



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

POSTTRAVMATİK TENDON YAPIŞIKLIKLARINI ÖNLEMEDE
TEK DOZ RADYOTERAPİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Cenk ERMUTLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

POSTTRAVMATİK TENDON YAPIŞIKLIKLARINI ÖNLEMEDE
TEK DOZ RADYOTERAPİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Cenk ERMUTLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Tufan KALELİ

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Anatomi.....	2
Histoloji.....	6
Tendon Hasarı ve İyileşmesi.....	8
Gereç ve Yöntem.....	9
Bulgular.....	19
Tartışma ve Sonuç.....	24
Fibroblastlar Arasındaki Fenotipik Farklılıklar.....	29
Travmaya Cevap.....	30
Adezyon Önleyici Yöntemler.....	35
Benign Hastalıkların Tedavisinde Radyoterapi.....	38
Kaynaklar.....	42
Teşekkür.....	48
Özgeçmiş.....	49

ÖZET

Yüzeysel yerleşimleri sebebi ile elin ekstrinsik tendonlarının yaralanmalarına sık rastlanmaktadır. Tendon yaralanmaları sonrası iyileşme bölgesi ile çevre dokular arasında meydana gelen yapışıklık tendonun normal fonksiyonuna kavuşmasının önündeki en büyük engeldir. Bu çalışmanın amacı, düşük doz radyoterapinin travma sonrası sinovyal kılıf içindeki fleksör tendon adezyonunu modüle edecek potansiyele sahip olduğunu göstermektir.

Bu çalışma 20 adet erişkin, 2400-3800 gr ağırlığında New Zealand cinsi tavşan üzerinde gerçekleştirildi. Her bir deneğin her iki arka 3. ve 4. ayak parmak fleksör profundus tendonları kullanılarak toplamda 80 tendon üzerinde çalışıldı. A1 ve A3 makaraları arasında fleksör profundusa yarım kat perkutan tenotomi uygulandı. Denekler Kontrol ve Radyoterapi grubu olarak ikiye ayrıldı. . Hayvanların her iki ayağı toplamda 3 Gray dozunda X ışını alacak şekilde tek seferde ışınlandı. Ameliyat sonrası 10. günde denekler sakrifiye edildi. Longitudinal planda alınan kesitler Tang ve arkadaşlarının tanımladığı histolojik evreleme kriterleri kullanılarak peritendinöz alandaki adezyonlar yönünden değerlendirildi.

Çalışmanın analizleri kontrol grubundaki 8 tavşana ait 23 ve radyoterapi grubundan 7 tavşana ait 26 adet histolojik incelemeye uygun kalitede preparat üzerinde yapıldı. Radyasyon grubunda adezyonun ve enflamatuar cevabın kontrol grubuna oranla artmış olduğu görüldü. ($p<0.001$)

Çalışmamızda radyoterapinin enflamatuar cevabı adezyonu arttıracak şekilde modüle ettiği görülmüştür. Bu durum dozun az ya da fazla gelmesine bağlı olabilir. Peritendinöz adezyonu azaltacak şekilde sinovyal cevabı modüle edilecek doz aralığının bulunması için daha yüksek denek sayıları ile farklı dozlarda çalışmak gerekmektedir. Radyoterapi ekstrakorporal kullanımı, peroperatif uygulanma zorunluluğu olmaması ve

enflamasyon üzerine etkinliği sebebi ile tendon yaralanmaları sonrası adezyonu önlemede umut vadeden bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Radyoterapi, Tendon, Adezyon, Fibroblast.

SUMMARY

Efficacy of Single Dose Radiotherapy in Preventing Posttraumatic Tendon Adhesion

Lacerations of extrinsic flexor tendons of the hand are common. Posttraumatic peritendinous adhesion is the greatest obstacle to achieve normal tendon function. In this study, our purpose was to show that single dose radiotherapy has the potential to modulate intrasynovial tendon adhesions.

This study was performed on 20 adult New Zealand rabbits weighting 2400-3800 grams. 3rd and 4th flexor profundus tendons of both hind feet were used, making a total of 80 tendons. Partial percutaneous tenotomy was performed between A1 and A3 pulleys. Subjects were grouped into Control and Radiotherapy groups. Rabbits in the radiotherapy group received 3 Gray of X irradiation in single fraction. Subjects were sacrificed on day 10. Histological evaluation of longitudinal sections of tendons was made using Tang grading system for peritendineous adhesions.

23 tendons from 8 of the rabbits in the radiation group and 26 tendons from 7 of the rabbits in control group were suitable for histological evaluation. Adhesion and inflammatory response were greater in the radiotherapy group. ($p < 0.001$)

In our study, radiotherapy following tendon trauma modulated inflammatory response in favor of adhesions. This may be due to dose imbalance. Studies with different dosing regimens and higher number of animals are necessary to come with the ideal dose which will suppress the synovial response. However, radiation therapy is still a promising modality to prevent tendon adhesions because of its extra corporal use and proven anti-inflammatory effect on certain doses.

Key words: Radiotherapy, Tendon, Adhesion, Fibroblast.

GİRİŞ

Tendonlar kas kontraksiyonunu kemiklere ileterek eklem hareketini sağlayan bağ dokusu elemanlarıdır (1). Bağ dokusunun bir alt türü olan tendonların yaralanması sonrası iyileşme süreci temelde doku yaralanmasının iyileşmesine benzer aşamalardan geçse de yapı ve fonksiyonel farklılığından dolayı özellik taşır. Tendon adezyonu doku hasarlanması sonrası meydana gelen basit bir granülasyon dokusu hadisesi değil, hücreler arası mediatörlerin ve yoğun hücre kemotaksisinin yaşandığı, ekstrasik ve intrinsik mekanizmaların olduğu multifaktöryel bir süreçtir. Bu sürecin farklı elemanlarını tendon onarımının farklı aşamalarında etkileyerek adezyonların önüne geçilmesine çalışılmaktadır (2).

Tendon yaralanmaları sonrası iyileşme bölgesi ile çevre dokular arasında meydana gelen yapışıklık tendonun normal fonksiyonuna kavuşmasının önündeki en büyük engeldir (3-7). Tendon yaralanması distal sinovyal kılıf seviyesinde meydana gelmişse adezyon gelişimine bağlı fonksiyonel kayıp meydana gelme riski çok yüksektir (4,5,8). Tedavilerinde karşılaşılan güçlükler ve klinik sonuçların yüz güldürücü olmaması sebebi ile intrasinovyal fleksör tendon yaralanmalarının primer onarımı uzun süre önerilmemiş ve bu bölgeye no man's land ismi verilmiştir. 1970lerin başına kadar kabul gören bu yaklaşım sonucu bu bölgedeki yaralanmalarda ya cerrahi tedavi uygulanmamış ya da geç dönemde tendon greftlemesi denenmiştir (9). 1970'lerin başında geliştirilen yeni sütür teknikleri ve intrasinovyal fleksör tendon fizyolojisi ve rehabilitasyonu hakkında daha fazla bilgiye sahip olunması intrasinovyal yaralanmaların primer onarımının önünü açmış ve başarılı sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır (10-12). Günümüzde fleksör tendon yaralanmalarının tedavisinde kabul görmüş olan yöntem tendonların primer onarımı ve sonrasında başlanan aktif ya da pasif mobilizasyona dayalı rehabilitasyondur (13).

Tendon yaralanmalarının iyileşme sürecinde gelişen adezyonun oluşum mekanizmasını tanımlamak amacıyla yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler çoğaldıkça bu sorunun giderilmesi için de arayışlar da artmıştır.

İyileşme sürecinde adezyonun oluşmaması ya da en az düzeyde gelişmesini sağlamak amacıyla birçok farklı yöntem ve materyal tanımlanmıştır. Ameliyat sonrası dönemde adezyonu önlemek için önerilen yöntemler içinde düşük sürtünmeli sütürasyon teknikleri, erken postoperatif rehabilitasyon (14), fiziksel bariyerlerin kullanımı (15), tendon yüzey lubrikasyonunu artırıcı ajanların uygulanması (16-18) ve antiadeziv farmakolojik kimyasallar ve hücre siklusu ve apoptozisi üzerine etkili antimetabolitler yer almaktadır (19-22). Bütün bu çalışmalara rağmen intrasinovyal fleksör tendon yaralanmasının primer tedavi sonuçları hala tahmin edilebilirlikten uzaktır.

Hücre düzeyinde antimetabolit farmakolojik ajanlarla benzer etkilere sahip olan fakat literatürde tendon adezyonu ve sinovyal fibroblastlar üzerine etkileri değerlendirilmemiş olan bir tedavi yöntemi de radyoterapidir. Radyoterapinin malign hastalıklar dışında da geniş bir kullanım alanı vardır. Bunlar içinde ortopedik cerrahi sonrası gelişen heterotrofik ossifikasyon, Graves' oftalmopatisi, keloid, göz pteygiümları, AV malformasyonlar, Langerhans' hücre histiositozis, Peyronie hastalığı ve restenoze olmuş koroner stentler sayılabilir. Bütün bu hastalıkların tedavisindeki temel felsefe istenmeyen doku cevabının önüne geçmektir (23).

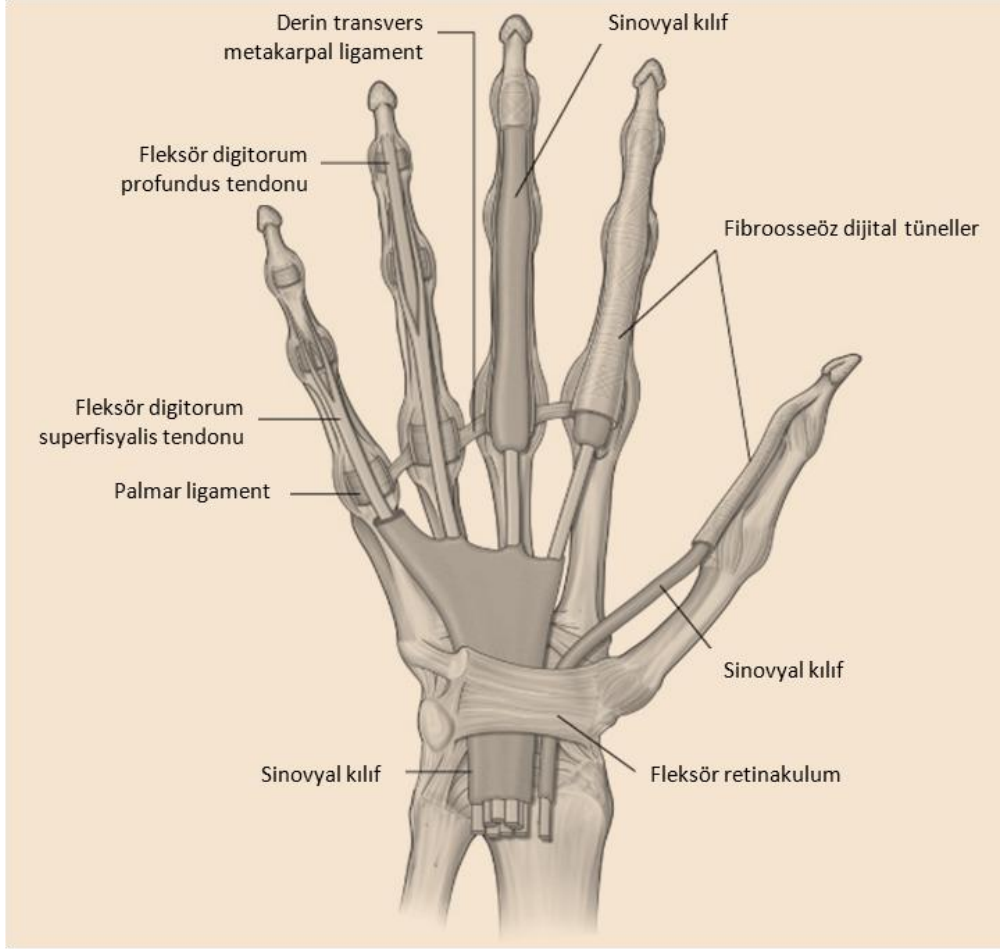
Bu çalışmada tendon iyileşme sürecinde adezyonun gelişmesini engelleyebilecek "ideal" yöntemin birçok özelliğini taşıyan bu tedavi modalitesinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anatomi

Tendonların kesit yüzeyleri devamı oldukları kaslardan daha ufak olduğu için vücut kompartmanları ve tüneller içinde uzun mesafe kat edebilirler. Bu sayede hareket yönünün değişebilmesini ve uzamış kaldıraç kolu sayesinde eklem hareketinin kuvvetlenmesini sağlarlar. Kesit

yüzeylerindeki bu göreceli inceliğe rağmen gerilme ve kompresyon kuvvetlerine kaslardan daha dayanıklıdırlar (1).

Elin ekstrinsik tendonları dirsek ve ön kol bölgesinden köken alan kas dokularının devamı olup el bilek ve parmak hareketlerinden sorumludurlar. Elin fleksör tendonları medial epikondil, ulna ön yüzü, radius ön yüzü, koronoid çıkıntı ve interosseöz membrandan köken alan volar ön kol kaslarının devamıdır. Derin, orta ve yüzeysel olarak 3 gruba ayrılan bu kaslardan parmak fleksörleri olan fleksör digitorum superfisyalis (FDS) orta, fleksör digitorum profundus (FDP) ise derin katmanda yer alır. Ön kolun 1/3 distalindeki muskulotendinöz bileşkedeki köken alan fleksör tendonlar karpal kemikler seviyesinde fleksör retinakulumun 2.5 cm proksimalinden metakarp proksimaline kadar bursa içinde seyrederek basıdan korunur. Bursayı terk ettikten sonra elin palmar boşluğunda çıplak olarak seyreden parmak fleksörleri metakarp distalinden itibaren sinovyal kılıfla kaplanarak fibrooseöz bir tünel içinde falanks boyunca ilerler (2). Fleksör sinovyal kılıfın anatomisi çeşitli varyasyonlar gösterir. Toplumda en sık rastlanılan varyasyon 5. parmak sinovyal kılıfının ulnar bursa ile devamlılık gösterdiği, diğer parmak fleksörlerinin kılıflarının bursadan bağımsız olarak metakarp başları seviyesinden başladığı formdur (3). FDS tendonu proksimal falanks ortasında içinden profundus tendonunun geçeceği ve Camper kiazması adı verilen çatallanmayı yaptıktan sonra orta falanks bazisinde sonlanır. Ön kol, bilek ve palmar boşluk boyunca FDS'in dorsalinde yer almış olan FDP ise Camper kiazmasında volare geçer ve distal falanks proksimalinde sonlanır (Şekil-1).

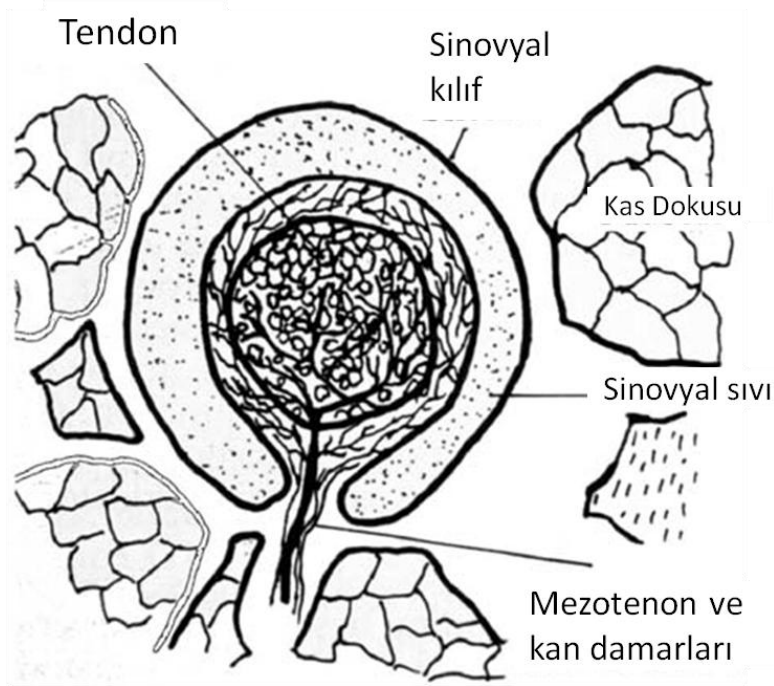


Şekil-1: Fleksör tendon ve sinovyal kılıf anatomisi.

Anatomilerindeki ve tedavi yaklaşımı ve prognozlarındaki farklılıklardan dolayı elin fleksör tendonları 5 bölgede incelenmiştir. Sinovyal kılıf başlangıcına denk gelen distal palmar kıvrım ile süperfisyalis insersiyosu arasındaki bölge Zone 2 olarak adlandırılır. Önkol gibi tendonların göreceli olarak serbest ve hareketli bağ dokusu komşuluğunda seyrettiği anatomik bölgelerde peritendinöz adezyonlar daha tolare edilebilirken, Zone 2 gibi kapalı ve dar bölgelerdeki adezyonların daha sıkıntılı sonuçları olmaktadır. Bu yüzden bu bölge Bunnel tarafından “no man’s land” olarak adlandırılmıştır.

Fleksör tendonların vasküler beslenmesi kas seviyesi veya avuç içi hizasında tendonlara penetre olarak tendon fasikülleri arasında seyreden longitudinal damarlardan, vinkular aracılığıyla tendona gelen dijital arterlerin segmental dallarından veya tendinoosseöz bileşkedeki tendon içine uzanan

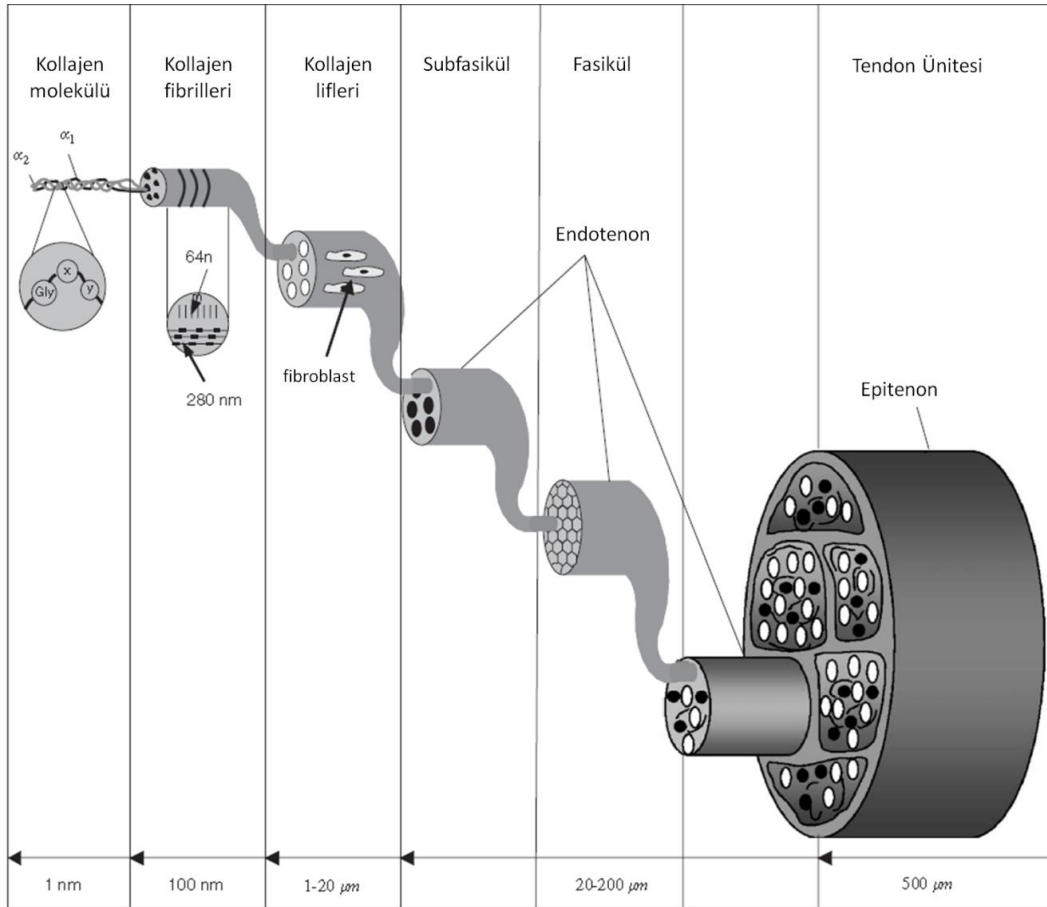
damarlarla sağlanır. Vinkularların gevşek bağ dokusundan oluşmaları tendon hareketi esnasında damarların gerilip kopmalarını önlerken tendonun fibrooseöz tünel içindeki hareketine izin verir. (Şekil-2) Süperfisyal ve profundus tendonlarının proksimal falanks ve orta falanks seviyesinde geniş avasküler alanları vardır ve buralar sinovyal sıvıdan difüzyon aracılığıyla beslenirler (4).



Şekil-2: Tendonun beslenmesi.

Histoloji

Tendonlar ağırlıklı olarak Tip 1 kollajenden oluşurlar. Çok daha az oranda proteoglikan, su ve hücre ihtiva ederler.(5) Kuru ağırlıklarınının % 65-80'ini kollajenin temel proteini olan tropokollajen oluşturur. İçerdikleri kollajen fibrilleri birleşerek kollajen liflerini meydana getirir. Kollajen liflerinin birleşerek endotenon adı verilen bağ dokusu ile sarılması sonucu subfasikül ve fasiküller meydana gelir. Tenosit adı verilen fibroblastlar endotenon içinde ve kollajen lifleri arasında longitudinal doğrultuda sıralanır. Fasiküllerin birleşmesi ile tendon ünitesi meydana gelir. Fleksör tendonların dorsal ve volar yüzleri ince kaygan viseral yapı ile kaplıdır ve buna epitenon denir (6). Epitenon, fasikülleri birleştiren endotenonların birleşerek tendonun etrafını kılıf şeklinde sarması ile oluşur (Şekil-3).



Şekil-3: Tendon histolojisi.

Vücutta sürtünmeyi önlemek ve tendon hareketini kolaylaştırmak için epitenon etrafında üçüncü bir katman olan paratenon bulunur. Elin fleksör tendonları gibi intrasinovyal tendonlarda ise paratenon yoktur (7). Fleksör tendonlar sinovyal doku ile kaplı fibroosseöz tünel içinde seyrederler. Bu tünelin iç parietal kısmı sinovyal kılıfı oluşturur ve buradaki hücrelerden salgılanan sinovyal sıvı ve hyaluronik asit tendonun difüzyon yolu ile beslenmesini sağlarken kılıfla arasındaki sürtünmeyi de azaltır (6, 8, 9). Sinovyal tendon kılıfının içerdiği sıvı vücuttaki sinovyal eklem boşlukları ile benzer protein ve HA konsantrasyonlarına sahiptir (10). Sinovyal tendon kılıfındaki kalınlaşmalar MKP eklem seviyesinden itibaren 5 halkasal (anüler) ve 3 çapraz (krusiform) makarayı (pulley) oluştururlar (4). Sinovyal kılıfın hasarlanması adezyona zemin hazırlar (8).

Epitenon katmanı normalde 1-2 hücre kalınlığındadır ve temel olarak birbirini ile yakın ilişkide ve kollajen demetleri arasında dağılmış durumda fibroblastlardan oluşur. Bu katmanda az sayıda makrofaja rastlanırken mast hücresi bulunmaz. Buna paralel olarak, epitenondan yapılan hücre kültürlerinde % 70 oranında fibroblast benzeri Tip B hücreler ve daha az sayıda makrofaj benzeri Tip A hücreler gelişmiştir (11). Endotenon dokusunun temel olarak ekstrasellüler matriksten oluştuğu ve kollajen demetleri arasında dağınık halde yerleşmiş fibroblastların olduğu görülürken, mast hücrelerine ve epitenondan farklı olarak makrofaja rastlanmaz. Normal sinovyal doku ise bağ dokusu, fibroblast ve epitenondan daha yüksek sayıda makrofajdan meydana gelir ve enflamatuvar olarak aktive olmadığı sürece mast hücresi içermez (12). Sağlam tendon sinovyal kılıfından yapılan hücre kültürlerinde temel olarak 3 ana hücre grubu gelişmiştir: makrofaj benzeri Tip A hücreler, HA salgılayan fibroblast benzeri Tip B hücreler ve endotel hücreleri (11, 13).

Her üç katman fibroblast ihtiva etse de, içerdikleri fibroblastların fenotip olarak farklı özellikler taşımaktadır. Sinovyal kılıf kökenli dokulardan elde edilen hücre kültürlerindeki fibroblastların daha büyük olmaları ve çok sayıda lamellopoda sahip olmaları daha aktif ve migratuvar olduklarını göstermektedir. Sinovyal hücrelerde SMA'nın (bir tür aktin) daha yoğun

olması hücre kontraktilitelerinin daha fazla olduğunu ve adezyonda önemli bir aşama olan ekstrasellüler matriks (ESM) kontraksiyonunda tendon fibroblastlarından daha önemli yere sahip olduklarını düşündürmektedir (14). Gene bu sinovyal fibroblastlar büyüme faktörlerine daha duyarlıdır ve ESM sentezleme ve degradasyon kapasiteleri tendon fibroblastlarından daha yüksektir (15). Tenosinovyal dokudan elde edilen hücre kültürlerinde bone morphogenic protein (BMP) uygulaması sonucu hücrelerin kıkırdak dokuya farklılaşabildikleri ve kıkırdak matriks sentezledikleri bildirilmiştir. Bu durum sinovyal fibroblastların hücresel mediatörlere son derece duyarlı olduğunu ve reaktif potansiyellerinin fazla olduğunu gösterir (16).

Tendon ve sinovyal kaynaklı fibroblastların gösterdikleri bu farklı metabolik özelliklerin sadece çevre mediatörlerinin etkisine bağlı olmadığı hücre kültürleri ile yapılan çalışmalarda homojen jel matrikslerde dahi aynı büyüme faktörlerine farklı cevap vermeleri ile anlaşılmıştır.

Tendon Hasarı ve İyileşmesi

Yüzeysel yerleşimleri sebebi ile elin ekstrinsik tendonlarının yaralanmalarına sık rastlanmaktadır. Yaralanan tendonların iyileşmesinde iki temel teori ortaya atılmıştır. Sinovyal kılıftan ve peritendinöz dokulardan göç eden aktive olmuş granülasyon dokusu hücreleri ile oluşan ekstrinsik iyileşme ve tendonun kendi içindeki hücrelerle meydana gelen intrinsik iyileşme (17-19). Önceleri tendon iyileşmesinin temel olarak bütünlüğü bozulan çevre dokulardan kaynaklanan fibroblastik aktivite ile sağlandığı (ekstrinsik iyileşme) ve adezyon oluşumunun tendon iyileşmesinin kaçınılmaz ve olmazsa olmaz bir komponenti olduğu düşünülmüştür (20-22). Fakat daha sonraki çalışmalarda tendon hasarı sonrası epitendinöz dokuda erken dönemde kalınlaşmanın başlaması tendonun kendine ait onarım mekanizmasının da olduğunu ve peritendinöz adezyona yol açmadan intrinsik olarak iyileşebilecekleri öne sürülmüş ve buna intrinsik teori denmiştir (20, 22-25).

GEREÇ VE YÖNTEM

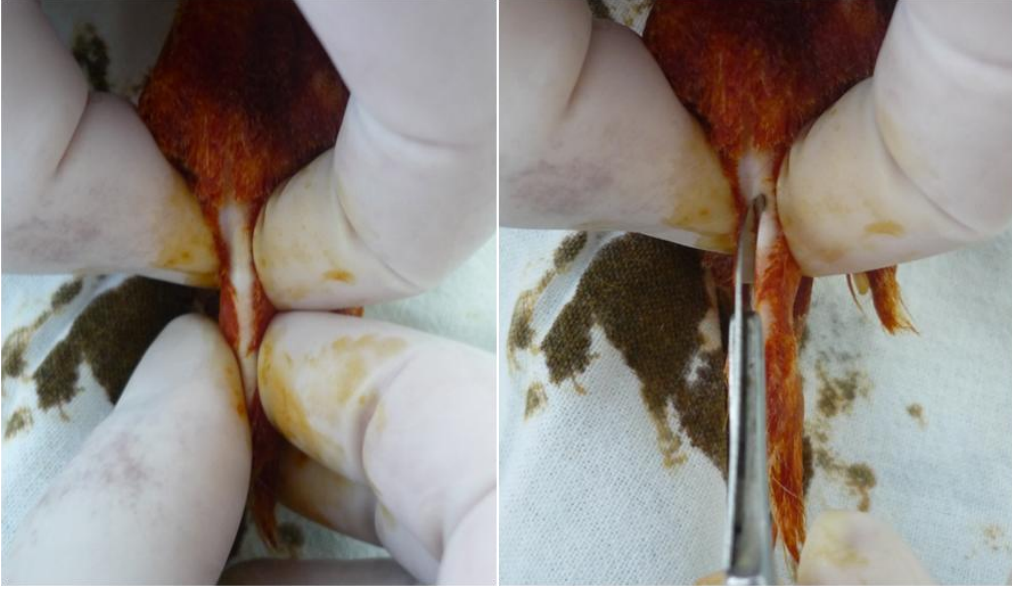
Bu deneysel çalışma, Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 2010-05/01 numaralı izni ile 20 adet erişkin, 2400-3800 gr ağırlığında New Zealand cinsi tavşanın arka ayak 3. ve 4. fleksör profundus tendonları üzerinde gerçekleştirildi. Kullanılacak deney hayvanının seçiminde literatürde daha önce yapılmış çalışmalardan yararlanıldı (5).

Çalışma öncesinde Tang skorlamasının nonparametrik analizinde bilimsel çalışmaların geçerliliği için gerekli olan 0.85 gücün elde edilebilmesi için kontrol ve radyoterapi gruplarından 20'şer tendon elde etmenin yeterli olacağı hesaplandı. Her bir tavşandan 4 adet tendon elde edileceği düşünülerek, çalışma gruplarının minimum 5'er tavşandan oluşması gerektiği hesaplandı. Cerrahi sonrası olası denek kayıpları ve ön çalışma preparatlarının hazırlanması sırasında longitudinal kesit alınmasında tendonların %25 oranında tahrip olduğu göz önünde bulundurularak grupların 10'ar tavşandan oluşturulması planlandı.

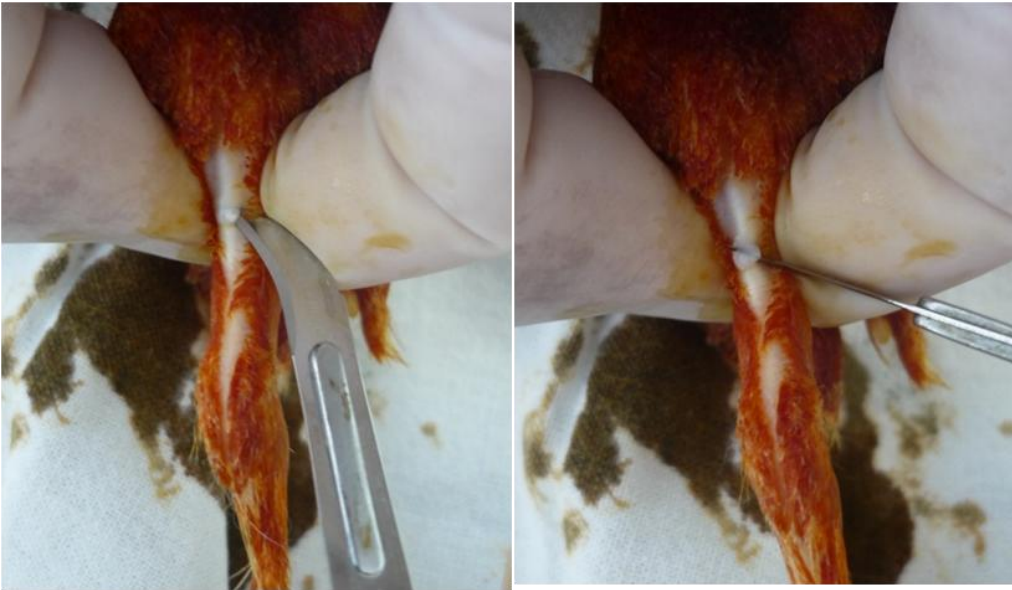
Her bir deneğin her iki arka 3. ve 4. ayak parmak fleksör profundus tendonları kullanılarak toplamda 80 tendon üzerinde çalışıldı. Deney hayvanları üzerindeki tüm cerrahi girişimler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinde yapıldı. Radyoterapi grubundaki deneklerin ışınlanması Uludağ Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı tarafından gerçekleştirildi. Deneklerden elde edilen dokuların hazırlanması ve histopatolojik incelenmesi Uludağ Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda deneyimli aynı patolog tarafından yapıldı.

Çalışmada kullanılacak radyasyon dozunun belirlenmesi için 5 hayvan üzerinde ön çalışma yapıldı. Deneklerin anestezisi 30 mg/kg intramusküler ketamin hidroklorür (Ketalar – PFIZER) ve 4 mg/kg ksilazin hidroklorür (Basilazin – BAVET) enjeksiyonu ile sağlandı. Her tavşan cerrahi profilaksi için intramusküler antibiyotik (sefazolin sodyum 15 mg/kg) aldı. Prone pozisyonda arka ayak tabanının gerekli traş, %10 povidon iyot (Batidex – CİMEDİS) solüsyonu ile arıtım ve örtümünü takiben 3. ve 4.

parmak proksimal falanks seviyesinde cerrahi prosedür uygulandı. Proksimal falanks plantar yüzdeki cilt dokusu medial ve laterale gerdirilerek fleksör tendonların ince cilt altında görünür hale gelmesi sağlandı. No. 12 bistüri kullanılarak A1 ve A3 makaraları arasında tendon uzun aksına dik şekilde fleksör profundusa yarım kat perkutan tenotomi uygulandı (Şekil-4 ve 5). Her hangi bir sütürasyona ihtiyaç duyulmadı.



Şekil-4: Proksimal falanks plantar yüzde profundus tendonunun bulunması



Şekil-5: Profundus tendonuna perkutan parsiyel tenotomi uygulanması

Parmak hareketlerini azaltarak tendon yapışıklığını tetiklemek için os calcis proksimaline turnike uygulanmasını takiben ayak metatars kemikleri seviyesinde plantar ve dorsalden yapılan 1'er cm'lik kesilerle parmak ekstensör ve fleksörleri tam kat kesildi. Cilt insizyonları 1'er adet stapler ile kapatıldı. (Şekil-6)



Şekil-6: Cilt kesisinin stapler ile kapatılması.

Sprey ile uygulanan pansuman (OpSite – SMITH + NEPHEW) sonrası hayvanların arka ekstremiteleri parmak ucundan proksimal femura kadar uygulanan sirküler alçı ile immobilize edildi. (Şekil-7) Cerrahi ve anestezi komplikasyonlarına bağlı denek kaybı yaşanmadı. Denekler cerrahi sonrası oda ısısında her bir kafes içinde bir tavşan olacak şekilde tutuldu ve serbest beslenme rejiminde standart yem ile beslendiler. Postoperatif 1. günde analjezi için içme sularına 2 mg/ml asetaminofen katıldı (82). Herhangi bir antibiyoterapi uygulanmadı.



Şekil-7: Cerrahi sonrası yapılan alçı.

Hayvanlar ameliyat sonrası 1. günde cerrahi için uygulanan aynı anestezi yöntemi ile uyutulduktan sonra her bir denek 5 farklı dozdan (3 Gy, 6 Gy, 10 Gy, 15 Gy, 20 Gy) birisi ile ışınıldı. Radyoterapi zamanlamasının seçiminde literatürdeki tendon iyileşmesini ve adezyona karşı farmakolojik ajanların kullanımını inceleyen çalışmalardan yararlanıldı. Farmakolojik ajanların sadece lokal kullanılabilir olması sebebi ile cerrahi esnasında uygulandıkları bu çalışmalarda endotenon cevabının (proliferasyon, hücre yüzey adezyon antijenleri ve büyüme faktör ekspresyonunun) 3. günde bile epitenon ve sinovyal kılıfa kıyasla sınırlı kaldığı (44) fakat bFGF faktör salınımının artmaya başladığı gözlenmişti. Benzer şekilde travma sonrası sıçan fleksör tendonlarında yapılan bir çalışmada yaralanma sonrası 3.

günde peritendinöz dokulardan tendon maddesine hücre göçünün başladığı ve 5. günde maksimuma ulaştığı görüldü. Bu çalışmalara dayanılarak uygulanacak tedavinin sadece ekstrinsik iyileşme üzerine etkili olması için gerekli güven aralığının 0. ile 3. günler arası olduğuna karar verildi. Radyoterapinin ekstrinsik iyileşmeye kıyasla daha geç başlayan intrinsik iyileşme üzerine olası etkisini en aza indirmek için denekler operasyon sonrası 1. günde ışınlandı.

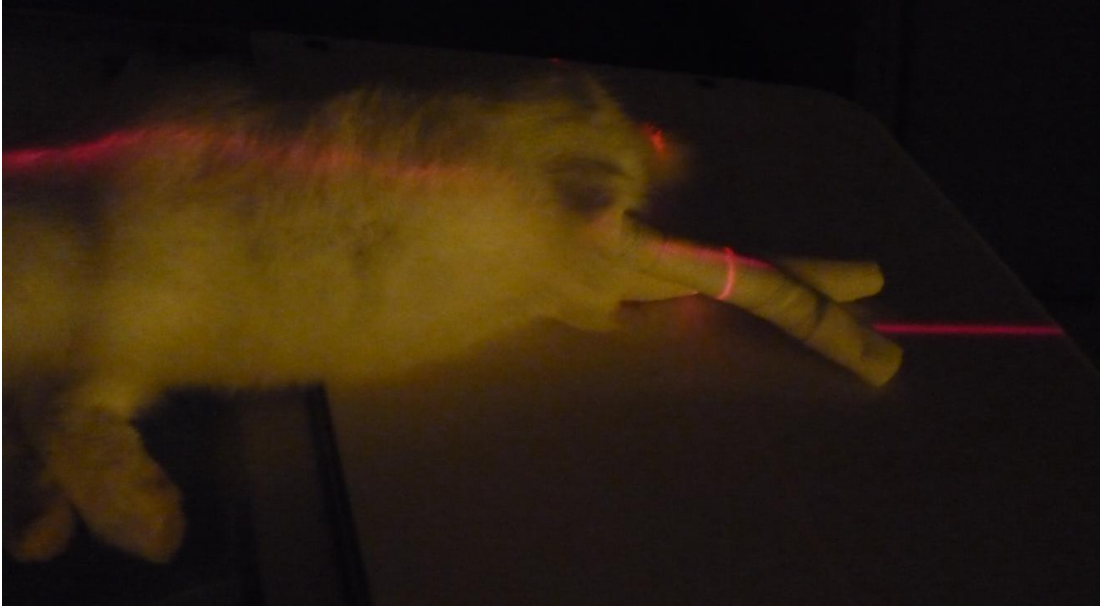
Ameliyat sonrası 10. günde denekler dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edilerek her iki arka ekstremitte ayak bileği seviyesinden ampute edildi.

Histopatolojik inceleme için kontrol grubu ile radyasyon verilen gruba ait parmaklar metatars başından orta falanks ortasına kadar eksize edilerek % 4 hidroklorik asit - % 4 formik asit çözeltisi ile dekalsifikasyon işleminden sonra parafine gömüldü (46, 63). Tendonların iyileşme bölgesini gösterecek şekilde subkutan doku, tendon ve falanksı içeren 4 mikrometre kalınlığında longitudinal planda alınan kesitler hemtoksilen-eosin (HE) ile boyanıp ışık mikroskobu altında incelendi. 6 Gy ve daha üstü dozlarda ışınlanan deneklerde kemik trabekülleri arasında nekroz ve kanama alanları görüldü. Klinik uygulanabilirlik düşünülerek çalışmanın 3 Gy dozunda uygulanmasına karar verildi.

20 deneğe ön çalışma grubuna uygulanan aynı anestezi ve cerrahi teknik ile parsiyel tenotomi yapıldı. Cerrahi ve anestezi komplikasyonlarına bağlı denek kaybı yaşanmadı. Denekler cinsiyet dağılımları eşit olacak şekilde (her grupta 5 erkek 5 dişi) Kontrol ve Radyoterapi grubu olarak ikiye ayrıldı.

Radyoterapi grubunda yer alan 10 hayvan ameliyat sonrası 1. günde cerrahi için uygulanan aynı anestezi yöntemi ile uyutulduktan sonra radyoterapi odasına alındı. Radyoterapi işlemi için 6 MV enerjili X ışını sağlayan doğrusal hızlandırıcı (Siemens, Mevatron MD2) kullanıldı. Su fantomunda yapılan hesaplamada 6 MV'luk X ışınının maksimum dozunun 1.5 cm doku geçildikten sonra oluşacağı hesaplandığından tavşan arka ayaklarında homojen ışınlamanın elde edilebilmesi için deneklerin üzerine

1.5 cm kalınlığında bolus materyali (insan dokusuna eşdeğer yoğunlukta) konuldu. Hayvanların her iki ayağı toplamda 3 Gy dozunda X ışını alacak şekilde tek seferde ışınlandı. (şekil 8) Kontrol grubundaki hayvanlara sakrifiye edildikleri güne kadar herhangi bir müdahalede bulunulmadı.



Şekil-8: Alt ekstremitenin ışınlanması.

Her iki gruptan birer denek sakrifiye edilecekleri güne ulaşmadan kaybedildi. Sakrifikasyon sonrası radyoterapi grubundaki bir tavşanın alt ekstremitelerinde alçı komplikasyonu sonucu diz altı iskemi geliştiği görüldü ve çalışmadan çıkartıldı. Histopatolojik inceleme için kontrol grubundaki 9 deneğe ait 36 parmak ve radyoterapi grubundaki 8 deneğe ait 32 parmak metatars başından orta falanks ortasına kadar eksize edilerek % 4 hidroklorik asit - % 4 formik asit çözeltisi ile dekalsifikasyon işleminden sonra parafine gömüldü. (Şekil-9) Tendonların iyileşme bölgesini gösterecek şekilde subkutan doku, tendon ve falanksı içeren 4 mikrometre kalınlığında longitudinal planda alınan kesitler Tang ve ark. skorlama çalışmalarında kullanılan hematoksilen-eosin (HE) ile boyanıp ışık mikroskobu altında incelendi. Kesitlere kollajen boyanması için Von Gieson histokimyasal boyanması uygulandı (48).



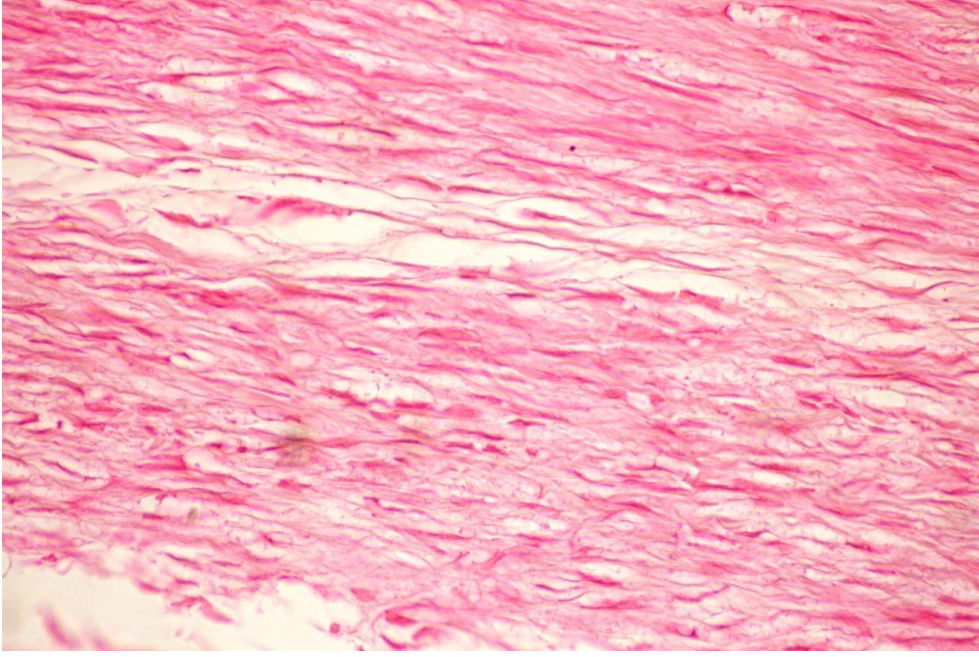
Şekil-9: Metakarp başından orta falanks ortasına kadar eksize edilip dekalsifikasyon solüsyonunda bekletilmiş örnekler.

Mikrotomla kesit alınması ve histokimyasal boyama işlemleri esnasında dokuların zarar görmesi sonucu kontrol ve radyoterapi grubundan birer denekten histolojik incelemeye uygun preparat elde edilemedi. Deney sonunda kontrol grubundan 8 tavşana ait 23 ve radyoterapi grubundan 7 tavşana ait 26 adet histolojik incelemeye uygun kalitede toplam 49 tendon preparatı elde edildi. Tang ve arkadaşlarının tanımladığı histolojik gradeleme kriterleri kullanılarak peritendinöz alandaki adezyonlar kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi (48). Her bir tendonun kalitatif ve kantitatif skorları toplanarak tendon adezyon derecesi belirlendi. Toplam skoru 0 olan tendonlar peritendinöz dokularda adezyon gelişmemiş, toplam skoru 2 olanlar hafif derecede adezyon meydana gelmiş, toplam skoru 3 ya da 4 olanlar orta derecede adezyon gelişmiş, 5 ya da 6 olanlar şiddetli adezyon meydana gelmiş olmak üzere dört grupta sınıflandırıldı. İstatistiksel incelemenin yapılabilmesi için adezyon olmayan tendonlara 0, hafif adezyon olanlara 1, orta derecede adezyon olanlara 2 ve şiddetli adezyon olan tendonlara 3 değeri verildi (Tablo-1).

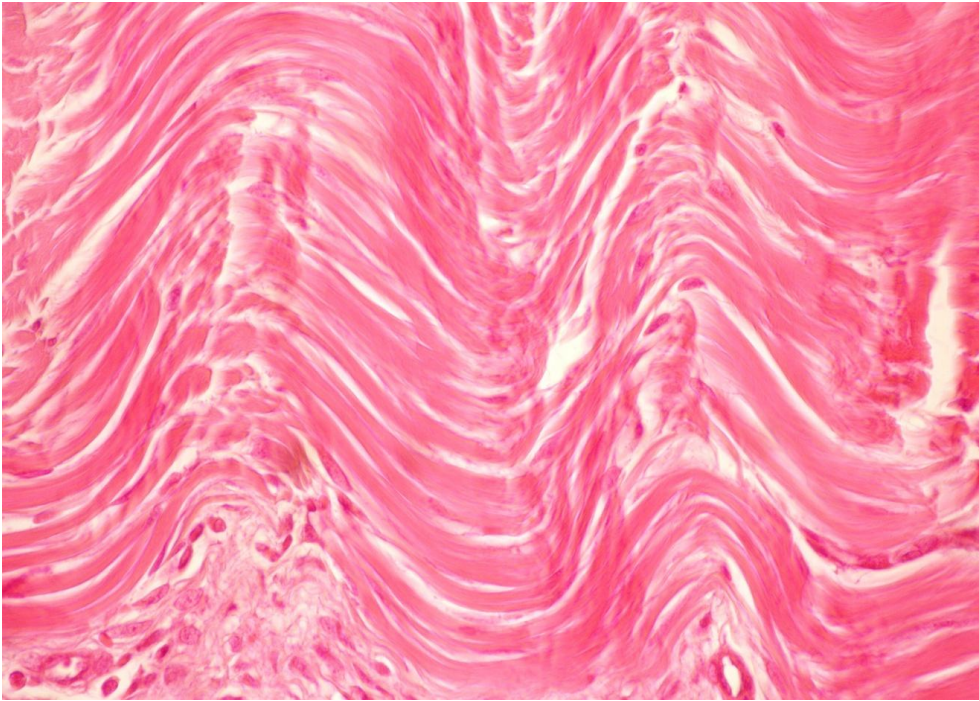
Tablo-1: Tang Skorlaması (48)

Skor	Adezyon Özellikleri
Kantitatif	
0	Belirgin adezyon yok
1	Dağınık halde az sayıda lif
2	Çok sayıda filaman
3	Sayılamayacak çoklukta lif
Kalitatif	
0	Belirgin adezyon yok
1	Düzenli, uzun, ince lifler (Resim 2)
2	Düzensiz, uzun-kısa lifler (Resim 3)
3	Yoğun, lifsiz yapışıklık (Resim 4)
Adezyonun Derecesi	
0	Adezyon yok
2	Hafif adezyon
3,4	Orta derecede adezyon
5,6	Şiddetli adezyon

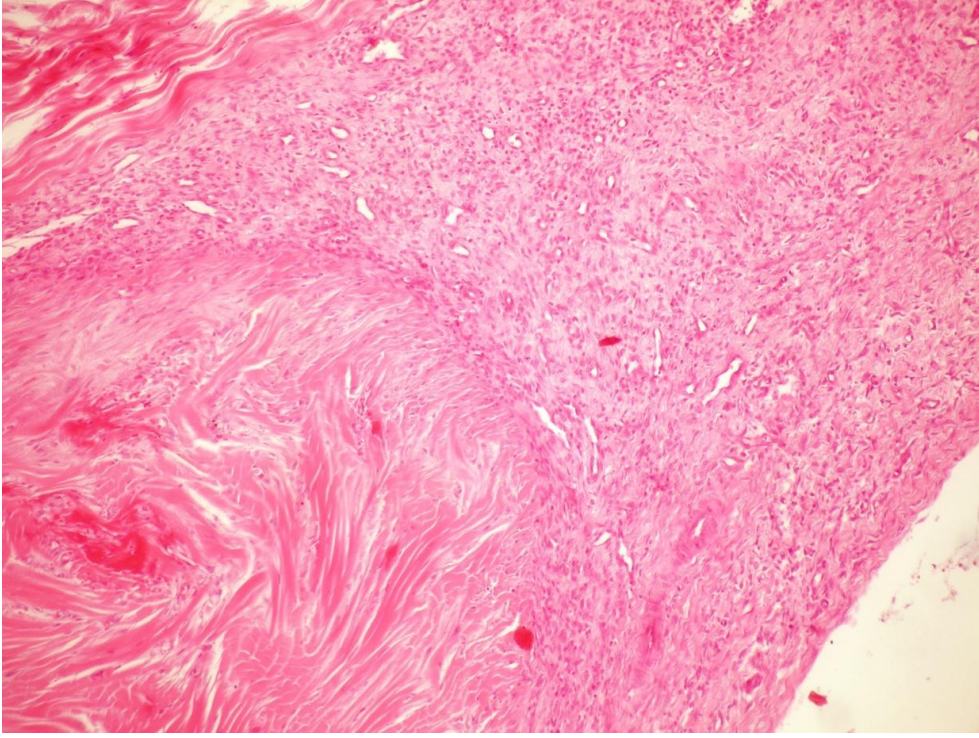
Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapıldı. Kalitatif ve kantitatif değerlendirme sonuçları sayı ve yüzde ile verilmiştir. TANG skorlamasına göre elde edilen sonuçlar her bir grup için medyan, minimum ve maksimum değerleri ile ifade edilmiş olup skor değerleri gruplar arasında Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Adezyon şiddetine göre gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Şekil-10: Düzenli, uzun, ince lifler (HEX200).



Şekil-11: Düzensiz, uzun, kısa lifler (HEX200).



Şekil-12: Şiddetli adezyon bölgesinde yoğun lifsiz adezyon (HEX100).

BULGULAR

Çalışmanın analizleri kontrol grubundaki 8 tavşana ait 23 ve radyoterapi grubundan 7 tavşana ait 26 adet histolojik incelemeye uygun kalitede preparat üzerinde yapıldı.

Tendonları histolojik incelemeye alınan kontrol grubundaki 8 tavşanın 4ü erkek ve 4ü dişi, radyoterapi grubundaki 7 tavşanın ise 4ü dişi ve 3ü erkek tavşanlardan oluşmaktaydı. Radyoterapi ve kontrol grupları arasında deneklerin cinsiyetinin dağılımı açısından Fisher'in kesin ki-kare testi ile anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tendonları histolojik incelemeye alınan kontrol grubundaki 8 tavşanın ağırlıklarının median değeri 3150 gr iken, radyoterapi grubundaki 7 tavşanın ağırlıklarının median değeri 2900 gr bulundu. Radyoterapi ve kontrol grupları arasında deneklerin ağırlıkları Mann-Whitney testi ile analiz edildi ve iki grup arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Her iki grubun Tang skorlarının minimum, maksimum, median ve ortalama değerleri Tablo 2'de, adezyon derecelerinin gruplar içindeki dağılımı ise Tablo-3'de verildi.

Tablo-2: Gruplar arası adezyonun karşılaştırılması

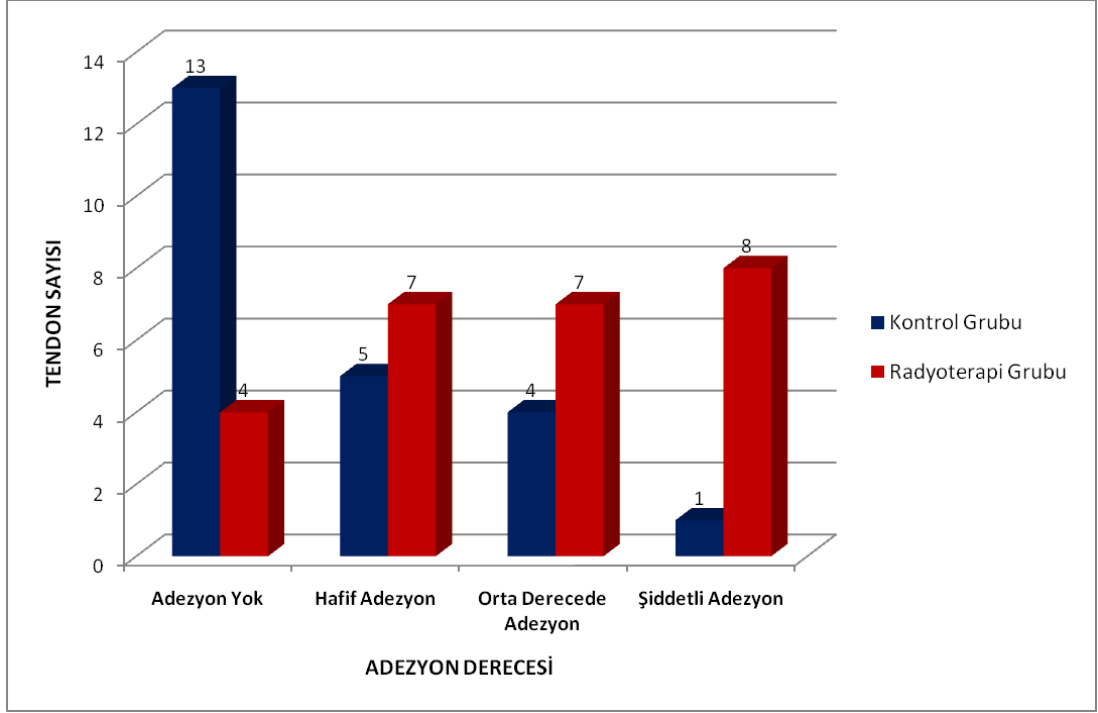
		TANG SKORLAMASI
KONTROL GRUBU (N=23)	Min	0,00
	Max	3,00
	Median	0,00*
	Mean	0,70
RADYOTERAPİ GRUBU (N=26)	Min	0,00
	Max	3,00
	Median	2,00*
	Mean	1,73

* $p<0.001$

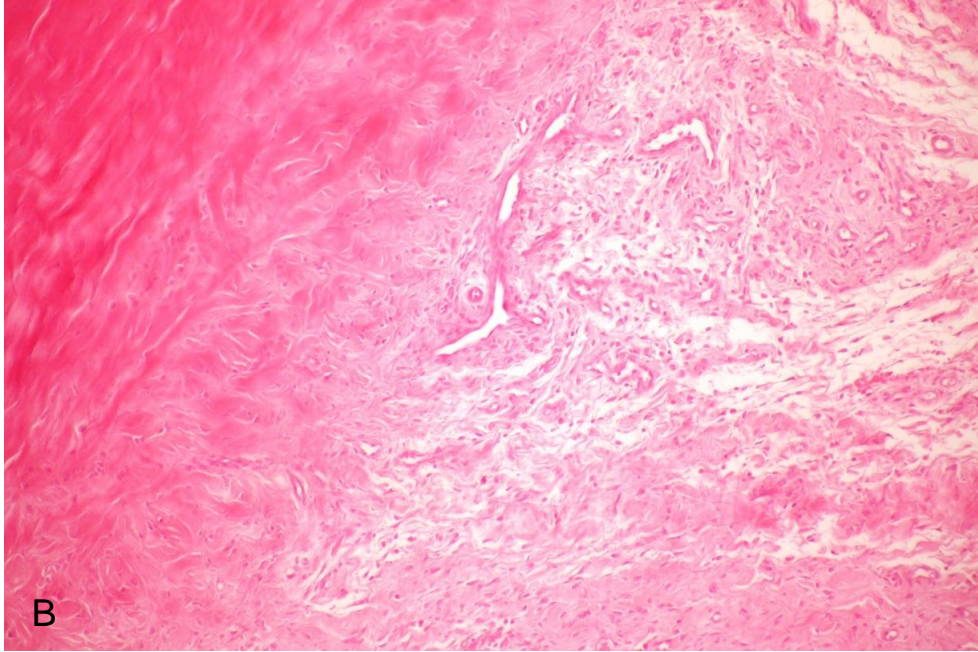
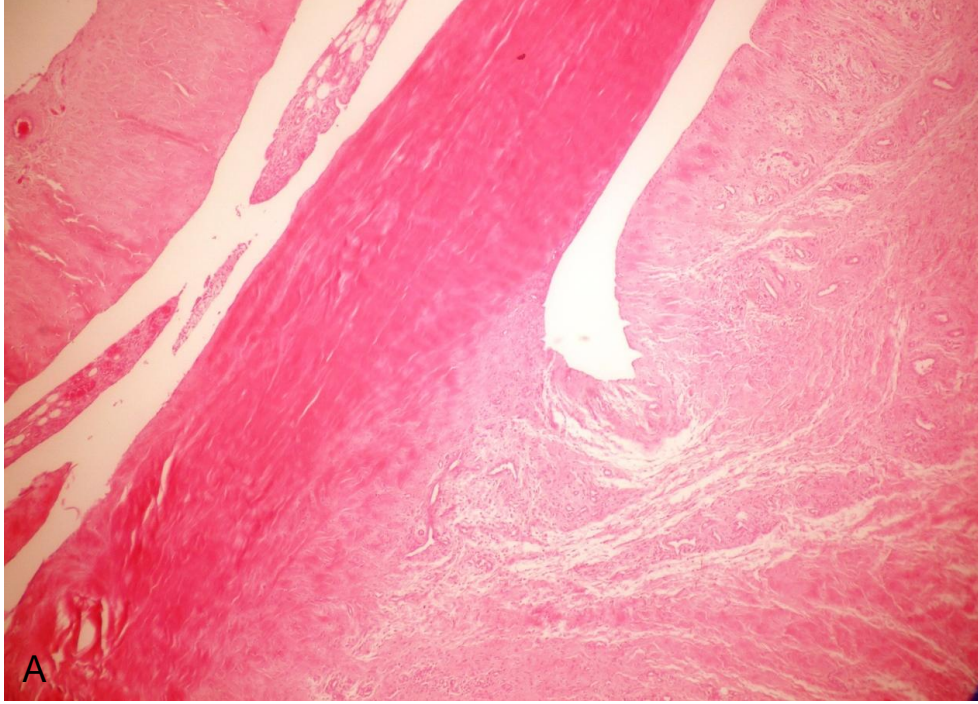
Tablo-3: Grup içi adezyon şiddetleri

TANG SKORLAMASI				
	0,00 Adezyon Yok	1,00 Hafif Adezyon	2,00 Orta Adezyon	3,00 Şiddetli Adezyon
KONTROL GRUBU (N=23)	13 (% 56,5)	5 (% 21,7)	4 (% 17,4)	1 (% 4,3)
RADYOTERAPİ GRUBU (N=26)	4 (% 15,4)	7 (% 26,9)	7 (% 26,9)	8 (% 30,8)

Grupların adezyon skorlarının Mann-Whitney testi ile incelenmesi sonucu radyasyon ve kontrol grubu arasında peritendinöz adezyon açısından anlamlı derecede fark bulundu. ($p<0.001$) Radyasyon grubunda adezyonun ve enflamatuar cevabın artmış olduğu görüldü. Çevre dokularda radyoterapiye bağlı nekroz, kanama ve apoptozis saptanmadı. Adezyon şiddetinin gruplar içindeki dağılımı Pearson ki-kare testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.(Şekil-13) Gruplar arasında farklılık oluşmasına kontrol grubunda hiç adezyon görünmeyen preparatların ($p=0.003$), radyoterapi grubunda ise ileri derece adezyon (Şekil-14) gözükten preparatların fazlalığının ($p=0.026$) yol açtığı saptandı. İki grup arasında hafif ($p=0.930$) ve orta ($p=0.649$) derece adezyon görülme oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil-15).



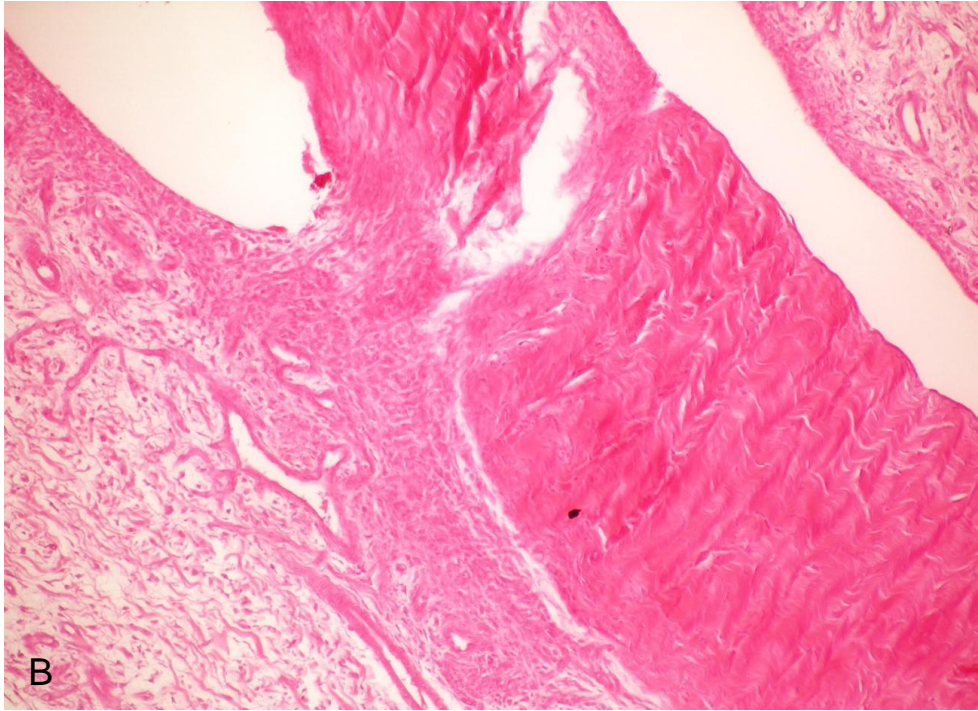
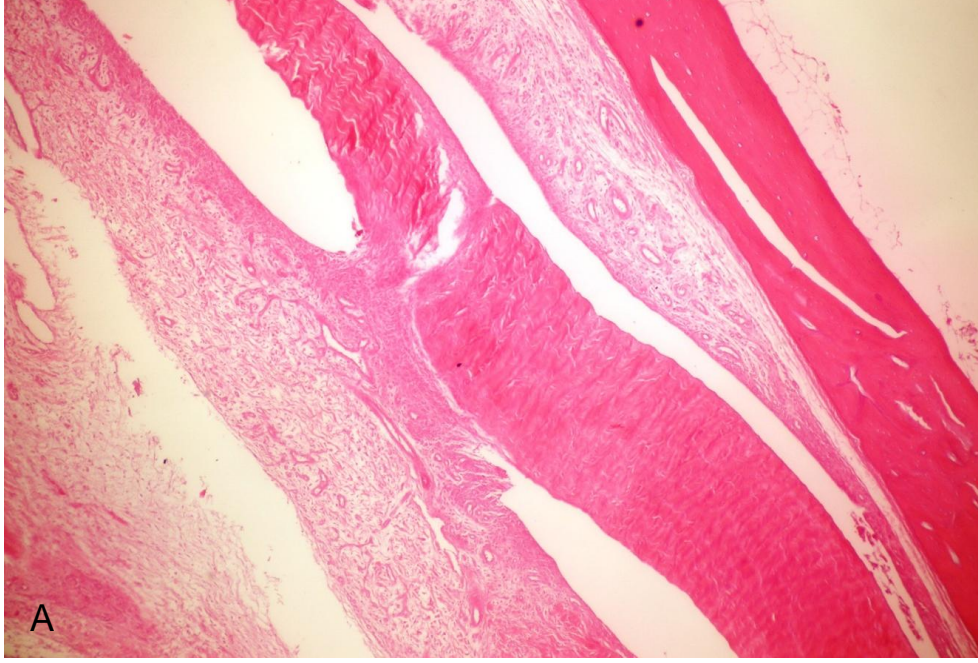
Şekil-13: Adezyon derecelerinin gruplar arası karşılaştırılması



Şekil-14: A: Radyasyon verilen grupta iyileşme bölgesinde peritendinöz alanda şiddetli adezyon varlığı (HEX100). **B:** Düzensiz uzun-kısa lifler ve arada damar yapıları (HEX200).

Tendonların Tang skorları üzerine denek cinsiyetleri ve ağırlıklarının etkisi sırasıyla Mann-Whitney testi ve Spearman's korelasyon katsayısı ile

incelendi. Cinsiyet farklılıklarının ve denek ağırlıklarının adezyon üzerinde etkisi olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$, $p>0.05$).



Şekil-15: A: Kontrol grubunda iyileşme bölgesinde peritendinöz alanda hafif derecede adezyon varlığı (HEX100). **B:** Kontrol grubunda iyileşme bölgesinde peritendinöz alanda hafif derecede adezyon varlığı (HEX200).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Tendon onarımının temel hedefi, maksimum tendon sağlamlığını ve tendon hareketini elde etmektir (35). Oysa dijital sinovyal kılıflar seviyesinde meydana gelen yaralanmalarda sıklıkla kısıtlayıcı adezyonlar meydana gelmektedir (17, 49). Oluşan yapışıklıklar tendonun kılıf içinde hareketini engellemekte ve fonksiyonel kayba yol açmaktadır (14). Tendon adezyonu o kadar kısıtlayıcı bir sorundur ki sinovyal kılıf içindeki fleksör tendonlarda onarım sonrası adezyon gelişimi riskinin çok yüksek olması sebebi ile uzun bir süre bu bölge tendonlarının onarılmaması, onarılacaksa da sadece profundus tendonunun onarılıp superfisyalis tendonunun bırakılması önerilmiştir (4, 50). 1970lerin başında geliştirilen yeni sütür teknikleri ve intrasinovyal fleksör tendon fizyolojisi ve rehabilitasyonu hakkında daha fazla bilgiye sahip olunması intrasinovyal yaralanmaların primer onarımının önünü açmış ve başarılı sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır (28-30). Günümüzde fleksör tendon yaralanmalarının tedavisinde kabul görmüş olan yöntem tendonların primer onarımı ve sonrasında başlanan aktif ya da pasif mobilizasyondur. Erken dönem pasif hareketin adezyonları azaltmanın yanı sıra tendon yeniden şekillenmesi ve tenosit dizilimi üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (51).

Intrasinovyal fleksör tendon yaralanmalarında primer cerrahi onarımın temel hedefi postoperatif dönemde mobilizasyona dayalı rehabilitasyon protokolünün uygulanmasına izin verecek sağlamlıkta primer tendon onarımı elde etmektir (52). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki adezyon gelişmese bile tendon onarımı sonrası tam fleksiyon için tendonlara binen yük artmaktadır (4). Artan yükü taşıyabilecek sağlamlıkta tendon onarımı elde etmek için çeşitli merkezi ve çevresel sütür teknikleri geliştirilmiştir. Tendon yaralanma hattını geçen kor sütür sayısı ne kadar fazla ise 0. günde tendon sağlamlığı o kadar fazla olmaktadır (53). Benzer şekilde kor sütürlere ek olarak periferik epitendinöz sütürlerin eklenmesi adezyona yol açan ve tendon sağlamlığını azaltan gap oluşmasını azaltmaktadır (7). Fakat tendon

içi sütür yoğunluğu arttıka tendon morfolojisi ve zaten sıkıntılı olan dolaşım daha da bozulmaktadır. Tendon onarımında mümkün olan en yüksek dayanıklılığın sağlanması ve tendon metabolizmasının korunması arasında hassas bir denge elde etmek gerekmektedir.

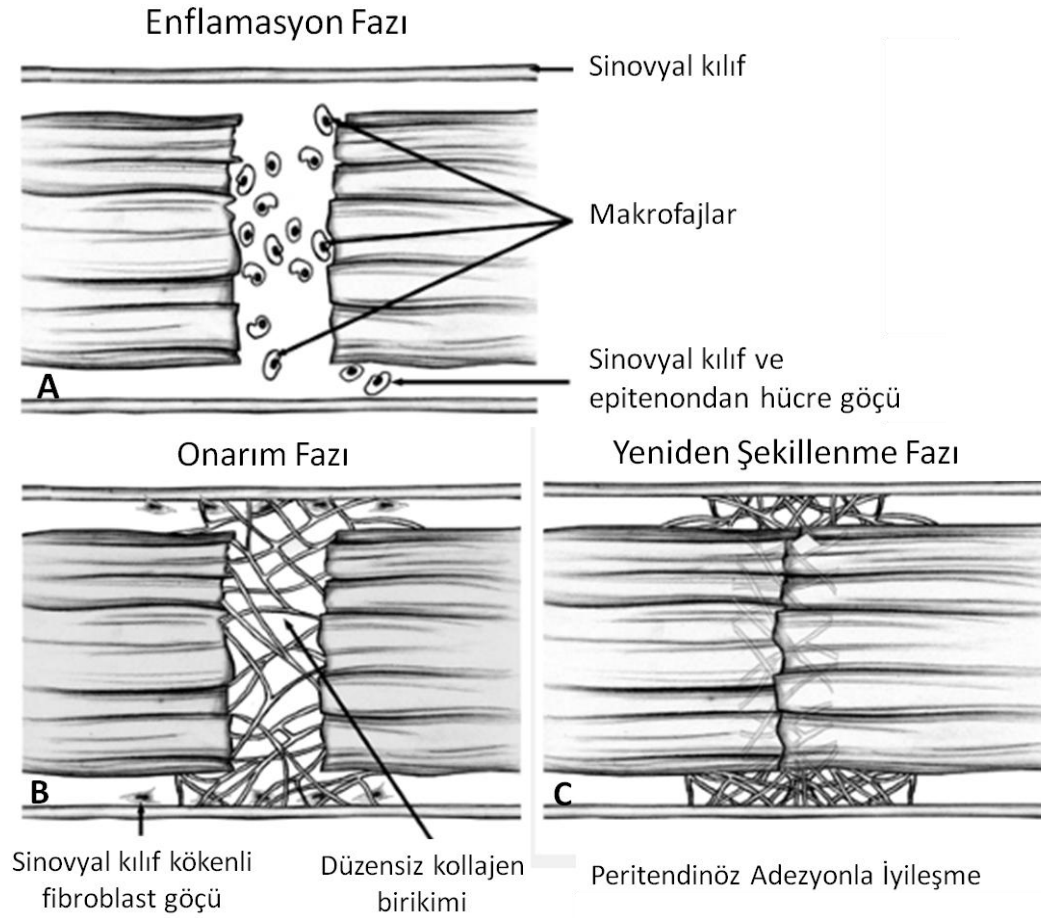
Tendon yapışıklığını önlemeye yönelik bütün bu çalışmalara rağmen, tendon onarımının sonuçları hala tahmin edilebilirlikten uzaktır. Deneysel etkinliği gösterilen birçok yöntem ise uygulanabilirlikteki sıkıntıdan dolayı klinik kullanım alanı bulamamaktadır. Kullanım kolaylığı ve doz kesinliği sunan bir tedavi yöntemi olan radyoterapinin ise tendon yapışıklığı üzerine etkileri daha önce incelenmemiştir.

Radyoterapinin tendon yapışıklığı üzerine etkilerini incelediğimiz çalışmamızda kullanılacak deney hayvanının seçiminde literatürde daha önce yapılış çalışmalardan yararlanıldı. PubMed, Medline, CINAHL ve Embase veri tabanlarında "tendon adezyonunu nleme", "tendon iyileşmesi", "adezyon nleme araçları" anahtar kelimelerini kullanarak yapılış incelemede İngilizce 41 makaleden adezyonu önleyici deneysel çalışmaların büyük çoğunluğunun (% 42) tavşanlar üzerinde gerçekleştirdiği görüldü (5). Tavşan fleksör tendonlarının histoloji, anatomi (40), iyileşme ve adezyonu hakkında çok sayıda çalışma olması (8, 23, 38, 41-43) ve tavşan doksunda fleksör tendon ve sinovyal kılıfın travmaya hücresel cevabının incelenmiş olması (14, 41, 44, 45) sebebi ile denek olarak bu tür tercih edildi.

Tavşan modeli kullanılarak yapılan çalışmalar incelendiğinde tendon adezyonuna yönelik histolojik ve biomekanik çalışmaların tendonların yüzeyel seyri ve fleksör tendonların proksimal falanks seviyesinde intrasinovyal kılıf içinde seyretmesi sebebi ile n ya da arka ayak parmakları fleksör tendonları üzerinde yapıldığı görüldü (46, 47). Deneklere cerrahi ve radyoterapi için pozisyon verilmesinde kolaylık sağladığı için arka ayak tendonlarında çalışılmasına karar verildi. A2 ve A3 makaraları arasındaki mesafenin daha uzun olmasının cerrahi ve spesimen hazırlanmasını kolaylaştıracığı düşünülerek arka ayak 3. ve 4. fleksör profundus tendonları üzerinde çalışıldı.

Sakrifikasyon zamanının seçiminde literatürdeki fleksör tendon adezyonu üzerine yapılmış çalışmalardan yararlanıldı. Bu çalışmalarda tavşanlarda intrasinovyal fleksör tendonlarda parsiyel kesi ve sonrasında immobilizasyonun 7 gün geçmesinin adezyon gelişimi için yeterli olduğu gösterilmiştir (38, 42). Benzer şekilde köpek modeli üstünde yapılan çalışmalarda da tendon onarımı sonrası 10. günde kontrol grubu ve çalışma grubu arasında fleksiyon için gereken kuvvet ve tendon iyileşme sahasında hücresellik bakımından anlamlı fark olduğu saptanmıştır (36). Bizim çalışmamızda da 10. gün sonunda her iki grupta Tang skorlaması ile histolojik olarak değerlendirilebilecek düzeyde yapışıklığın gelişmiş olduğu görüldü.

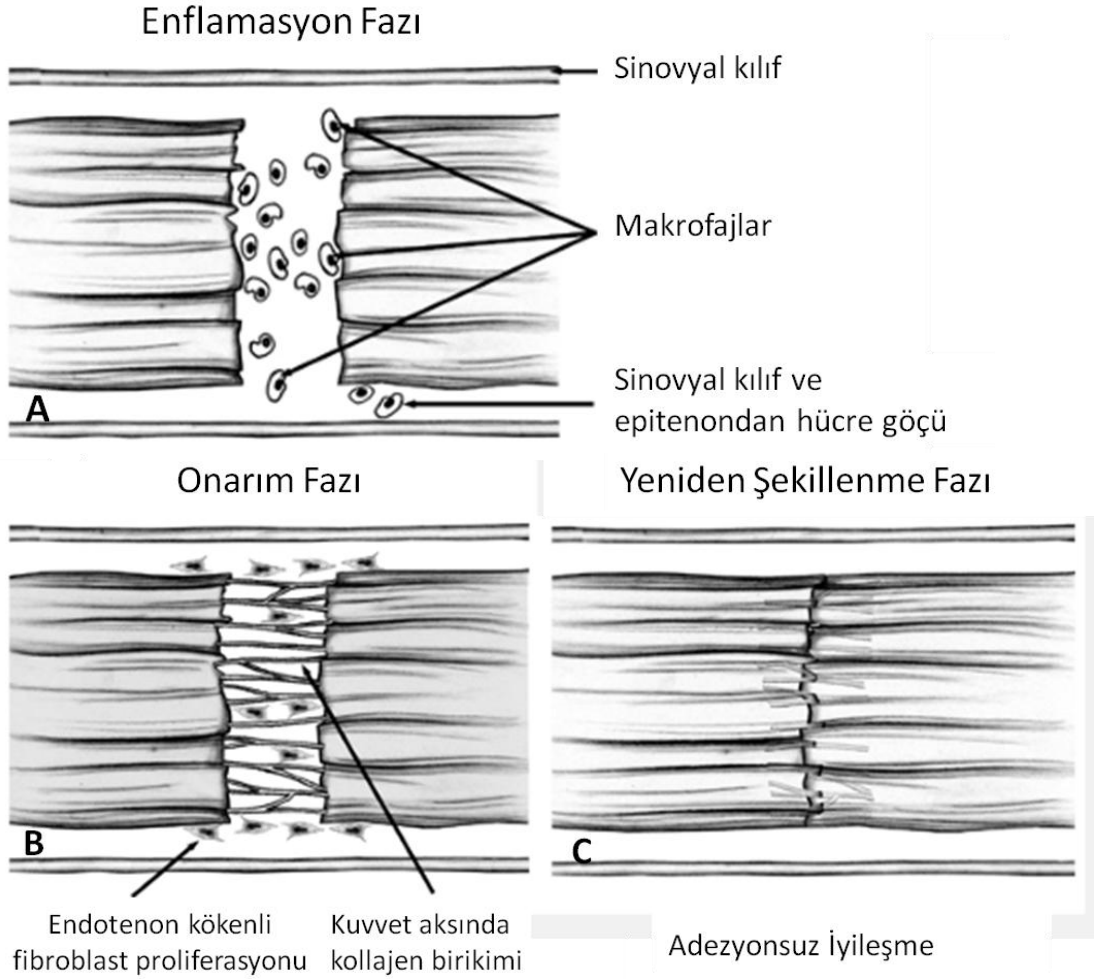
Tendon adezyonu doku hasarlanması sonrası meydana gelen basit bir granülasyon dokusu hadisesi değil, hücreler arası mediatörlerin ve yoğun hücre kemotaksisinin yaşandığı multifaktöryel bir süreçtir. Bu sürecin farklı elemanlarını tendon onarımının farklı aşamalarında etkileyerek adezyonların önüne geçilebilir. Tendonların iyileşmesinde hem intrinsik hem de ekstrinsik mekanizmalar rol alır (38). İyileşmeden ekstrinsik mekanizmanın sorumlu olduğunun öne sürüldüğü ekstrinsik teoride, tendon onarımı için gerekli hücrelerin sinovyal kılıf tarafından üretildiği ve adezyonun hasarlı bölgeye prekürsör hücrelerin kemotaksisini sağladığı için tendon iyileşmesinin gerekli bir komponenti olduğu düşünülmüştür (12, 20, 54). (Şekil-16) Ekstrinsik teoride yapışıklığın tendon iyileşmesi için gerekli olduğunu ileri sürenlerin hipotezi oluşan adezyon dokusu ve çevre doku aktivasyonu sayesinde beslenmesi bozulmuş olan tendon dokusu etrafında neovaskülarizasyonun sağlanacağıdır (55).



Şekil-16: Ekstrinsik mekanizma ile tendon iyileşmesi

Lindsay ve Thomson'un (12, 24) başını çektiği grup ise tendonun kendisinin proliferasyon ve kollajen matris sentezleme yeteneğinin olduğunu ve uygun şartlar sağlanırsa adezyon gelişmeden intrinsik olarak tendon iyileşmesinin sağlanabileceğini belirtmiştir. (Şekil-17) Normalde her iki dokuda da az miktarda saptanan TGF-Beta 1 ve FGF'nin travma sonrası gerek sinovyal kılıf gerekse tendona ait fibroblastlarca sentezinin artması tendon iyileşmesinde hem intrinsik hem de ekstrinsik mekanizmaların çalıştığını düşündürmektedir. Epitenon fibroblastları hasarlı tendon uçları arasında ve etrafında ekstrasellüler matris oluşumunu hazırlamakta, 1. hafta sonrasında çevre endotenon fibroblastları hasarlı bölgeye gelmekte ve intrinsik iyileşmeyi başlatmaktadır (22). Günümüzde genel kabul gören kanı, tendon iyileşmesinde her iki mekanizmanın da rol aldığı, fakat ekstrinsik iyileşmenin öne çıktığı durumların adezyonla sonuçlandığıdır. Ekstrinsik metabolizmayı tetiklemeden intrinsik iyileşme sağlanırsa sinovyal aralıkta bağ

dokusu oluşumu önlenecek ve endotenon ve epitenondaki fibroblastların proliferasyonu ile peritendinöz adezyon olmaksızın tendon iyileşmesi sağlanacaktır (8). Endotenon hücrelerinin proliferasyonu ile oluşan intrinsik iyileşmede tendon devamlılığı daha organize ve belli bir dizilimde kollajen doku oluşumu ile sonlanmaktadır (56).



Şekil-17: İntrinsik mekanizma ile tendon iyileşmesi

Tendon iyileşmesinin ilk 48-72 saatinde enflamatuvar faz yer almakta, 5. gün civarında fibroblastik aktivite ve kollajen üretiminin yoğun olduğu onarım fazı başlayıp 4 hafta kadar devam etmekte, sonrasında ise remodeling başlamaktadır (4). Enflamasyon aşamasında tendon bütünlüğünü sağlayan tek şey sütün kendisidir. Fibroblastik aşamada hasarlı bölgede kollajen depolanmasının artması ile sağlamlık artmaktadır. Yeniden şekillenme evresinde epitenonda fibroblast hareketi yani ECM sentezi

azalırken, makrofaj aktivasyonunun devam etmesi granülasyon dokusunun re-organizasyonunu sağlamaktadır. Oysa sinovyal kılıfta 12. haftada da devam eden fibroblast aktivasyonu bu bölgede yeniden şekillenmeyi geciktirmekte ve adezyona yol açmaktadır (12). İyileşmenin aşamalarının bu sıra ile olduğu genel kabul görmekte beraber fazların süreleri ve başlama zamanları çalışmalarda farklılık göstermektedir (57). Hücresel mediatörlerin ve mitojenlerin bu fazların üzerindeki etkisinden faydalanarak ekstrinsik faz ağırlıklı iyileşmenin ve sonuçta adezyonun azaltılmasına yönelik çok sayıda çalışma vardır (4, 5).

Fibroblastlar Arasındaki Fenotipik Farklılıklar

Tendon katmanlarının travmaya değişken süre ve yoğunlukta reaksiyon vermelerinin sebepleri arasında fibroblastların fenotipik özellikleri, dokulardaki farklı yüzey antijenleri, ve hücrelerin büyüme faktörlerine cevap potansiyellerinin farklı olması yer alır.

Ragoowansi ve ark. (14) sinovyal kılıf ve tendon dokusundan elde edilen fibroblast kültürlerini hücre proliferasyonu ve hareket potansiyeli açısından anlamlı buldukları SMA alfa smooth muscle actin, matriks metalloproteinaz 2 ve 9, vinkulin ve F-aktin içerikleri açısından karşılaştırmışlardır. Sinovyal dokudan elde edilen hücrelerin ECM-hücre iletişimi, hücre hareketi, kontraksiyonu, hücre proliferasyonu ve ECM organizasyonu açısından önemli olan bu proteinleri daha yüksek oranda ürettiklerini belirlemiş ve bunun sinovyal hücrelerin metabolik olarak daha aktif olmasını sağladığını belirtmişlerdir. Sinovyal kılıf ve endotenon hücrelerinden yapılan fibroblast hücre kültürlerinin kollajen matriksi kontrakte etme kapasiteleri incelendiğinde sinovyal fibroblastların anlamlı olarak daha fazla kontraksiyon yaptığı görülmüştür (15).

Khan ve ark. (44) normal tendon dokusunda in vivo yaptıkları çalışmalarında epitenon ve sinovyal kılıfın makrofaj ve VCAM-1 yüzey antijenlerine spesifik monoklonal antikorlarla boyandığını tespit etmiş ve bu katmanlardaki makrofaj ve fibroblastların VCAM-1 aracılığı ile sürekli bir ilişki

içinde olduğunu öne sürmüşlerdir. Endotenonda ise gerek makrofajlara ait antijenlere gerekse VCAM-1'e rastlanmamıştır.

Costa ve ark. (45) tendon ve tendon kılıfından elde edilen hücrelerden yaptıkları hücre kültürlerinin farklı büyüme faktörlerine olan cevaplarını incelemişlerdir. Hücre proliferasyonu en fazla sırasıyla sinovyal dokuda, epitenonda ve endotenonda bulunmuştur. PDGF her 3 hücre çizgisinde de doza bağlı proliferasyon artışı sağlarken, IGF-1 sadece sinovyal hücrelerde, FGF ise sadece epitenon hücrelerinde doza bağlı büyüme eğrisi sağlamıştır. Benzer şekilde Kang ve Kang sinovyal dokunun IGF-1, EGF ve PDGF'e cevap verirken FGF'den etkilenmediğini belirtmişlerdir (58).

Çalışmamızda, tendon ve peritendinöz dokudaki fibroblast ve enflamatuar hücrelerin içinde buldukları dokuya göre farklı fenotipik özellikler göstermesi sebebi ile aynı kimyasal ve fiziksel ajanlara farklı cevap verecekleri düşünülerek tek doz radyoterapi uygulamasına adezyonu önleyecek biçimde reaksiyon gösterecekleri hipotezi yürütülmüştür. Çalışma sonucunda radyoterapi uygulanan dokularda daha fazla adezyon gelişmesinin sebebi tendonun farklı katmanlarındaki bir kısım hücrelerin aynı radyasyon dozuna enflamasyonu artırıcı yönde reaksiyon göstermeleri olabilir. Radyasyonun enflamasyon üzerine olan etkilerini inceleyen çalışmalar gözden geçirildiğinde, farklı radyoterapi dozlarında aynı hücrelerin enflamatuar cevap oluşturmayacaklarını ve adezyonun önleneceğini düşünmekteyiz.

Travmaya Cevap

Tendon hasarı sonrası epitenon ve sinovyal kılıfın sinovyal yaralanma olmasa dahi endotenona kıyasla çok daha erken dönemde ve fazla oranda aktive olduğu, artmış vaskülarizasyon, makrofaj-fibroblast proliferasyonunun ve etkileşiminin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (11, 12, 22, 59). Khan ve ark. (41) sinovyal tendonlarda yaralanma sonrası meydana gelen enflamatuar cevabı hücre yüzey ve nükleer antijenlerine

spesifik monoklonal antikorları kullanarak incelemiş ve sinovyal kılıf, epitenon ve endotenonun travma sonrası farklı aşamalarda aktive olduğunu göstermişlerdir. In vitro uygulanan 5-FU'in sinovyal fibroblastların kontraktilesini endotenon fibroblastlarından daha fazla azalttığı bildirilmiştir. Bu da fibroblastların farmakolojik ajanlara cevabının içinde buldukları dokuya göre değişebildiğini gösterebilmektedir. Bu durum tendon yaralanması sonrası meydana gelen enflamatuar mediatörlerin ve büyüme faktörlerinin peritendinöz adezyon gelişimindeki önemine işaret etmektedir (44). Tendon iyileşmesi esnasında meydana gelen enflamatuar hücre göçü, T hücre aktivasyonu ve enflamatuar hücrelerden salınan TGF-B ve IL-2 gibi mediatörler, fibroblastlardan artmış fibronektin üretimine yol açmaktadır (11). Oluşan fibronektin hücre göçünü tetiklemekte ve kollajen yığılması için iskelet işlevi görerek yapışıklığa zemin hazırlamaktadır (6).

Sinovyal Kılıf – Epitenon Cevabı

Khan ve ark. (44) tendon yaralanması sonrası 3. günde epitenon ve sinovyal kılıfta daha belirgin olmak üzere her üç katmanda da makrofaj birikiminin başladığını gözlemlemişlerdir. Makrofajların tendon iyileşmesindeki önemi fibroblastlarla olan etkileşimlerinden ve bağ dokusu reorganizasyonundaki rollerinden ileri gelir. Makrofaj kaynaklı büyüme faktörü (MDGF) ve fibronektin salgılayarak fibroblast kemotaksisini sağlarlar. Salgıladıkları kollajenaz ve prostaglandin E2 ile fibroblastlardan kollajen sentezlenmesini indüklerler (12).

Makrofajların 3 katmanda da özlenen migrasyonuna karşın 3. günde fibroblast proliferasyonu sadece epitenon ve sinovyal kılıfta başlamıştır. Sinovyal kılıf ve epitenonda erken dönemde makrofaj sayısı, VCAM-1 ekspresyonu ve fibroblast proliferasyonunda eş zamanlı artış olmakta (44), epitenon kalınlığı fibroblast ve makrofajların proliferasyonuna bağlı olarak 3-4 hücre kalınlığına erişmektedir. Hücre organellerinin incelenmesi bu hücrelerin proliferasyonun yanı sıra metabolik olarak da son derece aktif olduğunu düşündürmüştür (12). Gelberman ve ark. (19) travma sonrası erken dönemde epitenon hücrelerinin daha fazla miktarda prokollajen sentezlediğini ve kollajen üretme kapasitesinin endotenona göre daha yüksek olduğunu

belirtmişlerdir. Wojciak ve Crossan (11) tendon hasarı sonrası 7. günde epitenonun kalınlığının 5-7 hücreye çıkmış, fibronektin ve monosit/makrofajdan zengin hale gelmiş olduğunu bildirmişlerdir. Travma sonrası epitenon ve sinovyal kılıftan yapılan hücre kültürlerinde makrofaj/monosit benzeri Tip A hücrelerde ve T lenfositlerde belirgin artış olduğu, bu sayının 7. günde maksimuma ulaştığı ve T lenfositlerin kontrol grubunun aksine makrofaj ve fibroblast yüzeylerine tutunduğu gözlenmiştir. Intrasinovyal fleksör tendonun hasarlandığı fakat sinovyal kılıfın sağlam bırakıldığı başka bir deneysel havyan modelinde sinovyal dokuda tendon hasarının olduğu yer komşuluğunda 1. haftada epitenon ve endotenondan daha fazla hücresel proliferasyon meydana gelmiştir. Fibroblast ve makrofajların proliferasyonu olduğu, metabolik olarak aktif oldukları ve ek olarak mast hücresi göçünün gerçekleştiği görülmüştür (12). Mast hücrelerinde salgılanan TGF Beta1 ve TNF alfa'nın fibroblastların kollajen sentezlemesini indüklediği bildirilmiştir. Gene bu hücrelerden salgılanan bFGF'nin sinovyal dokudaki revaskülarizasyondan sorumlu olduğu düşünülmüştür (12). Travma sonrası 14. günde ise lenfosit ve makrofaj/monosit sayısı düşerken endotel hücrelerinde belirgin artış gözlenmiştir (11).

Aktive olan epitenondan kaynaklanan fibroblastlar tendon merkezine doğru harekete geçmekte ve intrinsik iyileşmeye de katkıda bulunmaktadır (60). Rutin ışık mikroskobu ya da prokollajen boyanması yöntemi ile yapılan çalışmalarda göç hareketinin en erken 1. hafta sonunda başladığı düşünülmürken, Gelberman ve ark. (61) epitenon fibroblast proliferasyonu ve hasarlı bölgeye göçünün 3. günde başladığını, fibronektin üretiminin ve hücre göçünün 1. hafta sonunda maksimum seviyeye çıktığını bildirmişlerdir. Jones ve ark.'nın (22) tendon yüzey fibroblastlarını dioktadesil tetrametilindokarboksianin perkolat ile boyayıp floresan ışık mikroskobu altında inceledikleri çalışmalarında travma sonrası 3. günde epitenon fibroblastlarının hasarlı bölgeye ulaştıkları ve tendon dokusuna penetre olmaya başladıkları görülmüştür. 5. günde tendon dokusu içinde daha derinlere penetrasyon devam ederken 1. haftanın sonunda fibroblast

proliferasyonu sonucu tendon içindeki boyanma metabolize edilmeye başlanmıştır.

Büyüme faktörleri incelendiğinde ise, her üç katmanda da 3. günde büyüme faktörlerinde artış olduğu bildirilmiştir (44). Tendon iyileşmesinde önemli yer tutan IGF-1, PDGF, VEGF, bFGF ve TGF-Beta gibi büyüme faktörleri arasında TGF'in etkileri en detaylı araştırılmış olup hem enflamatuar fazda hücre kemotaksisi ve proliferasyonda etkili olduğu, onarım fazında da ECM oluşumunu indüklediği bulunmuştur. TGF-B kemotaksiyi ve anjiogenesisi arttırmakta (46), fibroblastların kontraktıl aktivitesi daha yüksek olan myofibroblastlara dönüşümünü indüklemekte ve hücre hareketi için önemli bir yapıtaşı olan alfa SMA ekspresyonunu arttırmaktadır (7). TGF'nin aşırı salınımı ise doku fibrozisi ile sonuçlanmıştır. Sinovyal doku ve epitenonda ağırlıklı olarak TGF-B belirlenirken, endotenonda bFGF ekspresyonu gözlemlenmiştir (44). Epitenon ve sinovyal kılıfta TGF reseptörlerine travma sonrası bol miktarda rastlanırken tendon merkezinde bu büyüme faktörüne çok az rastlanmıştır (7). Bu bulgular bize tendon yaralanması sonrası enflamatuar cevabın her üç katmanda da başladığını fakat farklı katmanlardaki fibroblastların farklı cevap verdiğini göstermektedir.

Travma sonrası 12. haftada epitenonda fibroblastların sayısında ve aktivasyonunda 1. haftaya göre azalma saptanırken makrofaj sayısındaki artışın ve fagositik aktivitenin devam ettiği görülmüştür. Epitenonda fibroblast hareketinin azalıp makrofaj aktivasyonunun devam etmesi ECM sentezini azaltmakta ve granülasyon dokusunun re-organizasyonunu sağlamaktadır. Sinovyal kılıfta ise fibroblast proliferasyonunun devam ettiği görülürken makrofaj sayılarındaki artış sona ermiştir. Sinovyal kılıfta 12. haftada da devam eden fibroblast aktivasyonu bu bölgede remodellingi geciktirmekte ve adezyona yol açmaktadır (12).

Endotenon Cevabı

Intrasinovyal fleksör tendonun hasarlandığı fakat sinovyal kılıfın sağlam bırakıldığı deneysel havyan modelinde travma sonrası birinci haftada endotenonda travma sahasındaki fibroblast sayısında azalma saptanmış ve apoptosisi gösteren anti-p53 antikoru ile pozitif boyanmışlardır (12). Jones ve

ark. (22) travma sonrası hasarlı bölge endotenon hücrelerinde meydana gelen apoptosis sonucu ortaya çıkan medyatörlerin epitenon fibroblastlarının göçü için kemotaksik etkisinin olabileceğini öne sürmüştür. Yaralanma sonrası sinovyal kılıf ve epitenonda erken dönemde makrofaj sayısı, VCAM-1 ekspresyonu ve fibroblast proliferasyonunda eş zamanlı artış olurken, endotenonda erken dönem makrofaj sayısındaki artış sınırlı kalmış, VCAM-1 ekspresyonu ve fibroblast proliferasyonu yok denecek kadar az olmuştur. Bu durum, endotenonda erken dönemde makrofaj-fibroblast arası etkileşimin yetersiz kalmasının fibroblast aktivasyonunu geciktirdiği yönünde yorumlanabilir (44).

12. haftada alınan doku örneklerinde epitenon ve sinovyal dokudaki kadar belirgin olmasa da fibroblast sayısının arttığı ve kollajen demetleri arasına makrofaj hücrelerinin yerleştiği görülmüştür. Mast hücrelerine burada da rastlanmamıştır (12). 28. günde ise endotenonda da fibroblast proliferasyonun başlamış olduğu ve sinovyal doku ve epitenondaki değerlere yaklaştığı gözlenmiştir (44).

Endotenon, epitenon ve sinovyal kılıfın travma sonrası aynı günlerde farklı hücrel aktivasyon göstermeleri, adezyonu önleyici ajanların uygulanma süresinin önemine işaret etmektedir. Doğru ajanın yanlış zamanda kullanılması adezyonun önlenmesi ya da tendon iyileşmesinin sekteye uğraması riskini taşır. Bizim çalışmamızda, endotenonda büyüme faktörlerinin ve makrofaj göçünün 3. günde başlamış olduğunu gösteren yayınlar olduğu için radyoterapi tedavisi cerrahi sonrası 1. günde, endotenondaki fibroblast aktivasyonu başlamadan uygulanmıştır. Bu sayede epitenon ve sinovyal kılıfta travma sonrası erken dönemde başlayan enflamatuar fazın önlenmesi hedeflenirken, tendon iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerinin de önüne geçilmesine çalışılmıştır.

Adezyon Önleyici Yöntemler

Tendon rehabilitasyonunda onarılan kısımda açılmaya yol açmayacak kadar az, adezyonu önleyecek kadar fazla harekete ihtiyaç vardır. Kontrolsüz

hareket ise tendon açılmasına yol açarak ileri dönemde adezyon ve tendon kopmasına zemin hazırlayabilir. Adezyon önleyici yöntemlerin kullanımı rehabilitasyon için gereken hareketi azaltarak açılma riskini de azaltır (62).

Ameliyat sonrası dönemde adezyonu önlemek için önerilen yöntemler içinde düşük sürtünmeli sütürasyon teknikleri, erken postoperatif rehabilitasyon (31), fiziksel bariyerlerin kullanımı (32), tendon yüzey lubrikasyonunu arttırıcı ajanların uygulanması (33-35) ve antiadeziv farmakolojik kimyasallar ve hücre siklusu ve apoptosisi üzerine etkili antimetabolitler (36-38) yer almaktadır Sütür materyallerinin, sinovyal kılıf hasarının ve cerrahi sonrası immobilizasyonun tendon adezyonuna zemin hazırladığı bilinen gerçekler olmakla beraber klinik durumda bu faktörlerden kurtulmak her zaman mümkün olmamaktadır (34).

Tendonun çevre dokulardan ayrılmasını sağlayan fiziksel bariyerler içinde politetrafloroetilen, HA membran, poli vinil alkol hidrojel, selofan, polietilen, silikon, kondroitin sülfat kaplı polihidroksietil metakrilat membranlar, oksidize rejenere selüloz, sodyum hyaluronat ve kollajen-GAG sayılabilir. (9, 56, 63, 64) Ishiyama ve ark. (63)fosfolipid polimer hidrojelleri sıçan ve tavuk hayvan modellerinde denemiş ve tendon iyileşmesini etkilemezken adezyonu anlamlı olarak azalttığını bildirmişlerdir. Her ne kadar deneysel olarak etkili oldukları gösterilse de bunlardan hiçbirisi klinik kullanım alanı bulamamıştır.

Akasaka ve ark. (35) köpek kadavraları üstünde yaptıkları çalışmalarında HA'nın tendon ile makaralar arası sürtünmeyi azaltarak tendon hareketini arttırdığını göstermiş ve artmış hareketliliğin klinik durumlarda adezyonu azaltacağını savunmuşlardır. Literatürdeki başka çalışmalar, HA'nın lubrikan özelliğinden ziyade PNL, makrofaj ve lenfosit gibi proinflammatuar hücre aktivasyonunu baskılayarak fibronektin ve benzeri ekstrasellüler matriks oluşumunu önleyici ve intrasinovyal boşlukta metabolik aktiviteyi düzenleyici etkisini öne çıkarmaktadır (35, 65-67). HA ve lokal NSAİD uygulamasının HA'nın etkinliğini arttırdığı gösteren çalışmalar vardır (34). Tüm bunlar enflamasyonu baskılayanın önemini göstermektedir. Fakat

HA'nın insanlar üstündeki klinik çalışmalarda adezyonu azaltıcı özelliği saptanmamıştır (5).

Antiadeziv farmakolojik ajanların temel prensibi sinovyal kılıfta oluşan enflamasyonu ve sinovyal boşlukta bağ dokusu oluşumunu baskılamaktır. Enflamatuvar cevabı baskılayan ajanların kullanımındaki çekincelerden en önemlisi ekstrinsik iyileşmeyi ve dolayısıyla adezyonu baskılarken aynı zamanda intrinsik iyileşmeyi ve epitenon kökenli fibroblastların proliferasyon ve migrasyonunu baskılayabilmeleridir. İntrinsik cevabın baskılanması tendon onarım sahasının gerilim kuvvetlerine dayanıklılığını azaltacaktır. Yapışıklığı önlemek için kullanılan antiadheziv ajanlardan birisi de 5-FU'dür. Primer onarım sonrası adezyonu önlemek için 5-FU ve sonrasında immobilizasyon protokolü uygulanan deneysel çalışmalarda tendon gerilme direncinde herhangi bir azalma olmadığı gözlenmiştir (36-38). Zhao ve ark. (36) bu çalışmaları bir ileri aşamaya taşıyarak 5-FU uygulamasını takiben erken rehabilitasyona başlamış ve sonuçları sadece rehabilitasyon olan grupla kıyaslamıştır. 5-FU uygulamasının erken rehabilitasyonla beraber uygulandığında tendonun gerilme direncinde herhangi bir azalmaya yol açmadığını göstermiştir. Akali ve ark. (38) çalışmalarında 5-FU uygulamasının sinovyal kalınlaşmayı, hücre proliferasyonunu ve adezyon uzunluğunu azalttığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışma ise 5-FU'nun immobilizasyon protokolü uygulanan çalışmaların aksine erken rehabilitasyona karşı adezyonu önlemede uzun dönemde herhangi bir üstünlüğünün olmadığını göstermiştir (36).

Sinovyal dokunun tendon hasarına olan cevabının farklı komponentleri çeşitli farmakolojik ajanlarla modüle edilebilmektedir. Enflamatuvar cevabı arttıran TGF-Beta gibi büyüme faktörlerine karşı nötralize edici antikorların peritendinöz adezyonları azalttığına dair de çalışmalar vardır (46). İnsan amnion sıvısı, TGF-B'nin etkisini azaltan mannoz-6-fosfat, matriks metalloproteaz inhibitörlerin kullanımı veya TGF-Beta 1 büyüme faktörlerinin manipule edilmesi de adezyonu önlemek için denenmiştir (5, 68). Her ne kadar 5-FU uygulaması tendon hasarı sonrası erken dönemde TGF-B1, kolajen Tip I ve III üretimini baskılasa da 3. hafta sonunda bu moleküllerin

seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (36). Khan ve ark. (42) lokal antimetabolit uyguladıkları çalışmalarında sinovyal dokuyu proliferasyonu gösteren Ki-67, hücreler arası etkileşim ve kemotaksiyi gösteren VCAM-1 ve TGF-beta 1'e yönelik monoklonal antikoları immunofloresan yöntemle incelediklerinde antimetabolit uygulanmayan deneklere kıyasla boyanmanın anlamlı derecede azaldığını belirtmişlerdir. Antimetabolitlerin sinovyal hücreler üzerindeki etkisi sadece proliferasyonu önleyerek değil, metabolizmalarını ve travmaya karşı hücrel ve enflamatuvar cevabı da etkileyerek olmuştur. Benzer şekilde, 5-FU uygulaması sonrası gerek endotenon gerek sinovyal fibroblastların kollajeni kontrakte etme yeteneklerinin azaldığı görülmüştür. Bunun sebebinin sadece antiproliferative etkiden kaynaklanmadığı, antimetabolitlerin hücre içi kontraktıl eleman sentezini sekteye uğratmasının da etkili olduğu bildirilmiştir (41).

Benign Hastalıkların Tedavisinde Radyoterapi

Radyoterapinin benign hastalıkların tedavisinde de geniş bir kullanım alanı vardır. Bunlar içinde ortopedik cerrahi sonrası gelişen heterotrofik ossifikasyon, Graves' oftalmopatisi, keloid, göz pteygiümları, AV malformasyonlar, Langerhans' hücre histiositozis, Peyronie hastalığı ve restenoze olmuş koroner stentler sayılabilir. Bütün bu hastalıkların tedavisindeki temel felsefe istenmeyen doku cevabının önüne geçmektir (39). Koroner balon anjioplasti ve stent takılması sonrası restenosisi engellemek için partikül radyasyonu ilaçlı stentlerin çıkışına kadar kullanım alanı bulmaktaydı (69).

Radyoaktif ışınların dokudaki temel etkisi serbest radikallerin oluşumudur. Serbest radikal oluşumu oksijen varlığında artar (39, 70). Oluşan radikallerin DNA metabolizması ve gen transkripsiyonu üzerinde etkileri sonucu hücrelerin mitotik ve metabolik aktiviteleri durmakta veya yavaşlamaktadır.

Radyasyonun belli dozlarda enflamasyonu baskılayıcı etkisinden yararlanılmasına dair ilk çalışma X ışınlarının keşfinden 3 yıl sonrasına kadar

uzanır. Liebmann ve ark. (71) enflamatuar yanıtın akut fazında uygulanan tek doz ya da fraksiyone X ışınlarının enflamatuar cevabı baskıladığını belirtirken, kronik fazda uygulanan terapinin enflamasyonu azaltıcı etkisini gösterememişlerdir. X ışınlarının makrofajların iNOS protein ekspresyonunu ve buna bağlı olarak enflamatuar mediatörlerden biri olan NO üretimini baskıladığı gözlenmiştir. İonize edici radyasyonun yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda travma bölgesinde nötrofil ve makrofaj sayısını azaldığı, fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun yavaşladığı, hücrelerin hareketleri için gerekli olan aktin polimerizasyonunu yapamadığı bildirilmiştir (72).

Hücre Siklüsü

Tek doz beta ve gamma radyasyonun non-lethal dozlarda insan ve hayvan fibroblastları üzerinde antiproliferatif etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (73-75). Constable ve ark. (75) insan Tenon kapsülü fibroblastlarından üretilen hücre kültürleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında 250, 500, 750, 1000 ve 2000 cGylik Beta radyasyon uygulanan kültürlerin hepsinde fibroblast sayısının çalışmanın her aşamasında kontrol grubundan anlamlı olarak az olduğu, 250 cGy'in üzerindeki dozlarda belirgin antiproliferatif etkinin meydana geldiğini göstermişlerdir. Antiproliferatif etkiye rağmen hücre canlılığı korunmuş ve fibroblast sayısının çalışma başlangıcındakinin altına düşmesi 750 cGy ve üzerindeki dozlarda 28 günü bulmuştur. Işınlaması sonrası dördüncü saatte mitotik indeksin anlamlı derecede azaldığı, 750 cGy ve üzerindeki dozlarda 24. Saat sonunda hücre kültürlerinde mitotik safhada fibroblast kalmadığı saptanmıştır. İlk 24 saat içinde p53 seviyeleri anlamlı olarak artmış ve doz bağımlı olarak 14 gün boyunca yüksek seviyelerde seyretmiştir. Bu çalışma fibroblast sayısındaki azalmanın radyasyonun tetiklediği apoptozis sonucu değil proliferasyonun ve hücre siklüsünün durmasından kaynaklanmıştır. Apoptozis meydana gelmemesi hücre yıkımı sonrası oluşacak enflamatuar yanıtın önüne geçilmesini sağlamıştır.

Hücre Metabolizması

Aynı ekibin yaptığı başka bir çalışmada beta radyasyonun antiproliferatif etkisinin doz ile doğru orantılı olduğu görülürken, fibroblast metabolizması üzerine etkileri değişkenlik göstermiştir. 1000 cGy'in altındaki dozlarda fibronektin üretimi ve ECM depolanması azalırken, üstündeki dozlarda tip 1 ve tip 3 kollajen üretimi artmıştır (76).

Carnevali ve ark çalışmasında 3000 ve 6000 radlık gama radyasyon dozları sonrası kollajen retraksiyonu anlamlı ölçüde azalırken fibroblast sayısında azalma gözlenmemiştir. Işınlama sonrası PGE2 konsantrasyonundaki artışın kollajen retraksiyonundaki azalma ile yakın korelasyon içinde olduğu görülmüştür. Fibronektin ekspresyonu da bütün dozlarda azalmıştır. PGE2 fibroblast proliferasyonunu inhibe eder, tip 1 kollajen yapımını azaltır ve fibroblast kemotaksisini ve fibroblast kaynaklı kollajen retraksiyonunu azaltır. Gama radyasyon sonrası indüklene PGE2nin bu sayede fibroblast yanıtını module edebileceği düşünülüyor. Gene de retraksiyondaki azalmanın prostaglandinin etkisinden mi yoksa fibronektin üretimindeki azalmadan mı olduğunun ayrımını yapmak mümkün olmamıştır (77).

Yüksek doz radyasyona maruz kalmış hasarlı dokudaki enflamasyon sahasındaki makrofaj kökenli bFGF, PDGF ve TGF-Beta 1'in azaldığı gözlenmiştir. Dokulara bFGF büyüme faktörünün eklenmesi radyasyona bağlı fibroblast apoptozisini azaltmıştır. Yani radyasyonun etkisi makrofajlardan ve proenflamatuar hücrelerden FGF salınımını azaltmak olabilir (72).

Song ve ark. (78) TGF-beta1 üreten transgenik fibroblastların gama radyasyon ile ışınlanmayı takiben kıkırdak defektine yerleştirilme sonrası belli gama radyasyon dozlarında hyalin kıkırdak benzeri doku oluşumunu indüklerken, belli dozlarda fibröz kıkırdak gelişimini indüklediğini göstermiştir. Bu da fibroblast aktivitesinin radyasyondan etkilendiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda radyoterapi tedavisinin adezyon cevabını modüle etmekle beraber, öngördüğümüzün aksine artmış enflamasyon ve adezyonla sonuçlanmasına radyoterapi dozunun uygunsuzluğunun yol açtığını düşünmekteyiz. Literatürde tendon adezyonu üzerine gama radyasyonun etkilerini inceleyen başka bir çalışma olmaması, doz seçiminde çevre doku

hasarına yol açmayacak maksimum düzeyde X ışınının kullanımını gerekli kılmıştır. İdeal radyasyon dozunu bulmak için farklı dozlarda ve gerekirse fraksiyone protokollerle uygulanacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Avantajları

Adezyonların önlenmesinde ultrasound ve elektrik akımı gibi vücut dışından uygulanan teknikler de denenmiş fakat kabul görmemişlerdir (79, 80). Farmakolojik ajanlar umut vaat edici olsa da uygulama metodları klinisyenler için zorluklar içermektedir. NSAİD uygulamaları sistemik uygulandığında kanlanması bozulmuş olan hasarlı tendon ve peritendinöz dokuya yeterince ulaşamamaktadır. Başka bir ajan olan 5-FU'in de antimetabolit etkilerinden dolayı tendon çevresinde istenen düzeye erişmesini sağlayacak sistemik dozların verilmesi söz konusu değildir. Bu durum farmakolojik ajanların cerrahi sırasında lokal uygulanmasını gerekli kılmaktadır (34, 81). Oysa el yaralanmalarına müdahalelerin çoğu özelleşmiş el cerrahisi merkezlerinde değil acil servislerde ya da ilgili dalların ameliyathanelerinde acil şartlarda yapılmaktadır. Temini ya da saklanması zor olan lokal farmakolojik ajanların bu koşullarda cerrahi sırasında uygulanabilmesi mümkün değildir. Radyoterapinin cerrahi sonrası ve yara kapatılmış bile olsa uygulanabilir olması bu tedavi için umut vericidir.

Radyoaktif ışınların dokudaki temel etkisi serbest radikallerin oluşumudur. Serbest radikal oluşumu oksijen varlığında artar (39, 70). Kanlanması daha zengin olan sinovyal dokunun görece olarak avasküler olan tendon merkezine kıyasla radyasyonun etkilerine daha duyarlı olacağı öngörülebilir. Büyüme faktörleri tarafından uyarılma sonucu hücre proliferasyonu ile ilgili genlerin transkripsiyonunun artması da enflame dokulardaki fibroblastları radyasyonun etkisine daha hassas yapmaktadır (75). Yaralanma sonrası tenosinovyal dokular radyasyonun etkilerinin özellikle sinovyal dokulara yönelik olması için uygun bir ortam hazırlamaktadırlar.

Ekstremiteye uygulanan radyoterapide viseral organların olmaması sebebi ile gövdeye yönelik tedavilerden çok daha az komplikasyonla karşılaşılır. Uygulanan dozların da malignite tedavisine kıyasla çok daha

düşük olması tedavinin güvenilirliğini artırır. Radyasyonunun doz ve uygulama bölgesinin kesin olarak ayarlanabilmesi ve dokular içinde homojen dozda penetre olması bir diğer avantajıdır.

Şu ana kadar adezyon önlemede etkinliği kanıtlanmış yegane yöntem iyi bir cerrahi teknik sonrası başlanan pasif harekettir. İzole tendon yaralanmalarında böyle bir rehabilitasyonu uygulama imkanı olsa da cerrahi gerektiren majör el yaralamalarının çoğu ezici yaralanma şeklinde meydana gelmekte ve uzun süreli immobilizasyonu zorunlu kılacak çevre kemik kas iskelet hasarı eşlik etmektedir. Ayrıca, izole tendon yaralanması bile olsa pasif tendon hareketini sağlamak için gerekli olan tendon gerilimi adezyonlar yüzünden artmakta ve boşluk oluşum riski yükselmektedir. İdeal şartlarda tedavi edilmiş bile olsa adezyonun farmakolojik ya da ekstrakorporal fiziksel ajanlarla önlenmesi rehabilitasyon sürecini hızlı ve daha güvenli hale getirecektir.

Çıkarımlar

Çalışmamızda radyoterapinin enflamatuar cevabı module ettiği görülmüştür. Peritendinöz adezyonlar skar dokusu şeklinde değil, artmış enflamasyon ve deorganize ECM şeklindedir. Bu durum dozun az ya da fazla gelmesine bağlı olabilir. Fibroblastların farklı radyasyon dozlarında tam tersi metabolik tepkiler verebildiği, beta radyasyonun düşük dozlarının fibronektin üretimini baskılamak yüksek dozların kollajen depolanmasını arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Peritendinöz adezyonu azaltacak şekilde sinovyal cevabı modüle edilecek doz aralığının bulunması için daha yüksek denek sayıları ile farklı dozlarda çalışmak gerekmektedir. Radyoterapi ekstrakorporal kullanımı, peroperatif uygulanma zorunluluğu olmaması ve enflamasyon üzerine etkinliği sebebi ile tendon yaralanmaları sonrası adezyonu önlemede umut vadeden bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Maffulli N, Renström P, Leadbetter WB (eds). Tendon injuries: Basic science and clinical medicine. New York: Springer – Verlag London Limited; 2005.
2. Doyle JR, Botte MJ (eds). Surgical anatomy of the hand and upper extremity. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2003.
3. Fussey JM, Chin KF, Gogi N, Gella S, Deshmukh SC. An anatomic study of flexor tendon sheaths: a cadaveric study. *J Hand Surg (British and European Volume)* 2009;6:762-765
4. Strickland JW. The scientific basis for advances in flexor tendon surgery. *J Hand Ther* 2005;18:94-110.
5. Khanna A, Friel M, Gougoulias N, Longo UG, Maffulli N. Prevention of adhesions in surgery of the flexor tendons of the hand: what is the evidence? *Br Med Bull* 2009;90:85-109.
6. Doyle JR, Blythe WF. Anatomy of the flexor tendon sheath and pulleys of the thumb. *J Hand Surg (Am)* 1977;2:149-51.
7. Wade PJF, Wetherell RG, Amis AA. Flexor tendon repair: significant gain in strength from the Halsted peripheral suture technique. *J Hand Surg Br* 1989;14:232-5.
8. Oei TS, Klopper PJ, Spaas JAJ, Buma P. Reconstruction of the flexor tendon sheath: An experimental study in rabbits. *J Hand Surg* 1996;21B:72-83.
9. Temiz A, Ozturk C, Bakunov A, Kara K, Kaleli T. A new material for prevention of peritendinous fibrotic adhesions after tendon repair: oxidised regenerated cellulose (Interceed), an absorbable adhesion barrier. *Int Orthop* 2007;4:34-40.
10. Hagberg L, Heinegard D, Ohlsson K. The contents of macromolecule solutes in flexor tendon sheath fluid and their relation to synovial fluid. A quantitative analysis. *J Hand Surg Br* 1992;17:167-71.
11. Wojciak B, Crossan JF. The accumulation of inflammatory cells in synovial sheath and epitendon during adhesion formation in healing rat flexor tendons. *Clin Exp Immunol* 1993;93:108-14.
12. Kakar S, Khan U, McGrouther DA. Differential cellular response within the rabbit tendon unit following tendon injury. *J Hand Surg Br*. 1998;23:627.
13. Wilkinson LS, Pitsillides AA, Worrall JG, Edwards JC. Light microscopic characterization of the fibroblast-like synovial intimal cell (synoviocyte). *Arthritis Rheum* 1992;35:1179-84.
14. Ragoowansi R, Khan U, Brown A, McGrouther DA. Differences in morphology, cytoskeletal architecture and protease production between zone II tendon and synovial fibroblasts in vitro. *J Hand Surg Br*. 2003 28B: 5: 465-70.
15. Khan U, Occleston NL, Khaw PT, McGrouther DA. Differences in proliferative rate and collagen lattice contraction between endotenon and synovial fibroblasts. *J Hand Surg (Am)* 1998;23-A:266-73.

16. Sato K, Miura T, Iwata H. Cartilaginous transdifferentiation of rat tenosynovial cells under the influence of bone morphogenic protein in tissue culture. *Clin Orthop Relat Res*. 1988 Nov;(236):233-9
17. Potenza AD. Clinical evaluation of flexor tendon healing and adhesion formation within artificial digital sheaths. An experimental study. *J Bone Joint Surg* 1963;45A:1217-33.
18. Boyes JH (ed). *Bunnell's surgery of the hand*. 5th edition. Philadelphia: JB Lipincott; 1970.
19. Gelberman RH, Amiel D, Harwood F. Genetic expression for type 1 procollagen in the early stages of flexor tendon healing. *J Hand Surg Am*. 1992 May;17(3):551-8.
20. Potenza AD. Tendon healing within the flexor digital sheath in the dog. *J Bone Joint Surg* 1962;44A:49-64.
21. Potenza AD. Flexor tendon injuries. *Orthop Clin North Am* 1970;1:355-73.
22. Jones ME, Mudera V, Brown RA, Cambrey AD, Grobbelaar AO, McGrouther DA. The early surface cell response to flexor tendon injury. *J Hand Surg Am*. 2003 Mar;28(2):221-30
23. Abrahamsson SO, Lundborg G, Lohmander LS. Tendon healing in vivo. *Scandinavian J Plast Reconstr Surg* 1989;23:199-205.
24. Lindsay WK, Thomson HG. Digital flexor tendons: an experimental study. Part 1. The significance of each component of the flexor mechanism in tendon healing. *Br J Plast Surg* 1960; 1:289-319.
25. Furlow LT Jr. The role of tendon tissues in tendon healing. *Plast Reconstr Surg* 1976;57:39-49
26. Gelberman RH, Vande Berg JS, Lundborg et al. Flexor tendon healing and restoration of the gliding surface. *J Bone Joint Surg* 1983;65;70-9.
27. Bunnell S (ed). *Surgery of the hand*. Philadelphia: Lipincott; 1948. 381-466.
28. Kessler I, Nissim F. Primary repair without immobilization of flexor tendon division within the digital sheath. An experimental and clinical study. *Acta Orthop Scand* 1969;40:587-601.
29. Verdan CE. Half a century of flexor tendon-tendon surgery. Current status and changing philosophies. *J Bone Joint Surg (Am)* 1972;54:472-91.
30. Kleinert HE, Kutz JE, Atasoy E, Stormo A. Primary repair of flexor tendons. *Orthop Clin North Am*. 1973 Oct;4(4):865-76.
31. Gelberman RH, Botte MJ, Spiegelman JJ, Akeson WH. The excursion and deformation of repaired flexor tendon treated with protected early motion. *J Hand Surg Am*. 1986 Jan;11(1):106-10.
32. Austin RT, Walker F. Flexor tendon healing and adhesion formation after Sterispon wrapping: a study in the rabbit. *Injury* 1979;10:211-6.
33. Hagberg L. Exogenous hyaluronate as an adjunct in the prevention of adhesions after flexor tendon surgery: a controlled clinical trial *J Hand Surg Am*. 1992 Jan;17(1):132-6.
34. Miller JA, Ferguson RL, Powers DL, Burns JW, Shalaby SW. Efficacy of hyaluronic acid nonsteroidal anti-inflammatory drug systems in

- preventing postsurgical tendon adhesions. *J Biomed Mater Res* 1997;38:25-33.
35. Akasaka T, Nishida J, Araki S, Shimamura T, Amadio PC, An KN. Hyaluronic acid diminishes resistance to excursion after flexor tendon repair: An in vitro biomechanical study. *J Biomech*. 2005 Mar;38(3):503-7.
 36. Zhao C, Zobitz ME, Sun YL, Predmore KS, et al. Surface treatment with 5-Fluorouracil after flexor tendon repair in a canine in vivo model. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2673-82.
 37. Moran SL, Ryan CK, Orlando GS, Pratt CE, Michalko KB. Effects of 5-fluorouracil on flexor tendon repair. *J Hand Surg Am* 2000;25:242-51.
 38. Akali A, Khan U, Khaw PT, McGrouther AD. Decrease in adhesion formation by a single application of 5-fluorouracil after flexor tendon injury. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:151-8.
 39. Eng TY, Boersma MK, Fuller CD, Luh JY, Siddiqi A, Wang S, Thomas CR Jr. The role of radiation therapy in benign disease. *Hematol Oncol Clin N Am*
 40. Oryan A, Shoushtari AH. Histology and ultrastructure of the developing superficial digital flexor tendon in rabbits. *Anat Histol Embryol* 2008;37:134-40.
 41. Khan U, Occleston NL, Khaw PT, McGrouther DA. A single exposure to 5-fluorouracil: a possible mode of targeted therapy to reduce contractile scarring in the injured tendon. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:465-474.
 42. Khan U, Kakar S, Akali A, Bentley G, McGrouther DA. Modulation of the formation of adhesions during the healing of injured tendons. *J Bone Joint Surg (Br)* 2000;82-B:1054-8.
 43. Dogramaci Y, Kalaci A, Atik E, Esen E, Altug ME, Onel E, Koc A, Yanat AN. Effects of a single application of extractum cepae on the peritendinous adhesion. An experimental study on rabbits. *Ann Plast Surg* 2010;64:338-41.
 44. Khan U, Edwards JCW, McGrouther DA. Patterns of cellular activation after tendon injury. *J Hand Surg Br*. 1996;21(6):813-20.
 45. Costa MA, Wu C, Pham BV, Chong AKS, Pham HM, Chang J. Tissue engineering of flexor tendons: optimization of tenocyte proliferation using growth factor supplementation. *Tissue Eng*. 2006 Jul;12(7):1937-43.
 46. Chang J, Thunder R, Most D, Longaker MT, Lineaweaver WC. Studies in flexor tendon wound healing: neutralizing antibody to TGF-Beta 1 increases postoperative range of motion. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:148-55.
 47. Moro-oka T, Miura H, Mawatari T, Kawano T, Nakanishi Y, Higaki H, Iwamoto T. Mixture of hyaluronic acid and phospholipid prevents adhesion formation on the injured flexor tendon in rabbits. *J Orthop Res* 2000;18:835-40.
 48. Tang JB, Ishii S, Usui M, Aoki M. Dorsal and circumferential sheath reconstructions for flexor sheath defect with concomitant bony injury. *J Hand Surg* 1994;19A:61-9.

49. Boulas HJ, Strickland JW. Strength and functional recovery following repair of flexor digitorum superficialis in zone II. *J Hand Surg Am*. 1993;18B:22-5.
50. Tang JB. Flexor tendon repair in zone 2C. *J Hand Surg Br* 1994;19:72-5.
51. Gelberman RH, Woo SLY, Amiel D, Horibe S, Lee D. Influences of flexor sheath continuity and early motion on tendon healing in dogs. *J Hand Surg Am* 1990;15:69-77.
52. Boyer MI. Flexor tendon biology. *Hand Clin* 2005;21:159-66.
53. Strickland JW. Flexor tendons-acute injuries. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC (eds). *Green's Operative Hand Surgery*. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. 1851-97.
54. James R, Kesturu G, Balian G, Chhabra AB. Tendon: biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options. *J Hand Surg Am* 2008;33:102-12.
55. Potenza AD. Prevention of adhesions to healing digital flexor tendons. *JAMA* 1964;187:99-103.
56. Bhavsar D, Shettko D, Tenenhaus M. Encircling the tendon repair site with collagen-GAG reduces the formation of postoperative tendon adhesion in a chicken flexor tendon model. *J Surg Res*. 2010;159(2):765-71.
57. Wang JHC. Mechanobiology of tendon. *J Biomech*. 2006;39(9):1563-82
58. Kang HJ, Kang ES. Ideal concentration of growth factors in rabbit's flexor tendon culture. *Yonsei Med J*. 1999;40(1):26-9.
59. Garner WL, McDonald JA, Koo M, Kuhn C, Weeks PM. Identification of the collagen producing cells in healing flexor tendons. *Plast Reconstr Surg*. 1989 May;83(5):875-9
60. Russell JE, Manske PR. Collagen synthesis during primate flexor tendon repair in vitro. *J Orthop Res* 1990;8:13-20.
61. Gelberman RH, Steinberg D, Amiel D, Akeson W. Fibroblast chemotaxis after tendon repair. *J Hand Surg* 1991;16A:686-93.
62. Crockett RJ, Centrella M, McCarthy TL, Thomson JG. Effects of cyclic strain on rat tail tenocytes. *Mol Biol Rep*. 2010;37(6):2629-34
63. Ishiyama N, Moro T, Ishihara K, Ohe T, Miura T, Konno T, Ohyama T, Kimura M, Kyomoto M, Nakamura K, Kawaguchi H. The prevention of peritendinous adhesions by a phospholipid polymer hydrogel formed in situ by spontaneous intermolecular interactions. *Biomaterials* 2010;31:4009-16.
64. Ozturk AM, Yam A, Chin SI, Heong TS, Helvacioğlu F, Tan A. Synovial cell culture and tissue engineering of a tendon synovial cell biomembrane. *J Biomed Mater Res A*. 2008;84(4):1120-6.
65. St. Onge R, Weiss C, Denlinger JL, Balazs EA. A preliminary assessment of sodium hyaluronate injection into 'no man's land' for primary tendon repair. *CORR* 1980;146:269-75.
66. Kato Y, Mukudai Y, Okimura A, Shimazu A, Nakamura S. Effects of hyaluronic acid on the release of cartilage matrix proteoglycan and fibronectin from the cell matrix layer of chondrocyte cultures:

- interactions between hyaluronic acid and chondroitin sulfate glycosaminoglycan. *J Rheumatol Suppl.* 1995;43:158-9.
67. Hakansson L, Hallgren R, Venge P. Regulation of granulocyte by hyaluronic acid: in vitro and in vivo effects on phagocytosis, locomotion and metabolism. *J Clin Invest.* 1980;66(2):298-305.
 68. Shah M, Foreman DM, Fergusson MWJ. Control of scarring in adult wounds by neutralising antibody to transforming growth factor beta. *Lancet* 1992;339:213
 69. Kirwan JF, Constable PH, Murdoch IE, Khaw PT. Beta irradiation: new uses for an old treatment: a review. *Eye* 2003;17:207-15.
 70. Urano M, Huang Y, He Fuqiu, Minami A, Ling C, Li, GC. Response to multiple radiation doses of fibroblasts over-expressing dominant negative ku70. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:533-41.
 71. Liebmann A, Hindermith M, Jahns J, Madaj-Sterba P, Wiesheit S, Kamprad F, Hildebrandt G. Low-dose X-irradiation of adjuvant-induced arthritis in rats. Efficacy of different fractionation schedules. *Strahlenther Onkol* 2004;180:165-72.
 72. Shi CM, Su YP, Cheng TM. Recent advances in the pathological basis and experimental management of impaired wound healing due to total-body irradiation. *Med Sci Monit* 2006;12:RA1-4
 73. Di Leonardo A, linke SP, Clarkin K, et al. DNA damage triggers a prolonged p53 dependent G1 arrest and long-term induction of Cip1 in normal human fibroblasts. *Genes Dev* 1994;8:2540-51.
 74. Constable PH, Crowston JG, Occeleston NL, Cordeiro MF, Khaw PT. Long term growth arrest of human Tenon's fibroblasts following single applications of beta radiation. *Br J Ophthalmol* 1998;82:448-52.
 75. Khaw PT, Ward S, Grierson I, Rice NS. Effect of beta radiation on proliferating human Tenon's capsule fibroblasts. *Br J Ophthalmol* 1991;75:580-3.
 76. Constable PH, Crowston JG, Occeleston NL, Khaw PT. The effects of single doses of beta radiation on the wound healing of human tenon's capsule fibroblasts. *Br J Ophthalmol* 2004;88:169-73.
 77. Carnevali S, Mio T, Adachi Y, Spurzem JR, Striz I, Romberger DJ, Illig M, Rennard SI. Gamma radiation inhibits fibroblast-mediated collagen gel retraction. *Tissue & Cell.* 2003;35:459-69.
 78. Song SU, Hong YJ, Oh IS, et al. Regeneration of hyaline articular cartilage with irradiated transforming growth factor beta1-producing fibroblasts. *Tissue Eng.* 2004;10(5-6):665-72
 79. Fujita M, Hukuda S, Doida Y. The effects of constant direct electric current on intrinsic healing in the flexor tendon in vitro. An ultrastructural study of differing attitudes in epitenon cells and tenocytes. *J Hand Surg Br.* 1992;17:94-100
 80. Turner SM, Powell FS, Ng CS. The effect of ultrasound on the healing of repaired cockerel tendon: is collagen cross-linking a factor. *J Hand Surg Br* 1989;14:428-432
 81. diZerega GS. The cause and prevention of postsurgical adhesions: a contemporary update. *Prog Clin Biol Res* 1993;1:381-399

82. Hawk T, Leary SL (eds). Formulary for laboratory animals. 2nd edition. Iowa: Blackwell Publishing Professional; 1999.

TEŞEKKÜR

Eğitimimde bŸyŸk emeği olan, baŐta tez danıŐmanım sayın Prof. Dr. Tufan Kaleli olmak Ÿzere Uludağ Ÿniversitesi Tıp FakŸltesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma, çalıŐmam esnasında yardımlarını esirgemeyen Uludağ Ÿniversitesi Tıp FakŸltesi Hayvan Deneyleri Uygulama ve Araştırma Merkezi ve Radyasyon Onkolojisi alıŐanlarına, Patoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Ulviye Yalçınkaya'ya ve 6 yıl boyunca beraber alıŐtıđım Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği asistan ve çalıŐanlarına teŐekkŸr ederim.

ÖZGEÇMİŞ

18 Ocak 1980 yılında İstanbul'da doğdum. İlköğretimimi Bursa'da tamamladım. Ortaokul ve lise eğitimine 1992-1998 yılları arasında Robert Lisesi'nde devam ettim. 1998-2005 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi aldım. 2005 senesinde girdiğim TUS imtihanı sonrası aynı sene Uludağ Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.