ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.
2021; 35 (1): 07 - 12
http://www.fusabil.org

Ratlarda Hyaluronik Asit'in Tendon İyileşmesi ve Adezyon Üzerine Etkisi

Mustafa KÖM [1, a]
Eren POLAT [1, b]
Oktay YİĞİT [2, c]
Fatih BÜYÜK [3, d]
İlknur ÇALIK [4, e]

[1] Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Elazığ, TÜRKİYE

[2] Fırat Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Metalurji ve Malzeme Mühendisliği, Elazığ, TÜRKİYE

[3] Havza Belediyesi, Hayvan Hastanesi, Samsun, TÜRKİYE

[4] Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ, TÜRKİYE

[a] ORCİD: 0000-0001-5026-9559
[b] ORCİD: 0000-0002-3999-1310
[c] ORCİD:0000-0002-5904-5129
[d] ORCİD:0000-0002-1588-756X
[e] ORCİD:0000-0001-5962-8810

Geliş Tarihi : 03.10.2020
Kabul Tarihi : 13.11.2020

Yazışma Adresi
Correspondence

Mustafa KÖM
Fırat Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi,
Cerrahi Anabilim Dalı,
Elazığ – TÜRKİYE

mkom@firat.edu.tr

Beşerî ve Veteriner hekimlikte tendon yaralanmaları sonrasında adezyon ve tendon kopması sıklıkla karşılaşılan ortopedik problemlerdendir. Bu çalışmada tendon iyileşmesinde tekrarlayan hyaluronik asit (HA) uygulanmasının etkinliğinin makroskobik, biyomekanik ve histopatolojik olarak ortaya konulması amaçlandı.

Çalışmada 6 aylık 30 adet spraq dawley ırkı rat kullanıldı. Aşil tendonlarında primer tendon onarımı oluşturulan ratlar rastgele üç gruba ayrıldı. Birinci gruptaki ratlar kontrol grubu olarak değerlendirildi ve operasyon sonrası herhangi bir tedavi uygulanmadı. İkinci gruptaki ratlarda operasyon sonrası 0.075 mL/kg HA tendonun çevresine tek doz halinde uygulandı. Üçüncü gruptaki ratlara ise, operasyon sonrası 3., 7. ve 14. günlerde aynı dozda HA tendon çevresine tekrarlayan uygulamalar yapıldı. Ötenazi sonrası yapılan makroskobik, biyomekanik ve histopatolojik değerlendirmelerde; HA uygulaması yapılan tedavi gruplarında kontrol grubuna göre daha az düzeyde adezyon olduğu görüldü. Makroskobik değerlendirme sonucunda, tedavi gruplarının adezyon derecesinin kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($P<0.05$). Tedavi grupları olan 2. ve 3. gruplar arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($P>0.05$). İnflamasyon derecesi tekrarlayan HA uygulaması yapılan 3. grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($P<0.05$). Neovaskülarizasyon, fibroblastik proliferasyon ve fibrozis yönünden gruplar arasında farklılık gözlenmedi ($P>0.05$). Biyomekanik incelemede ise, 3. gruptaki kopma öncesi maksimum direnç kontrol ve 2 gruplardakinden fazlaydı.

Sonuç olarak, adezyonları önlemek için HA uygulamalarının kullanılabilir bir tedavi seçeneği olduğu ve HA uygulamalarının tek doz veya tekrarlayan dozlarda yapılmasıyla ilgili ise daha detaylı çalışmalar yapılmasının gerekli olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: *Hyaluronik asit, adezyon, tendon iyileşmesi, rat*

Effect of Hyaluronic Acid on Adhesion and Tendon Healing in Rats

Adhesion and tendon rupture are one of the problems after tendon injuries in human and veterinary medicine. In this study, it was aimed to demonstrate the effect of repeated hyaluronic acid (HA) applications macroscopically, biomechanically and histopathologically.

Thirty spraq dawley rats, 6 months old, were used in the study. The rats which was created after primary tendon repair in achilles tendons were randomly divided into three groups. The first group were evaluated as the control group and no treatment was applied after the operation. In the second group, 0.075 ml/kg HA was applied around the tendon as a single dose after the operation. In the third group, the same dose of HA was applied around the tendon on the 3rd, 7th and 14th days after the operation. After scarification, in the macroscopic, biomechanical and histopathological evaluations, it was observed that there was less adhesion in the treatment groups compared to the control group. As a result of the macroscopic evaluation, it was determined that the adhesion degree of the treatment groups was significantly lower than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference between 2nd and 3rd groups, which are the treatment groups ($P>0.05$). The degree of inflammation was found significantly lower in the 3rd group who received repeated HA administration ($P<0.05$). There was no difference between the groups in terms of neovascularization, fibroblastic proliferation and fibrosis ($P>0.05$). Biomechanically, maximum force to rupture in group 3 were higher in control group and group 2.

In conclusion, it was determined that HA applications are useful treatment options to prevent adhesions that may occur during surgical treatments performed after tendon injuries. It was concluded that detailed studies should be carried out regarding the application of HA in single or repeated doses during tendon healing.

Key Words*: Hyaluronic acid, adhesion, tendon healing, rat*

Giriş

Tendon yaralanmaları, günümüzde sık karşılaşılan ortopedik problemler arasında yer almaktadır. Tendon yaralanmalarının tedavilerinde uygun cerrahi prensipleri uygulamanın yanı sıra onarım sonrasındaki rehabilitasyon sürecide tedavinin başarısında büyük önem arz etmektedir (1, 2). Tendonların iyileşmesi sırasındaki en önemli komplikasyonlardan birisi çevre dokulara adezyondur (1-4). Tendonlar ya sinoviyal sıvı destekli intrinsik ya da çevre dokulardan hücre migrasyonu ve granülasyon dokusu destekli ekstrinsik şekilde iyileşmektedir (1, 3, 5). Tendon iyileşmesi sırasındaki adezyonlar ektrinsik iyileşmenin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple

tendonların onarımı sırasında atravmatik cerrahi teknikler kullanılarak çevre dokularda travmaya bağlı oluşabilecek adezyon riski en aza indirilmelidir. Yine postoperatif dönemde kontrollü olarak yapılan fizik tedavi uygulaması adezyon risklerini düşürebilmektedir (1, 3, 6-9).

Tendonlarda oluşan yaralanmalarının iyileşme süreçlerinde oluşabilecek adezyonları engellemek amacıyla tendon kılıflarının restore edilmesi, otojen veya allogreftler kılıfların kullanılması gibi tendon kılıf bütünlüğünün korunduğu cerrahi teknikler adezyon riskini azaltabilmektedir. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, steroidler, antihistaminikler, hyaluronik asit ve surfaktan gibi kimyasal mediatörler kullanılarak intrinsik iyileşmeyi stimüle edip adezyon riskini azaltmak amaçlanmıştır. Mekanik olarak ise adezyonun önlenmesi amacıyla seprafilm, silikon, polietilen tüpler ve hidroksiapatit kılıflarda kullanılmıştır (1, 3, 5, 8, 10).

Bu çalışmada aşil tendon tenetomisi yapılan ratların, tendolarının onarımı sonrası iyileşme sürecinde tek ve tekrar dozlarda HA uygulamalarının tendon iyileşmesi ve adezyon üzerine olan etkinliği makrokobik, biyomekaniksel ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Etik Onay ve Deney Hayvanları: Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 30.01.2019 tarihindeki, 2019/02 sayılı toplantısında alınan 27 nolu kararındaki onayı ile Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi Müdürlüğü (FÜDAM)'ünde gerçekleştirildi.

Anestezi: Çalışmaya başlamadan 12 saat önce ratların yem alımı engellendi. Ratlara operasyon öncesi 10 mg/kg dozunda xylazine hydrochloride (Rompun® 23.32 mg/mL, Bayer, İstanbul) ve 40 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketasol® 10 mL, İnterhas, Ankara) intramusküler yolla verilerek anesteziye alındı.

Deney Grupları ve Operasyon Tekniği: Anestezi sonrası ratların sol tarsal eklem bölgesinin üst ve alt çevresi Betadine (%10 povidone-iodine) solüsyonu ile dezenfekte edildi. Sol arka bacakta aşil tendonunun lateralinden yapılan deri ensizyonundan sonra deri altı doku ve fasya ekarte edildikten sonra aşil tendosu ortaya çıkarıldı (Şekil 1a). Tüm gruplarındaki ratların sol aşil tendonlarının kalkaneusa yapışma noktalarının 0.5 cm uzağından bistüri ile transversal kesilerek tenotomi yapıldı (Şekil 1b). Tenotomi işlemini takiben kesi hattına uygun dikiş materyali (Nylon sütur, USP3/0) ile modifiye kessler dikişi uygulandı (Şekil 1c). Deri basit ayrı dikişlerle kapatıldı.

Primer tendon onarımı yapıldıktan sonra ratlar her grupta 10 denek olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak tanımlandı ve operasyonu takiben herhangi bir tedavi uygulanmadı. İkinci gruptaki ratların tendonlarının çevresine operasyon sonrası tek doz 0.075 mL/kg HA (Orthovisc 15 mg/mL, Anika Therapeutic Inc. ABD) uygulandı (Şekil 1d). Üçüncü gruptaki ratların ise tendonlarının çevresine aynı dozlarda HA operasyon sonrası 3., 7. ve 14. günlerde tekrarlanarak uygulandı. Postoperatif süreçte, deneklere herhangi bir kısıtlama uygulanmadan hareket etmesine izin verildi.



Şekil 1. Aşil tendonunun ortaya çıkarılması (a), Aşil tendonunda transversal kesi oluşturulması (b), Tendonun modifiye kessler dikişi uygulanması (c), Operasyon bölgesinin kapatılmadan önce ilaç uygulaması (d)

Postoperatif Bakım: Çalışmanın 6 haftalık takip süresinde ratlar standart kafeslerde, standart rat yemleri ile beslendi. Postoperatif olarak oluşabilecek enfeksiyonları önlemek amacıyla 35 mg/kg dozunda tek sefer sefazolin uygulaması yapıldı. Yine analjezi amacıyla 0.7 µg/kg dozunda fentanil sitrate (Talinat, İdol İlaç AŞ, İstanbul, Türkiye) intramusküler olarak uygulandı.

Deneyin Sonlandırılması: Postoperatif 6. haftada ratların tamamı CO_2 solutarak sakrifiye edildi. Operasyon bölgesi makroskobik olarak değerlendirildikten sonra, örnekler biyomekanik ve histopatolojik incelemelerin yapılması amacıyla laboratuvarlara gönderildi.

Makroskopik Değerlendirmeler: Olgulardan alınan aşil tendonları makroskobik değerlendirme için kullanıldı. Deri ve çevre dokulara doğru oluşan tendondaki adezyonun uzunluk durumu, yoğunluk ve hareketlilik gibi fiziksel durumu ve derecesi değerlendirildi. Tendonda oluşan adezyon durumlarının makroskobik değerlendirmeleri; Tang ve ark. (11)'nın tanımladığı kriterlere göre adezyon derecesinin değerlendirmesi yapıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Adezyonların makroskobik değerlendirilme kriterleri

Skorlama	Adezyonun Derecesi
1	Adezyon yok
2	Hafif derecede adezyon
3	Orta derecede adezyon
4	İleri derecede adezyon

Biyomekaniksel Değerlendirmeler: Aşil tendonunundan alınan dokuların biyomekanik değerlendirmeleri, Fırat Üniversitesi Teknoloji Fakültesi Malzeme ve Metalurji Mühendisliği Bölümü Laboratuvarlarında bulunan elektromekanik test cihazında (Shimadzu AGS-X 1N-10kN Tensile Testing Machine, Columbia, MD, ABD.) gerçekleştirildi (Şekil 2). Diz ekleminden total olarak çıkarılan bacak kalkaneus-aşil tendon kompleksi etrafındaki yumuşak dokularla beraber diseke edilerek birer tutma aparatı ile makineye bağlandı.



Şekil 2. Shimadzu AGS-X 1N-10 kN elektromekanik gerim test cihazı

Test cihazının hızı sabit olarak 1 Newton/Kg (N/kg) yük hücresi kullanılarak, 10 mm/dk sabit hızda kesi hattına zıt yönde tendonlar kopana kadar uniaksiyal çalıştırıldı. Test cihazının bağlı olduğu bilgisayar programı yardımı ile tendonlar kopana kadar artan kuvvetlerde gerim uygulandı. Kopma öncesi maksimum kuvvetler kaydedildi.

Histopatolojik Değerlendirmeler: Çalışma sonunda alınan aşil tendonu örnekleri histopatolojik değerlendirmenin yapılabilmesi amacıyla Fırat Üniversitesi Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Bu değerlendirmeler için tendon içeren bloklar %10'luk formol içerisinde 1 hafta süre ile fikse edildi. Fiksasyon işlemini takiben dokuların parafine gömülen parçalarından her örnek için 5 µ'luk kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin (HE) ve bağdoku boyası olan Mason-Tricrom (MT) ile histokimyasal boyama yöntemleri kullanıldı. Histopatolojik değerlendirmeler gruplar hakkında bilgisi olmayan uzman tarafından Tablo 2'deki skorlama sistemi kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirmeler: Çalışma sonucunda elde edilen makroskobik, biyomekaniksel ve histopatolojik veriler istatistiksel olarak değerlendirmeleri yapıldı. Veriler toplanırken gruplarda skorlamalar yapıldığından nonparametrik testler yapıldı. Elde edilen veriler ışığında gruplar arası anlamlı farklılıklar olup olmadığı kıyaslanırken Kruskal Wallis testi; önemli bulunan verilere ait değerlendirmelerde önemliliğin kaynaklandığı grubu belirlemek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Analizler gerçekleştirilirken SPSS 22.0 programı kullanılmıştır (13).

Tablo 2. Histopatolojik değerlendirme skorlama kriterleri

Histopatolojik Kriterler	Bulgu	Skor
İnflamasyon (Yangısal hücrelerin dağılımı ve yoğunluğu)	Yok	1
	Hafif	2
	Orta	3
	Belirgin	4
Neovaskularizasyon (Tendon dokusunda kan kapillerlerinin yoğunluğu)	0-5 arası	1
	5-10 arası	2
	10'un üzerinde	3
Fibroblastik proliferasyon (İğsi fibroblastların varlığı ve yoğunluğu)	Yok	1
	Hafif	2
	Orta	3
	Belirgin	4
Fibrozis (Düzleşmiş fibrositlerin varlığı ve yoğunluğu)	Yok	1
	Hafif	2
	Orta	3
	Belirgin	4

Bulgular

Makroskobik Bulgular: Çalışmanın sonunda yapılan makroskobik incelemelerde ratların tamamında aşil tendonunun normal makroskobik yapıda olduğu tespit edildi. Tüm gruplardaki ratların aşil tendonlarının opere edildiği bölgede paratenon, fascia ve subkutan dokularda adezyon ve indurasyon mevcuttu. En fazla oranda adezyon oluşması ve tendonların kalınlaşması kontrol grubunda tespit edildi. Tedavi gruplarındaki ratların aşil tendonlarındaki kalınlaşma ve adezyon bulgularının kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde olduğu görüldü. Çalışma sonucu elde edilen veriler doğrultusunda adezyon şiddetlerinin gruplar arasındaki farklılığı Tablo 3'de sunuldu.

Biyomekanik Bulgular: Biyomekanik testler öncesinde tendonların oda sıcaklığında bekletildi, bu süreçte tendonların kurumasını önlemek için aralıklı olarak laktatlı ringer solüsyonu ile ıslatıldı.

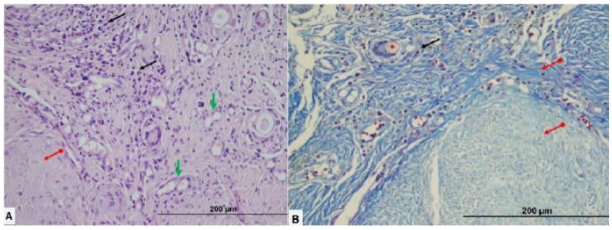
Çalışmanın sonunda yapılan biyomekaniksel değerlendirmeler sonucunda; kopma öncesi maksimum direncin ölçüldüğü kontrol, 2. ve 3. gruplardaki olguların incelendiğinde, kopma öncesi maksimum kuvvetlerin ortalaması kontrol grubunda 29.00±1.22 N, 2. grupta 32.20±2.48 N, 3. grupta ise 33.00±2.00 N olarak ölçüldü. Üçüncü gruptaki kopma öncesi maksimum direnç kontrol grubu ve 2. grup değerlerinden daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak kontrol grubu değerleri arasında anlamlı farklılık saptanırken ($P<0.05$) 2. grubu ile anlamlı fark saptanmadı. Yapılan testler sonucu elde edilen veriler doğrultusunda tendo direnci açısından gruplar arası istatistiki farklılıklar Tablo 3'de sunuldu.

Histopatolojik Bulgular: Her üç gruptaki ratların histopatolojik incelemesinde, tedavi gruplarında inflamasyon şiddetinin kontrol grubuna göre daha hafif seyrettiği fakat neovaskülarizasyon, proliferasyon ve fibrozis bulguları açısından belirgin bir farklılığın olmadığı tespit edildi (Şekil 3, 4, 5). Çalışmada elde edilen histopatolojik verilerin istatistiki analizi Tablo 4'de özetlendi.

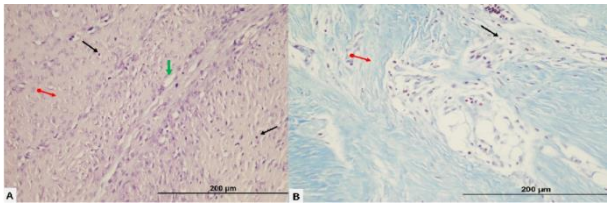
Tablo 3. Adezyon şiddeti ve tendo direncinin istatistiksel analizi

Kriter	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
Adezyon Şiddeti	3.00±0.66 [a]	2.50±0.84 [ab]	2.10±0.73 [b]	≤0.05
Tendo Direnci	29.00±1.22 [b]	32.20±2.48 [ab]	33.00±2.00 [a]	≤0.05

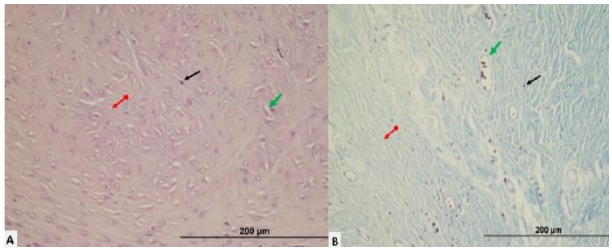
[a, b]: Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası farklılıkları gösterir (P<0.05)



Şekil 3. 1. grupta belirgin inflamatuar hücre artışı (siyah oklar), neovaskülarizasyon (yeşil oklar) ve fibroblastik proliferasyon (kırmızı ok) izlendi (H&E x 400) (A). Bu grupta yaygın inflamasyon (siyah ok) yanı sıra şiddetli fibrozis (kırmızı oklar) görüldü (Masson-Trichrome x 400) (B).



Şekil 4. 2. grupta kontrol grubuna göre daha hafif inflamatuar hücre artışı (siyah oklar), neovaskülarizasyon (yeşil ok) ve hafif fibroblastik proliferasyon (kırmızı ok) izlendi (H&E x 400) (A). Bu grupta hafif inflamasyon (siyah ok) yanı sıra orta derecede fibrozis (kırmızı ok) görüldü (Masson-Trichrome x 400) (B)



Şekil 5. 3. grupta kontrol grubuna göre minimal inflamatuar hücre artışı (siyah ok), neovaskülarizasyon (yeşil ok) ve hafif fibroblastik proliferasyon (kırmızı ok) izlendi (H&Ex400) (A). Bu grupta minimal inflamasyon (siyah ok) ve neovaskülarizasyon (yeşil ok) yanı sıra hafif düzeyde fibrozis (kırmızı ok) görüldü (Masson-Trichromex400) (B)

Tartışma

Ekstremitelerin en korunmasız bölümü olan tendonlar sık yaralanan dokular arasındadır. En sık yaralanmanın şekillendiği tendonlardan biri de aşil tendonudur ve çoğunlukla cerrahi teknikler kullanılarak tedavi edilir. Tendon yaralanmalarında uygulanan operatif tedavinin başarısında operatif tedavilerin tekniğine uygun ve doğru planlanması kadar postoperatif dönemdeki fizik tedavi de oldukça önemlidir. Bunun sebebi tendon ile çevre dokular arasında oluşabilecek adezyonlara bağlı hareket kısıtlanmasının önlenmesidir. Postoperatif en erken dönemde rehabilitasyon ile tendona hafif yüklemeler yapılması iyileşme süreci olumlu yönde etkilenir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar tendon onarımı sonrasındaki komplikasyonların sonucunda %6' sının tekrar opere edildiğini, %58'inin ise tenoliz yapıldığını göstermektedir (1, 3, 5, 14). Bu çalışmada operasyon sonrası ekstremite de herhangi bir hareket kısıtlamasına gidilmeyerek aktif olarak kullanmasına müsaade edildi. İyileşmenin olumlu neticelenmesinde bu durumun önemli rolü olduğu belirlendi.

Tendonlardaki iyileşme intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki farklı mekanizma ile açıklanmıştır (1, 15, 16). Lu ve ark. (17) tarafından yapılan deneysel çalışmada, tendon iyileşmesinde ilk 2 haftada önemli değişikliklerin gerçekleştiği ve tüm tendonların 2 haftada olgunlaştığı; tendonlardaki organizasyonun artması ve kollajen liflerin daha homojen duruma gelmesinin ise 4 haftada oluştuğunu bildirmişlerdir. Bu sayede 4. haftada incelenen tendonların biyomekanik özellikleri, normal sağlıklı bir tendona daha yakın bulunmuştur. Yapılan bu çalışmada da tendon iyileşmelerindeki bu süreç göz önüne alınarak çalışma süresi 6 hafta olarak belirlendi. Sonuç olarak, 6 hafta sonunda tüm gruplardaki ratların tendonlarında organizasyonun şekillendiği ve kollajen liflerin daha homojen durumda olduğu, tendon rupturunun şekillenmediği fakat gruplar arasında tendonların makroskobik organizasyonları açısından farklılıklar olduğu tespit edildi.

Tendon onarımının yapıldığı bölgenin çevre dokulardan izole edilmesinin amacı, etrafındaki bağ dokudan fibroblast infiltrasyonunu engellemektir (15, 18, 19). Tendon çevre dokularda izole edilerek, intrinsik mekanizma ile iyileşmesi sağlanıp skar dokusu ve adezyon oluşmaması hedeflenir (1, 18, 20). Tendon iyileşmesi ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar ekstrinsik mekanizma ile iyileşmede daha çok karşılaşılan komplikasyonları engellemeye yöneliktir

Tablo 4. Histopatolojik parametrelerin istatistiksel analizi

Histopatolojik Kriterler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P
İnflamasyon	3.60±0.54 [a]	2.40±0.54 [b]	2.00±0.00 [b]	≤0.05
Neovaskülarizasyon	2.80±0.44 [a]	2.60±0.54 [a]	2.40±0.54 [a]	>0.05
Proliferasyon	2.80±0.44 [a]	2.40±0.54 [a]	2.20±0.83 [a]	>0.05
Fibrozis	2.40±0.54 [a]	2.20±0.44 [a]	1.80±0.44 [a]	>0.05

[a, b]: Aynı satırdaki farklı harfler gruplar arası farklılıkları gösterir (P<0.05)

(1, 3, 6). Tendon iyileşmesini hızlandırmak ve adezyon oluşumunu önlemek amacıyla birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır (1, 3, 5, 21, 22). Bu amaçla nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, HA, amniyotik sıvısı, kortizon, β-karoten, TGF-β inhibitörleri, vitaminler (A ve E), kollajen sentez inhibitörleri, zenginleştirilmiş kollajen solüsyonu, fibrin dolgusu, topikal β-aminopropionitril, seprafilm, politetrafloroetilen membran, amniyotik membran, hidrojel, kondroitin sülfat kaplı polihidroksietil metakrilat membran, hidroksiapatit, surfaktan, alüminyum kılıflar, silikon ve otojen ven greftleri kullanılmaktadır (1, 21, 22). Yapılan çalışmada kullanılan HA'nın skar dokusu ve adezyonları tek dozda da olsa engellediği ancak özellikle tekrarlayan dozlarda kullanılmasının adezyon ve skar dokusu üzerine etkisinin daha iyi olduğu tespit edildi.

Tendon iyileşmesi hakkındaki verilerin çoğunluğu, deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (5, 6, 16, 18, 20, 23). Literatürler incelediğinde bu konu üzerindeki çalışmalarda rat, tavşan, sıçan ve tavuklar kullanılmıştır (5, 6, 18, 20, 24). Yapılan çalışmada, önceki çalışmalarda olduğu gibi sıklıkla tercih edilmiş olması, maliyetinin düşük olması, çalışma yapılan laboratuvarda yetiştirilme ve barınma koşullarının uygun olması gibi nedenlerden dolayı sprague dawley ırkı erkek ratlar tercih edildi.

HA, bağ dokularındaki temel bileşenidir ve birçok biyolojik fonksiyonun yerine getirilmesinde önemli rolleri vardır. Hyaluronik asit ($C_{14}H_{21}NO_{11}$), uzun zincirli bir polisakkarittir. Bu asit, insan vücudunda bir yapıtaşı olarak, çeşitli dokularda ve eklem sıvısında bulunan mu'cizevî bir moleküldür (24-27). HA, primer tendon onarımında adezyonu oluşumunu engellemek amacıyla deneysel ve klinik pek çok çalışmada kullanılmıştır (1, 22, 24-27). HA, ilk olarak 1934 yılında tanımlanıp 1954 yılında kimyasal yapısı ve biyolojik fonksiyonları belirlenmiş lineer polisakkaritlerden oluşan bir glikozaminoglikandır. Erişkin ve intrauterin yara iyileşmelerinin erken dönemlerinde birikmeye başlayan ve organizmadaki tüm canlı hücrelerin ekstrasellüler alanındaki ana maddelerden biri olan HA molekülleri, yara yüzeyinde inflamasyonu azaltarak skar oluşumunu engellemesinin yanında, hızlı doku proliferasyonunda, rejenerasyonunda ve tamirinde hücre dışı matrikste yapı ve fonksiyon yönünden anahtar göreve sahiptir. HA, abdominopelvik cerrahide de sıklıkla kullanılmaktadır (1, 22, 24-29). Yapılan literatür taramalarında, tendon iyileşmesi ve sonrasında meydana gelen adezyon oluşumunun azaltılması üzerine tekrarlayan dozlarda HA'in etkinliğinin makroskobik, biyomekanik ve histopatolojik olarak değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılmadı. Bu çalışmanın planlanma amacı tekrarlayan dozlarda HA kullanımının tendon iyileşmesi ve adezyon oluşması üzerine olan etkinliğini belirlemek ve bu konuda detaylı çalışmaların yapılmasını teşvik etmek amaçlandı.

Şener ve ark. (8), peritendinöz adezyonların skar formasyonundan sorumlu tuttukları TGF-β' yı inhibe etmek amacıyla suramin vererek adezyon oluşumunu engelliklerini bildirmişlerdir. Özgenel ve ark. (30), amniyon sıvısının tendon iyileşmesine ve adezyon gelişimi üzerine olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında, amnion sıvısının tendon iyileşmesinde herhangi bir olumsuzluk oluşturmadan adezyonu azalttığını bildirmişlerdir. Liu ve ark. (31), kanatlılarda fleksör tendon cerrahisi sonrası peritendinöz adezyonun gelişmesini engellemek için, amniyotik membran ve hyaluronik asidin etkisini araştırdıkları çalışmalarında; amniyotik membran ve HA kombinasyonunun adezyonu azaltmada etkili bir yöntem olduğunu ifade etmişlerdir. Yapılan bazı çalışmalarda (32, 33), sodyum hyaluronatın tendon adezyonlarını azaltmada etkili olduğunu bildirmişlerdir. Yine Gaughan ve ark. (34), atların üzerinde yaptıkları çalışmada, sodyum hyaluronatın tendon iyileşmesi sırasındaki adezyonları azaltmasının yanında, inflasyon şiddetini azaltarak daha gelişmiş bir tendon yapısının oluşmasına katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir. Alkan ve ark. (35), köpeklerde yaptığı çalışmada tendonun fasia lata otogrefti ile yapılan tamirlerinde klinik, radyografik, makroskopik ve histopatolojik değerlendirmeleri sonucunda, fascia lataın adezyonu önelemde tamirinde başarılı sonuçlar aldığımı ifade etmişlerdir.

Yapılan bu çalışmada da tendon iyileşmesi ve iyileşme sırasında oluşabilecek adezyonları engellemek amacıyla HA'in etkinliği makroskobik, histopatolojik ve biyomekaniksel parametreler kullanılarak değerlemesi sonucunda; kontrol grubu (Grup 1), en çok adezyon görülen grup olurken HA uygulanan Grup 2 ve Grup 3'deki ratlarda adezyon şiddetinin daha az olduğu tespit edildi. Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda neovaskülarizasyon, fibroblastik proliferasyon ve fibrozis yönünden her 3 grup arasında istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık bulunamamasına rağmen; inflamasyon şiddeti yönünden HA uygulanan grupların kontrol grubuna göre daha az şiddette olduğu ve istatistiksel olarak farkın anlamlı olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, tendonların iyileşmesi ve iyileşme sırasında oluşabilecek adezyonların önlenmesinde HA uygulamalarının önemli bir alternatif olduğu kanısına varıldı. Aynı zamanda HA uygulamalarının tekrarlayan dozlarda yapılmasının daha detaylı çalışmaların yapılmasının gerekliliği tespit edildi.

Kaynaklar

1. Dinçel YM. Yüksek Doz C Vitamini ve Hyaluronik Asit'in Tendon İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histopatolojik ve Biyomekanik Açılardan İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 2015.
2. Heybeli N, Kömür B, Yılmaz B. Tendon ve bağ yapı, işlev ve iyileşmesi. İn. Bülbül AM, Erdil ME, (Editörler). Ortopedi ve Travmatoloji. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi, 2016: 357-376.
3. Aygün H, Çakar A, Atilla HA. Tendon healing and repair: A review of current approaches. Kafkas Üniv Vet Fak Derg 2013; 19: 243-248.

4. Lilly SI, Messer TM. Complications after treatment of flexor tendon injuries. J Am Acad Orthop Surg 2006; 14: 387-396.
5. Syaiful AH, Jefri S. Effect of lyophilized amniotic membrane, hyaluronic acid, and their combination in preventing adhesion after tendon repair in New Zealand white rabbits. Med J Indones 2014; 23: 65-73.
6. Dabak TK, Sertkaya O, Acar N, Dönmez BO, Üstünel I. The effect of phospholipids (Surfactant) on adhesion and biomechanical properties of tendon: A rat achilles tendon repair model. Biomed Res Int 2015; 1: 1-6.
7. Yang QQ, Zhou YL. Comparison of the strength of two multi-strand tendon repair configurations in a chicken model. Hand Surg Rehabil 2019; 38: 67-70.
8. Galatz LM, Gerstenfeld L, Heber-Katz E, Rodeo SA. Tendon regeneration and scar formation: The concept of scarless healing. J Orthop Res 2015;33: 823-831.
9. Duci SB, Arifi HM, Ahmeti HR, et al. Biomechanical and macroscopic evaluations of the effects of 5-fluorouracil on partially divided flexor tendon injuries in rabbits. Chin Med J 2015; 128: 1655-1661.
10. Köm M. Tavşanlarda postoperatif intraabdominal adezyonların önlenmesinde hyalüronik asit/karboksimetilselüloz bariyerlerin etkinliği. FÜ Sağ Bil Vet Derg 2015; 29: 75-79.
11. Tang JB, Shi D, Zhang QG. Biomechanical and histologic evaluation of tendon sheath management. J Hand Surg Am 1996; 21: 900-908.
12. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. 19. Baskı, Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 2019.
13. Akgül A. Tıbbi Araştırmalarda İstatistiksel Analiz Teknikleri: SPSS Uygulamaları. 2. Baskı, Elazığ: Emek Ofset, 2003.
14. Liang JI, Lin PC, Chen MY, et al. The effect of tenocyte/hyaluronic acid therapy on the early recovery of healing achilles tendon in rats. J Mater Sci Mater Med 2014; 25: 217-227.
15. Jack G. Graham A, Mark L, et al. Biologic and mechanical aspects of tendon fibrosis after injury and repair. Conn Tiss Res 2019; 60: 10-20.
16. Gemalmaz HC, Sarıyılmaz K, Ozkunt O, Gurgen SG, Silay S. Role of a combination dietary supplement containing mucopolysaccharides, vitamin C, and collagen on tendon healing in rats. Acta Orthop Traumatol Turc 2018; 52: 452-458.
17. Gentile P, De Angelis B, Agovino A et al. Use of platelet rich plasma and hyaluronic acid in the treatment of complications of achilles tendon reconstruction. World J Plast Surg 2016; 5: 124-132.
18. Lu H, Yang H, Shen H, Ye G, Lin XJ. The clinical effect of tendon repair for tendon spontaneous rupture after corticostreoid injection in hands: A retrospective observational study. Medicine (Baltimore) 2016; 95: 5145.
19. He M, Aaron WT. Gan M, et al. The effect of fibrin glue on tendon healing and adhesion formation in a rabbit model of flexor tendon injury and repair. J Plast Surg Hand Surg 2013; 47: 509-512.
20. Gabler C, Saß JO, Gierschner S, et al. In vivo evaluation of different collagen scaffolds in an achilles tendon defect model. Biomed Res Int 2018; 8: 1-11.
21. Chamberlain CS, Duenwald-Kuehl SE, Okotie G, et al. Temporal healing in rat achilles tendon: Ultrasound correlations. Ann Biomed Eng 2013; 41: 477-487.
22. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): A review. Veterinarni Medicina 2008; 8: 397-411.
23. Kaux JF, Antoine Samson A, Crielaard JM. Hyaluronic acid and tendon lesions. MLTJ 2015; 5: 264-269.
24. Kıyaklı E. Ratlarda İntraabdominal Adezyonların Önlenmesinde Karboksimetilselüloz, Meloksikam ve Vitamin E'nin Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
25. Abate M, Schiavone C, Salini V. The use of hyaluronic acid after tendon surgery and in tendinopathies. Biomed Res Int 2014; 1: 1-6.
26. Pereira H, Sousa DA, Cunha A et al. Hyaluronic acid. Adv Exp Med Biol 2018; 1059: 137-153.
27. Tosun HB, Gümüştaş SA, Köm M, et al. The effect of sodium hyaluronate plus sodium chondroitin sulfate solution on peritendinous adhesion and tendon healing: An experimental study. Balkan Med J 2016; 33: 258-266.
28. Zhao C, Sun YL, Kirk RL, et al. Effects of a lubricin-containing compound on the results of flexor tendon repair in a canine model in vivo. J Bone Joint Surg A 2010; 92: 1453-1461.
29. Lee YW, Fu SC, Mok TY, Chan KM, Hung LK. Local administration of trolox, a vitamin E analog, reduced tendon adhesion in a chicken model of flexor digitorum profundus tendon injury. J Orthop Translat 2016; 10: 102-107.
30. Özgenel GY, Etöz A. Effects of repetitive injections of hyaluronic acid on peritendinous adhesions after flexor tendon repair: A preliminary randomized, placebo-controlled clinical trial. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2012; 18: 11-17.
31. Liu C, Yu K, Bai J, Tian D, Liu G. Experimental study of tendon sheath repair via decellularized amnion to prevent tendon adhesion. PLoS One 2018; 13: 0205811.
32. LiLi S, Ma K, Li H, Jiang J, Chen S. The effect of sodium hyaluronate on ligamentation and biomechanical property of tend on repair of achilles tendon defect with polyethylene terephthalate artifical ligament: A rabbit tendon repair model. Biomed Res Int 2016; 1: 1-5.
33. Meier Bürgisser G, Calcagni M, Bachmann E, et al. Rabbit Achilles tendon full trasection modelwound healing, adhesion formation and biomechanics at 3, 6 and 12 weeks postsurgery. Biol Open 2016; 5: 1324-1333.
34. Gaughan EM, Nixon AJ, Krook LP, et al. Effects of sodium hyaluronate on tendon healing and adhesion formation in horses. Am J Vet Res 1991; 52: 764-773.
35. Alkan F, İzci C. Köpeklerde tendo adezyonlarının önlenmesinde fascia lata otogreftinin kullanımı. Turk J Vet Anim Sci 2002; 26: 957-964.