hücreler ve gerekli kan damarları alttaki kemik dokusundan ve kemik iliğinden (Kİ) kaynaklanır ve bu da lokal olarak monosit/makrofaj'ların (MT/MJ'lar) sayılarının artmasına sebep olur. Tendon güdüğü ise bu süreçte avaskülerize yapıda olduğu için iyileşme sürecine etkisi kemik yapıya nazaran daha azdır.<sup>86</sup>

KT iyileşme süreci kabaca üç fazdan oluşur:

- 1- Erken enflamatuvar cevabın olduğu enflamasyon fazı,
- 2-İyileşmenin başladığı hipersellüler, hipervasküler ve kısa düzensiz bağ dokunun ara madde olarak bulunduğu, kollajen liflerinin artışının görüldüğü proliferasyon fazı,
- 3-Bağ dokunun remodelasyonunun tamamlandığı, fibröz kıkırdak rejenerasyonu ile tendon dokusunun bağlantısının daha düzenli hale geldiği, KT arasında entegre kollajen liflerinden oluşan osseöz ingrowth'un kurulduğu remodelasyon fazı.<sup>96</sup>

Bu üç faz âdeta kırık iyileşmesi gibi birbiriyle kesişim zamanlarına sahiptir.

Enflamasyon fazında, Kİ kökenli kök hücrelerin ve enflamatuvar hücrelerin (nötrofil, MT, MJ gibi) yara yerine göçü başlar. Bu göç yaralanmanın başladığı andan 4 haftaya kadar sürer. Lokal sitokinlerin, fibroblast büyüme faktörü (FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF); gibi faktörlerin ortamda bulunmasıyla bu göçün (hücre migrasyonu) şiddeti ve süresi belirlenir<sup>97</sup> (**Tablo 2**). Bu lokal sitokinler vaskülarite oluşumu, fibroblast sayısı, ara maddenin düzenlenmesi gibi pek çok mekanizmaya etki eder.

**Tablo 2.** Tendon-kemik iyileşmesini etkileyen biyolojik faktörler

<b>Tendon-Kemik İyileşmesini Etkileyen Biyolojik Faktörler<sup>98</sup></b>			
<b>Stimüle</b>		<b>İnhibitör</b>	
TGF	Transforme edici büyüme faktörü	MMP'ler*	Matriks metalloproteinaz
BMP	Kemik morfojenik proteini	TNF-alfa	Tümör nekroz faktörü- $\alpha$
FGF	Fibroblast büyüme faktörü		
G-CSF	Granülosit-koloni uyarıcı faktör		
PDGF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü		
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü		

\*MMP'lerin büyük çoğunluğu inhibitördür, bazı MMP'ler(MMP-1 gibi,hücre duvarında bulunmaktadır.) iyileşmeyi stimüle edebilir.

Ortamdaki interlökin (IL-1) ve tümör nekrosis faktör alfa(TNF- $\alpha$ ) gibi sitokinler başlıca MMP'lerin aktivasyonundan sorumlu olup tendona doğru monosit makrofaj (MT/MJ) migrasyonunu kontrol ederler. VEGF ve FGF sitokinleri sayesinde KT bileşkesinin hasarının olduğu bölgede anjiogenez oluşur ve hem tendona hem de kemik yapıya doğru ilerleme sağlanır.

Kapiller proliferasyon 3. günden başlar, 7. gün tepe değerine ulaşır. Fibroblast proliferasyonu 7. gün başlar, 10. gün tepe değerine ulaşır (bu yüzden çalışmamızda vaskülaritenin 7. ve 35. gündeki durumu histopatolojik olarak karşılaştırılmıştır).<sup>99</sup> Osteoblast-osteoklast üretimi de 7-10 gün arası artar. Tip I ve tip III kollajen üretimi de hücre proliferasyonu üretimi gibi 10. günde zirve yapar ve 5. haftada plato değerine ulaşır. (Bu yüzden çalışmamızda kollajen tip I ve tip III'ün hem serumda hem de dokudaki değerleri enzim ilintili immün test/enzyme-linked immunosorbet essay (ELISA) yöntemiyle biyokimyasal olarak karşılaştırılmıştır.)<sup>99</sup>

7. günün KT iyileşme sürecinde önemli bir zaman olduğu düşünülmektedir.<sup>47</sup> 7. günde iyileşme dönemindeki TT ve KT bileşkelerinde baskın olarak tip III kollajen bulunur. Tip III kollajen ligaman iyileşmesinde, düzensiz bağ dokunun düzenli bağ dokuya dönüşmesinde rol oynar. İyileşmenin erken döneminde tip III kollajene rastlanılması, sonraki iyileşme ve matür kollajen birikimi için öncü olduğunu düşündürmektedir.

İlk iki haftada KT bileşkesinde fibröz bir bağ doku oluşur. Bu doku, tendon ve sert doku (kemik) arasında erken dönemde oluşan bir geçiş bölgesidir. Kemikte osteoblast sayısı artar, tendonun kemiğe yapıştığı yerde komşu kemik dokusunda yeni örgümsü kemik yapımı meydana gelir. İkinci haftada tendondan kemiğe tutunan kollajen lifleri saptanabilir. Kollajen lifleri örgümsü kemiğe tutunur, örgümsü kemik de yeni lifler oluşturarak tutunan lifleri bağlar.

İyileşme dokusunun içerdiği kollajen liflerinin çeşidi, sayısı ve organizasyonu zaman geçtikçe artar. Bu kollajen miktarlarına göre iyileşmede hangi parametrenin aktif rol oynadığı anlaşılabilir. Örneğin kollajen X'un artması, kondrosit matürasyonunun arttığını gösterir.

2-5 hafta arasında kollajen liflerinin sayısı artar ve böylece iyileşme dokusunun yoğunluğu da artmış olur. 5. haftanın sonunda KT bileşkesinde kemiğe tutunan lifler büyük oranda sayıca tamamlanmıştır. KT bileşkesinde orjinal kuvvetin yeniden oluşumu ve tendon bağlantısının yeniden şekillenmesi; osteointegrasyon tam olarak sağlanıncaya kadar devam eder. İyileşme dokusunun matürasyonu (örneğin kırık yapının gelişimi) halen devam eder ve bu durum 6 aya kadar uzayabilir.<sup>33</sup>

## **2.2. Kanama Fizyolojisi**

### **2.2.1. Hemostaz ve Pıhtılaşma Mekanizması**

Hemostaz (kanamanın önlenmesi) 3 adımda ilerleyen dinamik bir süreci ifade eder.<sup>100,101</sup>

- 1) Neredeyse eş zamanlı olarak meydana gelen vazospazm
- 2) Trombosit/Platelet tıkaçı oluşumu (primer hemostaz olarak da adlandırılır.)
- 3) Fibrin tıkaçı/pıhtısı oluşumu (sekonder hemostaz olarak da adlandırılır.)

#### **2.2.1.1.Vazospazm**

Vasküler spazm veya vazokonstriksiyon damardan kan kaybını sınırlamaya yardımcı olur, kan kaybı azalır. Vazospazm geçici bir süreçtir; primer ve sekonder hemostazın tamamlanması için bir başlangıç noktası oluşturur.

#### **2.2.1.2.Trombosit/Platelet Tıkaçı Oluşumu**

Trombositlerin 3 ana reaksiyonla hemostatik tıkaç formasyonu oluşturmasını içerir:

- 1) Trombositlerin adezyonu (yapışması)
- 2) Trombositlerden granüllerin salınım reaksiyonu
- 3) Trombosit agregasyonu/kümeleşmesi

Kanda 150.000-400.000/dl trombosit vardır. Ortalama ömrü on gün olan trombositler özelleşmiş kompleks hücrelerdir. Primer hemostazın amacı trombosit/platelet tıkaçı oluşturarak hızla damar duvarındaki hasarın stabilize edilmesidir. Damar duvarındaki sub-endotelyal matriksin ortaya çıkmasıyla tetiklenir.<sup>102</sup> Çeşitli moleküler reaksiyonlarla, trombositler kanamanın olduğu damar duvarındaki hasarlı yere yapışır (von Willebrand faktörü-vWF gibi); ardından trombositlerin içerisindeki granüllerden kimyasal faktörler salgılanır (adenozin difosfat-ADP, kalsiyum-Ca<sup>2+</sup>, tromboksan A<sub>2</sub>-TxA<sub>2</sub>, trombosit faktör-4) ve salınım reaksiyonu gerçekleşir.<sup>103</sup>

Daha sonra trombositlerin kendi arasında yüzeylerinde meydana gelen değişiklikler ve yapışkanlıklarının artması sonrasında birbirlerine tutunarak tabaka tabaka trombositler arasında toplanma ve konsolidasyon meydana gelir. Bu süreç trombosit tıkaçı oluşuncaya kadar devam eder.<sup>104,105</sup>

Primer hemostaz tıkaçının oluşumu ile eş zamanlı olarak plazma pıhtılaşma proteinleri sekonder hemostazı başlatmak üzere aktive olurlar.

#### **2.2.1.3.Fibrin Tıkaçı/Pıhtısı Oluşumu**

Sekonder hemostaz olarak da adlandırılır ve pıhtılaşma kaskadını içerir (**Şekil 10**). Süreç olarak plazmada çözünür halde bulunan plazma proteini fibrinojenin çözünmez hale (fibrin) dönüşmesidir.<sup>106,107</sup>

Bu kademenin amacı, vasküler yaralanma bölgesinde hücresel yapıya ek olarak stabil bir fibrin pıhtısı oluşturmaktır. Kan plazmasının doku faktörüne (DF)(faktör III) maruz kalmasıyla başlar.<sup>102</sup>

Pıhtılaşma mekanizmasında etkili olan faktörlere kan pıhtılaşma faktörleri adı verilir (**Tablo 3**). Bu aşamaya kadar normalde inaktif halde bulunan pıhtılaşma faktörlerinin; sırayla aktifleşerek bir diğer pıhtılaşma faktörü tarafından aktif hale geçmesi gereklidir.

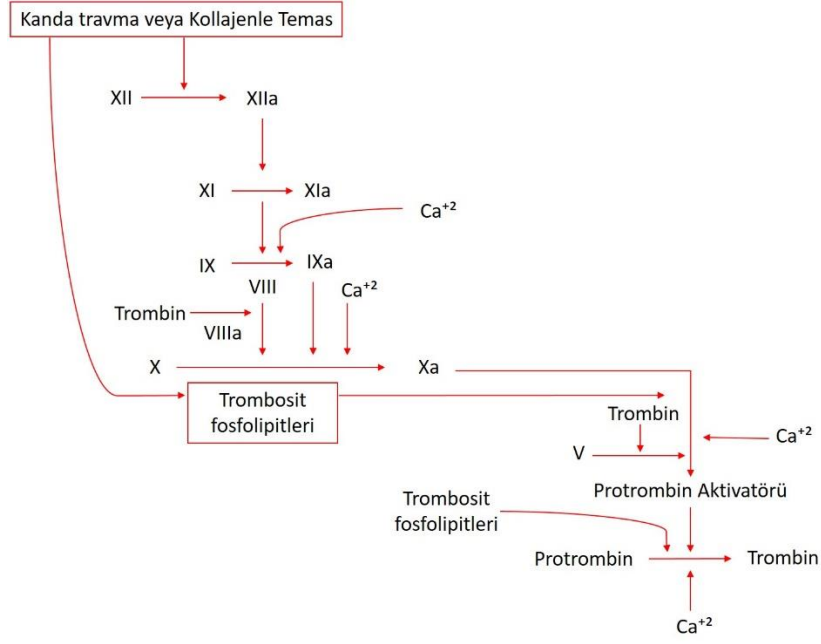
**Tablo 3.** Pıhtılaşma Faktörleri

Pıhtılaşma Faktörü	Eşanımları
Faktör I	Fibrinojen
Faktör II	Protrombin
Faktör III	Doku tromboplastini (doku faktörü)
Faktör IV	Kalsiyum
Faktör V	Proakserelin, labil faktör
Faktör VII	Prokonvertin, stabil faktör
Faktör VIII	Antihemofilik faktör
Faktör IX	Christmas faktör
Faktör X	Stuart faktör
Faktör XI	Plazma tromblastin antesedan, antihemofilik faktör C
Faktör XII	Hageman faktör
Faktör XIII	Fibrin – stabilizan faktör

Genellikle proteolitik enzimlerin inaktif formlarından oluşan bu faktörler aktive edildiklerinde zaman enzimatik etkileri ile pıhtılaşma mekanizmasında basamak basamak ilerleyen seri reaksiyonlara yol açarlar. Pıhtılaşma faktörlerinin çoğu romen rakamıyla gösterilir ve aktif formları için romen rakamının ardına “a” harfi konulur. Örneğin faktör XII aktif formu, faktör XIIa olarak gösterilir.<sup>108</sup>

Genel olarak anlatmak gerekirse pıhtılaşmanın tamamlanabilmesi için fibrinojenin trombin enziminin etkisiyle fibrine dönüşmesi ve fibrinin de faktör XIII etkisiyle katı (insolübl) hale gelmesi gereklidir. Burada en önemli nokta trombinin oluşması olayıdır.<sup>109</sup>

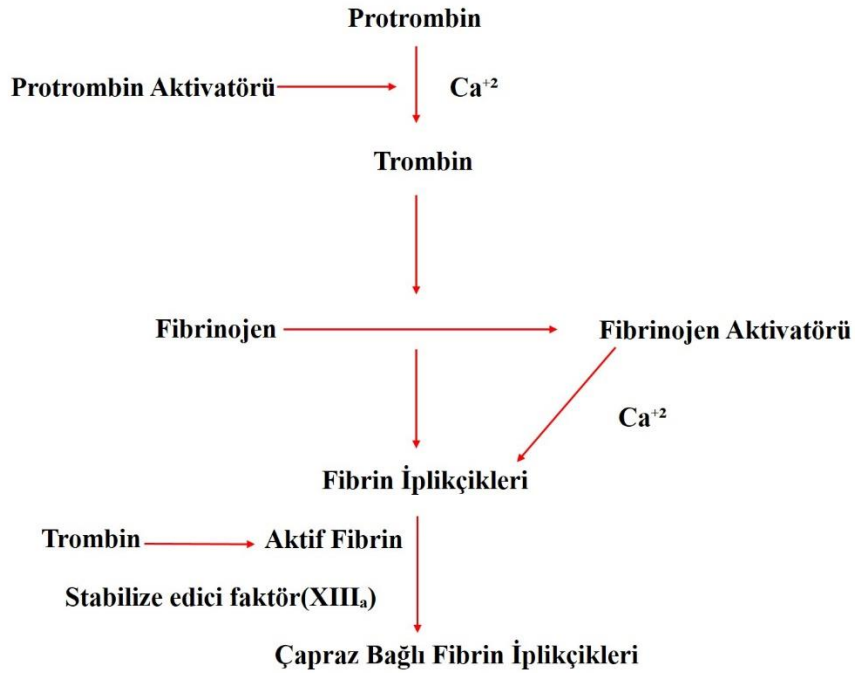
Pıhtılaşma kaskadının/sürecinin mekanizması iç (kanın içinde başlayan, intrinsek)<sup>108</sup>(**Şekil 7**) ve dış (ekstresek, temas aktivasyonu) kaynaklı yollar olarak sınıflandırılarak hem anlatım kolaylığı hem de laboratuvar testlerinin doğru yorumlanmasını çalışılmıştır.



Şekil 7. Pıhtılaşma mekanizmasında intrinsek yol

**Fibrin Tıkacı/Pıhtısı oluşumu 3 basamakta gerçekleşir:**

Koagülasyon üç basamakta gerçekleşir(Şekil 8):

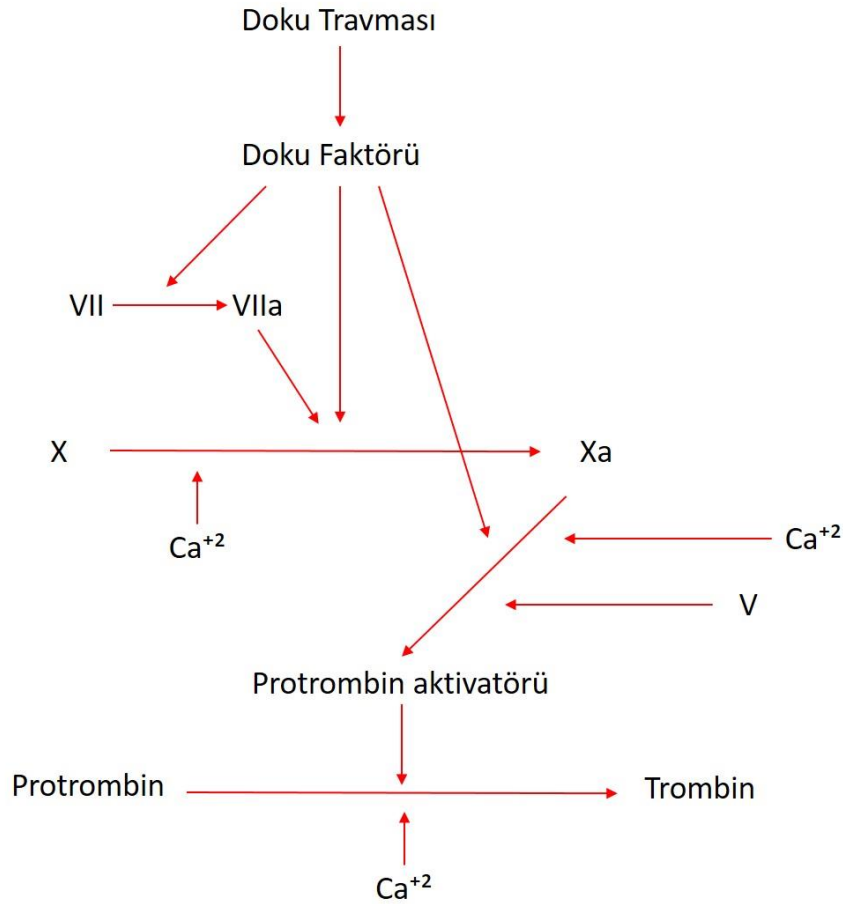


Şekil 8. Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin fibrin iplikçiklerini oluşturmak üzere polimerizasyonu<sup>108</sup>

- Protrombin aktivatörü, iç ve dış yolların etkisiyle protrombinin trombine dönüşümünü katalizler (Şekil 8). Oluşan trombin trombositleri aktive eder, trombositlerin

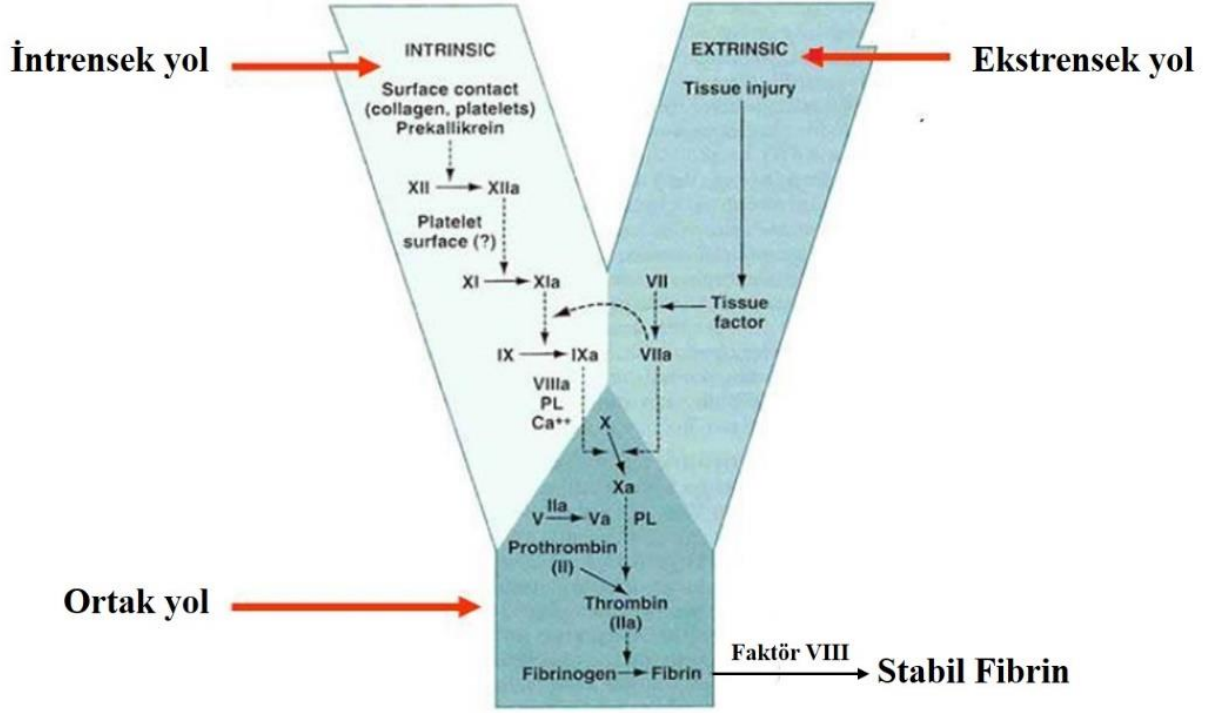
yapışmaları artar. Trombosit yüzeyinde fibrin pıhtısı oluşturacak bollukta trombin üretimi sağlanır. Böylece oluşan pıhtı gittikçe büyür.

- Zedelenen damar bölgesinden DF açığa çıkar (Şekil 9). Aktive trombositler DF ile temas eder. Hasara uğrayan damar bölgesinde yukarıda anlatılmış olan trombosit aktivasyonu, yapışması ve tıkaçı oluşur. Ayrıca damarın hasarına bağlı olarak bir dizi kimyasal reaksiyonlar meydana gelerek aktive olan pıhtılaşma faktörlerinin protrombin aktivatörü denen bir kompleks oluşturması sağlanır.
- Trombin bir enzim görevi yaparak fibrinojen molekülünü solübl (çözelti halde bulunan) fibrin molekülüne çevirir, Faktör XIIIa'nın etkisiyle ve solübl olmayan (katı) fibrin haline dönüşür. Bu fibrin iplikçiklerinin içine arada sıkışmış eritrositler, bir miktar plazma ve trombositlerde katılarak pıhtının nihai hali oluşur.



Şekil 9. Pıhtılaşma mekanizmasında ekstrinsek yol





Şekil 10. Sekonder hemostaz

Trombinin sadece fibrinojen üzerine değil, birçok faktöre ve yola da aktive edici etkisi vardır. Bu sayede trombin, pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri aktive ettiği gibi, antikoagulan sistemini oluşturan trombomodulin ve protein C sistemini ve fibrinolitik sistemi (plazmin) de aktive eder.<sup>103,110</sup> Oluşan pıhtının uygun zamanda erimesi plazmin tarafından sağlanır.

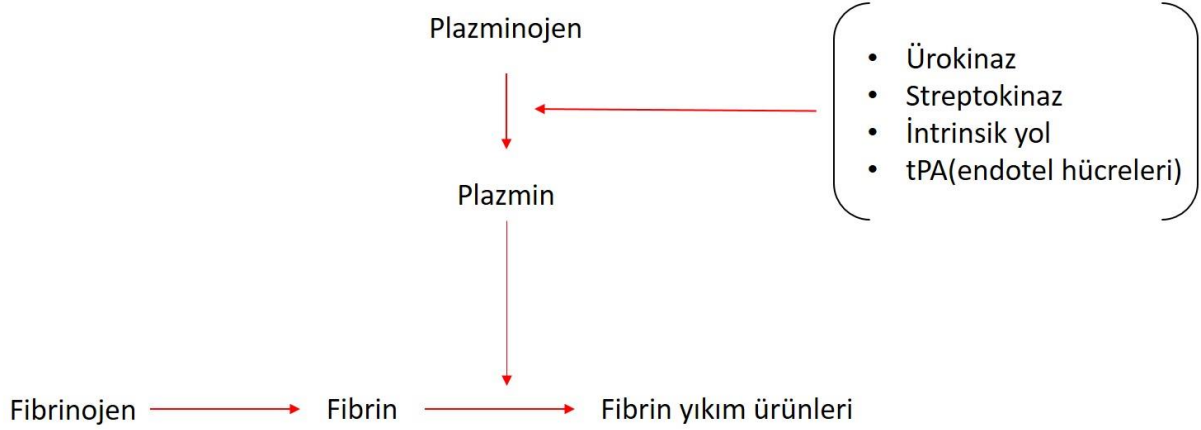
### 2.2.2. Fibrinoliz

Fibrinoliz, fibrinin spesifik bir proteaz olan plazmin tarafından ve ek olarak bir grup enzimatik reaksiyonlar sonucunda parçalanması demektir. Fibrinoliz, daha fazla pıhtı oluşumunu önlediği gibi hemostaz için gerekli olmayan pıhtıları da ortadan kaldırır. Hemostazın olması için sadece koagülasyonun sağlanması değil aynı zamanda kanama durdurulduktan sonra koagülasyon ürünlerinin de ortadan kaldırılmasını da gerektirir. Bu sürece fibrinolitik sistem adı verilir (Şekil 11).

Fibrinolitik sistem kanda fibrin varlığı ile aktive olur. Fibrinolitik sistemin çalışması sonucunda; fibrini parçalayarak, oluşan pıhtıyı ortadan kaldırır. Tıpkı koagülasyon sistemi gibi bu da intrinsek veya ekstrinsek sistem aracılığıyla meydana gelebilir. Genel olarak plazminojen adı verilen normalde inaktif olarak bulunan bir plazma proteininin aktivasyonunu ve onun plazmine dönüşümünü içerir. Vücutta çok sayıda plazminojen aktivatörü vardır. Bunlardan en önemlisi endotel hücreleri tarafından salınan doku plazminojen aktivatörü

(tPA)dür. tPA, plazminojeni aktif şekli olan plazmin'e dönüştürür. Plazmin, fibrin molekülünde çapraz bağlı D-dimerler oluşana kadar onu küçük parçalara bölmeye devam eder. Bu yüzden; D-dimerler, fibrinolizin olduğunu gösteren duyarlı ve özgün ürünlerdir.

Plazminojen aktivatörü olarak ayrıca minör öneme sahip faktör XII ve kallikrein de örnek olarak verilebilir.  $\alpha_2$ -antiplazmin gibi plazmin inaktivatörleri de plazmada bulunarak fibrinolizis regülasyonunu kontrol ederler.



Şekil 11. Fibrinolitik Sistem

### 2.3. Antifibrinolitik İlaçlar

Antifibrinolitik etki demek, fibrinoliz işleminin inhibisyonu olup, böylece oluşan pıhtının çözünmesinin engellenmesi ve pıhtı formunun korunmasının sağlanması demektir. Yeni pıhtı oluşumundan ziyade oluşan pıhtının erimesinin engellenmesini esas alır. Bu amaçlarla kanama durumunun olduğu pek çok alanda oral, IV formda kullanılmaktadırlar.

Bu amaçla kullanılan genel olarak 3 adet ilaç vardır:

1. Aprotinin
2. Epsilon aminokaproik asit(EAKA)
3. Traneksamik asit(TA)

TA, epsilon aminokaproik asit ve aprotinin gibi antifibrinolitik ilaçlar özellikle cerrahi uygulamalardan kaynaklanan kanamalarda geniş bir kullanım alanına sahiptirler.

#### 2.3.1. Aprotinin

Aprotinin sığır akciğerlerinden elde edilen bir serum proteaz inhibitörü olup tripsin, plazmin, plazma kallikreini ve doku kallikreini gibi çok sayıda serum proteazını inhibe eder. Fibrinolizisi azaltarak fibrin yıkımını böylelikle de kanamayı önlemiş olur. Antifibrinolitik etkileri sayesinde özellikle ekstrakorporeal dolaşımın olduğu açık kalp ameliyatlarında, karaciğer nakli ameliyatlarında kullanılmaktaydı.<sup>106</sup> Yapılan klinik çalışmalar neticesinde

artmış böbrek yetmezliği, miyokart enfarktüsü ve inme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bulundu. Bu sebeple 2007 yılında piyasadan çekildi.<sup>111</sup>

### **2.3.2. Epsilon Aminokaproik Asit (EAKA)**

Kimyasal olarak TA'ya benzeyen EAKA, TA gibi lizin analogu türevidir. TA ile benzer mekanizmayı kullanarak etki gösterir. EAKA, TA'ten 10 kat daha düşük etkinliğe sahip olduğu için nadiren kullanılmaktadır. Hemofilili hastalarda profilaktik olarak daha çok kullanılmaktadır.<sup>106</sup>

### **2.3.3. Traneksamik Asit (TA)**

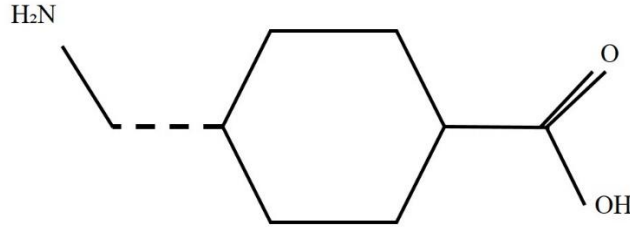
Traneksamik asit ilk olarak 1962 yılında evli olan Japon bilim insanları Shosuke ve Utako Okamoto tarafından; doğumdan sonra oluşan kanamayı durdurmak amacıyla yapılan çalışmalar sonrasında laboratuvar ortamında bulmuşlardır.<sup>112</sup> Sentetik bir antifibrinolitikdir (**Şekil 12**). Hastalarda ilk kez bilimsel yayın olarak menstrüel kanama kontrolü için 1968 yılında yapılan yayında sunulmuştur.<sup>113</sup>

Ortopedik cerrahide TA'in topikal olarak ilk kullanımı 1997 yılında Akizuki ve arkadaşları tarafından yapılmış olup yayınladıkları makalede 42 çift taraflı ve 64 tek taraflı diz protezi ameliyatından sonra hiç kan transfüzyonu yapmayarak kan transfüzyonu ihtiyacını azalttıklarını belirtmeleriyle olmuştur.<sup>114</sup>

2010 yılında yayınlanan CRASH-2 çalışması olarak da bilinen çok merkezli travma çalışmasında, hemorajisi olan veya hemorajik şoktaki 20.211 travma hastasında TA kullanımını değerlendiren CRASH-2 çalışmasında, TA kullanımı sonrasında kanamaya bağlı ölüm oranında azalma saptanmıştır. Üstelik TA bu olumlu etkilerini herhangi bir vasküler oklüzyona ya da tromboza neden olmadan göstermiştir.<sup>115</sup>

Yine aynı çalışmada intravenöz yolla uygulanan TA'nın, belirgin tromboembolik risk artışına yol açmaksızın multitravma hastalarında mortaliteyi azalttığı izlenmiştir.<sup>115</sup> Bu çalışmanın ardından da TA'nın çeşitli formlarının hemorajik olaylarda kullanıldığı birçok çalışma gündeme gelmeye başlamıştır.

CRASH-2 çalışmasına benzer şekilde tasarlanmış ve askeri alanda 2012 yılında yapılmış olan TA alan 293 askerin katıldığı MATTERS çalışması, en az 1 ünite ES ihtiyacı olan multitravma hastalarında TA tedavisi verilen grupta mortalitenin azaldığını göstermiştir. Üstelik masif transfüzyon yapılanlarda bu mortalite azalması daha belirgindir.<sup>116</sup>



trans-4-aminometil siklohexan-1-karboksi asit

### Şekil 12. Traneksamik asitin kimyasal yapısı

TA ve EAKA lizin aminoasidinin sentetik bir analogu olup pro-enflamatuar özellikteki plazminojenin üzerindeki lizinin bağlanacağı bölgeye reversible olarak bağlanarak fibrin tıkaçının erimesini engellerler (Şekil 13). Plazminojenin lizin bağlanma alanına EAKA veya TA bağlanırsa plazminojenin yeri değişir ve aktif formu olan plazmin de yer değiştirerek fibrin yüzeyinden uzaklaşır ve plazmin fibrine bağlanamaz (Şekil 13). Oluşması gereken plazminin miktarı azalır. Plazminojenin fibrine bağlanmasının engellenmesi ile plazminojenin aktivasyonu önlenir ve fibrinolizis bloke edilmiş olur.<sup>106</sup> TA, ayrıca plazmini düşük potensli olarak direkt inhibe de edebilir<sup>117</sup> ve ayrıca kuvvetli bir şekilde, bir serin proteaz olan ürokinaz plazminojen aktivatörü(plazminojeni plazmine çevirir) aktivasyonunu bloke edebilir.<sup>118</sup>

Hatta bu sebeple TA'nın, ayrıca; streptokinaz, ürokinaz veya doku plazminojen aktivatörü (tPA) tedavisi sonucu ortaya çıkabilen tüm aşırı fibrinoliz durumlarında antidot olarak da kullanımı mevcuttur.

Aprotinin irreversible olarak bağlanarak aktif plazmin enzimini inhibe etmektedir. EAKA ve TA'in her ikisi de normal fibrin pıhtının yıkımını önlemekle birlikte pıhtılaşma oluşana kadar etkisizdirler. EAKA ve TA'nın tripsin, plazmin, plazma kallikreini ve doku kallikreini aktivitesini inhibe edici özellikleri yoktur; bu sebeple anti-proteolitik özellikleri de yoktur ancak aprotinin de bu özellikler mevcut olup anti-proteolitik özellikte gösterir.

TA aynı özellikleri taşıyan aminokaproik asitten 10 kat daha güçlü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>119</sup> Her iki ilacında yarı ömrü yaklaşık 2 saat olup idrar yoluyla vücuttan atılırlar.<sup>120</sup>

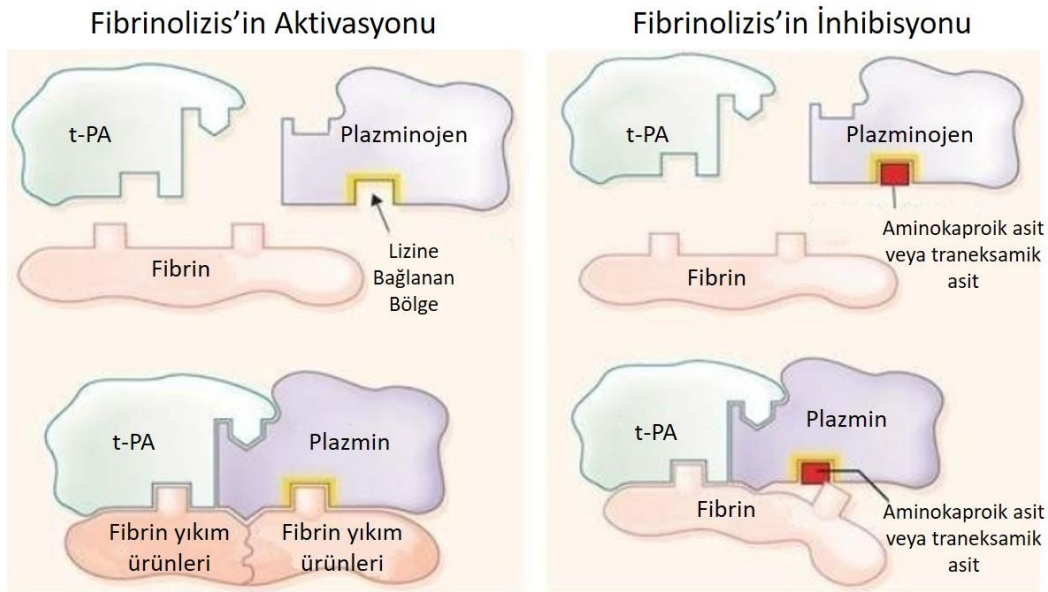
TA'nın trombosit sayısı, fonksiyonları, intrinsek ve ekstrinsek koagülasyon faktörleri üzerine etkisi yoktur. TA metabolize olmaz, aktif forma dönüşmez ve idrarla vücuttan atılır. Renal yetmezlik durumlarında doz ayarlaması gerekmektedir.<sup>106</sup> Yalnızca kanama olduğu zaman değil, fibrinolyze bağlı kanamalı durumların profilaktik olarak önlenmesinde de kullanılır.

TA hücreler arası boşlukta birikir ve doku fibrinolizisini inhibe eder ve buna bağlı olarak pıhtılaşmayı dengeler ancak koagülasyon faktörleri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.<sup>121</sup>

Oral yolla hızlıca emilip, 2-3 saatte kanda maksimum konsantrasyona ulaşır. İlacın biyoyararlanımı gıdalardan etkilenmez.<sup>122,123</sup> İntravenöz uygulamalarda uygulama sonrası maksimum konsantrasyona ulaşır. İntravenöz enjeksiyonlar yavaş yapılmalıdır. Erişkinlerde 24 saatte maksimum 2-4 gr, 2-3 kez intravenöz yolla uygulanabilmektedir. Çocuklarda 20 mg/kg/gün dozunda uygulanır. Ancak yine de traneksamik asitin optimal dozları tam olarak belli değildir.<sup>124</sup>

TA'nın vücuttaki dağılımının büyük çoğunluğu ekstrasellülerdir. TA, plazma proteinlerine çok az bağlanır ve dağılımdaki TA'nın %3'ü plazminojene bağlanır. TA kan-beyin bariyerini aşar, sinovyal sıvıya, sinovyal zara, plasentaya ve anne sütüne geçer.<sup>125,126</sup>

Akne ve melasma tedavisinde cilt beyazlatıcı olarak topikal ve intralezyoner olarak da kullanılmaktadır.<sup>127</sup> Plazminojenin keratinositlere bağlanmasını engelleyerek, ultraviyoleye maruz kalan keratinositlerde plazmin aktivitesini baskılamaktadır. Bu durum serbest araşidonik asit ve prostoglandin seviyesini azaltarak melanositlerdeki tirozinaz aktivitesinin azalmasını sağlamaktadır.<sup>128</sup> Böylece ciltte beyazlatıcı etki oluşmaktadır.



**Şekil 13.** Traneksamik asit ve aminokaproik asitin etki mekanizması

TA, yaygın damar içi pıhtılaşmada ve ileri evre böbrek yetmezliğinde göreceli kontrendikedir, doz ayarlanarak bu hastalıklarda da kullanılabilir.<sup>109,129</sup> Obezite göreceli veya kesin kontraendikasyon oluşturmaz. TA'nın yan etkisi olarak bacaklarda kramp, kusma, diyare gibi gastrointestinal şikâyetler, bulanık görme gibi görme bozuklukları, derin ven trombozu

olaylar görülebilmektedir. Hızlı intravenöz uygulama yapıldığında nadiren hipotansiyon ve baş dönmesi görülebilmektedir. Heparin, kumarin türevleri, salisilatlar veya antiagreganlarla birlikte kullanıldığında TA'nın etkisini diğer antifibrinolitikler gibi azalabilmektedir.<sup>125,130</sup>

#### 2.3.4. TA'nın Kullanımı

Traneksamik asit, bazı kliniklerde rutin olarak kullanılmaktadır (**Tablo 4**) ve halen güncel literatürde üzerinde aktif araştırma yapılan bir konudur. Örneğin; Pubmed üzerinden bir tarama yapıldığında "Tranexamic Acid, Arthroplasty" başlığında 744 makale sonucu vermektedir. Bunların 494'ü 2018 baskısındaki (Aralık 2018 itibariyle) makalelerdir (**Şekil 14**). Yani traneksamik asitle ilgili literatürde yakın tarihlerde artışa geçmiş bir trend söz konusudur.



**Şekil 14.** 1995-2018 tarihleri arasındaki Pubmed'de "Tranexamic Acid, Arthroplasty" başlıklı arama sayıları

Bu çalışmalar yüksek impakt faktörlü dergilerde yer bulmuştur. Çalışma sayısının artışı konuyla ilgili güncel tartışma varlığının en somut göstergesidir.<sup>131-145</sup>

Eklem içerisine lokal epinefrin ve norepinefrin uygulaması eklem içerisindeki damarlarda vazokonstriksiyon yaparak kanamayı azaltır. Bu etkileriyle postoperatif dönemdeki kanamayı ve kan transfüzyonu ihtiyacını azalttıkları düşünülür. Noradrenalinin vazokonstriksiyon etkisi yanında trombosit agregasyonunu artırıcı etkisinde tespit edilmiştir. Literatürde adrenalin ve noradrenalinin kanama üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda

çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.<sup>146,147</sup> Bu sebeplerden dolayı TA'nın ortopedi ve travmatoloji de kullanımı yaygınlaşmıştır.

**Tablo 4.** Traneksamik asitin araştırıldığı tıbbi branşlar

Traneksamik Asitin Araştırıldığı Tıbbi Branşlar	
Genel Cerrahi	Beyin Cerrahisi
Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ortopedi ve Travmatoloji
Kalp Damar Cerrahisi	Diş Hekimliği
Göğüs Cerrahisi	Gastroentereoloji
Üroloji	Otorinolarenoloji
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Acil Hekimliği

Güncel TA ile ilgili yayınlarda, TA'nın kanama kontrolündeki etkisi meta-analizlerle savunulmuş,<sup>142,144</sup> lokal kullanımının intravenöz uygulamaya göre daha etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>133,137,139</sup> Ayrıca TA kullanımı ile hasta başına yapılan harcamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır.<sup>135,145</sup> Ancak halen tendon iyileşmesine olan etkisi gösterilmemiş ve bu konudaki boşluk TA'ya gösterilen yoğun ilgiye rağmen doldurulmamıştır.

TA, dren uygulamasından farklı olarak kapalı bir cerrahi saha sağlamasından dolayı yaygınlaşan bir postoperatif hemostaz uygulamasıdır. Ancak bu ajanın tendon iyileşmesine olan etkisi henüz incelenmemiştir. Yaptığımız literatür taramasında sitotoksik olduğunu düşünülen bu ajanın, deneyimiz sonunda TT ve KT bileşke iyileşmesine olan etkisi gösterilmiş olacaktır. Hipotezimizin doğrulanması halinde TA'nın güvenli bir ajan olmadığı ve cerrahi sahadaki tendonun kendi içerisinde ve KT bileşke iyileşmesine zarar verdiği kanıtlayarak bu uygulamadan uzaklaşması gerektiği gösterilecek ve yeni güvenli bir hemostatik ajan keşfini indükleyecektir. Fakat hipotezimize aykırı sonuç elde edilmesi halinde enfeksiyona zemin hazırlayan dren uygulamasına ihtiyaç azalacak, güncel literatürde hemostatik özellikleri ile öne çıkan TA, daha tercih edilebilir bir seçenek olmaya başlayacaktır. TA daha önce tendon üzerinde çalışılmadığı için konu güncel ve sonuçları klinik öneme sahip olacaktır. TA'nın sitotoksik özelliğinin tendon iyileşmesinde gösterilmesi halinde tendon tamiri ile birlikte yapılan cerrahilerde kullanımının tendon iyileşmesine etki edeceği sonucu çıkacaktır. Çalışmanın sonucu yalnızca protez cerrahisini değil, tendon tamiri yapılacak tüm cerrahi girişimleri etkileyecektir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'na onaya sunularak Ek-1'de yer alan 30.01.2014 tarih ve 2014/11 sayılı karar ile etik kurul izni alındı.(Ek-1)

Etik kurul onayına uygun olarak deney hayvanlarının yönelik Helsinki Deklarasyonu'na ve Avrupa Konseyi'nin önerdiği şartlara (ETS 123) uyuldu.

Bu amaçla 36 adet Wistar-Albino cinsi rat İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'ndan elde edildi. Deney hayvanlarının temini, bakımı ve çalışmanın cerrahi bölümü İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'nda; biyokimyasal değerlendirme İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarları'nda; histopatolojik değerlendirmede İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda yürütüldü.

#### 3.1. Deneysel çalışma modelinin oluşturulması ve kullanılan deney hayvanları

Çalışmamızda, yaptığımız literatür taramasına göre aşıl tendonu için sıkça kullanılan Wistar-Albino ırkı erkek sıçanların kullanılması kararlaştırılmıştır.<sup>148-152</sup> Homojenitenin sağlanması için, 36 adet Wistar - Albino tipi hormonal durumun çalışmayı etkilememesi için erkek ratlar 12 haftalıktan büyük(genç), yaklaşık 350 gr ağırlığında olacak şekilde seçilmiş olup; İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'nda üretilen ve veteriner hekim kontrolünden geçirilen deney hayvanları seçildi.

Grup A deney grubu, Grup B ise kontrol grubu olarak belirlendi, her birine 18 sıçan atandı. Literatür taramasında, kullandığımız parametrelerin post-operatif tepe değerlerine erişimleri baz alınarak 1. (Grup IB ve Grup IA) ve 5. (Grup IIB ve Grup IIA) haftalarda sakrifiye edilmek üzere I. ve II. gruplar da iki alt gruba ayrıldı ve her alt grupta 9 sıçan oldu.

Her deneğin bilateral arka bacaklarına cerrahi işlem uygulandı. Çalışmada deney grubu ve kontrol grubu arasında eşit koşulları sağlamak amacıyla her iki gruba da aynı cerrahi işlem uygulandı.

#### 3.2. Deney ve kontrol gruplarının oluşturulması

Deney grupları randomize olarak seçilmiş her biri 18'li deney grubu ve kontrol grubu olmak üzere 2 ana grup oluşturuldu. Bu 2 gruptan da sonra histopatolojik ve biyokimyasal



inceleme için sakrifikasyon zamanlarına göre (1. hafta ve 5. hafta olmak üzere) 9'arlı 2 alt grup olmak üzere toplamda 4 grup oluşturuldu (**Tablo 5**).

Lokal TA uygulanan deney grupları Grup 1A ve 2A olarak, TA uygulanmayıp izotonik sıvı (SF) ile irrigate edilen kontrol grupları ise Kontrol Grup 1B ve 2B olarak isimlendirildi.

Deney grubu ve kontrol grubunda bulunan hayvanların sol aşil tendonları TT iyileşmesi için, sağ kalkaneus-aşil tendonları KT iyileşmesini değerlendirmek amaçlı kullanıldı. Hem deney hem de kontrol grubunda 4 adet KT bileşkesi histopatolojik inceleme için (deney grubunda 5.haftada sakrifiye olanlardan, 5 adet KT bileşkesi ayrıldı); 5 adet KT bileşkesi biyokimya için (deney grubunda 5. haftada sakrifiye olanlardan, 4 adet KT bileşkesi ayrıldı) ayrıldı (**Tablo 5, Tablo 6 ve Tablo 7**).

**Tablo 5.** Deney ve kontrol grupları

Gruplar		Sakrifikasyon Zamanı (histopatolojik ve biyokimyasal çalışma için)
Grup 1B(n=9)	Kontrol(n=18)	7.günde
Grup 2B(n=9)		35. günde
Grup 1A(n=9)	Lokal Traneksamik Uygulanan(n=18)	7.günde
Grup 2A(n=9)		35. günde

Toplam 4 grup oluşturuldu:

Grup 1B: Hepsi lokal olarak izotonik SF ile yıkandı. 7 gün sonra ratlar sakrifiye edildi.

Grup 2B: Hepsi lokal olarak izotonik SF ile yıkandı. 35 gün sonra ratlar sakrifiye edildi.

Grup 1A:Hepsi lokal olarak TA ile yıkandı. 7 gün sonra ratlar sakrifiye edildi.

Grup 2A:Hepsi lokal olarak TA ile yıkandı. 35 gün sonra ratlar sakrifiye edildi.

**Tablo 6.** Histopatolojik inceleme için kullanılan örnek sayıları

		Kontrol grubu	Tedavi grubu	Toplam
1. hafta	Sol ayak bileği(Grup 1B TT ve Grup 1A TT)	9	9	18
	Sağ ayak bileği(Grup 1B KT ve Grup 1A KT)	4	4	8
5.hafta	Sol ayak bileği(Grup 2B TT ve Grup 2A TT)	9	9	18
	Sağ ayak bileği(Grup 2B KT ve Grup 2A KT)	5	4	9
Toplam		27	26	53

**Tablo 7.** Biyokimyasal inceleme için kullanılan örnek sayıları

		Kontrol grubu	Tedavi grubu	Toplam
1. hafta	Sol ayak bileği(Grup 1B TT ve Grup 1A TT)	9	9	18
	Sağ ayak bileği(Grup 1B KT ve Grup 1A KT)	5	5	10
5.hafta	Sol ayak bileği(Grup 2B TT ve Grup 2A TT)	9	9	18
	Sağ ayak bileği(Grup 2B KT ve Grup 2A KT)	4	5	9
Toplam		27	28	55

### **3.3. Sıçanların kafes içi değerlendirilmesi ve bakımı**

Tüm ratların aynı cinsiyette olmasına dikkat edilerek hepsi erkek olacak şekilde seçildi. Ratların ek bir hastalığı olmadığı çalışmadan önce 2 ay izlenerek kontrol edildi. Cerrahi öncesi veya sonrası ratlarda herhangi bir yaşam modifikasyonuna gidilmedi, deney öncesinde ve sonrasında aynı standart çevre koşullarının sağlandığı havalandırılmalı kafeslerde ratlar barındırıldı. Günlük sağlık kontrolleri laboratuvarında görevli veteriner ve sağlık teknisyenleri tarafından sağlanarak, sağlık teknisyeni tarafından ratlar için karşımıza çıkabilecek yanıltıcı etken olarak günlük edindikleri kalori miktarı, standart kuru yem kullanılarak ve cerrahi sonrası iştahsızlığın neden olabileceği kaşeksiyi önlemek için, Wistar-Albino ırkı ratlar için belirtilmiş her 100 g ağırlığa 5 mg yem ve 11 mL sıvı tüketimi esas alındı.<sup>153</sup>

Tüm ratlar gece ve gündüz farkı olmaksızın normal oda ısısında muhafaza edildiler ve cerrahi işlem sonrasında sıçanların kafes içinde serbest hareket edebilmelerine olanak sağlandı. Güneş ışığı kısıtlaması uygulanmadı.

### **3.4. Değerlendirme Yöntemleri**

#### **3.4.1. Histopatolojik değerlendirme**

Histopatolojik değerlendirmede; rezeksiyondan sonra, aşil-kalkaneus ünitesi ve aşil tendonu %10 nötral tamponlanmış formalin (pH=7.4, 4° C) içine konuldu. Rutin işleme tabi tutulmadan önce fikse olması için 24 saat formalin içinde bekletildi. Parafin bloklar kesit almadan önce dekalsifiye edildi. Aşil-kalkaneus ünitesine özel olarak, tendonun kemiğe açısı yaklaşık 45 derece olacak şekilde yerleştirilen numuneler dehidrate edildikten sonra dikkatlice parafine gömüldü.

Rutin doku takip cihazında takip edilen biyopsilerin parafin bloklamadan sonra 4 mikronluk (µm) kesitler alındı. Alınan kesitlere Hematoksilen-Eozin, Masson Trikrom ve Alcien Blue boyası uygulandı.

Gruplar arası karşılaştırmayı kolaylaştırmak için kesitler; koronal planda, tamir edilen aşil tendonu ve kalkaneusu içerecek şekilde, bir mikrotom yardımıyla 4 µm kalınlığında kesitler alındıktan sonra lamlara yerleştirildi.

Bütün incelemeler, randomize ve kör bir şekilde, kas-iskelet sisteminde deneyimli bir patolog tarafından incelendi. Kesitler bir ışık mikroskobu altında incelenmiş olup, her bir örnek; tenosinovyal hücre, ara madde, kollajen ve vaskülarite; selülarite, immün yanıtı da değerlendirmek için polimorfonükleer lökositler (PNL), monosit/makrofajlara ve fibroblastlara bakıldı. Histopatolojik olarak onarılan ve/veya rüptüre olan TT bileşkelerinde; onarılan ve/veya rüptüre olan kalkeneustaki aşil tendonu yapışma yerinin KT bileşkelerindeki kemik ve tendon katmanları; göz önüne alınarak incelendi.

Tenosinovyal hücre, ara madde, kollajen ve vaskülaritenin değerlendirilmesinde 0-3 puan aralıklı semi-kantitatif sınıflama sistemi Bonar skorlaması kullanıldı<sup>53</sup> (**Tablo 8**). Bonar skorlamasına göre her bir histopatolojik değişken 0-3 arasında değişen puanlar ile skorlandı (0-yok, 1-hafif dereceli, 2-orta dereceli, 3-yoğun).

**Tablo 8.** Bonar skorlaması

Değişkenler	Grade			
	0	1	2	3
<b>Tenosinovyal hücreler</b> Enflamasyon sürecinde rol oynayan hücre olup tenositlerin travmanın olduğu bölgeye göç etmesiyle birlikte Tip I ve Tip III kollajen sayısında artma olup olmadığı değerlendirilmiştir.	Belirgin olmayan iğ şeklinde uzamış nükleus ile ışık mikroskobunda belirgin görülemeyen sitoplazma	Artmış yuvarlaklık: nükleus daire biçimini almaya başlamış, belirgin görülebilen sitoplazma yok	Artmış yuvarlaklık ve genişlik: nükleus daire biçiminde ve biraz genişlemiş, küçük bir miktar görülebilen sitoplazma	Nükleus yuvarlak ve geniş, bol miktarda görülebilen ve lakuna formasyonunda (kondroid değişiklik/metaplazi) sitoplazma
<b>Ara madde</b> İyileşmenin geç fazında, erken fazına göre daha fazla artmış olması beklenir. Artma olup olmadığı değerlendirilecektir.	Boyanabilir zemin yok	Fibriller arası müsin boyası var, ancak demetler hala ayırık	Fibriller arası müsin boyası var ve demetler arası sınır boyanmaya başlamış	Baştanbaşa müsin ile boyanmış ancak kollajen boyanması belirgin değil
<b>Kollajen</b>	Kollajenler sıkıca birbirine bağlı. Demetler yoğun, parlak, sınırları düzgün, homojenize polarizasyon paterninde	Kısa fibril polarizasyonu: Kollajen demetlerinin sınırları devam edecek şekilde fibrillerin ayrışması	Demet değişiklikleri: Kollajen demetlerinin sınırının bozulması ve dokunun genişlemesi ile birlikte normal polarizasyon paterninin kaybolması	Fibrillerin belirgin ayrılması ile yapının tamamen kaybı
<b>Vaskülarite</b> İyileşmenin geç fazında, erken fazına göre daha fazla artmış olması beklenir. Artma olup olmadığı değerlendirilecektir.	Demetler arasında belirgin olmayan kan damarları	Birkaç küme şeklinde kapiller, 10 sulama alanı başına, birden az düşecek şekilde	10 sulama alanı başına, 1-2 düşecek şekilde kapiller kümesi	10 sulama alanı başına, 2'den fazla düşecek şekilde kapiller kümesi.

**Tablo 9.** Manning skorlaması

<b>Histopatolojik parametreler</b>	
Selülarite	Büyük büyütme alanında görülen hücrelerin sayısı olup; fibroblast, monosit/makrofaj, polimorfonükleer lökosit hücrelerinin toplam sayısı olup iyileşmenin erken ve geç safhasında artma olup olmadığı değerlendirilmiştir.
PNL	Travma hasarı oluştuğunda PNL, MT/MJ ve fibroblastların sayıları artar.
MT/MJ	Travma hasarı oluştuğunda PNL, MT/MJ ve fibroblastların sayıları artar.
Fibroblastlar	Fibroblastlar yaralanmış tendon bölgesinde toplanarak tamir görevini de üstlenirler. Fibroblastların sayısı yara iyileşmesi safhası sırasında artar.

Histolojik bulgular, literatürde belirli bir derecelendirme sistemi bulunmadığından Manning ve ark.'larının yaptığı Manning sınıflamasında, büyük büyütme alanındaki ("*High Powered Field*") (BBA) toplam hücre sayısı (PNL, monosit/makrofaj, fibroblast) ile selülarite esas alınarak değerlendirme yapıldı.<sup>154</sup> Selülarite sayısına göre BBA'nda fibroblastların, monosit/makrositlerin ve polimorfonükleer hücrelerin yoğunluğu ölçüldü (**Tablo 9**).

Sellülarite ve hücre tipi değerlendirilirken her BBA'da hücreler sayıldı: 1 (<50 BBA); 2 (51-100 BBA); 3 (101-150 BBA); 4 (>151 BBA) olarak skorlandı. Vaskülarite; 1 (<5 her bir BBA); 2 (6-10 her bir BBA); 3 (>10 her bir BBA) olarak değerlendirildi.

Manning skorunun erken dönemde yüksek olması verdiğimiz maddeye bağlı enflamatuar yanıtın yüksek olduğunu gösterir ve bu da iyileşme sırasında negatif etki yaratır. Bu yüzden kıyas amacıyla SF grubuyla birlikte değerlendirmek daha doğru olacaktır. Geç dönemdeyse Bonar skorunun yüksek olması iyileşmenin kötü olduğunu gösterir çünkü daha iyileşmenin normalde tamamlanmış olması gereken zamanda; normal değerlerine dönmesi gereken parametrelerinin halen yüksek olduğu anlamına gelir.

Manning skorlaması erken iyileşme döneminde daha anlamlıyken; Bonar skorlaması daha geç dönemdeki iyileşme döneminde anlamlıdır.

Histopatolojik olarak bir sıçan Manning skorlamasından maksimum 16 puan ve Bonar skorundan ise 12 puan alabilmektedir. Böylece alacağı puan maksimum 28'dir.0-9 arası az enflamatuar yanıt,10-19 arası orta dereceli enflamatuar yanıt,20-28 arası ise yüksek dereceli enflamatuar yanıt olarak sınıflandırılmıştır.

TT grubu toplamda 9 sıçan içermekte olup, grup olarak alacağı maksimum puan 252'dir. 0-84 arası az enflamatuvar yanıt, 85-168 arası orta enflamatuvar yanıt, 169-252 arası yüksek enflamatuvar yanıt olarak sınıflandırılmıştır.

KT grubunda ise toplamda 4 sıçan olup, grup olarak alacağı maksimum puan 112 puandır. 0-37 arası az, 38-75 orta, 76-112 arası yüksek enflamatuvar yanıt olarak sınıflandırılmıştır. Toplamda 5 sıçanın olduğu KT grubunda ise grup olarak maksimum alacağı puan 140 (28x5) puandır. 0-46 arası az, 47-93 arası orta, 94-140 arası ise yüksek enflamatuvar yanıt olarak sınıflandırılmıştır.

Enflamatuvar yanıtın çok olması demek verdiğimiz maddenin/ilacın çok enflamasyon yapması anlamına gelebilir; bu durumu da normal iyileşme sürecinden ayırt edebilmek için SF grubuyla kıyaslama yaparak değerlendirmek daha doğru olacaktır.

Patolog tarafından daha ayrıntılı bir veri toplanması açısından markerlar bir tablo halinde sunulmuştur (**Tablo 10**).

**Tablo 10.** Alınan örneklerin enflamasyon açısından histolojik analizi

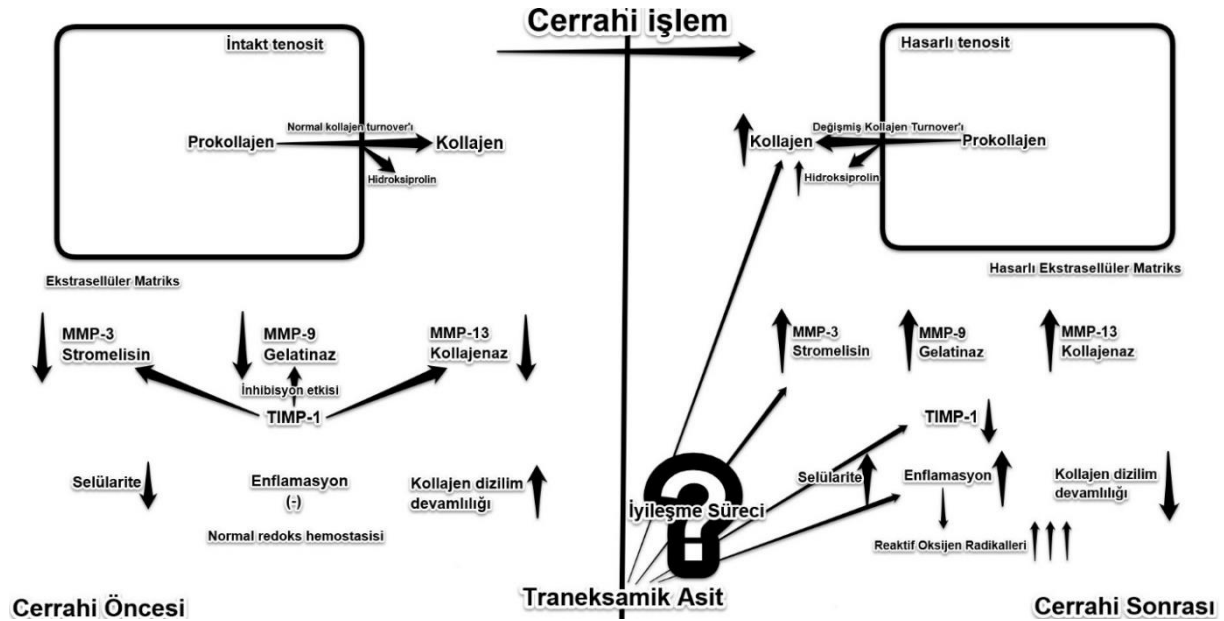
	Selülarite	Polimorfonükleer hücre	Monosit / Makrofaj	Fibroblast
7. Gün				
35. Gün				

Elde edilen değerler, biyokimyasal parametrelerle ilişkilendirildi.<sup>154</sup> Enflamasyonun, biyokimyasal olarak bakılacak olan oksidasyon ürünlerinin neticeleri ile yakın ilişkili olmasından ötürü; enflamasyon, ayrıca Manning ve ark.'larının histolojik olarak yaptıkları değerlendirme sistemi ile desteklendi.<sup>154</sup>

Histolojik değerlendirmede ise; sakrifikasyon sonrası en-blok şekilde kalkaneus ve aşıl tendon bileşkesi; vaskülarite, enflamasyon, kollajen dizilimi, selülarite ve tendonun humerus başının kemik katmanlarındaki invazyon derecesi açılarından incelendi.<sup>155</sup> Mikroskopik görüntülerde değerlendirilecek olan vaskülarite, enflamasyon, kollajen dizilimi ve selülarite için literatürde belirli bir derecelendirme sistemi bulunmadığından histolojik bulgular, Manning ve ark.'larının yaptığı derecelendirme sistemi ile selülarite ve hücre tipi değerlendirilirken her büyük büyütme alanında (BBA) hücreler sayıldı: 1 (<50 BBA); 2 (51-100 BBA); 3 (101-150 BBA); 4 (>151 BBA) olarak skorlandı. Vaskülarite; 1 (<5 her bir BBA); 2 (6-10 her bir BBA); 3 (>10 her bir BBA) olarak semikantitatif olarak değerlendirildi.<sup>156</sup> Değerlendirmede vaskülarite, enflamasyon ve selülaritede azalmalar fibrozise gidişin belirteci olarak

kullanıldı.<sup>156</sup> Çalışmada kollajen dizilimleri ve tendonun kemik katmanlarındaki invazyon derecesi ise, KT iyileşmesindeki dayanıklılığı göstermektedir.<sup>155</sup>

TA'nın iyileşme dönemindeki etkisinin inceleneceği parametreler özet olarak **Şekil 15**'de tasvir edilmiştir.



**Şekil 15.** Traneksamik asitin cerrahi işlem sonrasında iyileşmeye etkisi

### 3.4.2. Biyokimyasal değerlendirme

Çalışmamızda biyokimyasal olarak, enflamasyon sonucu oluşan oksidatif hasarın proteinler, lipitler ve antioksidan sistem üzerindeki etkisi ile TA'nın oksidatif hasar biyobelirteçleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlandı.

Enflamasyon, oluşan hasara karşı vaskülarize dokunun dinamik ve koruyucu bir yanıttır. Enflamasyon sonucunda hasar bölgesinde bir takım koruyucu ve tamir edici mekanizmalar gelişir.<sup>157</sup> Bağ doku matriksi, fibroblastlar, makrofaj ve monosit gibi bağ doku hücreleri, kompleman sistemi enflamasyonun başlıca komponentlerini oluştururlar. Pıhtılaşma faktörleri de bu sisteme yardımcı olur. Artmış vasküler geçirgenlik ve kompleman sisteminin aktivasyonu sonucu bağ doku hücrelerinin bölgeye göçü ile sitokinler ve serbest radikaller salınır.<sup>158</sup> Serbest radikallerin artışı ve antioksidan sistemin bu radikalleri uzaklaştırmada yetersiz kalması bozulmuş redoks dengesine yani oksidatif stresin oluşumuna neden olur.

Serbest radikallerin oluşumu ve ortadan kaldırılması arasındaki dinamik dengenin bozulması oksidatif stres olarak tanımlanır.<sup>159</sup> Serbest radikaller; protein, lipit, karbonhidrat ve nükleik asitler gibi makromoleküllerde oksidatif hasara yol açmaktadır.<sup>160</sup> Oluşan bu oksidatif hasar kanser, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar, yaşlanma gibi çok çeşitli patofizyolojik süreçlerin oluşum ve ilerlemesinde rol oynar.<sup>160</sup> Serbest radikaller; azalmış

kimyasal denge durumu konsantrasyonu ile sonuçlanan düşük stabilite ve yüksek reaktiviteleri, çok çeşitli reaksiyonlara katılmaları, ekstrasellüler alanda ve hücreler arası boşluklarındaki yaygın dağılımları, organizmanın fizyolojik durumuna göre metabolik değişiklik göstermeleri, saf ve göreceli miktarlarının doğrudan tespitini sağlayacak ileri teknolojik sistemlerin göreceli olarak eksikliği nedeniyle araştırma konusu olarak oldukça dinamik ve karmaşık özellik göstermektedir.<sup>159</sup>

Serbest radikaller ekzojen olarak alınan maddelerden oluşabildiği gibi, normal metabolik reaksiyonlara bağlı olarak da üretilmektedir. Düşük düzeylerde bulunduğu hücre metabolizmasında bazı sinyal ileti mekanizmalarında görev alan serbest radikaller fizyolojik düzeyleri aştığında protein, lipit ve DNA gibi hücre metabolizmasında oksidatif hasara yol açabilmektedir. Protein oksidasyonu, proteinlerin reaktif oksijen türevleri veya oksidatif stres ürünleri ile kovalent modifikasyonu sonucu meydana gelir. Proteinlerde yapısal değişikliğe yol açan başlıca moleküler mekanizmalar protein karbonil oluşumu ile karakterize edilen metal katalizli protein oksidasyonu, protein tiyol (P-SH) gruplarının kaybı ve ileri oksidasyon protein ürünlerinin (AOPP) oluşumu olarak sıralanabilir.

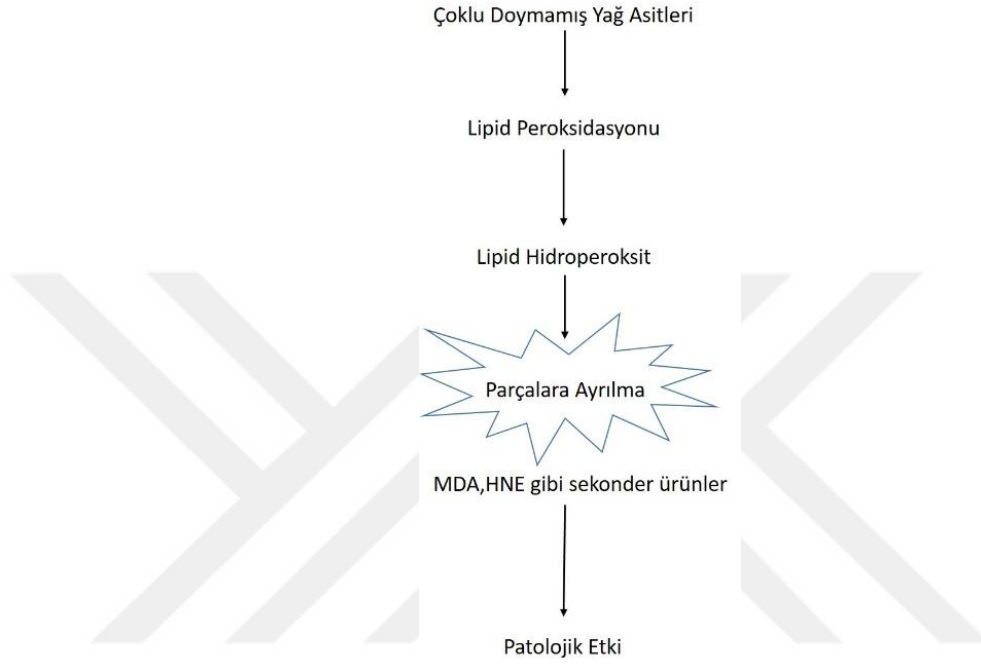
Bahsedilen genel protein oksidasyon belirteçlerinin yanında spesifik olarak aminoasit bakiyelerinin de oksidasyonu sonucu oluşan belirteçler de mevcuttur. Tirozin bakiyelerinin oksidasyonu sonucu oluşan ditirozin (DT) ve triptofan aminoasidinin oksidasyonu sonucu oluşan kinürenin (KYN) ve N-formil kinürenin (NFKYN) protein oksidasyonunun spesifik biyo belirteçlerine örnek olarak gösterilebilir. AOPP'nin DT, bir ileri glikasyon son ürünleri türü olan pentozidin ve PCO grupları içerdiği belirtilmiştir.<sup>161</sup>

Lipitler üzerindeki meydana gelen oksidatif değişimler lipit peroksidasyonu olarak adlandırılmaktadır. Lipit peroksidasyonunun erken evre göstergesi lipit hidroperoksit (LHP) ve geç evre belirteci olan malondialdehit (MDA) (kolorimetrik) seviyeleri değerlendirilmiştir.

Lipit peroksidasyonu başlama, uzama ve sonlanma aşamalarından oluşan zincir reaksiyonları içermektedir.<sup>162</sup> **Başlangıç aşaması:** OH<sup>·</sup> radikali, yağ asidinin (LH) metilen kısmından bir hidrojen atomu kopararak lipit radikali oluşturur (L<sup>·</sup>).<sup>163</sup> **İlerleme aşaması:** Oluşan lipit radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek lipit peroksil radikali (LOO<sup>·</sup>) oluşturur. LOO<sup>·</sup> başka bir lipit molekülünden hidrojen kopararak yeni bir L<sup>·</sup> oluşturur. Böylece zincir reaksiyonunun devamlılığı sağlanır ve lipit hidroperoksit (LHP) oluşur. Bu nedenle tek bir OH<sup>·</sup> radikali zincir kırıcı antioksidanlar tarafından reaksiyonlar sonlandırılıncaya kadar çok yüksek sayıda lipit hidroperoksit oluşturabilir.<sup>163</sup> **Sonlanma aşaması:** Sonlanma aşamasında E vitamini LOO<sup>·</sup>'ya hidrojen vererek kendisi radikale dönüşür. E vitamini radikali başka bir LOO<sup>·</sup> ile reaksiyona girerek radikal yapıda olmayan diğer ürünleri meydana getirir. Lipit

peroksidasyonu sonucu oluşan ürünler diğer moleküllerden elektron koparabilme özelliğinde olan reaktif elektrofillerdir ve başlıcaları konjuge dien, lipid hidroperoksit, malondialdehit, propanal, heksanal ve 4-hidroksinonenaldır (HNE).<sup>164,165</sup>

LHP lipid peroksidasyonunun erken evre belirteçlerindedir. Labil yapıdaki lipid hidroperoksitler peroksil ve alkoksil radikallerine dönüşebilir ve ikincil parçalanma ürünlerine yıkılabilirler<sup>163</sup> (Şekil 16).



Şekil 16. LHP oluşumu ve parçalanması

Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonunun sekonder ürünlerinden biridir. Diğer sekonder ürünler gibi göreceli olarak dayanıklı bir yapıya sahip olan MDA lipid peroksidasyonunun mutajeneze yol açabilen genotoksik bir üründür.<sup>164,165</sup> MDA tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girerek pembe renkli bir ürün oluşturur.

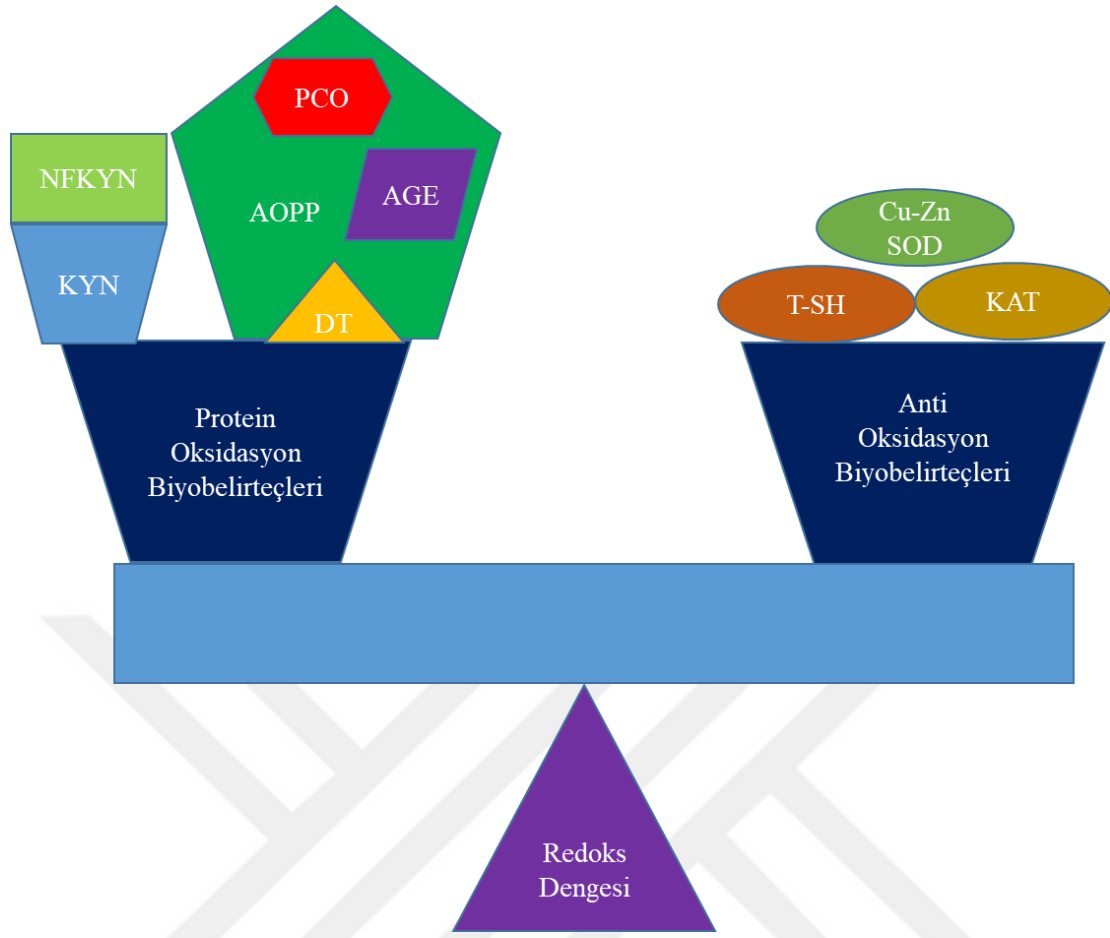
Protein karbonil gruplarının (PCO) oluşumu, protein tiyol (P-SH) gruplarının kaybı, nitrotirozin ve ileri oksidasyon protein ürünlerinin oluşumu proteinlerde yapısal değişikliklere yol açmaktadır.<sup>160</sup> PCO türevlerinin oluşumuna yol açan primer modifikasyon reaksiyonları, amino asitlerin  $\alpha$ - karbon atomlarının veya R yan zincirlerinin oksidatif modifikasyonlarından ve bu modifikasyonları takiben meydana gelen reaktif oksijen aracılı peptid ayrılması reaksiyonundan oluşur.<sup>166,167</sup> Reaktif oksijen türevlerinin proteinlerle etkileşimi sonucunda, PCO ürünleri meydana gelir. Bu süreçte bazı amino asit kalıntılarında ve/veya proteinlerin peptit omurgasında oksidatif hasar oluşmaktadır. Protein oksidasyonunun belirlenmesinde PCO düzeylerinin ölçülmesi hassas ve genel kabul gören bir yöntemdir.



Tiyol (-SH) grupları serbest radikallerin etkisiyle oksidasyona uğrayarak tiyil (S<sup>·</sup>) radikali oluşturur. Oluşan S<sup>·</sup> disülfit bağı oluşumuna yol açar. Disülfit bağı oluşumu protein oksidasyonunun en erken gözlenebilen belirtisidir.<sup>168</sup>

Ditirozin (DT), tirozinin hidrojen peroksit varlığında, peroksidazın katalizlediği oksidasyon sonucunda oluşmaktadır. Reaksiyon mekanizması, tirozine ait iki fenoksi radikalinin fenolik kenetlenmesi şeklindedir.<sup>169</sup> 1996 yılında Witko ve arkadaşları tarafından yüksek derecede oksidasyona uğramış proteinler olarak keşfedilen ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) oksidatif stres belirteci olarak bilimsel literatürde yer almaya başlamıştır.<sup>170</sup> AOPP ditirozin, pentozidin ve protein karbonil gruplarını içeren çapraz bağı protein ürünleri olarak tanımlanmaktadır.<sup>160,171</sup> Ayrıca AOPP'nin yapısal olarak ileri glikasyon son ürünlerine benzediği de bildirilmektedir. İleri oksidasyon protein ürünlerinin mononükleer fagositleri aktive ederek, nötrofil ve monositler arasında sitokin benzeri araçlar gibi davrandıkları da öne sürülmektedir.<sup>171</sup>

Triptofan metabolizması sonucu oluşan N-formilkinürenin (NFKYN) ve kinürenin (KYN) de spesifik protein oksidasyonunun birer belirteci olarak kabul edilmektedir. Türler arasında triptofan yıkımı açısından bazı farklılıklar olmasına rağmen, evrimsel olarak korunduğu ve benzer olduğu görülmektedir.<sup>172</sup> Triptofan yıkımı birkaç metabolik reaksiyon dizisi ile gerçekleşir. İlk basamak hız kısıtlayıcı basamaktır. Bu basamakta indol halkası açılır, reaksiyon hem bağımlı indolamin 2,3 dioksijenaz veya triptofan 2,3 dioksijenaz tarafından katalizlenen reaksiyon sonucunda N-formilkinürenin oluşur. Bunu takip eden reaksiyonda ise kinürenin meydana gelmektedir.<sup>172</sup>



**Şekil 17.** Oksidatif stres parametrelerinin ilişkisi

Genel anlamda bakacak olursak oksidatif stres artıyor ise bu kendini AGE, AOPP, PCO, DT; KYN, NFKYN; LHP, MDA artışıyla ve/veya antioksidan sistemlerin Tiyol grupları T-SH, NP-SH, P-SH, KAT, SOD gibi antioksidanların azalışıyla gösterebilir. Gruplardaki öğelerden birisi arttığında aynı grubun diğer öğeleri de birlikte artacak veya azalacak diye bir kesinlik yoktur. İstatistikte birinin anlamlı çıkıp birinin çıkmaması da gayet olasıdır. Hatta zaman zaman hasarla birlikte antioksidanların da arttığını görüyoruz. Bu durumu da kompensatuar bir mekanizma olarak antioksidan sistem elemanlarının stres koşullarına karşı artışına bağlıyoruz (Şekil 17).

Antioksidan parametreler olarak; Cu-Zn superoksit dismutaz (Cu-Zn SOD), katalaz (KAT) aktiviteleri, total tiyol düzeyleri (T-SH); non-protein (NP-SH) ve protein tiyol (P-SH) düzeyleri (kolorimetrik metodlar) ve yara iyileşmesinden sorumlu olan MMP-3, MMP-9, MMP-13 ve inhibitörleri olan TIMP, Kollajen I ve kollajen III (ELISA) incelendi. Bu parametreler serum ve enflamasyonla ilişkisi bulunan KT ve TT dokularında çalışıldı.

#### **3.4.2.1. Oksidatif hasarın belirlenmesinde kullanılan parametreler**

Doku örneklerine ek olarak ratların kuyruklarından serum ve sakrifikasyon zamanında intrakardiyak enjektörle serum örnekleri alındı. Dokular %10'luk homojenat oluşturmak üzere

homojenizatör ile homojenize edildikten sonra tüm hücre içeriğinin ortama boşaltılması amacıyla ultrasonik homojenizatörle işleme tabi tutuldu. Elde edilen homojenatlardan aşağıda belirtilen parametreler çalışıldı.

Ayrıca TA'nın in vitro koşullarda oksidatif stresi arttırıp arttırmadığının test edilmesi için TA'nın ve SF'in etkilerini kıyaslamak için üç ayrı ortam oluşturuldu. 40 mg/mL albümin ve 10 mg/mL albumin ve esas çalışmada kullanan bazal serumlar (ex vivo) ortam olarak kullanıldı. Protein miktarı arttıkça oksidatif hasara uğrama ihtimali arttığı için deney grubunda daha fazla protein ve daha az protein miktarı ile kıyaslama amacıyla iki çalışma yapıldı ve bu amaçla 6 grup oluşturularak inceleme yapıldı.

#### **3.4.2.1.1. Protein karbonil (PCO) gruplarının konsantrasyonunun belirlenmesi:**

Her bir deney tüpüne 100 µL homojenat konuldu. Dinitrofenilhidrazin (DNPH) ile karanlıkta 1 saatlik inkübasyonu takiben her tüpe %20'lik trikloroasetikasit (TCA) ilave edildi. Vorteksleme işleminin ardından örnekler 5 dakika süre ile 5000 g'de santrifüj edildi. Elde edilen çökelti 0,4 mL etanol-etil asetat karışımı ile yıkanıp santrifüjlendi. Elde edilen yıkanmış çökeltinin üzerine 200 µL 6M Guanidin HCl ilave edilerek, 37<sup>0</sup> C'deki su banyosunda 10 dakika süre ile bekletildi. Her örneğin 360 nm dalga boyunda vermiş olduğu absorbans reaktif körüne karşı spektrofotometrik olarak okundu.<sup>173</sup> Konsantrasyon hesabı molar ekstinksiyon katsayısından yararlanılarak hesaplandı ve nmol/ mg protein olarak ifade edildi.

#### **3.4.2.1.2. İleri Oksidasyon Protein Ürünlerinin düzeylerinin (AOPP) belirlenmesi:**

20 µL homojenat üzerine 80 µL fosfat tamponu konuldu. Üzerine 200 µL sitrik asit ve 10µL potasyum iyodür eklendi. Diğer taraftan, Kloramin-T kullanılarak 10-100 µL/L konsantrasyon aralığında standartlar hazırlandı. Örneklerden elde edilen absorbans sonuçları Kloramin-T kalibrasyon eğrisi grafiğinden okunarak µmol/L Kloramin-T eşdeğeri olarak konsantrasyonları belirlendi.<sup>174</sup>

#### **3.4.2.1.3. Ditirozin düzeylerinin belirlenmesi:**

20 µL örnek üzerine 180 µL fosfat tamponu (pH 7.4) eklendi. Karanlık ortamda örneklerin floresans şiddeti, 330 nm'de eksitasyon ile 415 nm emisyonunda kaydedildi. Floresans şiddeti, floresans ünite (FU)/mg protein olarak ifade edildi.<sup>175</sup>

#### **3.4.2.1.4. Kinürenin ve N-Formil kinürenin düzeylerinin belirlenmesi:**

20 µL örnek üzerine 180 µL fosfat tamponu (pH 7.4) eklendi. Karanlık ortamda numunelerin floresans şiddeti sırasıyla 365 ve 325 nm'de eksitasyon ve sırasıyla 480 ve 494 nm emisyonunda kaydedildi. Floresans şiddeti, floresans ünite (FU)/mg protein olarak ifade edildi.<sup>175</sup>

#### **3.4.2.1.5. Lipit hidroperoksit (LHP) düzeylerinin belirlenmesi:**

50 µl homojenat üzerine 950 µl Ferrous Oxidation with Xylenol orange, version 2 (FOX-2) reaktifi eklenerek ve vorteksleme işlemi yapıldı. Tüpler karanlıkta 30 dakika süre ile oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon süresinin sonunda yeniden vortekslenerek 5000 g de 5 dakika süre ile santrifüjlendi. Örneklerin absorbansları, kör olarak kullanılan metanole karşı 560 nm'de okundu.<sup>135</sup> Konsantrasyon hesabı yapılırken molar ekstinksiyon katsayısından yararlanıldı ve sonuçlar µmol/mg protein olarak verildi.

#### **3.4.2.1.6. Malondialdehit (MDA) düzeylerinin belirlenmesi:**

125 µl homojenat üzerine 0.75 mL tiobarbitürik asit, 0.5 mL TCA ve 100 µL hidroklorik asit (HCl) eklendi. 15 dakika 95 derecede inkübasyonun ardından 532 nm'de absorbanslar okundu.<sup>136</sup> Konsantrasyon hesabı molar ekstinksiyon katsayısından yararlanılarak yapıldı ve sonuçlar µmol/mg protein olarak verildi.

#### **3.4.2.1.7. İleri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) düzeylerinin belirlenmesi:**

20 µL örnek üzerine 180 µL fosfat tamponu (pH 7.4) eklendi. Karanlık ortamda örneklerin floresans şiddeti, 325 nm'de eksitasyon ile 440 nm emisyonunda kaydedildi. Floresans şiddeti, floresans ünite (FU)/mg protein olarak ifade edildi.<sup>175</sup>

#### **3.4.2.1.8. Total tiyol düzeylerinin (T-SH) belirlenmesi:**

20 µL homojenat üzerine 200 µL Tris-etilendiamintetraasetik asit (Tris-EDTA) eklendi. Bunun üzerine 10 µL ditiyonitrobenzoik asit (DTNB) ilave edilerek vortekslendi. Örnekler 15 dakika süreyle karanlıkta inkübe edildi 412 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.<sup>176</sup>

#### **3.4.2.1.9. Nonprotein Tiyol (NP-SH) düzeylerinin belirlenmesi:**

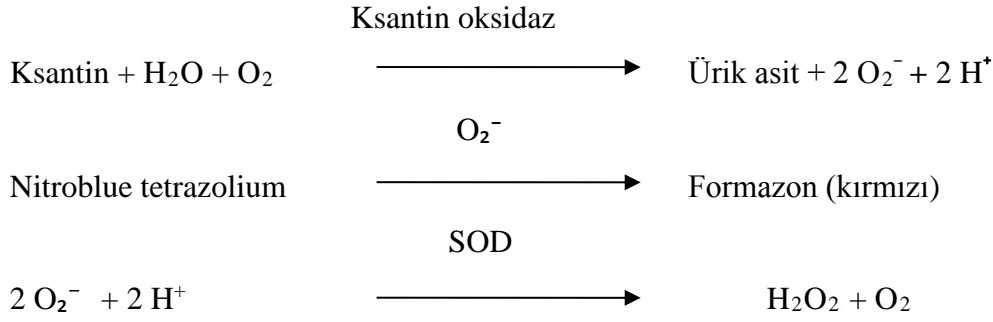
20 µL homojenat üzerine, 200 µL %50 TCA ilave edildi. Tüpler vortekslendikten sonra 15 dakika süreyle santrifüjlendi. 20 µL süpernatant üzerine 200 µL (Tris-EDTA pH 8.9) 10 µL DTNB ilave edilerek, reaktif körüne karşı 412 nm'de okundu.<sup>176</sup>

#### **3.4.2.1.10. Protein Tiyol (P-SH) düzeylerinin hesaplanması:**

$$P-SH = (T-SH) - (NP-SH)$$

#### **3.4.2.1.11. Cu, Zn-Süperoksit dismutaz (Cu, Zn-SOD) aktivitesi:**

Sun'ın modifiye yöntemine dayanarak ölçülür. Ksantin / ksantin oksidaz sistemiyle oluşturulan süperoksit anyonlarının nitroblue tetrazoliumu indirgemesinin SOD tarafından inhibisyonuna dayanır. 1 Ünite SOD aktivitesi nitroblue tetrazoliumun indirgenmesini %50 inhibe eden protein konsantrasyonu olarak ifade edilir.



20 µL örnek üzerine 100 µL SOD reaktifi (12 mL sodyum akrbonat + 20 mL Na<sub>2</sub>EDTA + 40 mL ksantin + 20 mL nitrobluetetrazolium + 6 mL sığır serum albumini ve distile su karıştırılarak elde edilir. pH=10,2'ye ayarlanır) ve 20 µL ksantin oksidaz pipetlendi. Yirmi dakikalık inkübasyonun ardından reaksiyonu durdurmak için 20 µL CuCl<sub>2</sub> eklendi. Absorbanslar reaktif körüne karşı 560 nm dalga boyunda okundu.

#### 3.4.2.1.12. Katalaz (KAT) aktivitesinin belirlenmesi:

Aebi'nin metoduna göre kolorimetrik olarak değerlendirilecektir.<sup>177</sup> 5 µL örnek üzerine 300 µL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> içeren fosfat tamponu (pH7.4) eklenerek 1 dakika boyunca absorbans değişimi kaydedildi. Hesaplama molar ekstinksiyon katsayısı (43.6 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>) kullanılarak yapıldı. Bir enzim ünitesi dakikada yıkılan 1µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'ye eşittir. Sonuçlar U/mg olarak verildi.

Sitokinlere, matriks metalloproteinazlara, kollajenlere ilişkin tüm parametrelere ELISA kiti ile bakıldı.

### 3.4.3. Kollajen "Turnover" Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametreler

#### 3.4.3.1. MMP-3

Sandviç tip ELISA kit ile çalışılmıştır. Testin prensibine göre MMP-3'e spesifik olan biotin ile konjuge edilmiş antikorla kaplı kuyucuklara örnekler ve standartlar eklenir. Avidin ile konjuge edilmiş Horseradish Peroksidaz (HRP) kuyucuklara eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra 3,3',5,5' tetramethylbenzidine (TMB) substratı eklenir ve enzim substrat oluşumuna dayalı renk değişimi gözlenir. Reaksiyon stop solüsyonu (sülfirik asit ve HCl) ile durdurulur ve optik dansiteler 450 nm'de ölçülerek hesaplama yapılır.

#### 3.4.3.2. MMP-9

Sandviç tip ELISA kit ile çalışılmıştır. Testin prensibine göre MMP-9'a spesifik olan biotin ile konjuge edilmiş antikorla kaplı kuyucuklara örnekler ve standartlar eklenir. Avidin ile konjuge edilmiş HRP kuyucuklara eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra TMB substratı eklenir ve enzim substrat oluşumuna dayalı renk değişimi gözlenir. Reaksiyon stop solüsyonu (sülfirik asit ve HCl) ile durdurulur ve optik dansiteler 450 nm'de ölçülerek hesaplama yapılır.

#### **3.4.3.3. MMP-13**

Sandviç tip ELISA kit ile çalışılmıştır. Testin prensibi MMP-13'e spesifik olan biotin ile konjuge edilmiş antikorla kaplı kuyucuklara örnekler ve standartlar eklenir. Avidin ile konjuge edilmiş HRP kuyucuklara eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra TMB substratı eklenir ve enzim substrat oluşumuna dayalı renk değişimi gözlenir. Reaksiyon asitle stop solüsyonu (sülfirik asit ve HCl) ile durdurulur ve optik dansiteler 450 nm'de ölçülerek hesaplama yapılır.

#### **3.4.3.4. Kollajen 1**

Sandviç tip ELISA kit ile çalışılmıştır. Testin prensibi kollajen I'e spesifik olan biotin ile konjuge edilmiş antikorla kaplı kuyucuklara örnekler ve standartlar eklenir. Avidin ile konjuge edilmiş HRP kuyucuklara eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra TMB substratı eklenir ve enzim substrat oluşumuna dayalı renk değişimi gözlenir. Reaksiyon asitle stop solüsyonu (sülfirik asit ve HCl) ile durdurulur ve optik dansiteler 450 nm'de ölçülerek hesaplama yapılır.

#### **3.4.3.5. Kollajen 3**

Sandviç tip ELISA kit ile çalışılmıştır. Testin prensibi kollajen III'e spesifik olan biotin ile konjuge edilmiş antikorla kaplı kuyucuklara örnekler ve standartlar eklenir. Avidin ile konjuge edilmiş HRP kuyucuklara eklenir ve inkübe edilir. Daha sonra TMB substratı eklenir ve enzim substrat oluşumuna dayalı renk değişimi gözlenir. Reaksiyon asitle stop solüsyonu (sülfirik asit ve HCl) ile durdurulur ve optik dansiteler 450 nm'de ölçülerek hesaplama yapılır.

#### **3.4.3.6. TIMP-1**

Sandviç tip ELISA kit ile çalışılmıştır. Testin prensibi TIMP-1'e spesifik antikorla kaplı kuyucuklara örnekler ve standartlar eklenerek antikorun immobilizasyonu sağlanır. Kuyucuklar yıkanır ve biotinlenmiş anti-Rat TIMP-1 antikoruna eklenir. Bağlanmamış biotinlenmiş antikorlar yıkanarak uzaklaştırıldıktan sonra HRP ile konjuge edilmiş streptavidin kuyucuklara eklenir. Daha sonra TMB substratı eklenir ve enzim substrat oluşumuna dayalı renk değişimi gözlenir. Reaksiyon stop solüsyonu ile durdurulur ve optik dansiteler 450 nm'de ölçülerek hesaplama yapılır.

Çalışmamızda bahsedilmiş olan belirteçlerin, kullanım amaçları ile ilgili açıklamalar **Tablo 11**'de özetlenmiştir.

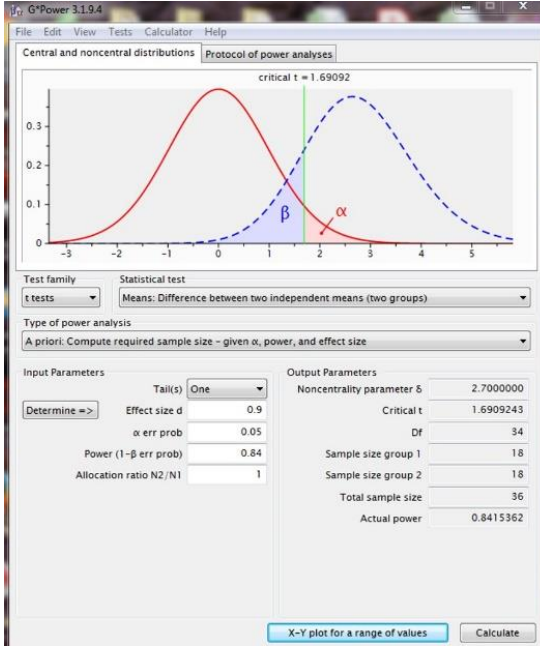
**Tablo 11.** Oksidatif hasarın değerlendirilmesinde kullanılan parametreler

<b>Oksidatif Hasarın Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametreler</b>	
Protein karbonil (PCO) yöntemi	Genel protein oksidasyonunun belirteci
İleri oksidasyon protein ürünleri (AOPP)	
Ditirozin (DT)	Spesifik protein oksidasyonunun belirteci
Kinürinin ve N-Formilkinürinin(KYN, NFKYN)	
Lipit Hidroperoksit (LHP)	Lipit peroksidasyonunun erken evre belirteci
Malondialdehit (MDA)	Membran lipitlerinin serbest radikal aracılı geç evre oksidasyon ürünü
İleri glikasyon son ürünleri (AGEs)	Oksidasyona bağlı glikatif hasarın göstergesi
Total tiyol (T-SH) ve non-protein tiyol (NP-SH) ve protein tiyol (P-SH)	Kükürt içeren nonenzimatik antioksidan (glutasyon, koenzim A, sistin) düzeyleri
Cu, Zn-süperoksit dismutaz (Cu, Zn SOD)	Superoksit radikallerinin etkisizleştirilmesinde görev alan enzim
Katalaz (KAT)	Hidrojen peroksidin su ve moleküler oksijene yıkımında rol oynayan enzim
<b>Kollajen “Turnover” Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametreler</b>	
Matriks metalloproteinaz (MMP-3)	Geç dönemde matriks degradasyonu ve remodelling'ten sorumlu MMP
MMP-9	Erken dönemde matriks degradasyonu
MMP-13	Erken dönemde matriks degradasyonu
Kollajen 1	Tendon yapısında bulunan ve dayanıklılığını veren kollajen tipi (abundant tip)
Kollajen 3	Tendon yapısında bulunan, tendon esnekliğini veren, iyileşme sırasında kollajen tip 1 öncülü kollajen tipi
Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP-1)	MMP düzeylerindeki regülasyondan sorumlu olup, remodelling ve degradasyon arasındaki gidişatı belirler

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edebilmek için yaptığımız güç analizinde %95 güven aralığında ve %84 güç için SPSS 22 programında yapılan istatistiksel değerlendirmede yeterlilik için örneklem büyüklüğünün 36 Wistar-Albino ırkı sıçandan oluşması gerektiği öngörülmüştür (**Tablo 12**).

**Tablo 12.** Güç analizi çıktısı



t tests – Means: Difference between two independent means (two groups)	
Analysis:	A priori: Compute required sample size
Input:	Tail(s) = One
	Effect size d = 0.9
	α err prob = 0.05
	Power (1-β err prob) = 0.83
	Allocation ratio N2/N1 = 1
Output:	Noncentrality parameter δ = 2.7000000
	Critical t = 1.6909243
	Df = 34
	Sample size group 1 = 18
	Sample size group 2 = 18
	Total sample size = 36
	Actual power = 0.8415362

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen iki grubun karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 25.0 programında  $\alpha=0.05$  anlamlılık seviyesinde ve %95 güven düzeyinde analiz edilip raporlanmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p<0.01$  ve  $p<0.05$  düzeylerinde değerlendirildi.

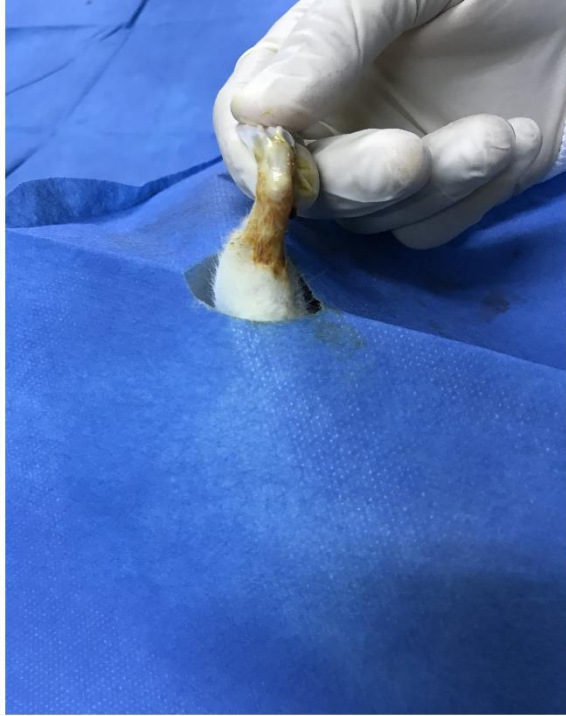
### 3.5. Cerrahi Teknik

Sıçanlara, anestezi amacıyla cerrahi işlem öncesinde intraperitoneal Xylazine (Rompun®, Bayer-Almanya) (33mg/kg) ve Ketamin HCl (Ketalar®, Pfizer-USA) (44mg/kg) anestezi amacıyla uygulandı.





**Şekil 18.** *Steril örtünme sağlandıktan sonra anestezi altındaki sıçanlar ameliyat masasına sırt üstü pozisyonda yatırıldı.*



**Şekil 19.** *Her bir ratın Betadine scrub (%10 Povidoneiodine) solüsyonu ile antisepsisi sağlanarak bilateral alt ekstremiteleri steril sahada kalacak şekilde örtünme sağlandı.*

### 3.5.1. Birinci Aşama

Cerrahi işlem, iki cerrah tarafından uygulandı ve uzun süre anesteziye bağlı gelişebilecek sistemik oksidasyon ürünlerinin ya da kollajen yıkım ürünlerinin artışının önlenmesi amacıyla 45 dakikadan uzun sürmemesine özen gösterildi.



**Şekil 20.** Cerrahi alanın işaretlenmesi: Aşil tendonu üzerinde kalacak şekilde işaret kalemi ile işaretleme yapıldı.



**Şekil 21.** Aşil tendonunun ön-arka ve yan plandan gösterilmesi: Longitudinal olarak cilt, cilt altı ve fasya 15 numara bisturi ile geçilip, yaklaşık 4-5 cm'lik insizyon ile girilerek aşil tendonuna ulaşıldı.



**Şekil 22.** Sol aşil tendonunun gösterilmesi: Sağ aşil tendonu KT bileşkesinden, sol aşil tendonu ise TT bileşkesinden (non-insersiyonel) kesildi.



**Şekil 23.** Sol aşil tendonunun TT bileşkesinden(non-insersiyonel) olarak kesilmesi: Sol aşil tendonu ise TT bileşkesinden (non-insersiyonel) kesildikten sonra enjektör ile sabitlendi.

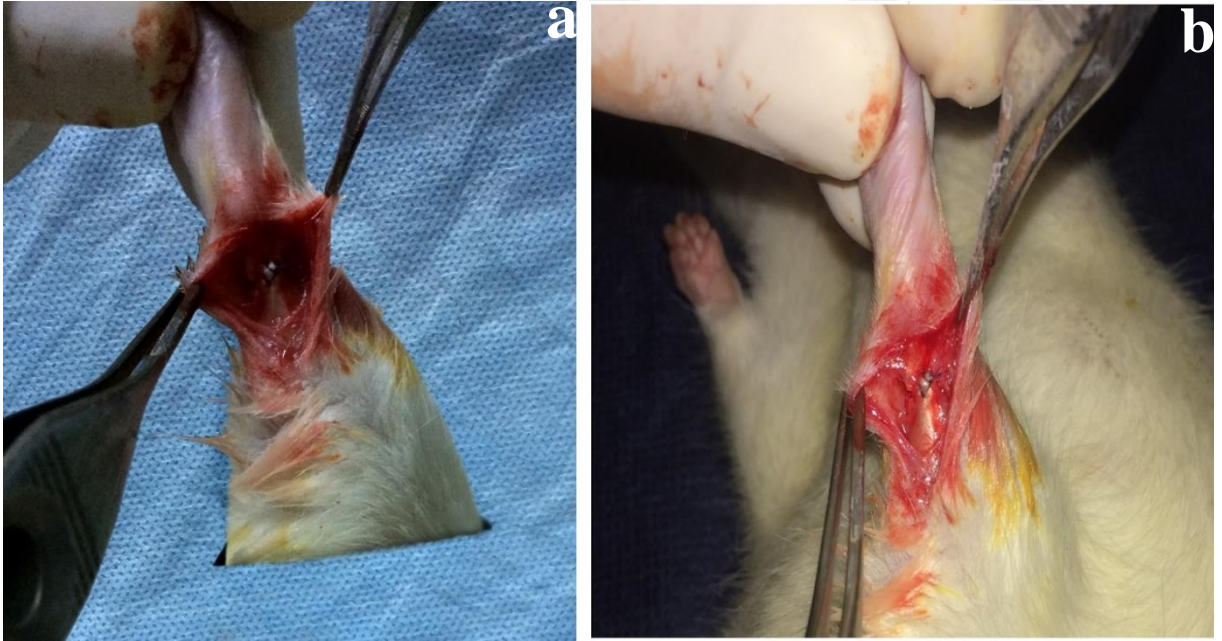


**Şekil 24.** Aşil tendonuna 10 mg/ml konsantrasyonunda topikal TA uygulanması: Deney gruplarına literatürde genel kabul gören topikal olarak 10 mg/ml konsantrasyonundaki traneksamik asit<sup>4</sup> ile kontrol gruplarına ise izotonik ile irrigasyon yapıldı.





**Şekil 25.** Sol aşil tendonunun sütüre edilmesi: Kessler sütürasyon ile akut tamir yapıldı.



**Şekil 26.** Sol aşil tendonunun sütürasyonunun kontrol edilmesi: Plantar fleksiyon (a) ve ekstansiyon (b) yapılarak tendonun intakt olması kontrol edildi.



**Şekil 27.** *Cildin kapatılması: Primer sütürasyon cilt rutin şekilde kapatıldı.*



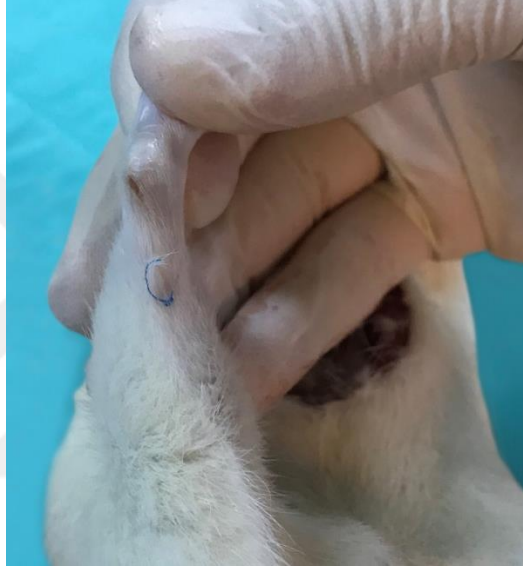
**Şekil 28.** *Sıçanlardan kuyruk kanı alınması işlemi: Sıçanların kuyruklarından kan alınarak serumları toplandı. Alınan kan örneklerinde KT ve TT iyileşmesinin dokudaki belirteçlerinin çalışılması planlandı.*

Birinci aşamada yapılan cerrahi işlemin ardından iyileşmenin sağlanması için; erken dönem iyileşmenin değerlendirilmesi amacıyla 1 hafta ve geç dönem iyileşmenin

değerlendirilmesi için 5 hafta beklendi. Bu dönemde deney hayvanlarının günlük izlemi, sağlık ve yara yeri kontrolü yapıldı. Çalışma süreci sırasında ölen bir sıçan olmadı.

### 3.5.2. İkinci Aşama (Sakrifikasyon ve Tendon Örneklerinin Toplanması)

Hem deney ve hem de kontrol grubunda TT ve KT iyileşmesinin erken ve geç dönem etkisini en iyi şekilde değerlendirmek amacıyla 1. ve 5. haftalarda gruplar sakrifiye edildi ve TT ve KT örnekleri toplandı. Grup IA ve IB 1. hafta sakrifiye edildi, Grup IIA ve IIB ise 5. hafta sakrifiye edildi. Sağlam ve rüptüre görünümde olan TT ve KT bileşkeleri not edildi (**Şekil 29, Şekil 30, Şekil 31, Şekil 32, Şekil 34, Şekil 35, Şekil 36, Şekil 37**).



**Şekil 29.** 5.haftanın sonundaki sıçanın yara yeri: 5.haftanın sonunda sakriye edilen KT grubuna ait sıçanın(sağ taraf) yara yeri görüntüsü. (Resimdeki mavi yapı sütür materyaline aittir.)



**Şekil 30.** 5.haftanın sonundaki sıçanın yara yeri: 5.haftanın sonunda sakrifiye edilen KT grubuna ait sıçanın(sağ taraf) rüptüre tendonu gözükmektedir.



**Şekil 31.** 5.haftanın sonundaki sıçanın yara yeri: 5.haftanın sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın(sol taraf) rüptüre tendonu gözükmektedir.

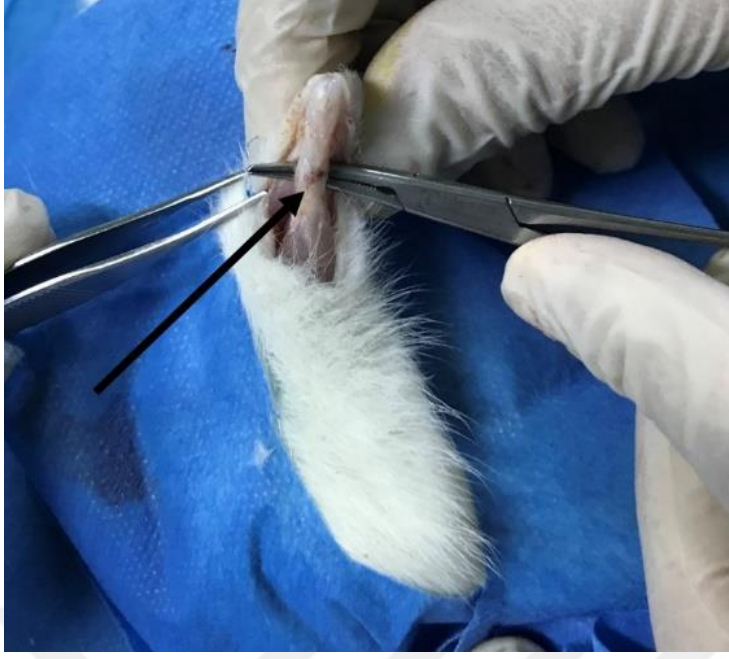




**Şekil 32.** 5.haftanın sonundaki sıçanın yara yeri: 5.haftanın sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın(sol taraf) sağlam tendonu gözükmektedir.



**Şekil 33.** 5.haftanın sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın sağlam tendonunun inceleme için ayrılması: Alınan örnekler hem biyokimyasal hem de histopatolojik inceleme için ayrıldı.



**Şekil 34.** 5.haftanın sonundaki sıçanın yara yeri: 5.haftanın sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın(sol taraf) sağlam tendonunun ön-arka plandaki görüntüsü gözükmemektedir.

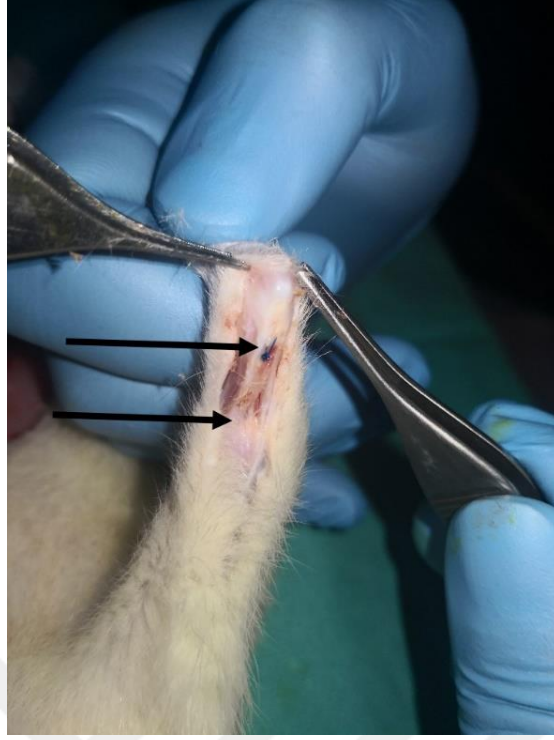


**Şekil 35.** 5.haftanın sonundaki sıçanın yara yeri: 5.haftanın sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın(sol taraf) sağlam tendonu yan(lateral) plandan gözükmemektedir.



**Şekil 36.** *1.haftanın sonundaki sıçanın yara yeri: 1.haftanın sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın(sol taraf) sağlam tendonu gözükmektedir.*

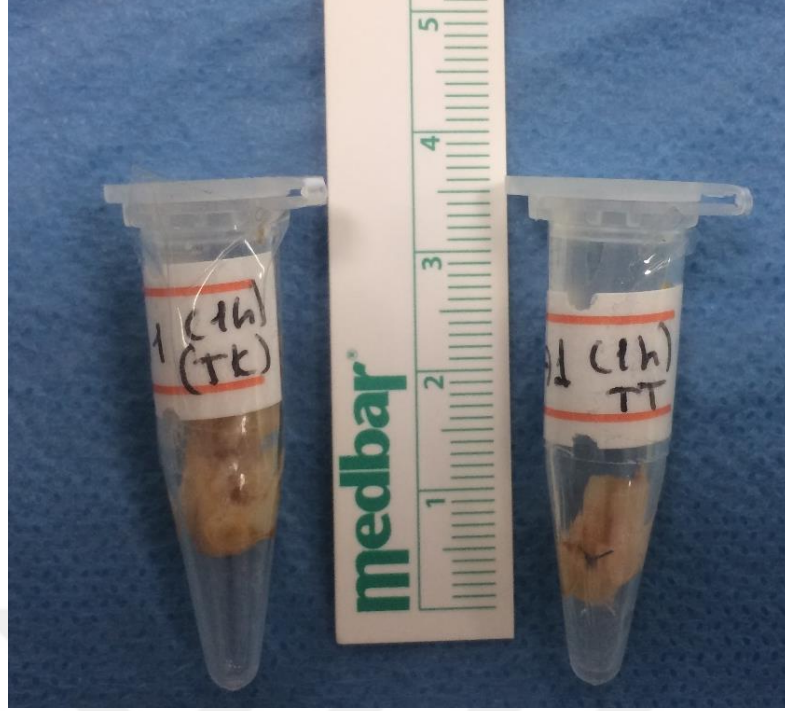




**Şekil 37.** 1.haftanın sonundaki sıçanın yara yeri: 1.haftanın sonunda sakrifiye edilen TT grubuna ait sıçanın(sol taraf) rüptüre tendonu gözükmektedir.



**Şekil 38.** Çalışmaya katılan ratın intrakardiak kan alınması işlemi: Deney hayvanlarına anestezi uygulandıktan sonra, sıçanların kalp atımı sırasında intrakardiak kan alınarak hipovolemi ile sakrifikasyon işlemi uygulandı.



**Şekil 39.** Alınan hem TK ve TT örneklerinin mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilmesi: İnceleme için kullanılacak olan TT bileşikleri ve KT bileşikleri, mikrosantrifüj tüpleri içinde saklanarak sakrifikasyon sonrasında aynı gün içinde incelenmek üzere hem biyokimya ve hem de patoloji laboratuvarına götürüldü ve işleme alındı (Şekil 40, Şekil 41, Şekil 42).



**Şekil 40.** Alınan TT örneği (1 haftalık)



Şekil 41. Alınan KT örneği (1 haftalık)



Şekil 42. Biyokimya çalışması için hazırlanmış mikrosantrifüj örnekleri: Aynı hafta sakrifiye edilen Grup IA ve Grup IIA ile Grup IB ve Grup IIB kendi aralarında biyokimyasal ve histopatolojik olarak karşılaştırıldı.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 36 rat dâhil edildi (**Tablo 5**). Deney sürecinde cerrahi uygulama sonrasında hiçbir ratta kayıp olmadı. Kuyruk kanlarından elde edilen kan sadece ex vivo deneme için kullanıldı. Grup 1A<sub>3</sub> ve Grup 1A<sub>4</sub> numaralı ratların kuyruklarından alınan serum örnekleri; Grup 2B<sub>1</sub>,2B<sub>4</sub>,2B<sub>8</sub>,2B<sub>9</sub>;Grup 2A<sub>1</sub> numaralı ratların kalplerinden alınan serum örneklerinde hemolize rastlandı. Bu sayılar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdiği için çalışmaya başka rat eklenmedi. Tüm gruptaki ratlar biyokimyasal ve histopatolojik olarak incelendi.

### 4.1. Histopatolojik olarak kemik-tendon ve tendon-tendon iyileşmesinin değerlendirilmesine dair bulgular

Alınan tendon ve KT materyalleri %10'luk formolde tespit edildi. Rutin doku takip cihazında takip edilen biyopsilerin parafin bloklarından yapılan 4 mikronluk kesitlere Hematoksilen-Eozin, Masson Trikrom ve Alcien Blue boyası standart protokole uygun olarak boyandı. Kesitler bir patolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Değerlendirmede bölgedeki immün yanıtı PNL, MN ve MJ, sellüarite, vaskülarite, tenosinoviyal hücreler, ara madde ve kollajene bakıldı. Manning skorlaması için sellüarite ve hücre tipi değerlendirilirken her BBA hücreler sayıldı: 1 (<50 BBA); 2 (51-100 BBA); 3 (101-150 BBA); 4 (>151 BBA) olarak skorlandı. Vaskülarite: 1 (<5 her bir BBA); 2 (6-10 her bir BBA); 3 (>10 her bir BBA) olarak değerlendirildi.<sup>154</sup>

Değerlendirmede matriks ve vaskülarizasyonun derecesinin saptanması, kollajenin yapısı, tenositlerin özelliklerinin değerlendirilmesi için Bonar skorlaması (**Tablo 8**) kullanıldı.<sup>178</sup> Tedavi sonrası histopatolojik analiz Bonar skorlamasına ve Manning puanlamasına göre evrenmiştir.

Ratların tamamı 1.hafta ve 5.hafta sakrifiye edildiklerindeki TT ve KT bileşkelerindeki makroskopik açıdan sağlamlık ve rüptür sonuçları aşağıda görülmektedir (**Tablo 13, Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16**).

**Tablo 13.** Grup 1A'nın, 1. haftanın sonundaki sakrifikasyon sonrasındaki TT ve KT sonuçları

Grup 1A(TA uygulanan)-1 hafta sonra sakrifikasyon sonucu		
Grup 1A <sub>1</sub>	TT rüptüre	KT sağlam
Grup 1A <sub>2</sub>	TT rüptüre	KT sağlam
Grup 1A <sub>3</sub>	TT rüptüre	KT sağlam
Grup 1A <sub>4</sub>	TT sağlam	KT rüptüre
Grup 1A <sub>5</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 1A <sub>6</sub>	TT sağlam	KT rüptüre
Grup 1A <sub>7</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 1A <sub>8</sub>	TT sağlam	KT rüptüre
Grup 1A <sub>9</sub>	TT rüptüre	KT rüptüre

**Tablo 14.** Grup 1B'nin,1. haftanın sonundaki sakrifikasyon sonrasındaki TT ve KT sonuçları

Grup 1B(SF uygulanan)-1 hafta sonra sakrifikasyon sonucu		
Grup 1B <sub>1</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 1B <sub>2</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 1B <sub>3</sub>	TT rüptüre	KT sağlam
Grup 1B <sub>4</sub>	TT rüptüre	KT rüptüre
Grup 1B <sub>5</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 1B <sub>6</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 1B <sub>7</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 1B <sub>8</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 1B <sub>9</sub>	TT sağlam	KT sağlam



**Tablo 15.** Grup 2A'nın,5. haftanın sonundaki sakrifikasyon sonrasındaki TT ve KT sonuçları

Grup 2A(TA uygulanan grup)-5 hafta sonra sakrifikasyon sonucu		
Grup 2A <sub>1</sub>	TT rüptüre	KT sağlam
Grup 2A <sub>2</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 2A <sub>3</sub>	TT rüptüre	KT rüptüre
Grup 2A <sub>4</sub>	TT rüptüre	KT rüptüre
Grup 2A <sub>5</sub>	TT rüptüre	KT sağlam
Grup 2A <sub>6</sub>	TT rüptüre	KT sağlam
Grup 2A <sub>7</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 2A <sub>8</sub>	TT rüptüre	KT sağlam
Grup 2A <sub>9</sub>	TT sağlam	KT sağlam

**Tablo 16.** Grup 2B'nin, 5. haftanın sonundaki sakrifikasyon sonrasındaki TT ve KT sonuçları

Grup 2B(SF uygulanan)-5 hafta sonra sakrifikasyon sonucu		
Grup 2B <sub>1</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 2B <sub>2</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 2B <sub>3</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 2B <sub>4</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 2B <sub>5</sub>	TT rüptüre	KT rüptüre
Grup 2B <sub>6</sub>	TT rüptüre	KT sağlam
Grup 2B <sub>7</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 2B <sub>8</sub>	TT sağlam	KT sağlam
Grup 2B <sub>9</sub>	TT sağlam	KT sağlam

Çalışmaya katılan ratların 7. gün sonundaki TT iyileşmesinin histopatolojik skorlarının dağılımları **Tablo 18** ve **Tablo 19**'da gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan her bir ratın 7. gün sonundaki TT iyileşmesinin histopatolojik olarak iyileşme evresi sonuçları **Tablo 20** ve **Tablo 21**'de gösterilmiştir.

Bu evreleme skoruna göre yapılan karşılaştırmada; 1.hafta sonunda sakrifiye edilen, TA uygulanan ve SF uygulanan grup arasında cerrahi sonrasında TT iyileşmesi bakımından kıyaslandığında TA ve SF grupları arasında iyileşme oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edilmiştir (**Tablo 17**).

Çalışmada oluşturulan "1ATT ve 1BTT" gruplarının Manning, Bonar ve toplam skorların arasındaki farklılığa ilişkin yapılan analiz sonucu **Tablo 17**'deki gibidir.

**Tablo 17.** Grup 1A TT ve Grup 1B TT gruplarının Manning ve Bonar ve toplam skorlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

		<b>Grup 1A TT</b>	<b>Grup 1B TT</b>	<b><sup>a</sup>p</b>
		<b>(n=9)</b>	<b>(n=9)</b>	
<b>Manning</b>	<b>Ort±Ss</b>	5,56±2,12	4,11±1,36	
	<b>Min-Max</b>			0,12
	<b>(Median)</b>	4-10 (4)	2-7 (4)	
<b>Bonar</b>	<b>Ort±Ss</b>	6,00±1,11	6,00±1,32	
	<b>Min-Max</b>			0,85
	<b>(Median)</b>	4-8 (6)	4-8 (6)	
<b>Toplam Skor</b>	<b>Ort±Ss</b>	11,56±2,40	10,11±2,20	
	<b>Min-Max</b>			0,282
	<b>(Median)</b>	8-15 (11)	6-13 (10)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi

**Tablo 17**'ye göre Grup 1A TT ve 1B TT gruplarının Manning skoru, Bonar skoru ve Toplam skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ( $p>0,05$ ). Grupların skorlar bakımından birbirine benzer sonuçları olduğu görülmektedir.

**Tablo 18.** Çalışmaya katılan Grup 1A'daki ratların 7. gün sonundaki TT iyileşmesinin histopatolojik skorlarının dağılımları

<b>Manning Skorlaması</b>					
	<b>SELLÜLARİTE</b>	<b>PNL</b>	<b>MT/MJ</b>	<b>FİBROBLASTLAR</b>	<b>Toplam (Manning)</b>
1A <sub>1</sub> TT	3	3	1	3	10
1A <sub>2</sub> TT	1	0	1	2	4
1A <sub>3</sub> TT	2	0	2	3	7
1A <sub>4</sub> TT	1	0	1	2	4
1A <sub>5</sub> TT	2	2	1	2	7
1A <sub>6</sub> TT	1	0	1	2	4
1A <sub>7</sub> TT	1	0	1	2	4
1A <sub>8</sub> TT	1	0	1	2	4
1A <sub>9</sub> TT	1	1	1	3	6
TOPLAM	13	6	10	21	50
<b>Bonar Skorlaması</b>					
	<b>VASKÜLARİTE</b>	<b>TENOSİNOVYAL HÜCRELER</b>	<b>ARA MADDE</b>	<b>KOLAJEN</b>	<b>Toplam (Bonar)</b>
1A <sub>1</sub> TT	1	2	1	1	5
1A <sub>2</sub> TT	2	1	2	2	7
1A <sub>3</sub> TT	1	2	2	3	8
1A <sub>4</sub> TT	0	2	0	2	4
1A <sub>5</sub> TT	1	2	1	2	6
1A <sub>6</sub> TT	1	1	2	2	6
1A <sub>7</sub> TT	1	2	2	1	6
1A <sub>8</sub> TT	1	1	2	2	6
1A <sub>9</sub> TT	1	2	1	2	6
TOPLAM	9	15	13	17	54
TOPLAM SKOR	22	21	23	38	104

**Tablo 19.** Çalışmaya katılan Grup 1B'deki ratların 7. gün sonundaki TT iyileşmesinin histopatolojik skorlarının dağılımları

Manning Skorlaması					
	SELLÜLARİTE	PNL	MT/MJ	FİBROBLASTLAR	Toplam (Manning)
1B <sub>1</sub> TT	1	0	1	2	4
1B <sub>2</sub> TT	1	0	1	2	4
1B <sub>3</sub> TT	2	0	1	2	5
1B <sub>4</sub> TT	1	0	1	2	4
1B <sub>5</sub> TT	1	0	1	2	4
1B <sub>6</sub> TT	2	1	2	2	7
1B <sub>7</sub> TT	1	0	1	1	3
1B <sub>8</sub> TT	0	0	0	2	2
1B <sub>9</sub> TT	1	0	1	2	4
TOPLAM	10	1	9	17	37
Bonar Skorlaması					
	VASKÜLARİTE	TENOSİNOVYAL HÜCRELER	ARA MADDE	KOLLAJEN	Toplam (Bonar)
1B <sub>1</sub> TT	1	2	2	2	7
1B <sub>2</sub> TT	1	2	1	2	6
1B <sub>3</sub> TT	1	2	2	2	7
1B <sub>4</sub> TT	1	2	1	2	6
1B <sub>5</sub> TT	2	3	1	2	8
1B <sub>6</sub> TT	1	2	1	2	6
1B <sub>7</sub> TT	1	2	1	2	6
1B <sub>8</sub> TT	1	1	0	2	4
1B <sub>9</sub> TT	1	1	0	2	4
TOPLAM	10	17	9	18	54
TOPLAM SKOR	20	18	18	35	91

**Tablo 18'**e göre Grup 1A TT toplam skor olarak 104 puan erken iyileşmenin belirteci olarak değerlendirilen Manning skorundan ise 50 puan almıştır. **Tablo 19'**a göre Grup 1B TT toplam skor olarak 91 puan erken iyileşmenin belirteci olarak değerlendirilen Manning skorundan ise 37 puan almıştır. Grup 1A TT'nin Manning skoru daha yüksektir ve bu da 1.haftada histopatolojik açıdan TA'nın iyileşmeye negatif etkisi olduğunu göstermektedir ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

**Tablo 20.** Çalışmaya katılan Grup 1A'daki her bir ratın 7. gün sonundaki TT iyileşmesinin histopatolojik olarak iyileşme evresi

	<b>Manning Skorlaması</b>	<b>Bonar Skorlaması</b>	<b>Toplam Skor</b>	<b>Yanıt</b>
1A <sub>1</sub> TT	10	5	15	Orta
1A <sub>2</sub> TT	4	7	11	Orta
1A <sub>3</sub> TT	7	8	15	Orta
1A <sub>4</sub> TT	4	4	8	Az
1A <sub>5</sub> TT	7	6	13	Orta
1A <sub>6</sub> TT	4	6	10	Orta
1A <sub>7</sub> TT	4	6	10	Orta
1A <sub>8</sub> TT	4	6	10	Orta
1A <sub>9</sub> TT	6	6	12	Orta
TOPLAM	50	54	104	Orta

**Tablo 21.** Çalışmaya katılan Grup 1B'deki her bir ratın 7. gün sonundaki TT iyileşmesinin histopatolojik olarak iyileşme evresi

	<b>Manning Skorlaması</b>	<b>Bonar Skorlaması</b>	<b>Toplam Skor</b>	<b>Yanıt</b>
1B <sub>1</sub> TT	4	7	11	Orta
1B <sub>2</sub> TT	4	6	10	Orta
1B <sub>3</sub> TT	5	7	12	Orta
1B <sub>4</sub> TT	4	6	10	Orta
1B <sub>5</sub> TT	4	8	12	Orta
1B <sub>6</sub> TT	7	6	13	Orta
1B <sub>7</sub> TT	3	6	9	Az
1B <sub>8</sub> TT	2	4	6	Az
1B <sub>9</sub> TT	4	4	8	Az
TOPLAM	37	54	91	Orta

Çalışmaya katılan ratların 35. gün sonundaki TT iyileşmesinin histopatolojik skorlarının dağılımları **Tablo 23** ve **Tablo 24**'de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan her bir ratın 35. gün sonundaki TT iyileşmesinin histopatolojik olarak iyileşme evresi sonuçları **Tablo 25** ve **Tablo 26**'da gösterilmiştir.

Bu evreleme skoruna göre yapılan karşılaştırmada;5.hafta sonunda sakrifiye edilen TA uygulanan ve SF uygulanan grup arasında cerrahi sonrasında TT iyileşmesi bakımından kıyaslandığında TA ve SF grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı bulundu. Buna göre TA uygulanan grubun iyileşme paterninin kontrol grubuna göre farkının olmadığı tespit edildi (**Tablo 22**).

Çalışmada oluşturulan “Grup 2A TT ve Grup 2B TT” gruplarının Manning, Bonar ve toplam skorların arasındaki farklılığa ilişkin yapılan analiz sonucu **Tablo 22**’deki gibidir.

**Tablo 22.** Grup 2A TT ve Grup 2B TT gruplarının Manning ve Bonar ve toplam skorlarının karşılaştırılması

		Grup 2A TT (n=9)	Grup 2B TT (n=9)	<sup>a</sup> p
<b>Manning</b>	<b>Ort±Ss</b>	0,89±1,45	2,00±2,29	0,262
	<b>Min-Max (Median)</b>	0-4 (0)	0-6 (2)	
<b>Bonar</b>	<b>Ort±Ss</b>	3,78±0,83	3,56±0,52	0,627
	<b>Min-Max (Median)</b>	3-5 (4)	3-4 (4)	
<b>Toplam Skor</b>	<b>Ort±Ss</b>	4,67±1,80	5,56±2,24	0,343
	<b>Min-Max (Median)</b>	3-8 (4)	3-9 (5)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi

**Tablo 23.** Çalışmaya katılan Grup 2A’daki ratların 35. gün sonundaki TT iyileşmesinin histopatolojik skorlarının dağılımı

	Manning Skorlaması				Toplam (Manning)
	SELLÜLARİTE	PNL	MT/MJ	FİBROBLASTLAR	
2A <sub>1</sub> TT	0	0	0	0	0
2A <sub>2</sub> TT	1	1	1	1	4
2A <sub>3</sub> TT	0	0	0	0	0
2A <sub>4</sub> TT	0	0	0	0	0
2A <sub>5</sub> TT	0	0	0	0	0
2A <sub>6</sub> TT	0	0	0	0	0
2A <sub>7</sub> TT	1	0	1	0	2
2A <sub>8</sub> TT	0	0	0	0	0
2A <sub>9</sub> TT	1	0	1	0	2
TOPLAM	3	1	3	1	8
	Bonar Skorlaması				Toplam (Bonar)
	VASKÜLARİTE	TENOSİNOVYAL HÜCRELER	ARA MADDE	KOLLAJEN	
2A <sub>1</sub> TT	0	1	0	2	3
2A <sub>2</sub> TT	1	2	0	1	4
2A <sub>3</sub> TT	0	2	0	1	3
2A <sub>4</sub> TT	0	2	0	1	3
2A <sub>5</sub> TT	0	3	0	1	4
2A <sub>6</sub> TT	0	3	0	2	5
2A <sub>7</sub> TT	0	2	0	1	3
2A <sub>8</sub> TT	1	2	0	1	4
2A <sub>9</sub> TT	0	3	0	2	5
TOPLAM	2	20	0	12	34
TOPLAM SKOR	5	21	3	13	42

**Tablo 24.** Çalışmaya katılan Grup 2B'deki ratların 35. gün sonundaki TT iyileşmesinin histopatolojik skorlarının dağılımı

	Manning Skorlaması				
	SELLÜLARİTE	PNL	MT/MJ	FİBROBLASTLAR	Toplam (Manning)
2B <sub>1</sub> TT	0	0	0	0	0
2B <sub>2</sub> TT	0	0	0	0	0
2B <sub>3</sub> TT	0	0	0	0	0
2B <sub>4</sub> TT	2	0	2	1	5
2B <sub>5</sub> TT	0	0	0	0	0
2B <sub>6</sub> TT	1	0	1	1	3
2B <sub>7</sub> TT	1	0	0	1	2
2B <sub>8</sub> TT	1	0	0	1	2
2B <sub>9</sub> TT	2	1	2	1	6
TOPLAM	7	1	5	5	18
	Bonar Skorlaması				
	VASKÜLARİTE	TENOSİNOVYAL HÜCRELER	ARA MADDE	KOLLAJEN	Toplam (Bonar)
2B <sub>1</sub> TT	0	1	0	2	3
2B <sub>2</sub> TT	1	2	0	1	4
2B <sub>3</sub> TT	1	2	0	1	4
2B <sub>4</sub> TT	1	2	0	1	4
2B <sub>5</sub> TT	1	2	0	1	4
2B <sub>6</sub> TT	1	1	0	2	4
2B <sub>7</sub> TT	1	1	0	1	3
2B <sub>8</sub> TT	1	1	0	1	3
2B <sub>9</sub> TT	1	1	0	1	3
TOPLAM	8	13	0	11	32
TOPLAM SKOR	15	14	5	16	50

**Tablo 23'**e göre Grup 2A TT toplam skor olarak 42 puan, geç dönem iyileşmenin belirteci olarak değerlendirilen Bonar skorundan ise 34 puan almıştır. **Tablo 24'**e göre Grup 2B TT toplam skor olarak 50 puan geç dönem iyileşmenin belirteci olarak değerlendirilen Bonar skorundan ise 32 puan almıştır. Grup 2A TT'nin Bonar skoru açısından puanları daha yüksektir ve bu da 5.haftada histopatolojik açıdan TA'nın iyileşmeye negatif etkisi olduğunu göstermektedir.

**Tablo 25.** Çalışmaya katılan Grup 2A'daki her bir ratın 35. gün sonundaki TT iyileşmesinin histopatolojik olarak iyileşme evresi

	<b>Manning Skorlaması</b>	<b>Bonar Skorlaması</b>	<b>Toplam Skor</b>	<b>Yanıt</b>
2A <sub>1</sub> TT	0	3	3	Az
2A <sub>2</sub> TT	4	4	8	Az
2A <sub>3</sub> TT	0	3	3	Az
2A <sub>4</sub> TT	0	3	3	Az
2A <sub>5</sub> TT	0	4	4	Az
2A <sub>6</sub> TT	0	5	5	Az
2A <sub>7</sub> TT	2	3	5	Az
2A <sub>8</sub> TT	0	4	4	Az
2A <sub>9</sub> TT	2	5	7	Az
TOPLAM	8	34	42	Az

**Tablo 26.** Çalışmaya katılan Grup 2B'deki her bir ratın 35. gün sonundaki TT iyileşmesinin histopatolojik olarak iyileşme evresi

	<b>Manning Skorlaması</b>	<b>Bonar Skorlaması</b>	<b>Toplam Skor</b>	<b>Yanıt</b>
2B <sub>1</sub> TT	0	3	3	Az
2B <sub>2</sub> TT	0	4	4	Az
2B <sub>3</sub> TT	0	4	4	Az
2B <sub>4</sub> TT	5	4	9	Az
2B <sub>5</sub> TT	0	4	4	Az
2B <sub>6</sub> TT	3	4	7	Az
2B <sub>7</sub> TT	2	3	5	Az
2B <sub>8</sub> TT	2	3	5	Az
2B <sub>9</sub> TT	6	3	9	Az
TOPLAM	18	32	50	Az

Çalışmaya katılan ratların 7. gün sonundaki KT iyileşmesinin histopatolojik skorlarının dağılımları **Tablo 28** ve **Tablo 29**'da gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan her bir ratın 7. gün sonundaki KT iyileşmesinin histopatolojik olarak iyileşme evresi sonuçları **Tablo 30** ve **Tablo 31**'de gösterilmiştir.



Bu evreleme skoruna göre yapılan karşılaştırmada;1.hafta sonunda sakrifiye edilen TA uygulanan ve SF uygulanan grup arasında cerrahi sonrasında KT hasarı bakımından kıyaslandığında TA ve SF grupları arasında Manning ve toplam skor açısından istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu ( $p=0,025$ ) ve Bonar skoru açısından ise anlamlı bir farkın olmadığı bulundu ( $p=0,317$ ) (**Tablo 27**).

Grup 1AKT VE 1BKT'nin Manning, Bonar ve toplam skorların arasındaki farklılığa ilişkin yapılan analiz sonucu **Tablo 27**'de özetlenmiştir.

**Tablo 27.** Grup 1A KT ve Grup 1B KT gruplarının Manning ve Bonar ve toplam skorlarının karşılaştırılması

		Grup 1A KT (n=4)	Grup 1B KT (n=4)	<sup>a</sup> p
<b>Manning</b>	<b>Ort±Ss</b>	1,50±1,00	7,00±3,26	<b>0,025*</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	1-3 (1)	3-11 (7)	
<b>Bonar</b>	<b>Ort±Ss</b>	5,00±0,00	5,50±1,00	0,317
	<b>Min-Max (Median)</b>	5-5 (5)	5-7 (5)	
<b>Toplam Skor</b>	<b>Ort±Ss</b>	6,50±1,00	12,50±4,12	<b>0,025*</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	6-8 (6)	8-18 (12)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \* $p<0,05$

**Tablo 27**'ye göre Grup 1A KT ve Grup 1B KT gruplarının Manning skoru, Bonar skoru ve toplam skoru gruplar arasında kıyaslandığında Manning skoru ve toplam skorun istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Buna göre hem Manning skor hem de toplam skorun Grup 1B KT grubunda, Grup 1A KT grubuna göre daha yüksek değere (**Tablo 27**) sahip olduğu gözlenmiştir ( $p=0,025;p<0,05$ ). Bonar skorunun ise gruplar arasında anlamlı bir farklılığa sahip olmadığı görülmüştür.

1.haftada KT iyileşmesi bakımından erken iyileşmede önemli olan Manning skoruna bakıldığında SF uygulanan grubun TA uygulanan gruba göre iyileşmesinin daha kötü olduğu bulunmuştur.

**Tablo 28.** Çalışmaya katılan Grup 1A'daki ratların 7. gün sonundaki KT iyileşmesinin histopatolojik skorlarının dağılımı

Manning Skorlaması					
	SELLÜLARİTE	PNL	MT/MJ	FİBROBLASTLAR	Toplam (Manning)
1A <sub>1</sub> KT	0	0	0	1	1
1A <sub>2</sub> KT	0	0	0	1	1
1A <sub>3</sub> KT	1	0	1	1	3
1A <sub>4</sub> KT	0	0	0	1	1
TOPLAM	1	0	1	4	6
Bonar Skorlaması					
	VASKÜLARİTE	TENOSİNOVYAL HÜCRELER	ARA MADDE	KOLLAJEN	Toplam (Bonar)
1A <sub>1</sub> KT	1	2	1	1	5
1A <sub>2</sub> KT	1	2	1	1	5
1A <sub>3</sub> KT	1	2	1	1	5
1A <sub>4</sub> KT	1	2	1	1	5
TOPLAM	4	8	4	4	20
TOPLAM SKOR	5	8	5	8	26

**Tablo 29.** Çalışmaya katılan Grup 1B'deki ratların 7. gün sonundaki KT iyileşmesinin histopatolojik skorlarının dağılımı

Manning Skorlaması					
	SELLÜLARİTE	PNL	MT/MJ	FİBROBLASTLAR	Toplam (Manning)
1B <sub>1</sub> KT	1	0	1	1	3
1B <sub>2</sub> KT	4	4	2	1	11
1B <sub>3</sub> KT	2	2	2	1	7
1B <sub>4</sub> KT	2	1	2	2	7
TOPLAM	9	7	7	5	28
Bonar Skorlaması					
	VASKÜLARİTE	TENOSİNOVYAL HÜCRELER	ARA MADDE	KOLLAJEN	Toplam (Bonar)
1B <sub>1</sub> KT	1	2	1	1	5
1B <sub>2</sub> KT	2	1	2	2	7
1B <sub>3</sub> KT	1	2	1	1	5
1B <sub>4</sub> KT	1	2	1	1	5
TOPLAM	5	7	5	5	22
TOPLAM SKOR	14	14	12	10	50

**Tablo 28'**e göre Grup 1A KT toplam skor olarak 26 puan erken dönem iyileşmenin belirteci olarak değerlendirilen Manning skorundan ise 6 puan almıştır. **Tablo 29'**a göre Grup

1B KT toplam skor olarak 50 puan erken dönem iyileşmenin belirteci olarak değerlendirilen Manning skorundan ise 28 puan almıştır.

**Tablo 30.** Çalışmaya katılan Grup 1A'daki her bir ratın 7. gün sonundaki KT iyileşmesinin histopatolojik olarak iyileşme evresi

	<b>Manning Skorlaması</b>	<b>Bonar Skorlaması</b>	<b>Toplam Skor</b>	<b>Yanıt</b>
1A <sub>1</sub> KT	1	5	6	Az
1A <sub>2</sub> KT	1	5	6	Az
1A <sub>3</sub> KT	3	5	8	Az
1A <sub>4</sub> KT	1	5	6	Az
TOPLAM	6	20	26	Az

**Tablo 31.** Çalışmaya katılan Grup 1B'deki her bir ratın 7. gün sonundaki KT iyileşmesinin histopatolojik olarak iyileşme evresi

	<b>Manning Skorlaması</b>	<b>Bonar Skorlaması</b>	<b>Toplam Skor</b>	<b>Yanıt</b>
1B <sub>1</sub> KT	3	5	8	Az
1B <sub>2</sub> KT	11	7	18	Orta
1B <sub>3</sub> KT	7	5	12	Orta
1B <sub>4</sub> KT	7	5	12	Orta
TOPLAM	28	22	50	Orta

Çalışmaya katılan ratların 35. gün sonundaki KT iyileşmesinin histopatolojik skorlarının dağılımları **Tablo 33** ve **Tablo 34**'de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan her bir ratın 35. gün sonundaki KT iyileşmesinin histopatolojik olarak iyileşme evresi sonuçları **Tablo 35** ve **Tablo 36**'da gösterilmiştir.

Bu evreleme skoruna göre yapılan karşılaştırmada; 5.hafta sonunda sakrifiye edilen TA uygulanan ve SF uygulanan grup arasında cerrahi sonrasında KT iyileşmesi bakımından kıyaslandığında TA ve SF grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu bulundu ( $p=0,040;p<0,05$ )(**Tablo 32**).

Çalışmada oluşturulan “Grup 2A KT ve Grup 2B KT” gruplarının Manning, Bonar ve toplam skorların arasındaki farklılığa ilişkin yapılan analiz sonucu **Tablo 32**'deki gibidir.

**Tablo 32.** Grup 2A KT ve Grup 2B KT gruplarının Manning ve Bonar ve toplam skorlarının karşılaştırılması

		TA (n=4)	SF (n=4)	<sup>a</sup> p
<b>Manning</b>	<b>Ort±Ss</b>	1,50±1,00	2,00±3,93	0,241
	<b>Min-Max (Median)</b>	1-3 (1)	0-9 (0)	
<b>Bonar</b>	<b>Ort±Ss</b>	5,75±0,95	4,20±0,83	0,040*
	<b>Min-Max (Median)</b>	5-7 (5,50)	3-5 (4)	
<b>Toplam Skor</b>	<b>Ort±Ss</b>	7,00±1,50	6,20±3,96	0,213
	<b>Min-Max (Median)</b>	6-9 (7)	3-13 (5)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \*p<0,05

**Tablo 32'**ye göre Bonar skorunun Grup 2A KT ve Grup 2B KT arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka sahip olduğu görülmektedir (p=0,040;p<0,05). Buna göre 2AKT grubunda Bonar skorunun 2BKT grubuna kıyasla daha fazla değere sahip olduğu sonucuna varılabilir. Manning ve toplam skor bakımından ise gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır (p>0,05).

5.haftada KT iyileşmesi bakımından geç dönem enflamatuvar yanıtta önemli olan Bonar skoruna bakıldığında TA uygulanan grubun SF uygulanan gruba göre iyileşmeden daha kötü etkilendiği bulunmuştur (**Tablo 32**).

Bu sonuçlara göre yapılan değerlendirmede TA'nın geç dönemde(5.haftada) histopatolojik olarak KT iyileşmesine zarar verdiği söylenebilmektedir.

**Tablo 33.** Çalışmaya katılan Grup 2A'daki ratların 35. gün sonundaki KT iyileşmesinin histopatolojik skorlarının dağılımı

	Manning Skorlaması				
	SELLÜLARİTE	PNL	MT/MJ	FİBROBLASTLAR	Toplam (Manning)
2A <sub>1</sub> KT	0	0	0	1	1
2A <sub>2</sub> KT	0	0	0	1	1
2A <sub>3</sub> KT	0	0	0	1	1
2A <sub>4</sub> KT	1	0	1	1	3
TOPLAM	1	0	1	4	6
	Bonar Skorlaması				
	VASKÜLARİTE	TENOSİNOVYAL HÜCRELER	ARA MADDE	KOLLAJEN	Toplam (Bonar)
2A <sub>1</sub> KT	1	3	1	2	7
2A <sub>2</sub> KT	1	3	0	1	5
2A <sub>3</sub> KT	1	3	0	1	5
2A <sub>4</sub> KT	1	3	1	1	6
TOPLAM	4	12	2	5	23
TOPLAM SKOR	5	12	3	9	29

**Tablo 34.** Çalışmaya katılan Grup 2B'deki ratların 35. gün sonundaki KT iyileşmesinin histopatolojik skorlarının dağılımı

Manning Skorlaması					
	SELLÜLARİTE	PNL	MT/MJ	FİBROBLASTLAR	Toplam (Manning)
2B <sub>1</sub> KT	0	0	0	1	1
2B <sub>2</sub> KT	0	0	0	0	0
2B <sub>3</sub> KT	0	0	0	0	0
2B <sub>4</sub> KT	0	0	0	0	0
2B <sub>5</sub> KT	3	3	2	1	9
TOPLAM	3	3	2	2	10
Bonar Skorlaması					
	VASKÜLARİTE	TENOSİNOVYAL HÜCRELER	ARA MADDE	KOLLAJEN	Toplam (Bonar)
2B <sub>1</sub> KT	1	3	0	1	5
2B <sub>2</sub> KT	0	3	0	1	4
2B <sub>3</sub> KT	0	2	0	1	3
2B <sub>4</sub> KT	1	2	0	2	5
2B <sub>5</sub> KT	1	1	1	1	4
TOPLAM	3	11	1	6	21
TOPLAM SKOR	6	14	3	8	31

**Tablo 33'e** göre Grup 2A KT toplam skor olarak 29 puan geç dönemde enflamatuvar yanıtın belirteci olarak değerlendirilen Bonar skorundan ise 23 puan almıştır. **Tablo 34'e** göre Grup 2B KT toplam skor olarak 31 puan, geç dönemde enflamatuvar yanıtın belirteci olarak değerlendirilen Bonar skorundan ise 21 puan almıştır.

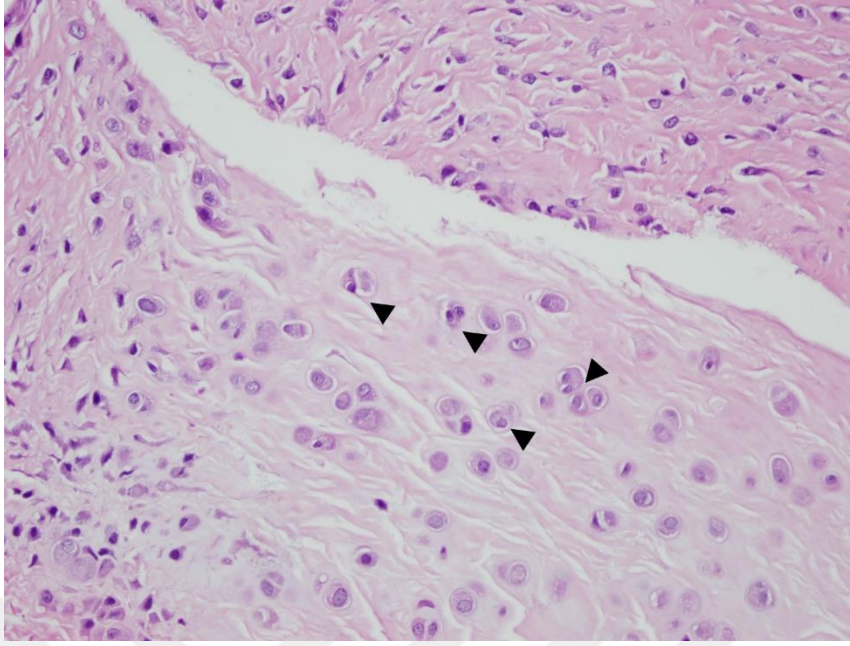
**Tablo 35.** Çalışmaya katılan Grup 2A'daki her bir ratın 35. gün sonundaki KT iyileşmesinin histopatolojik olarak iyileşme evresi

	Manning Skorlaması	Bonar Skorlaması	Toplam Skor	Yanıt
2A <sub>1</sub> KT	1	7	8	Az
2A <sub>2</sub> KT	1	5	6	Az
2A <sub>3</sub> KT	1	5	6	Az
2A <sub>4</sub> KT	3	6	9	Az
TOPLAM	6	23	29	Az

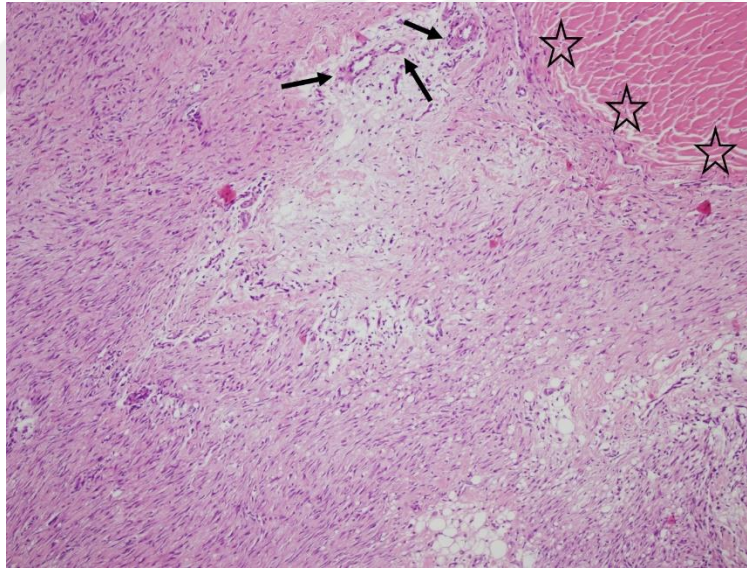
**Tablo 36.** Çalışmaya katılan Grup 2B'deki her bir ratın 35. gün sonundaki KT iyileşmesinin histopatolojik olarak iyileşme evresi

	<b>Manning Skorlaması</b>	<b>Bonar Skorlaması</b>	<b>Toplam Skor</b>	<b>Yanıt</b>
2B <sub>1</sub> KT	1	5	6	Az
2B <sub>2</sub> KT	0	4	4	Az
2B <sub>3</sub> KT	0	3	3	Az
2B <sub>4</sub> KT	0	5	5	Az
2B <sub>5</sub> KT	9	4	13	Orta
TOPLAM	10	21	31	Az

#### 4.1.1 Çalışmada elde edilen histopatolojik görüntüler

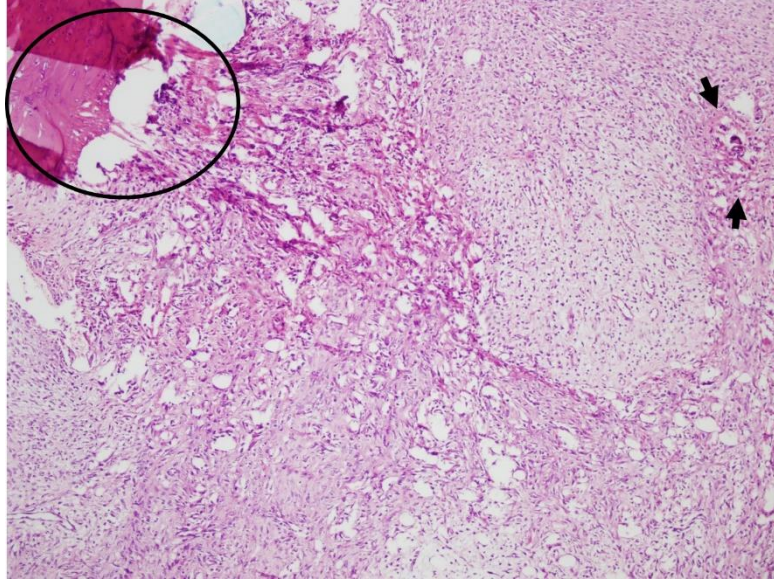


**Şekil 43.** Grup 1B<sub>5</sub> TT'ye ait H&E 200X görüntüleme: Ok başları tenosinovyal hücrelerdeki kondroid metaplaziyi göstermekte, speysmende kondroid metaplazi olması Bonar sınıflamasına göre tenosinovyal hücre kısmından 3 puana denk gelmektedir.

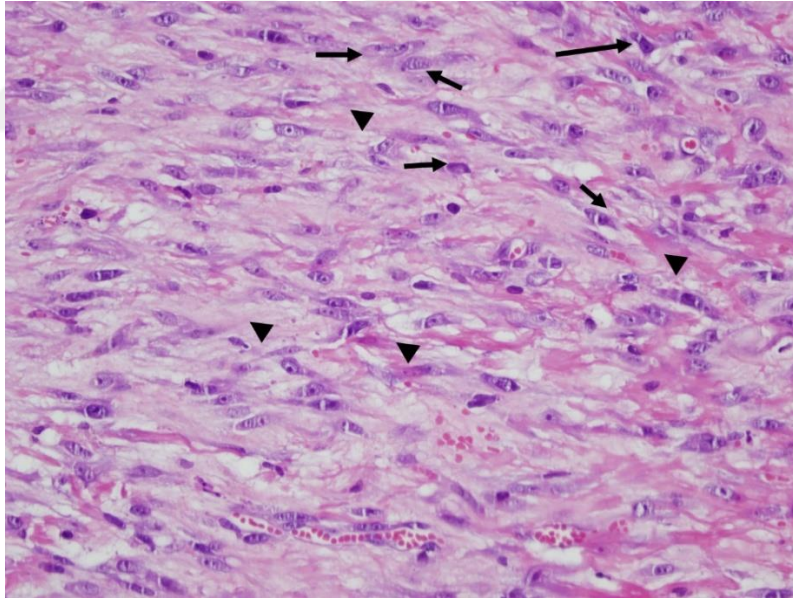


**Şekil 44.** Grup 1A<sub>1</sub> KT'ye ait H&E 100X görüntüleme: Sellülaritede artış yok, enflamatuar hücre mevcut değil, kollajenler arasında hafif seperasyon mevcut ve tenosinoviyal hücreler içsi-yuvarlak halde, ara maddede ve vaskülarizasyonda hafif artış mevcut. Okların gösterdiği bölgede hafif vaskülarizasyon artışı mevcut. Yıldızın olduğu bölgede çizgili kas hücrelerinin tendona geçiş bölgesi gözükmemektedir.



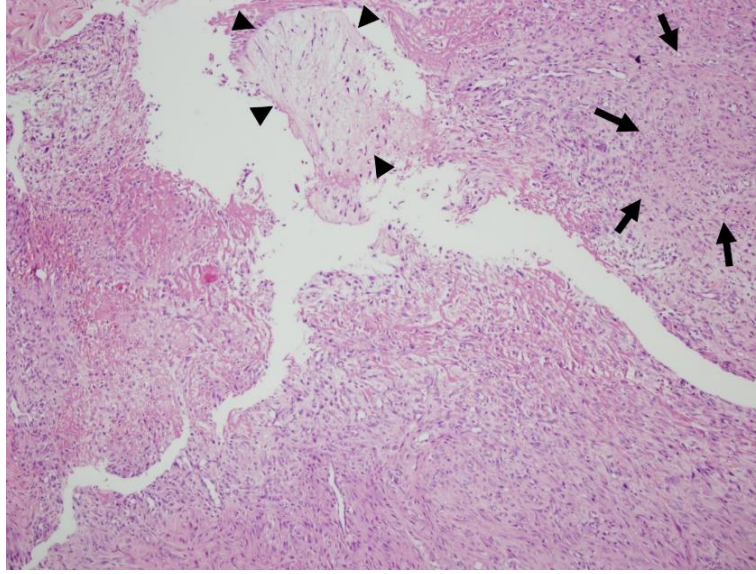


**Şekil 45.** Grup 1A<sub>2</sub> KT'ye ait H&E 100X görüntüleme: Sellülaritede artış yok, enflamatuar hücre mevcut değil, kollajenler arasında hafif seperasyon mevcut ve tenosinoviyal hücreler iğsi-yuvarlak görünümde, ara maddede hafif artış mevcut. Çemberin bulunduğu bölgede kemik-tendon bileşkesi görülmekte. Siyah okların bulunduğu bölgede vaskülarizasyon artışı mevcut.

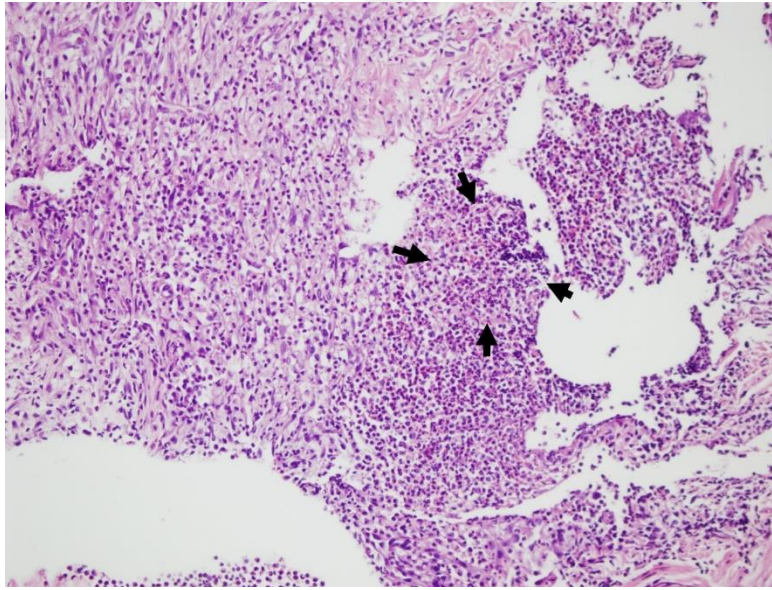


**Şekil 46.** Grup 1A<sub>3</sub> TT'ye ait H&E 400X görüntüleme: Sellülarite artışı orta derecede, enflamatuar hücreler mevcut; monositler ve fibroblastlar şişkin görünümde, kollajenlerde fasiküler patern kaybolmuş. Siyah okların bulunduğu bölgede fibroblastlar şişkin görünümde gözükmekte. Ok başlarının gösterdiği kısımda kollajenlerde fasiküler patern kaybolmuş.

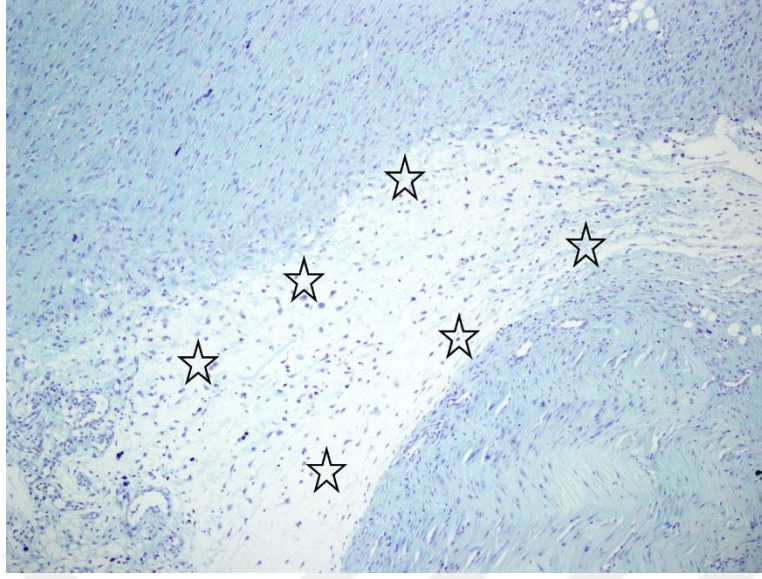




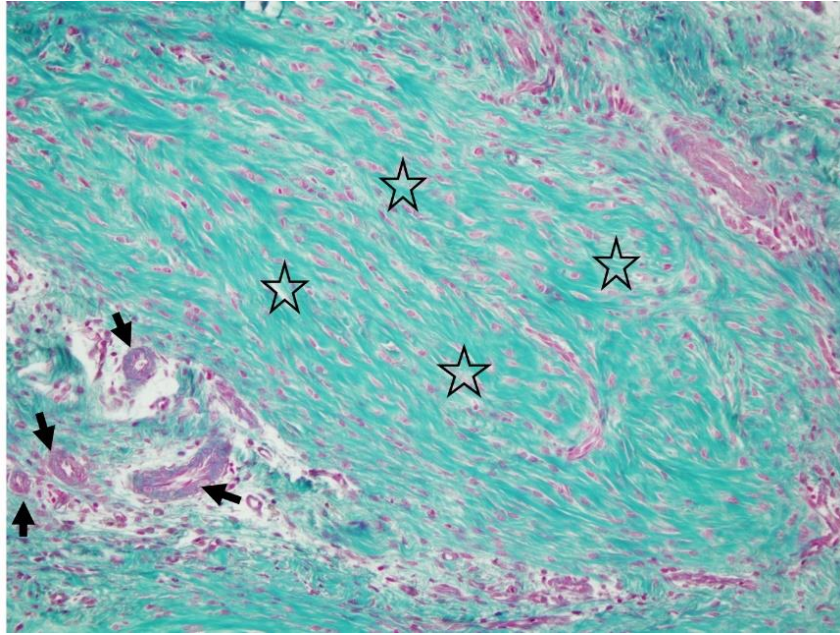
**Şekil 47.** Grup 1B<sub>4</sub> KT'ye ait H&E 200X görüntüleme: Sellülarite artışı orta derecede, enflamatuar hücreler orta derecede mevcut; monositler, fibroblastlar ve tenosinoviyal hücrelerde iğsi, yuvarlak görünüm mevcut. Siyah ok başlarının bulunduğu bölgede tenosinoviyal hücrelerdeki kondroid matriks değişimi ve siyah okların bulunduğu bölgede tenosinoviyal iğsi hücre yoğunluğu gözlenmektedir.



**Şekil 48.** Grup 1A<sub>1</sub> TT'ye ait H&E 200X görüntüleme: Sellülarite artışı belirgin olarak gözükmekte, nötrofiller yoğun olarak bulunmakta, monositler/makrofajlar hafif yoğunlukta olarak bulunmaktadır. Oklarla çevrelenmiş bölgede, PNL ağırlıklı enflamatuar yanıt gözükmektedir.

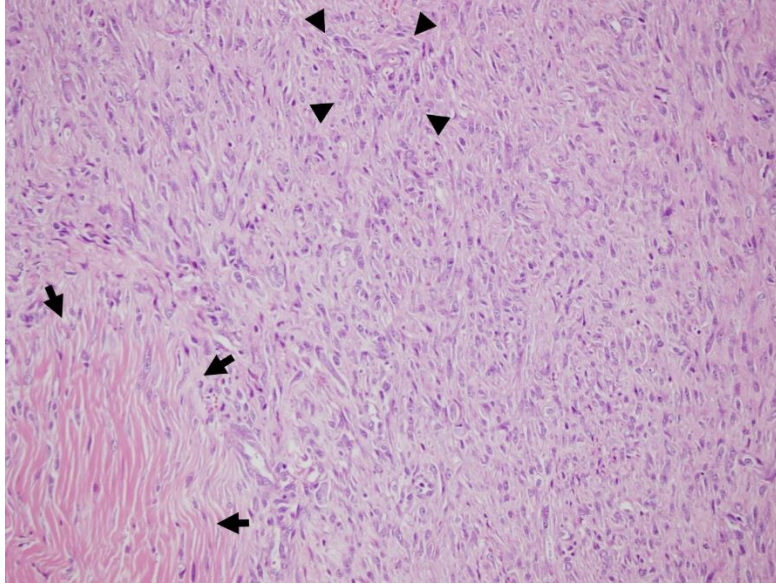


**Şekil 49.** Grup 1A<sub>7</sub> TT'ye ait Alcian Blue ile boyamaya ait 100X görüntüleme: Ara madde artışı gözükmemektedir, yıldızların bulunduğu yerler ve yıldızların arasındaki diğer yerlere göre nispeten daha açık mavi bölgede ekstrasellüler matriksteki ara maddede artış gözlenmektedir.

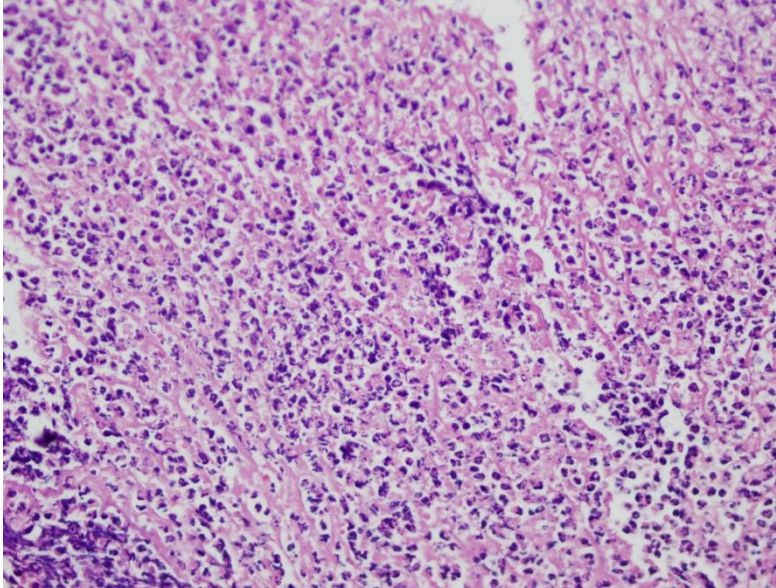


**Şekil 50.** Grup 1A<sub>3</sub> TT'ye ait Masson Tricrom ile boyamaya ait 200X görüntüleme: Belirgin kollajen artışı ve kapiller vaskülaritede artış gözlenmektedir, siyah okların bulunduğu yerde kapiller vaskülaritede artış, yıldızların bulunduğu yeşil alanlardaysa belirgin ara madde artışı gözlenmektedir.

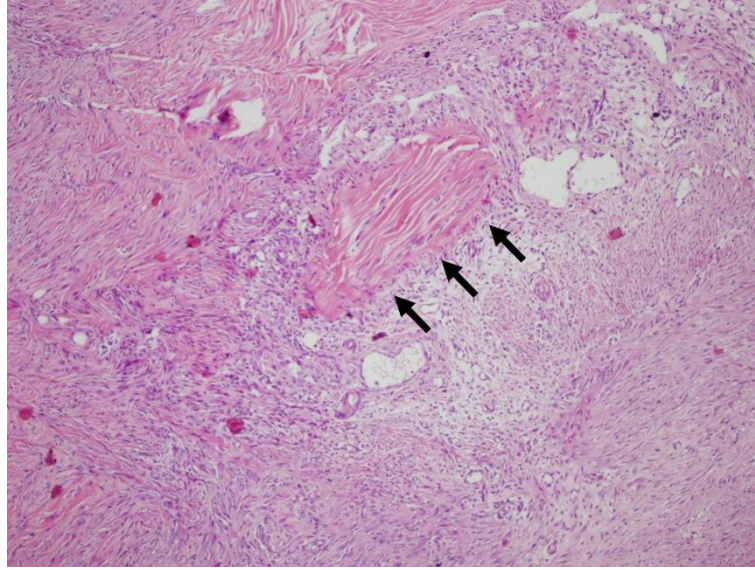




**Şekil 51.** Grup 1B<sub>2</sub> KT'ye ait H&E 200X görüntüleme: Monositler ve makrofajlar orta yoğunlukta bulunmakta ve ara madde artışı var. Ok başlarının bulunduğu bölgede fibroblast ve monosit/makrofajlar yoğunluğunda artış; okların bulunduğu bölgede ise tendon yapısına ait düzenli sıkı bağ dokusundaki kollajenler gözükmektedir.



**Şekil 52.** Grup 1B<sub>2</sub> KT'ye ait H&E 400X görüntüleme: Sellülarite artışı belirgin ve nötrofiller yoğun olarak seçilmekte, ayrıca ara madde de artış var. Koyu mavi renkli hücreler nötrofiller olup şekilde yoğunluğundaki artışı gözükmektedir. Nötrofillerin artışının yabancı cisim reaksiyonuna da bağlı artmış olabileceği (sütür materyali ihtimali) göz önünde bulundurulmalıdır.



**Şekil 53.** Grup 2B<sub>8</sub> TT'ye ait H&E 100X görüntüleme: Sellülaritede hafif artış mevcut, fibroblastlar ve kollajenler arasında hafif ayrışma var, tenosinovyal hücreler hafif yuvarlak ve hafif derecede vaskülarizasyon artışı görülmektedir. Şeklin ortasında oklarla gösterilen bölgede tendona ait düzenli bağ dokusu ve şeklin sol üst ve sol orta kısmındaysa çizgili kas yapısı gözükmemektedir.

## 4.2. Biyokimyasal olarak kemik-tendon ve tendon-tendon iyileşmesinin değerlendirilmesine dair bulgular

Çalışmamızda serum ile TT ve KT bileşkelerinde oksidatif stres parametreleri ve kollajen turnover parametrelerinin biyokimyasal olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla TT ve KT bileşkelerinden %10'luk homojenat oluşturulmuştur. Homojenizasyonun gerçekleştirilmesi için numuneler mikrosantrifüj tüplerine alınarak homojenizasyon tamponunda (pH 7,4) çelik bead sistemi ile mekanik homojenizasyon yapan homojenizatöre (Next Advance) yerleştirildi (Şekil 54). Genel protein oksidasyonun parametrelerinin düzeylerini ölçmek için PCO, AOPP; spesifik protein oksidasyon biobelirteçlerinin düzeyini ölçmek için DT, KYN ve NFKYN; lipit peroksidasyon belirteçleri olarak LHP ve MDA, glioksidatif hasar göstergesi olarak AGE, antioksidan sistem düzeyleri /aktivitesi için ise T-SH, NP-SH, P-SH düzeyleri ve Cu, Zn SOD ve KAT spesifik aktiviteleri hesaplanmıştır.



Şekil 54. Homojenitör cihazı

**Tablo 37.** Grup 2A TT ve Grup 2B TT biyokimyasal parametreler bakımından kıyaslanması

		Grup 2A TT (n=9)	Grup 2B TT (n=9)	<sup>a</sup> p
<b>DT</b> (FU/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1318,78±125,87	1597,22±113,28	<b>0,001**</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	1102-1470 (1317)	1432-1752 (1588)	
<b>KYN</b> (FU/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	460,33±135,92	615,33±84,96	<b>0,009**</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	343-798 (421)	491-734 (617)	
<b>NFKYN</b> (FU/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1750±500,54	1301,67±116,85	<b>0,012*</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	1231-2938 (1688)	1121-1444 (1357)	
<b>PCO</b> (nmol/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1,81±0,36	3,48±1,95	<b>0,031*</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	1,50-2,66 (1,72)	1,86-6,00 (3,04)	
<b>AOPP</b> (µmol/L Kloramin-T eşdeğeri)	<b>Ort±Ss</b>	32,04±5,59	45,30±9,85	<b>0,009**</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	24,27-42,27 (31,60)	30,27-58,27 (45,60)	
<b>LHP</b> (µmol/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1,08±0,02	1,28±0,63	0,268
	<b>Min-Max (Median)</b>	1,05-1,13 (1,07)	0,79-2,94 (1,09)	
<b>MDA</b> (µmol/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1,70±0,44	2,38±0,44	<b>0,006**</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	1,21-2,42 (1,51)	1,92-3,25 (2,37)	
<b>AGE</b> (FU/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1636,89±607,08	1696,56±663,35	0,895
	<b>Min-Max (Median)</b>	1291-3235 (1510)	1046-3110 (1471)	
<b>T-SH</b> (nmol/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	12,13±0,88	12,94±0,74	0,07
	<b>Min-Max (Median)</b>	10,97-13,54 (12,01)	11,93-13,79 (13,12)	
<b>NP-SH</b> (nmol/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	6,00±0,32	6,24±0,27	0,181
	<b>Min-Max (Median)</b>	5,34-6,41 (6,03)	5,95-6,79 (6,18)	
<b>P-SH</b> (nmol/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	6,13±0,88	6,69±0,65	0,233
	<b>Min-Max (Median)</b>	4,94-7,48 (6,13)	5,75-7,46 (6,87)	
<b>Cu, Zn SOD</b> (U/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	5,15±1,36	4,57±1,37	0,2
	<b>Min-Max (Median)</b>	2,69-6,62 (5,56)	1,91-6,18 (4,98)	
<b>KAT</b> (U/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	5,90±2,50	13,05±5,32	<b>0,002**</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	2,80-9,79 (2,50)	7-25,18 (12,59)	
<b>Kol 1</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	2,30±0,81	2,40±2,24	0,86
	<b>Min-Max (Median)</b>	1,28-3,79 (2,02)	1,22-4,26 (2,46)	
<b>Kol 3</b> (pg/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	195,50±44,47	179,52±59,74	0,402
	<b>Min-Max (Median)</b>	131,90-247,14 (189,04)	90,95-306,19 (172,85)	
<b>TIMP-1</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	0,36±0,16	0,48±0,24	0,48
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,15-0,60 (0,33)	0,21-0,86 (0,48)	
<b>MMP-3</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1,76±0,27	1,68±0,24	0,377
	<b>Min-Max (Median)</b>	1,20-2,10 (1,82)	1,44-2,05 (1,59)	
<b>MMP-9</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	0,24±0,08	0,27±0,29	0,216
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,15-0,40 (0,22)	0,17-0,38 (0,29)	
<b>MMP-13</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	0,30±0,11	0,28±0,13	0,479
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,15-0,56 (4)	0,11-0,51 (5)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,01$

**Tablo 37'**e göre Grup 2A TT ve 2B TT biyokimyasal parametreler bakımından kıyaslandığında; *DT*, *KYN*, *NFKYN*, *PCO*, *AOPP*, *MDA* ve *KAT* parametreleri gruplar arasında istatistiksel anlamlılığa sahiptir ( $p < 0,05$ ).

Buna göre anlamlı parametrelerin değerleri Grup 2B TT’de Grup 2A TT’ye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer parametrelerin gruplar arasında istatistiksel anlamlılığı yoktur ( $p>0,05$ ). Bu sonuç bize 5 hafta sonunda SF grubunda genel ve spesifik protein oksidasyon parametrelerinde artış olduğunu, lipid peroksidasyon belirteçlerinde ise geç evre belirteci olan MDA düzeylerinde anlamlı bir artış göze çarpmaktadır. Buna karşı bir antioksidan enzim olan KAT düzeylerinde de bir artış söz konusudur. Bu artışın artan protein oksidasyon parametrelerini kompanse etmek için olabileceğini düşünmekteyiz.

**Tablo 38.** Grup 1A TT ve Grup 1B TT’nin biyokimyasal parametrelerinin kıyaslanması

		Grup 1A TT (n=9)	Grup 1B TT (n=9)	<sup>a</sup> p
DT (FU/mg protein)	Ort±Ss	1403,33±200,56	2066,22±669,11	<b>0,001**</b>
	Min-Max (Median)	1243-1893 (1320)	1572-3789 (1938)	
KYN (FU/mg protein)	Ort±Ss	591,56±137,88	857,56±244,54	<b>0,019*</b>
	Min-Max (Median)	461-878 (537)	507-1194 (909)	
NFKYN (FU/mg protein)	Ort±Ss	1219,22±245,27	1048,11±110,37	<b>0,047*</b>
	Min-Max (Median)	1034-1813 (1133)	847-1251 (1054)	
PCO (nmol/mg protein)	Ort±Ss	3,06±2,15	5,54±2,49	0,057
	Min-Max (Median)	1,68-8,16 (2,19)	2,18-8,66 (5,24)	
AOPP (µmol/L Kloramin-T eşdeğeri)	Ort±Ss	56,93±16,77	59,97±29,77	0,627
	Min-Max (Median)	33,60-86,27 (55,60)	38,27-124,27 (48,26)	
LHP (µmol/mg protein)	Ort±Ss	1,21±0,11	1,12±0,18	0,085
	Min-Max (Median)	1,10-1,48 (1,18)	0,86-1,52 (1,14)	
MDA (µmol/mg protein)	Ort±Ss	2,80±0,71	3,30±1,95	0,825
	Min-Max (Median)	1,99-3,96 (2,64)	1,44-6,66 (2,57)	
AGE (FU/mg protein)	Ort±Ss	1681,44±330,05	1767,44±794,01	0,825
	Min-Max (Median)	1358-2186 (1505)	971-3168 (1464)	
T-SH (nmol/mg protein)	Ort±Ss	12,56±1,62	14,79±3,54	0,058
	Min-Max (Median)	11,27-16,56 (12,18)	9,90-22,80 (14,65)	
NP-SH (nmol/mg protein)	Ort±Ss	6,36±0,49	6,20±0,38	0,329
	Min-Max (Median)	5,34-6,95 (6,33)	5,73-6,95 (6,10)	
P-SH (nmol/mg protein)	Ort±Ss	6,20±1,57	8,59±3,43	<b>0,046*</b>
	Min-Max (Median)	4,58-9,69 (5,90)	4,10-16,69 (8,16)	
Cu, Zn SOD (U/mg protein)	Ort±Ss	1,87±0,92	2,86±1,67	0,171
	Min-Max (Median)	0,72-3,50 (1,92)	0,85-5,04 (3,13)	
KAT (U/mg protein)	Ort±Ss	15,38±17,47	17,25±8,87	0,23
	Min-Max (Median)	1,40-58,76 (9,73)	1,40-33,58 (19,58)	



<b>Kol 1</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1,82±0,67	2,24±0,90	0,251
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,81-2,61 (1,69)	0,81-3,73 (1,96)	
<b>Kol 3</b> (pg/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	203,86±45,80	166,61±50,86	0,145
	<b>Min-Max (Median)</b>	139,52-293,81 (198,57)	81,43-245,24 (164,28)	
<b>TIMP-1</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	0,21±0,07	0,36±0,10	<b>0,010*</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,15-0,37 (0,18)	0,18-0,53 (0,36)	
<b>MMP-3</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1,77±0,30	1,91±0,48	0,507
	<b>Min-Max (Median)</b>	1,26-2,22 (1,76)	1,12-2,62 (1,76)	
<b>MMP-9</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	0,32±0,09	0,25±0,05	0,07
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,18-0,44 (0,32)	0,18-0,35 (0,29)	
<b>MMP-13</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	0,36±0,17	0,40±0,14	0,627
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,14-0,61 (0,35)	0,28-0,74 (0,34)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,01$

**Tablo 38'e** göre Grup 1A TT ve Grup 1B TT'nin biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında iki grup arasında DT, KYN ve NFKYN, P-SH parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Buna göre Grup 1B TT'nin DT, KYN VE NFKYN, P-SH parametre değerlerinin Grup 1A TT'ye kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu söylenebilir. TIMP-1 değeri SF grubunda, TA grubuna göre yüksek bulunmuştur ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0,010; p < 0,01$ ). Diğer parametreler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildir ( $p > 0,05$ ). Bu sonuçlara göre Grup 1B TT grubunda tıpkı 5. haftada olduğu gibi protein oksidasyon belirteçlerinin arttığını görmekteyiz.



**Tablo 39.** Grup 1A KT ve Grup 1B KT'nin biyokimyasal parametrelerinin kıyaslanması

		Grup 1A KT	Grup 1B KT	<sup>a</sup> p
		(n=5)	(n=5)	
<b>DT</b> (FU/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1427±142,15	1373±144,71	0,53
	<b>Min-Max (Median)</b>	1189-1562 (1470)	1189-1544 (1380)	
<b>KYN</b> (FU/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	701,2±122,56	607,20±236,21	0,173
	<b>Min-Max (Median)</b>	528-866 (682)	426-1014 (517)	
<b>NFKYN</b> (FU/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1259,8±140,64	1288,2±265,19	0,917
	<b>Min-Max (Median)</b>	1038-1423 (1264)	1053-1707 (1306)	
<b>PCO</b> (nmol/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	3,88±1,42	2,95±0,82	0,295
	<b>Min-Max (Median)</b>	2,30-6,00 (3,77)	1,93-4,16 (2,95)	
<b>AOPP</b> (µmol/L Kloramin-T eşdeğeri)	<b>Ort±Ss</b>	70,26±21,39	35,60±12,61	<b>0,016*</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	46,27-103,60 (64,93)	22,93-56,27(-32,26)	
<b>LHP</b> (µmol/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1,14±0,03	1,14±0,06	0,834
	<b>Min-Max (Median)</b>	1,09-1,18 (1,13)	1,08-1,26 (1,12)	
<b>MDA</b> (µmol/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	3,92±2,03	3,06±1,21	0,456
	<b>Min-Max (Median)</b>	2,37-6,78 (2,69)	2,29-4,46 (2,44)	
<b>AGE</b> (FU/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1748±312,77	1554,2±370,96	0,465
	<b>Min-Max (Median)</b>	1455-2233 (1599)	1011-1960 (1577)	
<b>T-SH</b> (nmol/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	13,89±1,39	14,33±2,02	0,602
	<b>Min-Max (Median)</b>	11,73-15,19 (13,76)	11,86-17,51 (14,19)	
<b>NP-SH</b> (nmol/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	6,16±0,54	5,66±0,36	0,245
	<b>Min-Max (Median)</b>	5,65-6,95 (6,03)	5,04-5,95 (5,72)	
<b>P-SH</b> (nmol/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	7,73±1,25	8,66±1,96	0,347
	<b>Min-Max (Median)</b>	6,08-9,03 (8,04)	6,13-11,55 (8,32)	
<b>Cu, Zn SOD</b> (U/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1,03±0,87	3,51±1,09	<b>0,016*</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,23-2,40 (0,99)	2,01-4,99 (3,55)	
<b>KAT</b> (U/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	4,89±1,10	13,43±11,30	<b>0,009**</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	3,50-6,30 (4,89)	7-33,58 (8,39)	
<b>Kol 1</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	2,66±1,01	2,02±0,42	0,117
	<b>Min-Max (Median)</b>	1,07-3,88 (2,77)	1,38-2,42 (1,98)	
<b>Kol 3</b> (pg/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	129,35±40,11	118,07±38,15	0,602
	<b>Min-Max (Median)</b>	69,64-174,64 (131,78)	83,21-178,93 (112,50)	
<b>TIMP-1</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	0,69±0,32	0,28±0,08	<b>0,028*</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,32-1,14 (0,73)	0,16-0,36 (0,30)	
<b>MMP-3</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	1,73±0,39	1,62±0,09	0,251
	<b>Min-Max (Median)</b>	1,14-2,21 (1,73)	1,56-1,78 (1,58)	
<b>MMP-9</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	0,86±0,19	0,70±0,07	0,117
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,57-1,10 (0,86)	0,63-0,79 (0,66)	
<b>MMP-13</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	0,32±0,10	0,20±0,06	0,076
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,23-0,49 (0,30)	0,16-0,30 (0,17)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \*p<0,05. \*\*p<0,01

**Tablo 39'**a göre **Grup 1A KT ve Grup 1B KT'nin biyokimyasal parametreleri** kıyaslandığında iki grup arasında AOPP ve Cu, Zn SOD, KAT, TIMP-1 parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Buna göre AOPP parametresinin Grup 1A KT grubunda Grup 1B KT grubuna kıyasla daha yüksek olduğu ve Cu, Zn SOD parametresinin grup 1B KT'de 1A KT'ye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu söylenebilir. Artan AOPP düzeyleri ve azalan Cu, Zn SOD aktivitesi KT grubunda 1 haftalık TA'nın oksidatif stresi artırıcı yönde etki ettiğini göstermektedir.

TIMP-1 değeri SF grubunda, TA grubuna göre düşük bulunmuştur ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,014$ ;  $p<0,05$ ).

Diğer parametreler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 40.** Grup 2A KT ve Grup 2B KT'nin biyokimyasal parametrelerinin kıyaslanması

		Grup 2A KT (n=5)	Grup 2B KT (n=4)	<sup>a</sup> p
DT (FU/mg protein)	Ort±Ss	1420±190,23	1436,75±202,89	0,806
	Min-Max (Median)	1121-1625 (1441)	1281-1729 (1368,5)	
KYN (FU/mg protein)	Ort±Ss	874,80±371,64	647,25±235,71	0,327
	Min-Max (Median)	508-1493 (818)	434-937 (609)	
NFKYN (FU/mg protein)	Ort±Ss	1405±414,42	1295,5±392,62	0,462
	Min-Max (Median)	964-2079 (1290)	1017-1869 (1148)	
PCO (nmol/mg protein)	Ort±Ss	2,20±0,69	3,41±1,25	0,142
	Min-Max (Median)	1,00-2,80 (2,38)	2,27-5,18 (1,25)	
AOPP (µmol/L Kloramin-T eşdeğeri)	Ort±Ss	64,53±26,97	47,60±23,66	0,327
	Min-Max (Median)	33,60-97,60 (57,60)	25,60-73,60 (45,60)	
LHP (µmol/mg protein)	Ort±Ss	1,10±0,03	1,10±0,02	0,802
	Min-Max (Median)	1,08-1,16 (1,10)	1,08-1,13 (1,11)	
MDA (µmol/mg protein)	Ort±Ss	3,17±1,27	2,72±1,73	0,462
	Min-Max (Median)	1,89-5,17 (2,64)	1,54-5,22 (1,73)	
AGE (FU/mg protein)	Ort±Ss	1808,40±615,96	2225±345,81	0,327
	Min-Max (Median)	1190-2595 (1756)	1716-2488 (2348)	
T-SH (nmol/mg protein)	Ort±Ss	12,59±1,11	13,93±1,85	0,221
	Min-Max (Median)	11,45-13,87 (12,26)	11,81-16,08 (13,93)	
NP-SH (nmol/mg protein)	Ort±Ss	5,75±0,49	5,80±0,31	0,9
	Min-Max (Median)	5,34-6,49 (5,57)	5,34-6,03 (5,91)	
P-SH (nmol/mg protein)	Ort±Ss	6,83±1,11	8,13±1,90	0,327
	Min-Max (Median)	5,42-8,32 (6,92)	5,93-10,05 (8,28)	

<b>Cu, Zn SOD</b> (U/mg protein)	<b>Ort±Ss</b> <b>Min-Max (Median)</b>	2,03±0,79 1,27-3,06 (1,76)	3,76±1,54 2,33-5,51 (3,61)	0,142
<b>KAT</b> (U/mg protein)	<b>Ort±Ss</b> <b>Min-Max (Median)</b>	3,07±1,89 0,7-4,90 (4,19)	7,69±4,64 2,80-13,99 (6,99)	0,084
<b>Kol 1</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b> <b>Min-Max (Median)</b>	2,32±0,80 1,36-3,33 (2,06)	2,81±0,38 2,44-3,35 (2,73)	0,327
<b>Kol 3</b> (pg/mg protein)	<b>Ort±Ss</b> <b>Min-Max (Median)</b>	120,07±45,48 62,50-166,79 (111,07)	134,46±22,08 112,50-164,64 (130,35)	0,624
<b>TIMP-1</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b> <b>Min-Max (Median)</b>	0,27±0,05 0,18-0,32 (0,29)	0,40±0,06 0,35-0,49 (0,39)	<b>0,014*</b>
<b>MMP-3</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b> <b>Min-Max (Median)</b>	1,40±0,15 1,26-1,59 (1,33)	1,56±0,24 1,30-1,82 (1,56)	0,221
<b>MMP-9</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b> <b>Min-Max (Median)</b>	0,81±0,045 0,78-0,89 (0,79)	0,78±0,12 0,65-0,91 (0,78)	0,806
<b>MMP-13</b> (ng/mg protein)	<b>Ort±Ss</b>	0,25±0,04	0,35±0,09	0,051

<sup>a</sup>Mann Whiteny U Testi \* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,01$

**Tablo 40'**a göre Grup 2A KT ve 2B KT'nin biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında TIMP-1 parametresinin iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı olduğu sonucuna varılmıştır ( $p=0,014$ ). TIMP-1 değeri SF grubunda, TA grubuna göre yüksek bulunmuştur ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,014$ ;  $p < 0,05$ ).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre KT bileşkesinde sadece antioksidan bir enzim olan Cu, Zn SOD aktivitesinde Grup 2A KT grubunda anlamlı bir azalma tespit edilmiştir. Bu sonuç da bize 5 hafta sonunda TA'nın antioksidan savunma sisteminde bir düşüşe yol açtığını buna karşın hücrel makromoleküllerde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, bazı oksidatif stres belirteçlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yükselme eğilimi olduğu göze çarpmaktadır. Diğer parametrelerde uygulanan ilaca göre biyokimyasal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Serumda Grup 1A ve Grup 2A grubu kıyaslamaları **Tablo 41**'de verilmiştir.

**Tablo 41.** Serumda Grup 1A ve Grup 2A gruplarının kıyaslanması

Biyokimya Değerleri		Grup 1A (n=9)	Grup 2A (n=9)	<sup>b</sup> p
DT (FU/mg protein)	Ort±Ss	882±180,04	775±315,08	0,508
	Min-Max (Median)	712-1249 (811)	230-1135 (785)	
KYN (FU/mg protein)	Ort±Ss	2538±751,12	2299,78±740,04	0,508
	Min-Max (Median)	1513-3479 (2498)	1005-3524 (2278)	
NFKYN (FU/mg protein)	Ort±Ss	1952,22±547,88	1730,11±664,36	0,453
	Min-Max (Median)	1129-2655 (2027)	835-2985 (2278)	
PCO (nmol/mg protein)	Ort±Ss	2,00±0,88	1,89±1,25	0,508
	Min-Max (Median)	0,78-3,4 (1,92)	0,72-4,89 (1,63)	
AOPP (µmol/L Kloramin-T eşdeğeri)	Ort±Ss	36,38±10,07	77,15±21,59	<b>0,001**</b>
	Min-Max (Median)	17,76-46,76 (-40,86)	47,2-106,76 (-79,75)	
LHP (µmol/mg protein)	Ort±Ss	1,54±1,50	0,92±0,14	<b>0,024*</b>
	Min-Max (Median)	0,88-5,56 (1,04)	0,78-1,21 (0,86)	
MDA (µmol/mg protein)	Ort±Ss	2,34±0,38	3,16±2,37	0,565
	Min-Max (Median)	1,71-2,87 (2,37)	1,71-9,29 (2,51)	
AGE (FU/mg protein)	Ort±Ss	3577,78±320,72	4177,22±1210,19	0,627
	Min-Max (Median)	3153-4083 (3644)	2560-5522 (4876)	
T-SH (nmol/mg protein)	Ort±Ss	9,66±1,46	11,63±3,41	0,402
	Min-Max (Median)	7,75-12,14 (9,69)	7,37-16,37(12,74)	
NP-SH (nmol/mg protein)	Ort±Ss	2,49±1,10	2,44±0,1	0,299
	Min-Max (Median)	2,4-2,56 (2,48)	2,21-2,56 (2,48)	
P-SH (nmol/mg protein)	Ort±Ss	7,17±7,11	9,19±3,45	0,402
	Min-Max (Median)	5,19-9,58 (7,29)	4,92-14,01 (10,19)	
Cu, Zn SOD (U/mg protein)	Ort±Ss	4,48±0,41	3,85±2,73	0,507
	Min-Max (Median)	2,67-5,61 (4,97)	0,88-8,37 (3,93)	
KAT (U/mg protein)	Ort±Ss	8,54±9,23	5,13±2,09	0,147
	Min-Max (Median)	4,2-26,58 (5,59)	2,8-8,39 (4,19)	
Kol 1 (ng/mg protein)	Ort±Ss	1,83±2,63	0,98±0,18	<b>0,002**</b>
	Min-Max (Median)	1,36-2,42 (1,78)	0,68-1,21 (1,03)	
Kol 3 (pg/mg protein)	Ort±Ss	22,12±0,24	22,29±9,36	0,908
	Min-Max (Median)	14,49-41,02 (18,16)	12,04-38,98 (20,81)	
TIMP-1 (ng/mg protein)	Ort±Ss	6,32±0,02	6,37±2,67	0,908
	Min-Max (Median)	4,14-11,72 (5,18)	3,44-11,14 (5,94)	
MMP-3 (ng/mg protein)	Ort±Ss	1,61±0,13	1,41±0,55	0,203
	Min-Max (Median)	1,33-2,11 (1,57)	0,78-2,27 (1,27)	
MMP-9 (ng/mg protein)	Ort±Ss	0,10±0,61	0,20±0,02	0,685
	Min-Max (Median)	0,17-0,25 (0,18)	0,17-0,24 (0,20)	
MMP-13 (ng/mg protein)	Ort±Ss	0,50±0,61	0,45±0,06	0,817
	Min-Max (Median)	0,4-0,76 (0,43)	0,35-0,54 (0,44)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,01$

Grup 1A'daki AOPP değerinin, Grup 2A'daki AOPP değerinden daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p < 0,01$ ). Grup 1A'daki LHP değerinin, Grup 2A'daki LHP değerinden daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

( $p=0,024$ ;  $p<0,05$ ). Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte MDA değerinde Grup 2A’da artış tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre TA, serumdaki veriler esas alındığında 5.haftada hasar oluşumunda gözlenen belirteçlerde artışa yol açmıştır. Grup 1A’daki Kol 1 değerinin, Grup 2A’daki Kol 1 değerinden daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,002$ ;  $p<0,01$ ). Diğer değerlerin gruplar arasındaki farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

#### 4.2.1. TA ve SF’in in vitro ve ex vivo koşullarda oksidatif stres parametreleri yönünden kıyaslanması

Grup 1: 10 mg/mL albumin üzerine SF uygulanan grup n=4

Grup 2: 10 mg/mL albumin üzerine TA uygulanan grup n=4

Grup 3: 40 mg/mL albumin üzerine SF uygulanan grup n=4

Grup 4: 40 mg/mL albumin üzerine TA uygulanan grup n=4

Grup 5: Çalışmada kullandığımız kuyruk kanından elde edilen bazal serum üzerine SF uygulanan grup n=4

Grup 6: Çalışmada kullandığımız kuyruk kanından elde edilen bazal serum üzerine TA uygulanan grup n=4

Her grup için bekleme süresi 2 saat idi. Bu sürenin sonunda protein oksidasyonunun belirteçlerinden olan DT, KYN, NFKYN parametrelerine ve ayrıca bazal serumda AGE konsantrasyonlarına bakıldı.

**Tablo 42.** Grup 1 ve Grup 2’nin in vitro koşullarda oksidatif stres bakımından kıyaslanması

Biyokimyasal parametre	Grup 1	Grup 2	p değeri
DT	3627,0±112,05	6697,5±448,49	0,029*
KYN	2591,25±54,01	5433,75±730,48	0,029*
NFKYN	985,25±13,89	1709,25±94,99	0,029*

\*t testine ait p değerleridir.

**Tablo 43.** Grup 3 ve Grup 4’ün in vitro koşullarda oksidatif stres bakımından kıyaslanması

Biyokimyasal parametre	Grup 3	Grup 4	p değeri
DT	10060,0±57,35	12574,0±268,87	0,029*
KYN	8331,0±84,95	11283,25±211,15	0,029*
NFKYN	3080,75±24,5	3935,50±87,57	0,029*

\*t testine ait p değerleridir.

**Tablo 44.** Grup 5 ve Grup 6'nın in vitro koşullarda oksidatif stres bakımından kıyaslanması

Biyokimyasal parametre	Grup 5	Grup 6	p değeri
DT	9165,5±312,11	12522,8±289,78	0,029*
KYN	6298,0±242,36	9682,75±221,23	0,029*
NFKYN	7671,0±114,13	8164,75±161,45	0,002*
AGE	12582,5±250,4	15729,5±262,44	0,029*

\*t testine ait p değerleridir.

Uygulanan üç farklı ortamda da TA'nın oksidatif stres parametrelerinde in vitro ortamda SF'e göre bir artışa yol açtığı tespit edildi (Tablo 42, Tablo 43 ve Tablo 44).

### 4.3. Cerrahi sonucun biyokimya ve histopatolojik sonuçlarla birlikte değerlendirilmesi

Çalışmada TT ve KT cerrahi işlemlerinin rüptüre ve sağlam olup olmasına göre histopatolojik ve biyokimyasal parametrelerle birlikte değerlendirilmesine ilişkin analiz sonuçları aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

**Tablo 45.** Grup 1A KT grubunun cerrahi sonuçlarının; Manning, Bonar ve toplam skorlar açısından değerlendirilmesi

Cerrahi İşlem	Rüptüre (n=1)	Sağlam (n=3)	<sup>a</sup> p
<b>Manning</b>			
Ort±Ss	1,00±0,00	1,67±1,15	
Min-Max (Median)	1-1 (1)	1-3 (1)	0,564
<b>Bonar</b>			
Ort±Ss	5,00±0,00	5,00±0,00	
Min-Max (Median)	5-5 (5)	5-5 (5)	0,999
<b>Toplam Skor</b>			
Ort±Ss	6,00±0,00	6,67±1,15	
Min-Max (Median)	6-6 (6)	6-8 (6)	0,564

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \*p<0,05

Tablo 45'e göre Grup 1A KT'de ortaya çıkan cerrahi sonuçlar ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

**Tablo 46.** Grup 2A KT grubunun cerrahi sonuçlarının; Manning, Bonar ve toplam skorlar açısından değerlendirilmesi

Cerrahi İşlem		Rüptüre (n=2)	Sağlam (n=2)	<sup>a</sup> p
<b>Manning</b>	<b>Ort±Ss</b>	2,00±1,41	1,00±0,00	0,317
	<b>Min-Max (Median)</b>	1-3 (2)	1-1 (1)	
<b>Bonar</b>	<b>Ort±Ss</b>	5,50±0,70	6,00±1,41	0,683
	<b>Min-Max (Median)</b>	5-6 (5,50)	5-7 (6)	
<b>Toplam Skor</b>	<b>Ort±Ss</b>	7,50±2,12	7,00±1,41	0,683
	<b>Min-Max (Median)</b>	6-9 (7,50)	6-8 (7)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \*p<0,05

**Tablo 46'**ya göre cerrahi değerler ile patolojik sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

**Tablo 47.** Grup 1A TT grubunun cerrahi sonuçlarının; Manning, Bonar ve toplam skorlar açısından değerlendirilmesi

Cerrahi İşlem		Rüptüre (n=4)	Sağlam (n=5)	<sup>a</sup> p
<b>Manning</b>	<b>Ort±Ss</b>	6,75±2,50	4,60±1,43	0,138
	<b>Min-Max (Median)</b>	4-10 (6,50)	4-7 (4)	
<b>Bonar</b>	<b>Ort±Ss</b>	6,50±1,29	5,60±0,89	0,283
	<b>Min-Max (Median)</b>	5-8 (6,50)	4-6 (6)	
<b>Toplam Skor</b>	<b>Ort±Ss</b>	13,25±2,06	10,20±1,78	<b>0,045*</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	11-15 (13,50)	8-13 (10)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \*p<0,05

**Tablo 47'**ye göre Grup 1A TT'de rüptüre gruptaki toplam skorun, sağlam gruptaki toplam skora göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,045;p<0,05).

**Tablo 47'**ye göre Grup 1A TT'de ortaya çıkan cerrahi sonuçlar ile diğer patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Bu değerlendirmeye göre TA, rüptüre grupta 1.haftada; SF TT sağlam grubuna nazaran enflamatuvar yanıtı daha fazla artırmaktadır diyebiliriz. TA'nın erken dönemde (1.haftada) TT iyileşmesine zarar verdiğini söylenebilmektedir.

**Tablo 48.** Grup 2A TT grubunun cerrahi sonuçlarının; Manning, Bonar ve toplam skorlar açısından değerlendirilmesi

Cerrahi İşlem	Rüptüre (n=6)	Sağlam (n=3)	<sup>a</sup> p
<b>Manning</b>	Ort±Ss 0,00±0,00	2,67±1,15	<b>0,050**</b>
<b>Min-Max (Median)</b>	0-0 (0)	2-4 (2)	
<b>Bonar</b>	Ort±Ss 3,67±0,81	4,00±1,00	0,581
<b>Min-Max (Median)</b>	3-5 (3,50)	3-5 (4)	
<b>Toplam Skor</b>	Ort±Ss 3,67±0,81	6,67±1,52	<b>0,024*</b>
<b>Min-Max (Median)</b>	3-5 (3,50)	5-8 (7)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \*p<0,05

**Tablo 48'e** göre Grup 2A TT grubundaki hem rüptüre hem de sağlam olanlar arasında Manning skoru ve toplam skor anlamlı bulunmuştur. **Tablo 48'**ya göre Grup 2A TT'de rüptüre gruptaki Manning skoru, sağlam gruptaki Manning skora göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,050;p<0,05).

**Tablo 48'e** göre Grup 2A TT'de rüptüre gruptaki toplam skor, sağlam gruptaki toplam skora göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p=0,024;p<0,05).

**Tablo 48'e** göre Grup 2A TT'de ortaya çıkan cerrahi sonuçlar ile Bonar skoru açısından istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

**Tablo 49.** Grup 1A TT grubunun cerrahi sonuçlarının; biyokimya sonuçları açısından değerlendirilmesi

Cerrahi İşlem	Rüptüre (n=4)	Sağlam (n=5)	<sup>a</sup> p
<b>DT</b> (FU/mg protein)	Ort±Ss 1337,75±39,51	1455,80±267,46	0,999
<b>Min-Max (Median)</b>	1300-1392 (1329,5)	1243-1893 (1313)	
<b>KYN</b> (FU/mg protein)	Ort±Ss 519,25±62,84	649,40±160,16	0,142
<b>Min-Max (Median)</b>	461-600 (508)	488-878 (646)	
<b>NFKYN</b> (FU/mg protein)	Ort±Ss 1071±44,52	1337,8±281,57	<b>0,027*</b>
<b>Min-Max (Median)</b>	1034-1133 (1058,5)	1130-1813 (1199)	
<b>PCO</b> (nmol/mg protein)	Ort±Ss 1,86±0,22	3,78±2,52	0,053
<b>Min-Max (Median)</b>	1,68-2,11 (1,79)	2,02-8,16 (2,74)	
<b>AOPP</b> (µmol/L Kloramin-T eşdeğeri)	Ort±Ss 66,76±16,70	49,06±13,39	0,327
<b>Min-Max (Median)</b>	50,93-86,27 (64,93)	33,60-61,60 (55,6)	
<b>LHP</b> (µmol/mg protein)	Ort±Ss 1,18±0,07	1,24±0,14	0,462
<b>Min-Max (Median)</b>	1,10-1,28 (1,17)	1,10-1,48 (1,20)	



<b>MDA</b> ( $\mu\text{mol/mg}$ protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	2,81 $\pm$ 0,72	2,78 $\pm$ 0,78	
	<b>Min-Max (Median)</b>	2,32-3,88 (2,53)	1,99-3,96 (2,84)	0,999
<b>AGE</b> (FU/mg protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	1663,5 $\pm$ 311,09	1695,80 $\pm$ 380,4	0,902
	<b>Min-Max (Median)</b>	1409-2108 (1568,5)	1358-2186 (1505)	
<b>T-SH</b> (nmol/mg protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	12,02 $\pm$ 0,51	13,00 $\pm$ 2,13	0,623
	<b>Min-Max (Median)</b>	11,27-12,37 (12,22)	11,37-16,56 (12,18)	
<b>NP-SH</b> (nmol/mg protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	5,95 $\pm$ 0,40	6,68 $\pm$ 0,26	<b>0,014*</b>
	<b>Min-Max (Median)</b>	5,34-6,18 (6,14)	6,34-6,95 (6,79)	
<b>P-SH</b> (nmol/mg protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	6,06 $\pm$ 0,80	6,31 $\pm$ 2,10	0,712
	<b>Min-Max (Median)</b>	5,09-7,02 (6,08)	4,58-9,69 (5,24)	
<b>Cu, Zn SOD</b> (U/mg protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	1,68 $\pm$ 0,71	2,02 $\pm$ 1,11	0,624
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,74-2,41 (1,79)	0,84-3,50 (1,92)	
<b>KAT</b> (U/mg protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	9,44 $\pm$ 5,15	20,14 $\pm$ 22,95	0,461
	<b>Min-Max (Median)</b>	2,80-15,39 (9,79)	1,40-58,76 (16,78)	
<b>Kol 1</b> (ng/mg protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	1,26 $\pm$ 0,48	2,27 $\pm$ 0,42	0,051
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,81-1,70 (1,26)	1,64-2,61 (2,52)	
<b>Kol 3</b> (pg/mg protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	202,38 $\pm$ 21,01	205,04 $\pm$ 62,14	0,806
	<b>Min-Max (Median)</b>	174,76-223,33 (205,71)	139,52-293,81 (179,52)	
<b>TIMP-1</b> (ng/mg protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	0,22 $\pm$ 0,05	0,21 $\pm$ 0,09	0,537
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,15-0,27 (0,23)	0,15-0,37 (0,18)	
<b>MMP-3</b> (ng/mg protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	1,73 $\pm$ 0,42	1,79 $\pm$ 0,21	0,806
	<b>Min-Max (Median)</b>	1,26-2,22 (1,73)	1,64-2,16 (1,76)	
<b>MMP-9</b> (ng/mg protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	0,34 $\pm$ 0,06	0,31 $\pm$ 0,11	0,806
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,27-0,41 (0,35)	0,18-0,44 (0,28)	
<b>MMP-13</b> (ng/mg protein)	<b>Ort<math>\pm</math>Ss</b>	0,33 $\pm$ 0,10	0,39 $\pm$ 0,14	0,806
	<b>Min-Max (Median)</b>	0,24-0,48 (0,31)	0,14-0,61 (0,43)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,01$

**Tablo 49'**a göre Grup 1A TT grubunun cerrahi sonuçları; biyokimya sonuçları açısından değerlendirildiğinde rüptüre gruptaki NFKYN ve NP-SH değeri, sağlam gruba göre düşük bulunmuştur ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla  $p=0,027$ ;  $p < 0,05$  ve  $p=0,014$ ;  $p < 0,05$ ).

**Tablo 49'**a göre Grup 1A TT'de cerrahi değerler ile diğer biyokimya sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 47'**de TA'nın etkilerinin cerrahi sonucunun histopatolojik açıdan erken dönem olarak 1A TT grubunda incelendiğinde; toplam skor ( $p=0,045$ ;  $p < 0,05$ ) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

**Tablo 50.** Grup 2A TT grubunun cerrahi sonuçlarının, biyokimya sonuçları açısından değerlendirilmesi

Cerrahi İşlem		Rüptüre (n=6)	Sağlam (n=3)	<sup>a</sup> p
DT (FU/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	1325,67±129,99	1305±143,78	0,606
	<i>Min-Max (Median)</i>	1102-1470 (1350)	1189-1466 (1260)	
KYN (FU/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	421±61,08	539±225,06	0,439
	<i>Min-Max (Median)</i>	343-511 (420)	391-798 (428)	
NFKYN (FU/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	1899,50±533,07	1451±300,98	0,121
	<i>Min-Max (Median)</i>	1430-2938 (1766,5)	1231-1794 (1328)	
PCO (nmol/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	1,77±0,19	1,90±0,65	0,437
	<i>Min-Max (Median)</i>	1,59-2,16 (1,72)	1,50-2,66 (0,65)	
AOPP (µmol/L Kloramin-T eşdeğeri)	<i>Ort±Ss</i>	33,48±5,95	29,15±4,23	0,435
	<i>Min-Max (Median)</i>	24,93-42,27 (32,93)	24,27-31,60 (31,60)	
LHP (µmol/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	1,08±0,02	1,09±0,02	0,195
	<i>Min-Max (Median)</i>	1,05-1,12 (1,07)	1,08-1,13 (1,09)	
MDA (µmol/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	1,81±0,49	1,47±0,23	0,364
	<i>Min-Max (Median)</i>	1,21-2,42 (1,68)	1,24-1,71 (1,48)	
AGE (FU/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	1442,33±89,97	2026±1055,12	0,439
	<i>Min-Max (Median)</i>	1312-1528 (1456)	1291-3235 (1552)	
T-SH (nmol/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	12,25±1,04	11,90±0,55	0,606
	<i>Min-Max (Median)</i>	10,97-13,54 (12,29)	11,50-12,54 (11,67)	
NP-SH (nmol/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	5,92±0,37	6,15±0,15	0,364
	<i>Min-Max (Median)</i>	5,34-6,41 (5,95)	6,03-6,34 (6,10)	
P-SH (nmol/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	6,32±0,95	5,75±0,69	0,439
	<i>Min-Max (Median)</i>	4,94-7,48 (6,14)	5,17-6,51 (5,57)	
Cu, Zn SOD (U/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	5,27±1,13	4,92±2,02	0,796
	<i>Min-Max (Median)</i>	3,86-6,52 (5,67)	2,69-6,62 (5,47)	
KAT (U/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	6,52±2,60	4,66±2,13	0,223
	<i>Min-Max (Median)</i>	4,20-9,79 (6,29)	2,80-7,00 (4,19)	
Kol 1 (ng/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	2,64±0,78	1,62±0,29	0,071
	<i>Min-Max (Median)</i>	1,76-3,79 (2,47)	1,28-1,81 (1,78)	
Kol 3 (pg/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	218,41±30,57	149,68±29,15	<b>0,039*</b>
	<i>Min-Max (Median)</i>	171,90-247,14 (230,47)	131,90-183,33 (133,80)	
TIMP-1 (ng/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	0,40±0,19	0,29±0,03	0,439
	<i>Min-Max (Median)</i>	0,15-0,60 (0,42)	0,26-0,33 (0,29)	
MMP-3 (ng/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	1,81±0,19	1,67±0,41	0,796
	<i>Min-Max (Median)</i>	1,58-2,10 (1,83)	1,20-1,99 (1,82)	
MMP-9 (ng/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	0,22±0,08	0,26±0,07	0,439
	<i>Min-Max (Median)</i>	0,15-0,40 (0,21)	0,19-0,34 (0,27)	
MMP-13 (ng/mg protein)	<i>Ort±Ss</i>	0,32±0,12	0,26±0,09	0,795
	<i>Min-Max (Median)</i>	0,22-0,56 (0,27)	0,15-0,33 (0,30)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \* $p < 0,05$ . \*\* $p < 0,01$

**Tablo 50'**ye göre Grup 2A TT'de rüptüre gruptaki kol 3 değeri, sağlam gruptaki kol 3 değerine göre daha yüksektir ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ( $p=0,039$ ;  $p < 0,05$ ). Cerrahi değerler ile diğer biyokimya sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 48'**e göre Grup 2A TT grubundaki hem rüptüre hem de sağlam olanlarla arasında Manning skoru ve toplam skor anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 51.** Grup 1A KT grubunun cerrahi sonuçlarının; biyokimya sonuçları açısından değerlendirilmesi

Cerrahi İşlem	Rüptüre (n=3)		Sağlam (n=2)	*p
	Ort±Ss	Min-Max (Median)		
DT (FU/mg protein)	Ort±Ss	1485±70,70	1340±213,54	0,564
	Min-Max (Median)	1423-1562 (1470)	1189-1491 (1340)	
KYN (FU/mg protein)	Ort±Ss	704±38,10	697±239,0	0,999
	Min-Max (Median)	682-748 (682)	528-866 (697)	
NFKYN (FU/mg protein)	Ort±Ss	1314,67±93,88	1177,5±197,28	0,564
	Min-Max (Median)	1257-1423 (1264)	1038-1317 (1177,5)	
PCO (nmol/mg protein)	Ort±Ss	3,48±1,07	4,47±2,15	0,564
	Min-Max (Median)	2,30-4,39 (3,77)	2,95-6,00 (4,47)	
AOPP (µmol/L Kloramin-T eşdeğeri)	Ort±Ss	67,15±7,58	74,93±40,54	0,999
	Min-Max (Median)	60,93-75,60 (64,93)	46,27-103,6 (74,93)	
LHP (µmol/mg protein)	Ort±Ss	1,13±0,04	1,14±0,04	0,999
	Min-Max (Median)	1,09-1,18 (1,13)	1,12-1,18 (1,14)	
MDA (µmol/mg protein)	Ort±Ss	3,48±1,66	4,58±3,10	0,564
	Min-Max (Median)	2,37-5,40 (2,69)	2,40-6,78 (4,58)	
AGE (FU/mg protein)	Ort±Ss	1801,67±373,77	1667,5±300,52	0,564
	Min-Max (Median)	1573-2233 (1599)	1455-1880 (1667,5)	
T-SH (nmol/mg protein)	Ort±Ss	14,19±0,75	13,46±2,44	0,999
	Min-Max (Median)	13,74-15,06 (13,76)	11,73-15,19 (13,46)	
NP-SH (nmol/mg protein)	Ort±Ss	6,23±0,63	6,06±0,59	0,564
	Min-Max (Median)	5,73-6,95 (6,03)	5,65-6,49 (5,65)	
P-SH (nmol/mg protein)	Ort±Ss	7,95±1,12	7,39±1,85	0,564
	Min-Max (Median)	6,79-9,03 (8,04)	6,08-8,70 (7,39)	
Cu, Zn SOD (U/mg protein)	Ort±Ss	1,20±1,09	0,77±0,62	0,999
	Min-Max (Median)	0,23-2,40 (0,99)	0,33-1,21 (0,77)	
KAT (U/mg protein)	Ort±Ss	4,89±0,69	4,89±1,97	0,999
	Min-Max (Median)	4,20-5,60 (4,89)	3,50-6,30 (4,89)	
Kol 1 (ng/mg protein)	Ort±Ss	2,53±1,40	2,85±0,10	0,564
	Min-Max (Median)	1,07-3,88 (2,64)	2,78-2,93 (2,85)	
Kol 3 (pg/mg protein)	Ort±Ss	125,35±52,79	135,35±27,27	0,999
	Min-Max (Median)	69,64-174,64 (131,78)	116,07-154,64 (135,35)	
TIMP-1 (ng/mg protein)	Ort±Ss	0,76±0,41	0,58±0,20	0,564
	Min-Max (Median)	0,32-1,14 (0,83)	0,44-0,73 (0,58)	
MMP-3 (ng/mg protein)	Ort±Ss	1,69±0,53	1,79±0,18	0,999
	Min-Max (Median)	1,14-2,21 (1,73)	1,67-1,93 (1,79)	
MMP-9 (ng/mg protein)	Ort±Ss	0,84±0,26	0,89±0,09	0,999
	Min-Max (Median)	0,57-1,10 (0,86)	0,83-0,97 (0,78)	
MMP-13 (ng/mg protein)	Ort±Ss	0,34±0,13	0,29±0,07	0,999
	Min-Max (Median)	0,23-0,49 (0,30)	0,24-0,35 (0,29)	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi \*p<0,05. \*\*p<0,01

**Tablo 51'**e göre Grup 1A KT'de cerrahi değerler ile diğer biyokimya sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

## 5. TARTIŞMA

Ortopedi ve Travmatoloji'deki en önemli konuların başında KT ve TT iyileşmesi gelmektedir. KT ve TT iyileşmesine etki eden faktörler ve bunların etki mekanizmaları hakkında literatürde birçok yayın mevcut olup TA'nın iyileşme mekanizmalarına etkilerinin bilinmeyen kısımlarının anlaşılması bilime katkı verecektir.

Mevcut ortopedi pratiğinde sıkça kullanılan TA'nın kanamayı azaltarak kan transfüzyonunu azalttığı konusunda bir fikir birliği vardır. TA'in çevre dokular üzerindeki etkisi hakkında in vivo ortamda yapılmış çalışmaların yeterli olmaması bu konuda bilgi eksikliği yaratmış olup, bu çalışmayı bu konuda farkındalık yaratma açısından dikkat çekici kılmaktadır.

TA'nın ortopedik cerrahide kullanımına yönelik yapılan literatür taramalarında genellikle intra-operatif ve postoperatif kanamaları içeren çalışmalar yapılmıştır.<sup>13,15</sup> Yapmış olduğumuz literatür araştırmasına göre TA'in cerrahi olarak topikal uygulandığında TT ve KT iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen çalışmalara literatürde rastlanamamıştır. Çalışmamızda TT ve KT iyileşmesinin erken ve geç dönem fazındaki etkilerini dikkate alarak, TA'nın histopatolojik ve biyokimyasal olarak TT ve KT iyileşmesine etkisini inceledik.

TA'nın ortopedi ve travmatolojideki pozitif etkileri bilinmesine rağmen, intra-artiküler olarak lokal uygulamasının çevre yumuşak doku, TT ve KT bileşkesi üzerindeki biyokimyasal ve histopatolojik etkisi net olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmanın birden fazla sonucu bulunmaktadır. Ortopedi ve Travmatoloji'de özellikle de artroplasti alanında tüm vaka boyunca turnike kullanılması standart bir uygulamadır, bu vakalarda kanamayı azaltmak, ameliyat sonrasında eritrosit süspansiyonu ihtiyacını azaltmak için hem ameliyat öncesi intravenöz; hem de ameliyat sırasında yıkama solüsyonu olarak TA, anti-fibrinolitik tedavi olarak kullanılmaktadır. TT ve KT iyileşmesi için gerekli şartlardan biri de iyileşmede en önemli faktörler arasında bulunan; kemiğin/tendonun, çevre dokuların kanlanması ve başlangıçta iyileşme için gerekli olan enflamasyonun oluşmasıdır. TT ve KT iyileşmesi; periosttan veya çevre yumuşak dokulardan gelen vasküler yapının hasar alması sonrasında kanın/enflame hematoma/sıvının tendonun yapıştığı yere birikmesiyle başlar. KT iyileşmesi için gerekli enflamatuar mediatörler, büyüme faktörleri ve fibroblastlar bu hematoma sayesinde KT bölgesinde yer alırlar. Bu dönemde enflamasyon fazı oluşur ve oluşan hematoma iyileşme de rol oynar. Enflamatuar dönemin erken ve geç safhasındaki durumunu değerlendirmek için 1. ve 5. haftadaki ratların TT ve KT iyileşmeleri değerlendirildiğinde TA'nın hematoma oluşumuna etkilerinden dolayı (TA oluşan pıhtının

çözünmesini azaltarak hematoma oluşumunu engelleyebilir) iyileşmeyi negatif yönde (1. ve 5. haftada, histopatolojik ve biyokimyasal olarak) etkilediği düşünülebilir.

Bu çalışma TA'nın lokal uygulamasının erken dönemde KT iyileşmesine negatif etkisi olduğunu hem histopatolojik hem de biyokimyasal olarak anlamlı olarak göstermiştir. Geç dönemdeyse histopatolojik olarak göstermiş, biyokimyasal olarak da iyileşmeye negatif etkisi olduğuna dair bir eğilim olduğunu göstermiştir. Buna TA'nın vaskülariteyi azaltarak iyileşme sürecinde gerekli olan hematoma organizasyonunu bozarak etki ettiği düşünülebilir, aynı etkinin TT grubunda ortaya çıkmamasının sebebini TT hasarı sonrasında tendon kanlanması iyi olmadığı için yeterli kanamanın oluşmamasına bağlı olarak cerrahiye bağlı operasyon sonunda stabil bir hematoma oluşmamış olmasına bağlayabiliriz. Bir başka olası durum ise literatürde yapılan hücre kültürlerinde belirtildiği üzere TA'nın kondrositler üzerine sitotoksik hasarının olabilmesi durumudur.<sup>179-181</sup> İyileşme döneminde KT bileşkesi üzerindeki kondrositler üzerine TA hücrel hasar yarattığı için KT iyileşmesinde negatif etki yaratmış olabilir.

Çalışmamızda 1. hafta TT gruplarında biyokimyasal ve histopatolojik olarak ölçümlerde gruplar arasında parametreler bakımından fark olmamasının nedeni TA'nın etkisinin kanamanın az olması sebebiyle net ortaya çıkmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

İn vivo olarak KT ve serumda in-vitro olarak; albüminlerde ve ex-vivo olarak bazal serumlarda TA'nın oksidatif stresi arttırdığını ama bu etkisini TT'de göstermediğini biyokimyasal olarak bulduk. Bunun sebebi TT gibi kanlanmanın az olduğu bölgede TA'nın düşük profilde etkinliğini göstermesi olabilir. KT gibi kanlanmanın daha fazla olduğu yerlerde TA'nın etkinliği daha çok ortaya çıkarak iyileşmeye olan zarar verici etkisi ortaya çıkabilir.

Grup 1A KT ve Grup 1B KT'nin biyokimyasal parametreleri kıyaslandığında iki grup arasında AOPP ve Cu, Zn SOD, KAT parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ). Buna göre AOPP parametresinin Grup 1A KT grubunda Grup 1B KT grubuna kıyasla daha yüksek olduğu ve Cu, Zn SOD ve KAT parametresinin grup 1B KT'de 1A KT'ye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu söylenebilir. TA grubunda artan AOPP düzeyleri ve SF grubunda artan Cu, Zn SOD ve KAT aktivitesi KT grubunda 1 haftalık TA'nın oksidatif stresi artırıcı yönde etki ettiğini göstermektedir. Sonuç olarak biyokimyasal olarak artan AOPP düzeyleri ve azalan Cu, Zn SOD ve KAT aktivitesi olması; KT grubunda 1 haftalık TA'nın oksidatif stresi artırıcı yönde etki ederek iyileşmeyi bozduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada, hem toplam skor hem de Manning skorlamasına göre, tüm birinci hafta KT gruplarındaki TA grubunun enflamatuar yanıt durumu SF grubuna göre anlamlı olarak daha kötü bulundu.

Bu çalışmada, birinci haftadaki SF grubundaki tenosinovyal hücrelerin morfolojisi TA grubundan daha iyi olmasına rağmen, tüm haftalardaki SF grupları ara madde/kollajen organizasyonu açısından üstün sonuçlar vermiştir.

Bu çalışmada tüm beşinci hafta KT gruplarındaki TA enflamatuar yanıt durumu, SF grubuna göre anlamlı olarak daha kötü bulundu. Bonar skorunun Grup 2A KT grubunda Grup 2B KT'ye göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. 5. haftada KT iyileşmesi bakımından geç dönem enflamatuar yanıtta önemli olan Bonar skoruna bakıldığında, TA uygulanan grubun SF uygulanan gruba göre iyileşmeden daha kötü etkilendiği bulunmuştur. Bu sonuçlara göre yapılan değerlendirmede TA'nın geç dönemde (5. hafta) histopatolojik olarak KT iyileşmesine zarar verdiği söylenebilmektedir.

Çalışmamızda ELISA testleri sonucunda TA ve SF uygulanan gruplar arasında anlamlı fark oluşmaması şuna bağlamaktayız: MMP'lerin temel fizyolojik uyararı plazmindir. Çeşitli hücrelerde (endotel hücresi, monosit-makrofaj, düz kas hücresi) eksprese edilen ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (uPA)'nın aktif formunun plazminojeni plazmine dönüştürdüğü ve oluşan plazminin pro-MMP'leri etkinleştirdiği düşünülmektedir. Bu uPA'nın dâhil olduğu proteolitik sistem ile pıhtılaşma kaskadı arasında benzerlikler bulunmaktadır. TA'da aynı zamanda plazminojenin plazmine dönüşümünü engelleyerek, hem uPA'nın inhibisyonunu yapar, hem de düşük potensli olarak direkt olarak plazmin'in inhibisyonuna da katkı sağlar ve böylece MMP'lerin oluşması TA tarafından azaltılabilir. Rüptüre ve sağlam olan bileşkeleredeki durum bu açıdan TA uygulansa bile anlamlı fark olarak ortaya çıkmayabilir.

Bu çalışmada, TA uygulanan Grup 1A KT ve Grup 2A KT gruplarında yapılan Bonar skorlamasına göre birinci ve beşinci haftalarda elde edilen örnekler değerlendirildiğinde, birinci haftada gözlenen iyileşme skorunun beşinci haftaninkinden daha üstün olduğu ortaya konuldu. Buradan da TA'nın KT iyileşmesine geç dönemde, erken döneme kıyasla iyileşmeyi bozduğu sonucuna varılabilir. Bu da bize histopatolojik olarak vaskülarite, ara madde, kollajen ve tenosinovyal hücre morfolojisi açısından kıyaslandığında birinci haftada KT iyileşmesinin beşinci haftaya göre daha iyi olduğunu göstermektedir.

Tendon iyileşmesinde düşük ortalama puanı almak tendon iyileşmesinin iyi olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, TA'nın TT grubunda 5. haftadaki gruplarındaki toplam puanlama araçlarının yüksek olması; geç dönemde tendon iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebileceği yorumumuza yol açtı. Ancak istatistiki açıdan her hangi bir farklılık saptanmadı. Bu etki kullanılan doz ve uygulama yönteminden de kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmanın sonuçlarını yorumlamakta bazı sınırlamalar zorluk yaratmıştır. Bunlardan birisi, biyomekanik analizin yapılmamış olmasıdır. Her ne kadar biyokimyasal ve

histopatolojik değerlendirme tendon iyileşmesi sürecinde önemli olsa da, tendon onarımlarının değerlendirilmesinde biyomekanik test sonuçları da önemlidir. Bu yüzden TA uygulamasının tendon iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırmak için biyomekanik çalışmaları içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak sonuç itibari ile literatürde daha önce yeterince yanıt bulmamış ve TA'nın ortopedide kullanımına dikkat çeken bir çalışma olmuştur.

Literatür bilgisi olarak her ne kadar traneksamik asitin KT iyileşmesine etkisi olumsuz olarak ortaya konmuş olsa da optimal doz, optimal veriliş yol gibi konularda, daha büyük örneklem sayılarında ileriye dönük çalışmaların yapılması gerekmektedir.





## 6. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışma lokal olarak uygulanan TA'nın KT iyileşmesi üzerine erken dönemde olumsuz bir etkisi olduğunu hem histopatolojik hem de biyokimyasal olarak göstermiştir. Geç dönemdeyse KT iyileşmesine olumsuz etkisini histopatolojik olarak görmekle birlikte biyokimyasal bulgularda negatif etkiye yönelik bir eğilim mevcuttur.

TA, kanamayı azaltarak iyileşme fazları için gerekli olan hemostaz-enflamasyon ilişkisi ve proliferasyon-anjiyojenezis ilişkisini olumsuz yönde etkileyerek gecikmiş iyileşmeye neden olabilir. Bu durum klinik hayatta zayıf ve geç iyileşmeye neden olarak, morbiditenin ve tedavi maliyetlerinin artmasına, rehabilitasyon ihtiyacının artmasına, sosyal ve iş hayatına dönüşün gecikmesine neden olabilir.

Bu çalışma sonuçları gereği detaylı incelendiğinde, ortopedi ve travmatolojiyle birlikte diğer cerrahi prosedürlerin uygulandığı branşlarda da TA kullanımına yeni bir bakış açısı getirebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Zhou XD, Li J, Xiong Y, Jiang LF, Li WJ, Wu LD. Do we really need closed-suction drainage in total hip arthroplasty? A meta-analysis. *Int Orthop*. 2013;37(11):2109-2118. doi:10.1007/s00264-013-2053-8
2. Lawal Z, Ogirima M, L Dahiru I, Abubakar K, Ajibade A. *On the Use of Drains in Orthopedic and Trauma*. Vol 17.; 2014. doi:10.4103/1119-3077.130246
3. Walter Furst, Asmita Banerjee HR. Comparison of Structure, Strength and Cytocompatibility of a Fibrin Matrix Supplemented Either With Tranexamic Acid or Aprotinin Walter. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007;82(1):109-114. doi:10.1002/jbm.b.30711
4. Craik JD, Ei Shafie SA, Kidd AG, Twyman RS. Can local administration of tranexamic acid during total knee arthroplasty reduce blood loss and transfusion requirements in the absence of surgical drains? *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(3):379-384. doi:10.1007/s00590-013-1206-1
5. Aoki M, Okawa Y, Goto Y, Ogawa S, Baba H. Local administration of tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2012;20(6):658-662. doi:10.1177/0218492312441472
6. Rahimianfar A, Abdollahi M, Moshtaghiyoon M, et al. Evaluations of topical application of tranexamic acid on post-operative blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery. *Saudi J Anaesth*. 2014;8(2):224. doi:10.4103/1658-354x.130724
7. Kaewpradub P, Apipan B, Rummasak D. Does tranexamic acid in an irrigating fluid reduce intraoperative blood loss in orthognathic surgery? A double-blind, randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(6):e186-e189. doi:10.1016/j.joms.2010.11.041
8. Jahanshahi J, Hashemian F, Pazira S, et al. Effect of topical tranexamic acid on bleeding and quality of surgical field during functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: A triple blind randomized clinical trial. *PLoS One*. 2014;9(8):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0104477
9. M McClure E, Jones B, Rouse D, et al. *Tranexamic Acid to Reduce Postpartum Hemorrhage: A MANDATE Systematic Review and Analyses of Impact on Maternal Mortality*. Vol 32.; 2014. doi:10.1055/s-0034-1390347
10. Poeran J, Rasul R, Suzuki S, et al. Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: Retrospective

- analysis of effectiveness and safety. *BMJ*. 2014;349(August):1-10. doi:10.1136/bmj.g4829
11. Georgiadis AG, Muh SJ, Silverton CD, Weir RM, Laker MW. A Prospective double-blind placebo controlled trial of topical tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013;28(8 SUPPL):78-82. doi:10.1016/j.arth.2013.03.038
  12. Dahuja A, Dahuja G, Jaswal V, Sandhu K. A Prospective Study on Role of Tranexamic Acid in Reducing Postoperative Blood Loss in Total Knee Arthroplasty and Its Effect on Coagulation Profile. *J Arthroplasty*. 2014;29(4):733-735. doi:10.1016/j.arth.2013.09.002
  13. Alshryda S, Mason J, Vaghela M, et al. Topical (Intra-Articular) Tranexamic Acid Reduces Blood Loss and Transfusion Rates Following Total Knee Replacement. *J Bone Jt Surgery-American Vol*. 2013;95(21):1961-1968. doi:10.2106/jbjs.1.00907
  14. Bagsby DT, Hur J. Effect of Intra-articular Injection of Tranexamic Acid on Postoperative Hemoglobin in Total Hip Arthroplasty. *Orthopedics*. 2014;37(6):e557-e562. doi:10.3928/01477447-20140528-56
  15. Wang C, Xu G jun, Han Z, et al. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: A systemic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015;15:134-139. doi:10.1016/j.ijssu.2014.12.023
  16. Leon-Justel A, Noval-Padillo JA, Alvarez-Rios AI, et al. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin Chim Acta*. 2015;446:277-283. doi:10.1016/j.cca.2015.04.022
  17. Wang Q, Liu J, Fan R, et al. Tranexamic acid reduces postoperative blood loss of degenerative lumbar instability with stenosis in posterior approach lumbar surgery: A randomized controlled trial. *Eur Spine J*. 2013;22(9):2035-2038. doi:10.1007/s00586-013-2836-z
  18. S Y, W K, P P, B T, N P, P L. Tranexamic acid for patients with traumatic brain injury: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMC Emerg Med*. 2013;13:20. doi:10.1186/1471-227X-13-20
  19. Kageyama H, Toyooka T, Tsuzuki N, Oka K. Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma with tranexamic acid. *J Neurosurg*. 2013;119(2):332-337. doi:10.3171/2013.3.jns122162
  20. Tourtier JP, Palmier B, Tazarourte K, et al. The concept of damage control: Extending the paradigm in the prehospital setting. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32(7-8):520-526. doi:10.1016/j.annfar.2013.07.012

21. Sniecinski RM, Levy JH. Bleeding and management of coagulopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(3):662-667. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.03.015
22. Al'-Shukri SK, Goloshchapov ET, Lukichev GB. [Application of fibrinolysis inhibitor tranexam in transurethral resection of the prostate]. *Urologiia.* 2011.
23. Almadi M, Ghali PM, Constantin A, Galipeau J, Szilagyi A. Recurrent obscure gastrointestinal bleeding: Dilemmas and success with pharmacological therapies. Case series and review. *Can J Gastroenterol.* 2009;23(9):625-631. doi:10.1155/2009/862816
24. Karski J, Djaiani G, Carroll J, et al. Tranexamic acid and early saphenous vein graft patency in conventional coronary artery bypass graft surgery: A prospective randomized controlled clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(2):309-314. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.11.015
25. Nwose PE, Regueira FM, Sierra A, et al. Effect of treatment with tranexamic acid on complement activation and ischemia reperfusion in liver transplantation in pigs. *Transplant Proc.* 1999;31(6):2431-2432. doi:10.1016/S0041-1345(99)00463-7
26. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: A study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2005;99(3):270-275. doi:10.1016/j.tripleo.2004.06.071
27. Cox S, Cole M, Mankarious S, Tawil BN. Effect of tranexamic acid incorporated in fibrin sealant clots on the cell behavior of neuronal and nonneuronal cells. *J Neurosci Res.* 2003;72(6):734-746. doi:10.1002/jnr.10623
28. Hanson A, Quinn M. *Effect of Fibrin Sealant Composition on Human Neutrophil Chemotaxis.* Vol 61.; 2002. doi:10.1002/jbm.10196
29. Emes Y, Aybar B, Vural P, et al. Effects of hemostatic agents on fibroblast cells. *Implant Dent.* 2014;23(6):641-647. doi:10.1097/ID.0000000000000159
30. Orchard J, Massey A, Brown R, Cardon-Dunbar A, Hofmann J. Successful management of tendinopathy with injections of the MMP-inhibitor aprotinin. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(7):1625-1632. doi:10.1007/s11999-008-0254-z
31. Andrew D. Shaw, M.B., Mark Stafford-Smith, M.D., William D. White MPH, Barbara Phillips-Bute, Ph.D., Madhav Swaminathan, M.D., Carmelo Milano, M.D., Ian J. Welsby, M.B., Solomon Aronson, M.D., Joseph P. Mathew, M.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., and Mark F. Newman MD. The Effect of Aprotinin on Outcome After Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med.* 2008;358(8):784-793. doi:10.1097/01.sa.0000318640.66249.4b

32. Sebastian Schneeweiss, M.D., Sc.D., John D. Seeger, Pharm.D., Dr.P.H., Joan Landon, M.P.H., and Alexander M. Walker, M.D. DPH. Aprotinin during Coronary-Artery Bypass Grafting and Risk of Death. *N Engl J Med.* 2008;358(8):771-783.
33. Sharma P, Maffulli N. Tendon Injury and Tendinopathy: Healing and Repair. *JBJS.* 2005;87(1). doi:10.2106/JBJS.D.01850
34. Tubiana R. Tendon lesions Anatomical, pathological and biological considerations. In: *The Hand.* Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1981:11-38.
35. Nurettin Heybeli, Baran K m r, Barış Yılmaz. Tendon ve Bağ Yapı, İşlev ve İyileşmesi. In: *Temel Bilimler ve Araştırma Kitabı.* ; 2016:357-376.
36. Felsenthal N, Zelzer E. Mechanical regulation of musculoskeletal system development. *Development.* 2017;144:4271-4283. doi:10.1242/dev.151266
37. Wang JH-C. Mechanobiology of tendon. *J Biomech.* 2006;39(9):1563-1582. doi:10.1016/j.jbiomech.2005.05.011
38. O'Brien M. Functional anatomy and physiology of tendons. *Clin Sport Med.* 1992;11(3):505-520.
39. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sport.* 2000;10(6):312-320. doi:10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x
40. Sharma P, Maffulli N. Basic biology of tendon injury and healing. *Surg.* 2005;3(5):309-316. doi:https://doi.org/10.1016/S1479-666X(05)80109-X
41. D Kader, A Saxena, T Movin NM. Achilles tendinopathy: some aspects of basic science and clinical management. *Br J Sport Med.* 2002;36(4):239-249. doi:10.1136/bjism.36.4.239
42. KL Luscombe, Sharma P, Maffulli N. Achilles tendinopathy. *Sports Med Arthrosc.* 2003;5(4):215-225. doi:https://doi.org/10.1191/1460408603ta285oa
43. M. O'Brien. Structure and metabolism of tendons. *Scand J Med Sci Sport.* 1997;7(2):55-61. doi:https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.1997.tb00119.x
44. Lin TW, Cardenas L, Soslowsky LJ. Biomechanics of tendon injury and repair. *J Biomech.* 2004;37(6):865-877. doi:10.1016/j.jbiomech.2003.11.005
45. Buckwalter JA, Hunziker EB. Healing of bones, cartilages, tendons, and ligaments: a new era. *Lancet.* 2004;348:S18. doi:10.1016/s0140-6736(96)98028-9
46. Nordin M, Frankel VH. *Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System.*; 2013.
47. Woo SL-Y, Debski RE, Zeminski J, Abramowitch SD, Chan Saw MS SS, Fenwick JA. Injury and Repair of Ligaments and Tendons. *Annu Rev Biomed Eng.* 2000;2(1):83-118. doi:10.1146/annurev.bioeng.2.1.83

48. Dikmen N, Özgünen T. Harper'ın biyokimyası(Çeviri)(24.Baskı). In: ; 1996:709–722.
49. Ricard-Blum S. The Collagen Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(1):1-19. doi:10.1101/cshperspect.a004978
50. Shishani Y, Streit J, Rodgers M, Gobezie R. Tendinopathy of the long head of the biceps tendon: histopathologic analysis of the extra-articular biceps tendon and tenosynovium. *Open Access J Sport Med.* 2015:63. doi:10.2147/oajsm.s76325
51. Li H-Y, Hua Y-H. Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1-9. doi:10.1155/2016/6492597
52. Carr RM, Shishani Y, Gobezie R. How Accurate Are We in Detecting Biceps Tendinopathy? *Clin Sports Med.* 2016;35(1):47-55. doi:10.1016/j.csm.2015.08.002
53. Cook JL, Feller JA, Bonar SF, Khan KM. Abnormal tenocyte morphology is more prevalent than collagen disruption in asymptomatic athletes' patellar tendons. *J Orthop Res.* 2004;22(2):334-338. doi:10.1016/j.orthres.2003.08.005
54. Kannus P, Józsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients.: *J Bone Jt Surg.* 1991;73(10):1507-1525. doi:10.2106/00004623-199173100-00009
55. Strickland JW. Development of flexor tendon surgery: Twenty-five years of progress. *J Hand Surg Am.* 2000;25(2):214-235. doi:10.1053/jhsu.2000.jhsu25a0214
56. Carr AJ, Norris SH. The blood supply of the calcaneal tendon. *J Bone Joint Surg Br.* 1989;71(1):100-101. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2914976>.
57. Kvist M, Hurme T, Kannus P, et al. Vascular Density at the Myotendinous Junction of the Rat Gastrocnemius Muscle After Immobilization and Remobilization. *Am J Sports Med.* 1995;23(3):359-364. doi:10.1177/036354659502300320
58. Kirkendall DT, Garrett WE. Function and biomechanics of tendons. *Scand J Med Sci Sports.* 1997;7(2):62-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9211605>.
59. O'Brien M. Anatomy of Tendons. In: Maffulli N, Renstrom P, Leadbetter WB, eds. *Tendon Injuries:Basic Science and Clinical Medicine.* London: Springer London; 2005:3-13.
60. Tubiana R. Historical survey of the treatment of tendon lesions in the hand. In: *The Hand.* Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1988:5-7.
61. Skoog, T. ve Perssen BT. An experimental study of the early healing of tendons. *Plast Reconst Surg.* 1954;13(5):384-399.
62. Scott WW, RN H, Pederson WC. *Green's Operative Hand Surgery.* 6th editio. (WW S, ed.). Philadelphia; 1999.

63. M Mehling I, Arsalan-Werner A, Sauerbier M. Evidence-based Flexor Tendon Repair. *Clin Plast Surg*. 2014;41:513-523. doi:10.1016/j.cps.2014.03.009
64. Cullen KW, Tolhurst P, Lang D, Page RE. Flexor tendon repair in zone 2 followed by controlled active mobilisation. *J Hand Surg Br Eur Vol*. 1989;14(4):392-395. doi:https://doi.org/10.1016/0266-7681(89)90153-8
65. Aro AA, Simões GF, Esquisatto MAM, et al. Arrabidaea chica extract improves gait recovery and changes collagen content during healing of the Achilles tendon. *Injury*. 2013;44(7):884-892. doi:10.1016/j.injury.2012.08.055
66. Murthy S, Gautam MK, Goel S, Purohit V, Sharma H, Goel RK. Evaluation of In Vivo Wound Healing Activity of Bacopa monniera on Different Wound Model in Rats . *Biomed Res Int*. 2013;2013:1-9. doi:10.1155/2013/972028
67. Kjaer M, Langberg H, Miller BF, et al. 07Kjaer. 2005;5(December 2004):1-12. papers://d66c75de-80d3-4649-8e61-dae6b2a77aa9/Paper/p1935.
68. Farina A, Mackay A. *Gelatinase B/MMP-9 in Tumour Pathogenesis and Progression*. Vol 6.; 2014. doi:10.3390/cancers6010240
69. Demirag B, Sarisozen B, Ozer O, Kaplan T, Ozturk C. *Enhancement of Tendon-Bone Healing of Anterior Cruciate Ligament Grafts by Blockage of Matrix Metalloproteinases*. Vol 87.; 2005. doi:10.2106/JBJS.D.01952
70. V Gulotta L, Kovacevic D, Montgomery S, R Ehteshami J, Packer J, Rodeo S. *Stem Cells Genetically Modified With the Developmental Gene MT1-MMP Improve Regeneration of the Supraspinatus Tendon-to-Bone Insertion Site*. Vol 38.; 2010. doi:10.1177/0363546510361235
71. Del Buono A, Oliva F, Osti L, Maffulli N. Metalloproteases and tendinopathy. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013;3(1):51-57. doi:10.11138/mltj/2013.3.1.051
72. Galliera E, Randelli P, Dogliotti G, et al. *Matrix Metalloproteases MMP-2 and MMP-9: Are They Early Biomarkers of Bone Remodelling and Healing after Arthroscopic Acromioplasty?* Vol 41.; 2010. doi:10.1016/j.injury.2010.09.024
73. Magra M, Maffulli N. *Matrix Metalloproteases: A Role in Overuse Tendinopathies*. Vol 39.; 2005. doi:10.1136/bjsm.2005.017855
74. Abate M, Silbernagel K, Siljeholm C, et al. *Pathogenesis of Tendinopathies: Inflammation or Degeneration?* Vol 11.; 2009. doi:10.1186/ar2723
75. Riley G, Curry V, DeGroot J, et al. Matrix metalloproteinase activities and their relationship with collagen remodelling in tendon pathology. *Matrix Biol*. 2002;21:185-195. doi:10.1016/S0945-053X(01)00196-2



76. Ireland D, Harrall R, Curry V, et al. Multiple changes in gene expression in chronic human Achilles tendinopathy. *Matrix Biol.* 2001;20:159-169. doi:10.1016/S0945-053X(01)00128-7
77. Ian K, Marchuk L, Hollinshead R, A Hart D, B Frank C. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases mRNA are specifically altered in torn rotator cuff tendons. *Am J Sports Med.* 2004;32:1223-1229. doi:10.1177/0363546503262200
78. Fu S-C, Chan B, Wang W, M Pau H, M Chan K, Rolf C. Increased expression of matrix metalloproteinase 1 (MMP1) in 11 patients with patellar tendinosis. *Acta Orthop Scand.* 2003;73:658-662. doi:10.1080/000164702321039624
79. Choi H-R, Kondo S, Hirose K, Ishiguro N, Hasegawa Y, Iwata H. Expression and enzymatic activity of MMP-2 during healing process of the acute supraspinatus tendon tear in rabbits. *J Orthop Res.* 2002;20:927-933. doi:10.1016/S0736-0266(02)00016-5
80. Muto T, Kokubu T, Mifune Y, et al. Temporary inductions of matrix metalloprotease-3 (MMP-3) expression and cell apoptosis are associated with tendon degeneration or rupture after corticosteroid injection. *J Orthop Res.* 2014;32(10):1297-1304. doi:10.1002/jor.22681
81. Jones GC, Corps AN, Pennington CJ, et al. Expression profiling of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in normal and degenerate human achilles tendon. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):832-842. doi:10.1002/art.21672
82. Wang ED. Tendon repair. *J Hand Ther.* 1998;11(2):105-110. doi:10.1016/S0894-1130(98)80006-9
83. Mass DP, Tuel RJ. Intrinsic healing of the laceration site in human superficialis flexor tendons in vitro. *J Hand Surg Am.* 1991;16(1):24-30. doi:10.1016/S0363-5023(10)80006-1
84. Fujioka H, Thakur R, J Wang G, Mizuno K, Balian G, Hurwitz S. *Comparison of Surgically Attached and Non-Attached Repair of the Rat Achilles Tendon-Bone Interface. Cellular Organization and Type X Collagen Expression.* Vol 37.; 1998. doi:10.3109/03008209809002440
85. Hayashi K, Kumai T, Higashiyama I, Shinohara Y, Matsuda T, Takakura Y. *Repair Process after Fibrocartilaginous Enthesis Drilling: Histological Study in a Rabbit Model.* Vol 14.; 2009. doi:10.1007/s00776-008-1284-9
86. K. Uthoff H, Sano H, Trudel G, Ishii H. *Early Reactions after Reimplantation of the Tendon of Supraspinatus into Bone.* Vol 82.; 2000. doi:10.1302/0301-620X.82B7.9986
87. Wen C-Y, Qin L, Lee K, Wan-Nar Wong M, Chan KC. *Grafted Tendon Healing in Tibial*

- Tunnel Is Inferior to Healing in Femoral Tunnel After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Histomorphometric Study in Rabbits.* Vol 26.; 2010. doi:10.1016/j.arthro.2009.06.025
88. Kanazawa T, Soejima T, Murakami H, Inoue T, Katouda M, Nagata K. *An Immunohistological Study of the Integration at the Bone-Tendon Interface after Reconstruction of the Anterior Cruciate Ligament in Rabbits.* Vol 88.; 2006. doi:10.1302/0301-620X.88B5.17198
  89. Kawamura S, Ying L, Kim H-J, Dynybil C, Rodeo S. *Macrophages Accumulate in the Early Phase of Tendon–Bone Healing.* Vol 23.; 2005. doi:10.1016/j.orthres.2005.01.014.1100230627
  90. Koike Y, Trudel G, K Uthoff H. *Formation of a New Entesis after Attachment of the Supraspinatus Tendon: A Quantitative Histologic Study in Rabbits.* Vol 23.; 2005. doi:10.1016/j.orthres.2005.02.015.1100230628
  91. Lu H, Qin L, Lee K, Wong W, Chan K, Leung K. *Healing Compared Between Bone to Tendon and Cartilage to Tendon in a Partial Inferior Patellectomy Model in Rabbits.* Vol 18.; 2008. doi:10.1097/JSM.0b013e31815c24ba
  92. Nebelung W, Becker R, Urbach D, Röpke M, Roessner A. *Histological Findings of Tendon-Bone Healing Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction with Hamstring Grafts.* Vol 123.; 2003. doi:10.1007/s00402-002-0463-y
  93. Newsham-West R, Nicholson H, Walton M, Milburn P. *Long-Term Morphology of a Healing Bone-Tendon Interface: A Histological Observation in the Sheep Model.* Vol 210.; 2007. doi:10.1111/j.1469-7580.2007.00699.x
  94. Oguma H, Murakami G, Takahashi-Iwanaga H, Aoki M, Ishii S. *Early Anchoring Collagen Fibers at the Bone-Tendon Interface Are Conducted by Woven Bone Formation: Light Microscope and Scanning Electron Microscope Observation Using a Canine Model.* Vol 19.; 2001. doi:10.1016/S0736-0266(01)00021-3
  95. Wall A, Board T. *Tendon Healing in a Bone Tunnel: A Biomechanical and Histological Study in the Dog.*; 2014. doi:10.1007/978-1-4471-5451-8\_115
  96. Lui PP-Y, Zhang P, Chan K-M, Qin L. Biology and augmentation of tendon-bone insertion repair. *J Orthop Surg Res.* 2010;5(1):59. doi:10.1186/1749-799X-5-59
  97. Molloy T, Wang Y, Murrell GAC. The Roles of Growth Factors in Tendon and Ligament Healing. *Sport Med.* 2003;33(5):381-394. doi:10.2165/00007256-200333050-00004
  98. Atesok K, Fu FH, Wolf MR, et al. Augmentation of Tendon-to-Bone Healing. *JBJS.* 2014;96(6).

[https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2014/03190/Augmentation\\_of\\_Tendon\\_to\\_Bone\\_Healing.12.aspx](https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2014/03190/Augmentation_of_Tendon_to_Bone_Healing.12.aspx).

99. Liu SH, Panossian V, Al-Shaikh R, et al. Morphology and matrix composition during early tendon to bone healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;(339):253-260. doi:10.1097/00003086-199706000-00034
100. Lippi G, Pasalic L, Favaloro EJ. Detection of mild inherited disorders of blood coagulation: Current options and personal recommendations. *Expert Rev Hematol.* 2015;8(4):527-542. doi:10.1586/17474086.2015.1039978
101. Levy JH, Szlam F, Wolberg AS, Winkler A. Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: A review of the literature and current guidelines for testing. *Clin Lab Med.* 2014;34(3):453-477. doi:10.1016/j.cll.2014.06.005
102. D. M. Adcock, M.D., B. F. Poirier M. Diagnosis of Bleeding by Lab Testing. In: Jun Teruya, MD, DSc, FCAP F, Immunology D of P&, Pediatrics and M, et al., eds. *Management of Bleeding Patients.* First Edit. Springer International Publishing Switzerland 2016; 2014:3-16.
103. Ehrin J. Armstrong and David E. Golan. Pharmacology of Hemostasis and Thrombosis. In: David E. Golan, editor in chief; Ehrin J. Armstrong, April W. Armstrong associate editors., ed. *PRINCIPLES of PHARMACOLOGY THE PATHOPHYSIOLOGIC BASIS OF DRUG THERAPY.* 4th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2017:403-432.
104. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet.* 2000;355(9215):1627-1632. doi:Dahlbäck, B. (2000). Blood coagulation. *The Lancet*, 355(9215), 1627–1632. doi:10.1016/s0140-6736(00)02225-x
105. Mann KG. Thrombin Generation in Hemorrhage Control and Vascular Occlusion. *Circulation.* 2011;124(2):225-235. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.952648
106. James L. Zehnder M. Drugs Used in Disorders of Coagulation. In: Bertram G. Katzung, MD P, ed. *Basic & Clinical Pharmacology Fourteenth Edition a LANGE Medical Book.* 14th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018:608-625. [www.mhprofessional.com](http://www.mhprofessional.com).
107. Geddings JE FAU - Mackman N, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2014;(0340-6245 (Print)):570-574.
108. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology 11ed.;* 2006. doi:10.1136/pgmj.51.599.683-c
109. Kerstin Hogg and Jeffrey I. Weitz. Blood Coagulation and Anticoagulant, Fibrinolytic,

- and Antiplatelet Drugs. In: Laurence L. Brunton P, Randa Hilal-Dandan P, Björn C. Knollmann, MD P, eds. *THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS (Thirteenth Edition)*. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018:585-603. doi:10.1213/00000539-198611000-00041
110. Atamer, Tanju(İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı İ. Hemostaz Mekanizması. In: *Temel Hemostaz Tromboz Kursu.* ; 2007:7-11.
  111. Mhsc PCH, Ma DAF, Hutton B, et al. Regulatory decisions pertaining to aprotinin may be putting patients at risk. *Can Med Assoc J.* 2014;186(18):1379-1386. doi:10.1503/cmaj.131582
  112. Watts G. Utako Okamoto. *Lancet.* 2016;387(10035):2286. doi:10.1016/s0140-6736(16)30697-3
  113. Lethaby a, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(4):CD000249. doi:10.1002/14651858.CD000249
  114. Akizuki S, Yasukawa Y TT. A new method of hemostasis for cementless total knee arthroplasty. *Bull Hosp Jt Dis.* 1997;56(4):222-224. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9438084>.
  115. Olldashi F, Kerçi M, Zhurda T, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: An exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9771):1096-1101, 1101.e1-1101.e2. doi:10.1016/S0140-6736(11)60278-X
  116. Ghazi S, Pierson R, Torlinski T. Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation Study. *Media, War Confl.* 2013;14(1):86-88. doi:10.1177/175114371301400118
  117. Law R, Wu G, Leung E, et al. X-ray crystal structure of plasmin with tranexamic acid-derived active site inhibitors. *Blood Adv.* 2017;1:766-771. doi:10.1182/bloodadvances.2016004150
  118. Wu G, Mazzitelli B, Quek A, et al. Tranexamic acid is an active site inhibitor of urokinase plasminogen activator. *Blood Adv.* 2019;3:729-733. doi:10.1182/bloodadvances.2018025429
  119. Hardy JF, Desroches J. Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 1992;39(4):353-365. doi:10.1007/BF03009046
  120. Hlaing Tint , Brian Castillo , Paul Allison and AJC. Bleeding Related to Cardiac Surgery. In: Jun Teruya, MD, DSc, FCAP F, Immunology D of P&, Pediatrics and M, et al., eds. *Management of Bleeding Patients*. 1th ed. Springer International Publishing

- Switzerland 2016; 2014:258-260. doi:10.1055/b-0034-84788
121. Rannikko A, Péta A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology*. 2004;64(5):955-958. doi:10.1016/j.urology.2004.07.008
  122. Sindet-Pedersen S, Ramström G, Bernvil S, Blombäck M. Hemostatic Effect of Tranexamic Acid Mouthwash in Anticoagulant-Treated Patients Undergoing Oral Surgery. *N Engl J Med*. 2010;320(13):840-843. doi:10.1056/nejm198903303201305
  123. Royston D, Taylor KM, Bidstrup BP, Sapsford RN. Effect of Aprotinin on Need for Blood Transfusion After Repeat Open-Heart Surgery. *Lancet*. 1987;330(8571):1289-1291. doi:10.1016/S0140-6736(87)91190-1
  124. Fu D-J, Chen C, Guo L, et al. Use of intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese J Traumatol - English Ed*. 2013;16(2):67-76. doi:10.3760/cma.j.issn.1008-1275.2013.02.001
  125. Fernández Lucas M, Liaño F, Navarro JF, Sastre JL, Quereda C, Ortuño J. Acute Renal Failure Secondary to Antifibrinolytic Therapy. *Nephron*. 1995;69(4):478-479. doi:10.1159/000188524
  126. Robblee J. Graft Occlusion Following Administration of Tranexamic Acid. *Anesth Analg*. 1995;80(Supplement):SCA141. doi:10.1213/00000539-199504001-00140
  127. Perper M, Eber AE, Fayne R, et al. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(3):373-381. doi:10.1007/s40257-017-0263-3
  128. Dashore S, Mishra K. Tranexamic acid in melasma: Why and how? *Indian J Drugs Dermatology*. 2018;3(2):61. doi:10.4103/ijdd.ijdd\_37\_17
  129. Sabovic M, Lavre J, Vujkovic B. Tranexamic acid is beneficial as adjunctive therapy in treating major upper gastrointestinal bleeding in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(7):1388-1391. doi:10.1093/ndt/gfg117
  130. Cap AP, Baer DG, Orman JA, Aden J, Ryan K, Blackbourne LH. Tranexamic acid for trauma patients: A critical review of the literature. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2011;71(SUPPL. 1):9-14. doi:10.1097/TA.0b013e31822114af
  131. Wingerter SA, Keith AD, Schoenecker PL, Baca GR, Clohisy JC. Does Tranexamic Acid Reduce Blood Loss and Transfusion Requirements Associated With the Periacetabular Osteotomy? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(8):2639-2643. doi:10.1007/s11999-015-4334-6
  132. Zhang Q, Zhang Q, Guo W, Liu Z, Cheng L, Zhu G. No need for use of drainage after

- minimally invasive unicompartmental knee arthroplasty: a prospective randomized, controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(5):709-713. doi:10.1007/s00402-015-2192-z
133. Nawabi DH. Topical tranexamic acid was noninferior to intravenous tranexamic acid in controlling blood loss during total knee arthroplasty. *J Bone Jt Surg - Am Vol.* 2015;97(4):343. doi:10.2106/JBJS.9704.ebo103
  134. Yang Y, Lv YM, Ding PJ, Li J, Ying-Ze Z. The reduction in blood loss with intra-articular injection of tranexamic acid in unilateral total knee arthroplasty without operative drains: A randomized controlled trial. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015;25(1):135-139. doi:10.1007/s00590-014-1461-9
  135. Harris RN, Moskal JT, Capps SG. Does tranexamic acid reduce blood transfusion cost for primary total hip arthroplasty? A case-control study. *J Arthroplasty.* 2015;30(2):192-195. doi:10.1016/j.arth.2014.08.020
  136. Carvalho LH, Frois Temponi E, Machado Soares LF, Gonçalves MBJ, Paiva Costa L, Tavares de Souza MLA. Bleeding reduction after topical application of tranexamic acid together with Betadine solution in total knee arthroplasty. A randomised controlled study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015;101(1):83-87. doi:10.1016/j.otsr.2014.10.013
  137. Hamlin BR et al. Topical versus intravenous tranexamic acid in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;30(3):384-386. doi:https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.10.007
  138. Lin SY, Chen CH, Fu YC, Huang PJ, Chang JK, Huang HT. The efficacy of combined use of intraarticular and intravenous tranexamic acid on reducing blood loss and transfusion rate in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015;30(5):776-780. doi:10.1016/j.arth.2014.12.001
  139. Yue C, Pei F, Yang P, Xie J, Kang P. Effect of Topical Tranexamic Acid in Reducing Bleeding and Transfusions in TKA. *Orthopedics.* 2015. doi:10.3928/01477447-20150504-06
  140. Peters A, Verma K, Slobodyanyuk K, et al. Antifibrinolytics Reduce Blood Loss in Adult Spinal Deformity Surgery: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015;40(8):E443-E449. doi:10.1097/BRS.0000000000000799
  141. Nishihara S, Hamada M. Does tranexamic acid alter the risk of thromboembolism after total hip arthroplasty in the absence of routine chemical thromboprophylaxis? *Bone Jt J.* 2015;97-B(4):458-462. doi:10.1302/0301-620X.97B4.34656
  142. Wu Q, Zhang HA, Liu SL, Meng T, Zhou X, Wang P. Is tranexamic acid clinically effective and safe to prevent blood loss in total knee arthroplasty? A meta-analysis of 34

- randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015;25(3):525-541. doi:10.1007/s00590-014-1568-z
143. Sculco PK, Pagnano MW. Perioperative solutions for rapid recovery joint arthroplasty: Get ahead and stay ahead. *J Arthroplasty.* 2015;30(4):518-520. doi:10.1016/j.arth.2015.01.036
  144. Cheriyan T, Maier SP, Bianco K, et al. Efficacy of tranexamic acid on surgical bleeding in spine surgery: A meta-analysis. *Spine J.* 2015;15(4):752-761. doi:10.1016/j.spinee.2015.01.013
  145. Moskal JT, Harris RN, Capps SG. Transfusion Cost Savings with Tranexamic Acid in Primary Total Knee Arthroplasty from 2009 to 2012. *J Arthroplasty.* 2015;30(3):365-368. doi:10.1016/j.arth.2014.10.008
  146. Anderson LA, Engel GM, Bruckner JD, Stoddard GJ, Peters CL. Reduced blood loss after total knee arthroplasty with local injection of bupivacaine and epinephrine. *J Knee Surg.* 2009;22(2):130-136. doi:10.1055/s-0030-1247737
  147. Gasparini G, Papaleo P, Pola P, Cerciello S, Pola E, Fabbriani C. Local infusion of norepinephrine reduces blood losses and need of transfusion in total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2006;30(4):253-256. doi:10.1007/s00264-005-0050-2
  148. Bring DKI, Reno C, Renstrom P, Salo P, Hart DA, Ackermann PW. Joint immobilization reduces the expression of sensory neuropeptide receptors and impairs healing after tendon rupture in a rat model. *J Orthop Res.* 2009;27(2):274-280. doi:10.1002/jor.20657
  149. Cummings SH, Grande DA, Hee CK, et al. Effect of recombinant human platelet-derived growth factor-BB-coated sutures on Achilles tendon healing in a rat model: A histological and biomechanical study. *J Tissue Eng.* 2012;3(1):1-9. doi:10.1177/2041731412453577
  150. Mannava S, Plate JF, Whitlock PW, et al. Evaluation of in vivo rotator cuff muscle function after acute and chronic detachment of the supraspinatus tendon: An experimental study in an animal model. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2011;93(18):1702-1711. doi:10.2106/JBJS.J.00184
  151. C.D. P, L.M. D, A.F. K, et al. The effect of postoperative passive motion on rotator cuff healing in a rat model. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2009;91(10):2421-2429. <http://www.ejbs.org/cgi/reprint/91/10/2421%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2009538833>.
  152. Uezono K, Ide J, Tokunaga T, Sakamoto H, Okamoto N, Mizuta H. Effect of immobilization on rotator cuff reconstruction with acellular dermal matrix grafts in an

- animal model. *J Shoulder Elb Surg.* 2013;22(9):1290-1297. doi:10.1016/j.jse.2012.12.037
153. Novelli ELB, Diniz YS, Galhardi CM, et al. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim.* 2007;41(1):111-119. doi:10.1258/002367707779399518
154. Manning CN, Havlioglu N, Knutsen E, et al. The early inflammatory response after flexor tendon healing: A gene expression and histological analysis. *J Orthop Res.* 2014;32(5):645-652. doi:10.1002/jor.22575
155. Fox AJS, Schär MO, Wanivenhaus F, et al. Fluoroquinolones impair tendon healing in a rat rotator cuff repair model: A preliminary study. *Am J Sports Med.* 2014;42(12):2851-2859. doi:10.1177/0363546514545858
156. Chung SW, Song BW, Kim YH, Park KU, Oh JH. Effect of platelet-rich plasma and porcine dermal collagen graft augmentation for rotator cuff healing in a rabbit model. *Am J Sports Med.* 2013;41(12):2909-2918. doi:10.1177/0363546513503810
157. Riggin CN, Morris TR, Soslowsky LJ. Chapter 5 - Tendinopathy II: Etiology, Pathology, and Healing of Tendon Injury and Disease. In: Gomes ME, Reis RL, Rodrigues MTBT-TR, eds. Boston: Academic Press; 2015:149-183. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801590-2.00005-3
158. Berglund M, Hart DA, Wiig M. The inflammatory response and hyaluronan synthases in the rabbit flexor tendon and tendon sheath following injury. *J Hand Surg Eur Vol.* 2007;32(5):581-587. doi:https://doi.org/10.1016/j.jhse.2007.05.017
159. Lushchak V. *Free Radicals, Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress and Its Classification.* Vol 224.; 2014. doi:10.1016/j.cbi.2014.10.016
160. Kayalı R. ve Çakatay U. Basic mechanisms of protein oxidation. *Cerrahpasa J Med.* 2004;35:83-89.
161. Yanar K, Cakatay U, Seval A. *How Various Concentrations of Nutrients Affect Basal Redox Homeostasis of Fruit Flies According to Gender and Aging.*; 2018. doi:10.1111/jfbc.12662
162. Schaur R, Siems W, Bresgen N, Eckl P. *4-Hydroxy-Nonenal—A Bioactive Lipid Peroxidation Product.* Vol 5.; 2015. doi:10.3390/biom5042247
163. Csala M, Kardon T, Legeza B, et al. *On the Role of 4-Hydroxynonenal in Health and Disease.* Vol 1852.; 2015. doi:10.1016/j.bbadis.2015.01.015
164. J. Marnett L. *Lipid Peroxidation-DNA Damage by Malondialdehyde.* Vol 424.; 1999. doi:10.1016/S0027-5107(99)00010-X
165. Ayala A, Muñoz M, Argüelles S. *Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and*



- Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal*. Vol 2014.; 2014. doi:10.1155/2014/360438
166. Stadtman ER, Berlett B. *Protein Oxidation in Aging, Disease, and Oxidative Stress*. Vol 272.; 1997.
167. Stadtman ER, Levine R. *Free Radical-Mediated Oxidation of Free Amino Acids and Amino Acid Residues in Proteins*. Vol 25.; 2003. doi:10.1007/s00726-003-0011-2
168. T. Dean R, Fu S, Stocker R, Davies M. *Biochemistry and Pathology of Radical-Mediated Protein Oxidation*. Vol 324 ( Pt 1.; 1997. doi:10.1042/bj3240001
169. Çakatay U. Oksidatif protein hasarının saptanmasında kullanılan markerlar. *Tip Fakültesi Mecmuası*. 2000;(63):314-317.
170. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C, et al. *Advanced Oxidation Protein Products as a Novel Marker of Oxidative Stress in Uremia*. Vol 49.; 1996. doi:10.1038/ki.1996.186
171. Capeillère-Blandin C, Gausson V, Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. *Biochemical and Spectrophotometric Significance of Advanced Oxidized Protein Products*. Vol 1689.; 2004. doi:10.1016/j.bbadis.2004.02.008
172. T van der Goot A, Nollen E. *Tryptophan Metabolism: Entering the Field of Aging and Age-Related Pathologies*. Vol 19.; 2013. doi:10.1016/j.molmed.2013.02.007
173. Abraham Z, Reznick and Lester Packer. Oxidative Damage to Proteins: Spectrophotometric Method for Carbonyl Assay. *Methods in Enzymol*. 1994;233(38):357-363.
174. Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, Gøransson LG, Brede C, Jonsson G. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin Chim Acta*. 2012;413(9-10):901-906. doi:10.1016/j.cca.2012.01.038
175. Sadowska-Bartosz I, Galiniak S, Bartosz G. *Kinetics of Glycooxidation of Bovine Serum Albumin by Glucose, Fructose and Ribose and Its Prevention by Food Components*. Vol 19.; 2014. doi:10.3390/molecules191118828
176. H.Lindsay JS and R. Estimation of Total, Protein-Bound, and Nonprotein Sulfhydryl Groups in Tissue with Ellman's Reagent. *Anal Biochem*. 1968;205:192-205. doi:10.1016/0003-2697(68)90092-4
177. Fowler, W. E. and Aebi U. Polymorphism of actin paracrystals induced by polylysine. *J Cell Biol*. 2004;93(2):452-458. doi:10.1083/jcb.93.2.452
178. Çınar BM, Çirci E, Balçık C, Güven G, Akpınar S, Derincek A. The effects of extracorporeal shock waves on carrageenan-induced achilles tendinitis in rats: A

- biomechanical and histological analysis. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2013;47(4):266-272. doi:10.3944/AOTT.2013.2784
179. Parker J, Lim K, Kieser D, Woodfield T, Hooper G. Is tranexamic acid toxic to articular cartilage when administered topically?: what is the safe dose? *Bone Joint J.* 2018;100-B:404-412. doi:10.1302/0301-620X.100B3.BJJ-2017-1135.R1
180. R Tuttle J, R Feltman P, Ritterman S, Ehrlich M. Effects of Tranexamic Acid Cytotoxicity on In Vitro Chondrocytes. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2015;44:E497-E502.
181. Karaaslan F. <em>Editorial Commentary:</em> Tranexamic Acid: Okay, It Reduces the Bleeding, but Are We Sure Topical Use Is Not Harmful to the Cartilage? *Arthroscopy.* 2019;35(7):2133-2135. doi:10.1016/j.arthro.2019.04.014



# EKLER

Ek-1:



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2014/ 11

30/01/2014

Sayın: Doç. Dr. Nuri AYDIN  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

**Karar No** :2014/ 11

**Basvuru** :06.01.2014

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen "Traneksamik Asidin Tendon İyileşmesine Etkisinin İncelenmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	36
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi	Projenin destekleyen kuruluş tarafından onaylanmasından 1 ay sonra/12 Ay sonra tamamlanacak.	

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ  
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIK  
İÜ HADYEK Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK  
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY  
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR  
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK  
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ  
Üye

Yard. Doç. Dr. Burak OLGUN  
Üye

Avukat Selma DEMİR  
Üye

İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı I.Ü. Veteriner Fakültesi Dekanlık katı A 221 nolu Oda Avcılar-İSTANBUL TEL : (0 212) 4737070/ 17031 E mail : hadyek@istanbul.edu.tr

Ek-2:



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayın Prof. Dr. Nuri AYDIN  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

**Karar No:2018/54**

**Basvuru** : 11.09.2018

**Toplantı Tarihi** : 27.09.2018

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, **Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr.Burkay ÇAMURDAN**'a ait "Traneksamik Asidin Tendon İyileşmesine Etkisinin İncelenmesi" isimli projeniz; Etik Kurulumuz 27.09.2018 tarihli toplantısında değerlendirilmiş olup, etik kurul onay sürenizin 2 (iki) yıl süreyle uzatılması oy birliği ile kabul edilmiştir.

Gereği için bilgileriniz rica olunur.

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ  
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALDIRIK  
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY  
Üye

Prof. Dr. Mustafa Oral ÖNCÜL  
Üye

Prof. Dr. Alper OKYAR  
Üye

Doç. Dr. Aygül EKİCİ  
Üye

Doç. Dr. Uğur AKSU  
Üye

Dr. Öğretim Üyesi Altan ARMUTAK  
Üye

Dr. Öğretim Üyesi Aydın ÇEVİK  
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ  
Üye

Dr. Burak OLGUN  
Mak.Yük. Müh  
Üye

Avukat Selma DEMİR  
Üye