

Trombositten zengin plazmanın rotator manşet tendon-kemik iyileşmesine etkileri

Onur HAPA¹, Hüsamettin ÇAKICI², Aysel KÜKNER³, Hayati AYGÜN⁴, Nazlı SARKALKAN⁵, Gökhan BAYSAL⁵

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir;

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Bolu;

³Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bolu;

⁴Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Kars;

⁵İstanbul Teknik Üniversitesi Makine Mühendisliği Fakültesi, Makine Mühendisliği Programı, İstanbul

Amaç: Bu çalışmanın amacı sıçan rotator manşet yaralanması modelinde lokal otolog trombosit zengin plazma (TZP) enjeksiyonunun tendon-kemik iyileşmesine etkisini incelemektir.

Çalışma planı: Altmış sekiz sıçanın sol omuzunda rotator manşet yaralanması oluşturuldu. On beş sıçan ise trombosit zengin plazma oluşturmak için kullanıldı. Sıçanlar her grupta 17 adet olmak üzere 4 gruba ayrıldı; TZP grubu (2. hafta), kontrol grubu (2. hafta), TZP grubu (4. hafta), ve kontrol grubu (4. hafta). Trombosit zengin plazma veya serum fizyolojik operasyon sırasında onarım bölgesine enjekte edildi. Cerrahiden iki ve dört hafta sonrasında fareler sakrifiye edildi. Semikantitatif skorlamayla her gruptan 7 sıçan üzerinde histolojik değerlendirme yapıldı. Damarlanma artışı, iltihabi hücre miktarı, yeni kemik oluşum miktarı ve tendon devamlılığı değerlendirildi. Geri kalan tendonlar mekanik olarak test edildi (n=10).

Bulgular: İltihaplanma miktarı ve damarlanma çalışma grubunda her iki zaman diliminde de daha azdı (p<0.05). Tendon devamlılığı ikinci haftada çalışma grubunda daha iyiydi (p<0.05). Kontrol grubunda 4. haftada daha fazla yeni kemik oluşumu gözlemlendi (p<0.05). Biyomekanik olarak TZP uygulanmış 2. hafta tendonlarının daha dayanıklı olduğu görüldü (p<0.05).

Çıkarımlar: Lokal otolog TZP uygulamasının başlangıç rotator manşet tendon-kemik iyileşmesine katkıda bulunduğu ve başlangıç tendon-kemik iyileşmesinde remodelizasyonu olumlu etkilediği söylenebilir. Bu etki rotator manşet onarımı sonrası klinik sonuçları da iyileştirecektir.

Anahtar sözcükler: Rotator manşet tendonu; tendon-kemik iyileşmesi; trombosit zengin plazma.

İleri cerrahi tekniklerin kullanılmasına rağmen rotator manşet onarımları sonrasında yırtık oranları hala yüksek seyretmektedir.^[1] Rotator manşet onarımı tendon-kemik birleşmesini gerektirmektedir. Onarım sonrası tendon ve kemik arasında fibrovasküler bir ara katman oluşur; böylece daha sonra her iki yapı arasında gelişecek olan fibriller kollajenin devamlılığı sağlanır. Ten-

donun kemiğe iyileşmesi, tendon-kemik arasında zayıf bir bağlantı ile oluşmaya başlayan aşamalı bir süreçtir.^[2] Birçok çalışma, tendon kemik ilk birleşmesinin geliştirilmesi metodları üzerinde odaklanarak tespit cihazları, dikiş yöntemleri veya dikiş materyalleri üzerinde yoğunlaşmış, pek azı ise tendon-kemik iyileşmesi biyolojisinin geliştirilmesi metodu üzerinde durmuştur.^[3] Doku yetmez-

Yazışma adresi: Onur Hapa, MD. Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Turkey.

Tel: 0505 - 776 94 31 e-posta: onurhapa@gmail.com

Başvuru tarihi: 05.04.2011 **Kabul tarihi:** 29.11.2011

©2012 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimici İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi:10.3944/AOTT.2012.2664
Karekod (Quick Response Code):



liği ankor, dikiş veya düğüm yetmezliğinden önce başlamaktadır.^[4] Büyüme faktörleri veya hücrelerin kullanılması rotator manşet iyileşmesini optimize etmek için ilgi çekici bir seçenek olmuştur.^[4]

Trombositten zengin plazma (TZP) otolog büyüme faktörleri için normal kandan daha zengin bir kaynaktır ve daha yüksek konsantrasyonlarda trombositten türetilmiş büyüme faktörü (*platelet-derived growth factor*, PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü (*transforming growth factor*, TGF- β), fibroblastik büyüme faktörü (*fibroblastic growth factor*, FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (*insulin-like growth factor*, IGF), vasküler endotelial büyüme faktörü, (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), ve epitel hücre büyüme faktörü (*epithelial cell growth factor*, EGF) içermektedir.^[5] Bu büyüme faktörleri trombosit aktivasyonu sonrası α -granüllerinden salgılanır ve yaralanma bölgesine ulaşarak iyileşmeyi kolaylaştırır.^[6-8] Bunlar bağ ve tendon iyileşmesinin değişik evrelerinde rol oynarlar.^[7]

Otojen kullanılan TZP kolayca elde edilebilir, hastalık geçişine neden olmaz, düşük maliyetlidir ve birçok büyüme faktörünün minimal invaziv bir yolla uygulanmasının en kolay yoludur. TZP, ortopedi ve spor hekimliği ile birlikte birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır.^[9] Birçok klinik ve hayvan çalışmalarında kırık iyileşmesi, kaynamama tedavisi, Aşil tendon onarımları, çeşitli kronik tendinöz dirsek, patellar tendon tedavileri, kırık doku iyileşmesi, kas gerilmeleri ve rotator manşet onarımı için TZP uygulamasının farklı sonuçları rapor edilmiştir.^[8-15] Castricini ve ark.^[14] klinik prospektif olarak küçük ve orta büyüklükteki rotator manşet onarımlarında TZP'nin fayda etmediğini, Barber ve ark.^[15] ise rotator manşet onarımında cerrahi sonrası MRG üzerinde otolog lokal TZP uygulamasının yüksek oranda iyileşme ile sonuçlandığını bildirmişlerdir. Değişik büyüme faktörleri ve büyüme faktörü karışımlarının, hayvan modellerinde rotator manşet tendon-kemik iyileşmesinin erken fazında histolojik ve biyomekanik parametreleri güçlendirerek iyileşmeyi hızlandırdığı kaydedilmiştir.^[16-18] Bununla birlikte, TZP'nin rotator manşet tendonu iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştıran deneysel bir çalışma bulunmamaktadır.

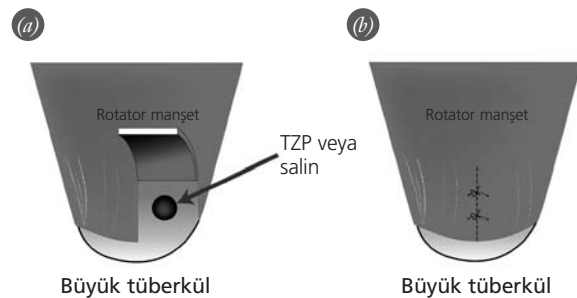
Bu çalışmanın amacı, otojen TZP'nin lokal uygulama ile sıçanlarda daha önce tanımlanmış bir rotator manşet yaralanma modelinden yararlanarak tendon-kemik iyileşmesine etkisini göstermektir.^[19] Çalışma, TZP'nin rotator manşet tendon iyileşmesinde histolojik iyileşme skorunu yükselteceği ve postoperatif olarak onarılmış tendon-kemik ünitesinin gerilme kuvvetini arttıracığı varsayımı üzerine kuruldu.

Gereç ve yöntem

Ortalama vücut ağırlıkları 324 (dağılım: 300 ila 360) gram olan 83 adet erkek Sprague Dawley türü sıçan kullanıldı. Çalışma için Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Komitesi'nin onayı alındı. Üç sıçan ayrı kafeslere yerleştirilip, 21 °C sıcaklıkta ve 12 saatlik ışık-karanlık döngüsü altında bağımsız olarak su ve gıda ile beslendi. Çalışmaya katılan 68 sıçana cerrahi olarak sol omuz rotator manşet onarımı uygulandı. Kalan 15 sıçan kan toplamak ve TZP üretmek için kullanıldı.

Sıçanlar, TZP grubu (n=34) ve kontrol grubu (n=34) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sıçanların sol omuzları steril şartlarda ketamin ve ksilazin anestezisi altında opere edildi. Anterolateral insizyon uygulandıktan sonra, deltoid ve omovertebral kaslar retrakte edildi. Akromioklavikular ark retrakte edildi ve rotator manşet tendonu tam olarak ortaya çıkarıldı. Supraspinatus tendonunun anterior parçasından, tendonun yaklaşık yarısını kapsayacak şekilde, 2 mm genişlik ve boyda bir kısmı ayrıldı. Kalan fibröz kırık doku kemik doku kanayınca kadar kürete edilerek uzaklaştırıldı. Genişliği 1.5 mm ve derinliği 2 mm olan bir delik açıldı. Bu deliğe 150 μ l TZP uygulandı. Rotator manşet tendonundan kaldırılmış flep kalan tendon parçasına yaklaştırıldı ve 4.0 vikril kullanılarak 2 adet kenar dikişle dikildi (Şekil 1). Onarım alanına ilave olarak 150 μ l TZP daha enjekte edildi. Kontrol grubuna ise aynı miktarda salin solüsyonu enjekte edildi. Deltoid ve trapezius kasları dikildi ve tabakalar anatomik yapılarına uygun olarak kapatıldı. Cerrahi sonrası sıçanlara herhangi bir immobilizasyon uygulanmayıp deneklerin serbestçe hareket etmelerine izin verildi.

Sıçanlar 4 gruba ayrıldı; TZP grubu (2. hafta), kontrol grubu (2. hafta), TZP grubu (4. hafta), ve kontrol grubu (4. hafta). İkinci haftada, 2. hafta gruplarına (34 sıçan) ötenazi uygulandı. Her gruptan alınan yedi örnek histopatolojik analiz ve 10 örnek biyomekanik testler için kullanıldı. Kalan sıçanlar (34 sıçan) 4. hafta sakrifiye edil-



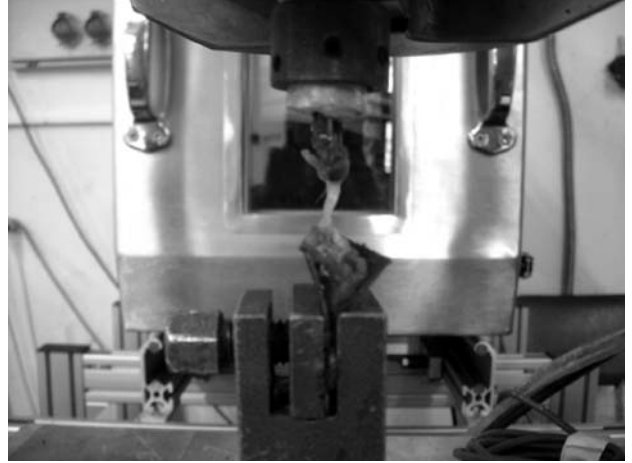
Şekil 1. Cerrahi uygulamanın şematik çizimi (TZP: trombositten zengin plazma). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

di. Gruplardan histolojik analiz için 7 ve biyomekanik test için 10 örnek alındı.

On beş adet erkek Sprague Dawley türü sıçandan tam kan elde edildi. Sıçanlara intraperitoneal ketamin (80 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) enjeksiyonu ile anestezi uygulandı. Her bir sıçanın ana damarlarından yaklaşık 5 ml tam kan elde edildi. Daha sonra bu sıçanlar intrakardiyak yüksek doz pentobarbital enjeksiyonu ile öldürüldü. Antikoagüle edilmiş kan 220 x g'de 20 dakika boyunca santrifüjlendi. Elde edilen süpernatant tekrar 480 x g'de 20 dakika santrifüje edilerek sıçan trombositleri elde edildi.^[20] İlk örnekteki trombosit sayımında 13.8×10^9 trombosit/L sonucu elde edildi.^[20]

Histolojik analiz, çalışma gruplarına körlenmiş histolog (A.K., Histoloji ve Embriyoloji Uzmanı) tarafından yapıldı. Dokular %10 formalin ile tespit edilerek EDTA ile dekalsifiye edildi. Dekalsifiye dokular parafine gömülerek, rotator manşet hasarlı doku alanları 'merkez alan' olacak şekilde, uzunlamasına iki seri halinde kesilerle kalınlığı 5 µm olan histolojik analiz örnekleri elde edildi. Bu örnekler hematoksilen ve eozin (H&E) boyama yapıldı. Örnekler, kemik iyileşme alanı inflamatuvar hücreler, tendon devamlılığı, damarlanma, kemikleşme miktarı ve yeni kemik formasyonu açısından değerlendirildi. Bu komponentler, Ide ve ark.'nın^[19] modifiye edilmiş metoduna göre 0 ila 3 arasında skorlandı (0: artma veya değişim yok, 1: hafif derecede artış veya değişim, 2: orta derecede artış veya değişim, 3: ciddi artış veya değişim).

Sıçanlardan elde edilen örnekler (her gruptan 10 adet) -20 °C'de donduruldu. Testten önce donmuş haldeki bütün örnekler çözüldü ve supraspinatus kasının skapuladaki orijininin humerusun büyük tuberositesindeki insersiyosuna kadarki bölge, yapışıklıklarından, kapsüller bağlantılarından ve diğer yumuşak doku bağlantılarından skapula ve humerus arasında yalnızca supraspinatus tendonu kalacak şekilde arındırıldı. Test için tendonlar onarılmış alanları içerecek şekilde standardize edilmek üzere 11 numara bistüri ile 2x1 mm'lik kesit alanı oluşturulacak şekilde inceltildi. Skapula ve humerus özel klemler ile test makinesine (MTS Bionix II Universal Testing Machine; MTS Systems Corp., Eden Prairie,



Şekil 2. Örneklerin mekanik testi. Kopmadan hemen önce tendon uzaması oluyor. [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

MN, ABD) monte edildi. Dakikada 3 mm hızla aşamalı çekme kuvveti uygulandı. Uzama yük eğrisindeki kopma yükü (Newton [N]) saptandı (Şekil 2).

Histolojik skorların ve yetmezlik yüklenme değerlerinin gruplar arası iki farklı periyottaki (2. hafta ve 4. hafta) karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Grupların farklı zamanlardaki yetmezlik yüklenme değerlerini karşılaştırmak için (2. hafta ile 4 hafta kontrol grupları ve 2. hafta ile 4. hafta çalışma gruplarının karşılaştırılmasında) Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı değişiklik olarak değerlendirildi. Veriler ortalama±SS olarak sunuldu.

Bulgular

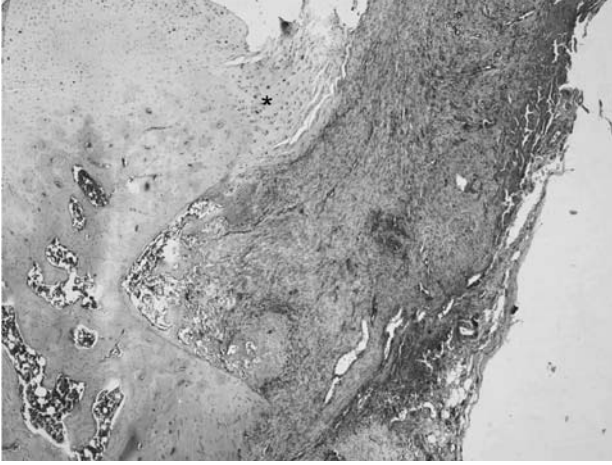
Operasyon sonrası komplikasyon oluşmadı. Tüm rotator manşet onarımları sakrifikasyonda makroskopik olarak bütün ve sağlamdı. Onarım alanlarında herhangi bir zayıflık gözlenmedi.

Histolojik skorlar Tablo 1'de özetlenmiştir. İkinci haftada kontrol grubunda, düzensiz, ayırt edilemeyen fibrokartilaj, kalsifiye fibrokartilaj alanları, artmış vaskü-

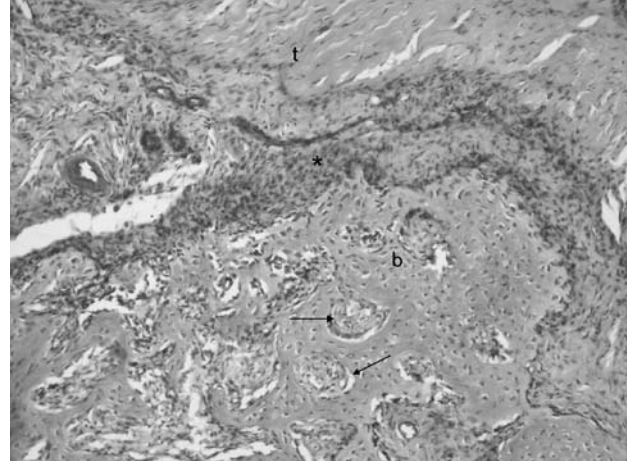
Tablo 1. Grupların histolojik skorları .

(n=7)	2. hafta kontrol grubu	2. hafta TZP grubu	4. hafta kontrol grubu	4. hafta TZP grubu
Inflamatuvar hücre	2.29±0.4	1.14±0.6*1	2.43±0.5	0.86±0.6*2
Tendon devamlılığı	2.14±0.3	1.57±0.5†	2.41±0.5	2.00±0.0
Damarlanma	1.86±0.3	1.14±0.6*1	1.86±0.9	0.71±0.4*2
Yeni kemik oluşumu	1±1.1	0.14±0.3	1.57±1.2	0.14±0.3

*: Kontrol grubundan daha az (1: 2. hafta, 2: 4. hafta), †: 2. hafta kontrol grubundan daha az, ‡: Kontrol grubundan daha az (1: 2. hafta, 2: 4. Hafta).



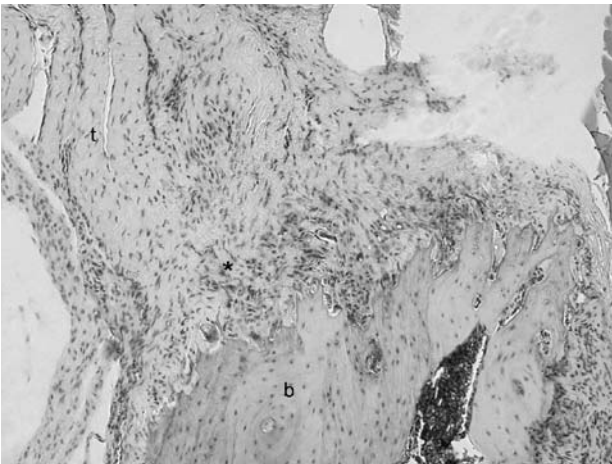
Şekil 3. Cerrahiden sonra 2. hafta kontrol grubunda inflamatuvar hücre ve kılcal damar artışı ile birlikte fibrovasküler dokunun görüntüsü. Fibrokartilaj ve kalsifiye fibrokartilaj tabakalar ayırt edilememektedir (*: Normal tendon alanı) (H-E x4). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]



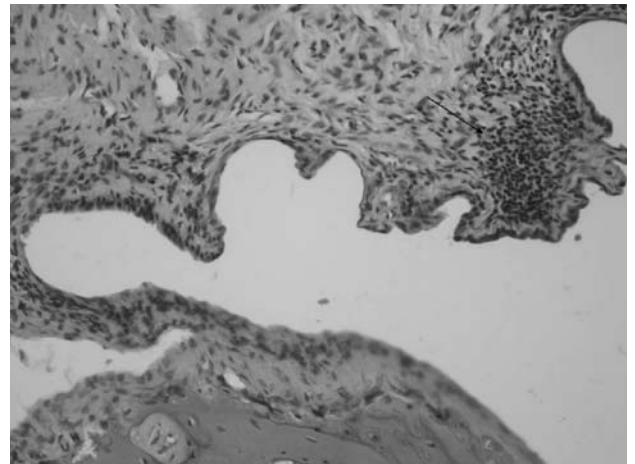
Şekil 4. Cerrahi sonrası 2. hafta çalışma grubundan bir görüntü. Tendon (t), arayüz (*) ve kemik (b) iyileşme alanında yeni spongiöz kemik formasyonu (oklar) görülmektedir (H-E x4). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

larite ve inflamatuvar hücre hacimleri tespit edildi (Şekil 3). Bazı kesitlerde, kemik ve tendon arasında ayırt edilebilir fibrokartilaj alanları saptandı. İkinci hafta çalışma grubunda, yeni kemik formasyon alanları ile birlikte fibrovasküler doku saptandı (Şekil 4). Dördüncü hafta kontrol grubunda, aynı alanlarda lenfosit benzeri hücre artışı ve humerus başında spongiöz benzeri kemik remodellasyonu vardı (Şekil 5-7). Diğer grupların aksine, 4. hafta çalışma grubunda olgun kemik mevcudiyeti ile birlikte yeni kemik formasyonu yoktu. Özellikle gruplar arasındaki 15. gün karşılaştırmalarda, çalışma grubunda

tendon devamlılığı kontrol grubuna göre daha iyiydi ($p=0.04$). Dördüncü hafta çalışma grubunda, inflamatuvar hücre sayısı ile damarlanma büyük oranda azalmış ve kollajen liflerinin oryantasyonu daha iyiydi. Fibrokartilaj alanda kartilaj hücreleri arasında bariz şekilde bazofilik mevcuttu (Şekil 8 ve 9). Sonuç olarak, gruplar arası karşılaştırmada çalışma gruplarında damarlanma ve inflamatuvar hücre sayıları daha düşüktü ve bu farklar 4. hafta çalışma grubunda daha barizdi (2. hafta damarlanma: $p=0.03$, inflamasyon: $p=0.007$; 4. hafta damarlanma: $p=0.01$, inflamasyon: $p=0.003$).



Şekil 5. Cerrahi sonrası 4. hafta kontrol grubundan bir görüntü. Tendon (t), arayüz (*) ve kemik (b) tanınabilmektedir. Artmış kılcal damar miktarı ile birlikte organize olmamış kollajen lif oryantasyonu görülmekte (H-E x10). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]



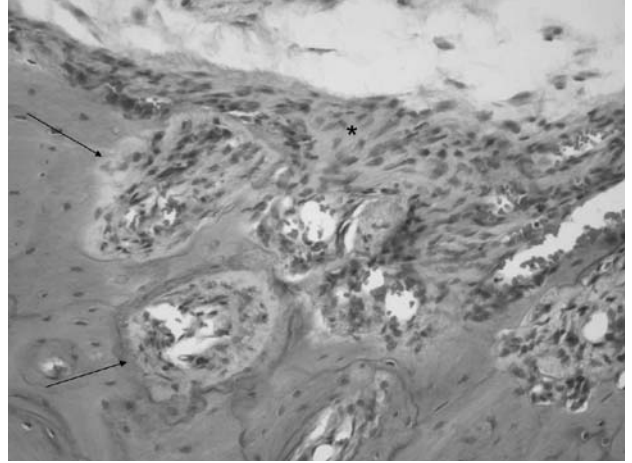
Şekil 6. Cerrahi sonrası 4. hafta kontrol grubundan bir görüntü. Dominant olarak lenfositlerden oluşan inflamatuvar hücre fibrovasküler (ok) dokuya infiltrate etmekte (H-E x20). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

Dördüncü hafta çalışma grubundan iki ve kontrol grubundan bir örnek onarım alanında kemik kırılması veya test esnasında, örneğin tutucu klempten kayması gibi nedenlerle, farklı yetmezlik modu elde edilmesi yüzünden test dışında tutuldu.

Tendonun uzaması ile onarım alanındaki tendonun kemik insersiyonundan ayrılması yetmezlik modu olarak saptandı. İkinci hafta çalışma grubunda yetmezlik yüklenme değeri 10.2 ± 3.5 N olup, kontrol grubundan daha yüksekti (6.9 ± 2.0 N) ($p=0.03$). Dördüncü hafta çalışma grubu (11.1 ± 3.3 N) ve kontrol grupları (10.4 ± 7.3 N) arasında yetmezlik yüklenme değerleri bakımından fark yoktu ($p>0.05$). Gruplar arasında farklı zaman periyotları (2. hafta ve 4. hafta) açısından belirgin bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tartışma

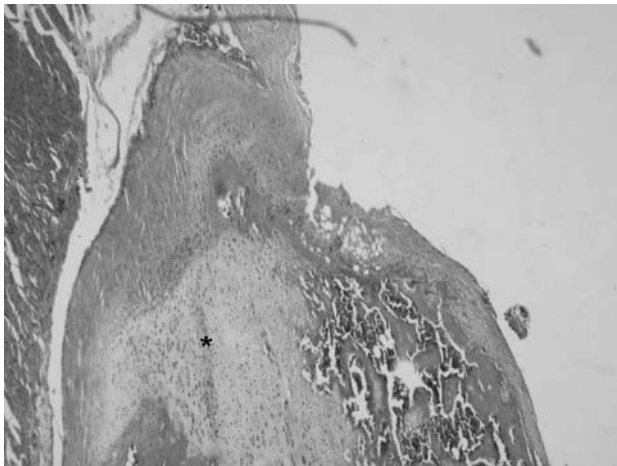
Tendon-kemik iyileşmesi veya remodelizasyonunun biyolojik metotlarla artırılması hakkında çok az güncel bilgi mevcuttur. Bazı büyüme faktörlerinin tendon kemik iyileşmesini biyolojik olarak artırması özelliği, cazip bir seçenek olarak rotator manşet tendonu ile kemik iyileşmesinin kuvvetlendirilmesi amacı ile denenmiştir.^[18,21] TZP rekombinant büyüme faktörleri veya hayvan kaynaklı ürünlere göre birçok avantaja sahiptir. Öncelikle TZP'nin otojenik elde edilmesinde kompleks düzenleyici yolların kullanılması gerekmemektedir. Buna ek olarak, immunolojik reaksiyonlar veya karsinogenez gibi güvenlik konularında çok daha az endişeye neden olmaktadır. Son olarak, TZP kullanımının maliyeti rekombinant proteinlerin kullanımından daha düşüktür.^[12]



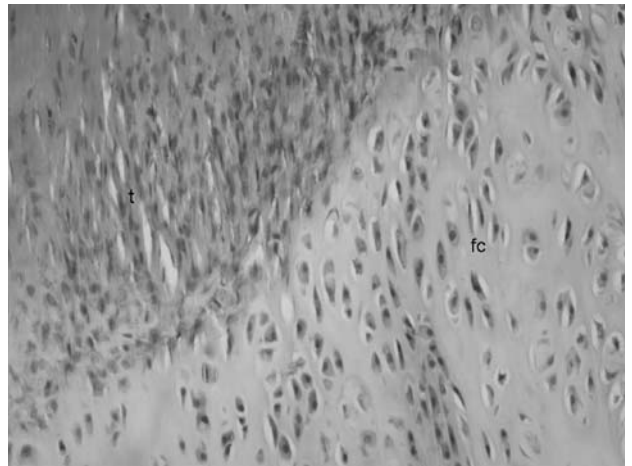
Şekil 7. Cerrahi sonrası 4. hafta kontrol grubundan bir görüntü. Yeni kemik formasyonu (oklar) ve arayüz alanı (*) görülüyor (H-E x10). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

Bu çalışmada, inflamasyonun derecesi ve anjiyogenez, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, çalışma gruplarında daha düşük olarak bulundu. İkinci hafta çalışma grubunda operasyon sonrası tendon kalınlığı ve devamlılığının daha iyi olduğu görüldü. İkinci hafta çalışma grubunda operasyon sonrası tendon yetmezlik yüklenme kuvvetleri kontrol grubundan daha yüksekti.

Trombositten zengin plazma tam kana göre 8 kat daha fazla trombosit içermekte ve bu trombositler, PDGF, IGF-1, TGF- β , FGF, VEGF, EGF ve HGF gibi çeşitli büyüme faktörlerini salgılayan α -granüllerine sahiptirler. TZP bir çok değişik büyüme faktörlerini fizyolojik



Şekil 8. Cerrahi sonrası 4. hafta çalışma grubundan bir görüntü. Fibrokartilaj alanındaki (*) kartilaj hücreleri arasında bariz bazofilik ile inflamatuvar hücre hacmi ve kılc damarlanma azalması görülüyor (H-E x4). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]



Şekil 9. Cerrahi sonrası 4. hafta çalışma grubundan bir görüntü. Kollajen liflerin düzenli dizilimi görülüyor. (t: tendon, fc: fibrokartilaj) (H&E, x10). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

oranlarda içermektedir ki, bu halde, izole büyüme faktörleri veya bu faktörlerin mevcut diğer moleküllerle modifiye edilerek kullanılması ile karşılaştırıldığında daha yararlı olmaktadır.^[11,13,22]

Çalışma grubundaki inflamasyon derecesinin ve anjiyogenezin düşük olması, TZP'nin matriks bozundurucu enzimlerinin dışavurumunu artırıcı etkisine ek olarak, hücre proliferasyonunu ve tendon hücrelerinde kollajen üretimini artırması sonucu hasarlanmış tendon hücrelerinin remodelizasyonunu hızlandırması ile açıklanabilir.^[6,7] Ayrıca, Hammond ve ark. sıçanlarda kas hasarı modellerinde yaptıkları çalışmada, kas zorlanmasına bağlı gelişen inflamasyonun enjeksiyondan 3 gün kadar bir sürede sınırlandığını bildirmişlerdir.^[13]

Biyomekanik olarak TZP'nin rotator manşet tendon iyileşmesinde pozitif etkisi sadece 2. hafta çalışma grubunda saptandı. Bunun nedeni trombositlerin tendon iyileşmesi üzerindeki erken pozitif etkisi olabilir. Kajikawa ve ark. yaralanmadan sonraki bir veya iki hafta içerisinde, dolaşım kaynaklı hücrelerin yaralanma alanına infiltre olduğunu, hücre proliferasyonu ile kollajen sentezinin arttığını, daha sonra bu olayların tamamının normal düzeylere döndüğünü rapor etmişlerdir.^[23] Virchenko ve Aspenberg bunu destekler şekilde, sıçan Aşil tendon yaralanma modellerinde, trombositlerin erken dönemde iyileşmeyi etkilediğini, ancak yaralanmadan 14 gün sonra trombosit etkisi için mekanik stimülasyon gerektiğini bildirmişlerdir.^[24] Bir diğer neden de, sıçan modelinde rotator manşetin hızlı bir şekilde iyileşmesinden ötürü 4. hafta gruplar arasında bir farkın saptanamaması olabilir.^[25,26]

Trombositten zengin plazma ortopedide rotator manşet cerrahisini de içerecek şekilde birçok uygulama alanına sahiptir.^[8-11,27,28] Bununla birlikte, TZP'nin rotator manşet tendon iyileşmesi üzerindeki etkisini gösteren prospektif randomize klinik veya deneysel bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, otolog TZP'ye kalsiyum klorür ilave edilerek 'olgun trombinin aşamalı olarak formasyonu, fizyolojik pıhtı sürecinin taklit edilmesi ve devamlı olarak büyüme faktörlerinin salgılanması sağlandı'^[10,29] ve TZP'nin çalışma gruplarında daha iyi biyomekanik ve histolojik parametreler sağladığı ve bunun sonucunda rotator manşetin erken iyileşme dönemini etkileyebileceği saptandı.

Çalışmada bazı kısıtlamalar da mevcuttu. Bizim çalışmamız gruplarımız yaşlanmaya bağlı gelişen ve insanlarda daha fazla görülen intrinsik dejeneratif değişikliklerle oluşan rotator manşet yırtıklarını (tendinozis), tendon retraksiyonlarını ve büyük trokanterde oluşan osteoporozu yansıtmamaktadır. Halbuki literatürde bu çalışmadaki hayvan modelinin geçerliliği belirtilmiştir.^[19,30,31] Bu çalışmada uygulanan tek çekirme testi klinik uygulamayı göstermemekle beraber, bu duruma periyodik yükle-

me uygulaması daha uygun olabilirdi. Buna ek olarak, çalışmada makroskopik olarak gözlenen yetmezlik modu tendonun uzamasına ve bunun sonucunda onarım alanından kopmasına yol açtı. Halbuki bu makroskopik incelemeye bağlı olup, muhtemelen normal ve onarılmış alanlardaki tendonların organizasyonunu tanımlamak için daha fazla mikroskopik inceleme gerekmektedir. Üçüncü olası bir eksiklik ise, onarım alanındaki iyileşmenin TZP'nin hangi komponentine cevap olarak oluştuğunu veya onarım alanındaki TZP aktivite süreci veya biyoyumluluğunu saptayamamış olmamızdır. Bununla birlikte, TZP birçok ortak santrifüj cihazları kullanılarak kolayca elde edilebilir ve negatif bir yan etkisi rapor edilmemiştir; ve belki de yaralanma iyileşmesinin hızlandırılması için TZP içerisindeki özel komponentlerin izolasyonu gerekmemektedir.

Sonuç olarak, lokal otolog TZP bir sıçan rotator manşet onarım modelinde başlangıç kemik-tendon iyileşmesine katkıda bulunmuştur. Rotator manşet tendon-kemik iyileşmesinin ilk evresinde TZP'den yararlanılabilir.

Çıkar Örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Galatz LM, Ball CM, Teefey SA, Middleton WD, Yamaguchi K. The outcome and repair integrity of completely arthroscopically repaired large and massive rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:219-24.
- Rodeo SA, Arnoczky SP, Torzilli PA, Hidaka C, Warren RF. Tendon healing in a bone tunnel. A biomechanical and histological study in the dog. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:1795-803.
- Cohen DB, Kawamura S, Ehteshami JR, Rodeo SA. Indomethacin and celecoxib impair rotator cuff tendon-to-bone healing. *Am J Sports Med* 2006;34:362-9.
- Gamradt SC, Rodeo SA, Warren RF. Platelet-rich plasma in rotator cuff repair. *Tech Orthop* 2007;22:26-33.
- Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sanchez M, Johnson DH. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy* 2010;26:269-78.
- Anitua E, Andía I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zalduendo M, de la Fuente M, et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res* 2005;23:281-6.
- de Mos M, van der Windt AE, Jahr H, van Schie HT, Weinans H, Verhaar JA, et al. Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med* 2008;36:1171-8.
- Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 2006;34:1774-8.
- Kon E, Filardo G, Delcogliano M, Presti ML, Russo A, Bondi A, et al. Platelet-rich plasma: new clinical application:

- a pilot study for treatment of jumper's knee. *Injury* 2009;40:598-603.
10. Sanchez M, Anitua E, Cugat R, Azofra J, Guadilla J, Seijas R, et al. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. *J Orthop Trauma* 2009;23:52-9.
 11. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med* 2007;35:245-51.
 12. Sun Y, Feng Y, Zhang CQ, Chen SB, Cheng XG. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop* 2010;34:589-97.
 13. Hammond JW, Hinton RY, Curl LA, Muriel JM, Lovering RM. Use of autologous platelet-rich plasma to treat muscle strain injuries. *Am J Sports Med* 2009;37:1135-42.
 14. Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2011;39:258-65.
 15. Barber FA, Hrnack SA, Snyder SJ, Hapa O. Rotator cuff repair healing influenced by platelet-rich plasma construct augmentation. *Arthroscopy* 2011;27:1029-35.
 16. Manning CN, Kim HM, Sakiyama-Elbert S, Galatz LM, Havlioglu N, Thomopoulos S. Sustained delivery of transforming growth factor beta three enhances tendon-to-bone healing in a rat model. *J Orthop Res* 2011;29:1099-105.
 17. Kim HM, Galatz LM, Das R, Havlioglu N, Rothermich SY, Thomopoulos S. The role of transforming growth factor beta isoforms in tendon-to-bone healing. *Connect Tissue Res* 2011;52:87-98.
 18. Rodeo SA, Potter HG, Kawamura S, Turner AS, Kim HJ, Atkinson BL. Biologic augmentation of rotator cuff tendon-healing with use of a mixture of osteoinductive growth factors. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:2485-97.
 19. Ide J, Kikukawa K, Hirose J, Iyama K, Sakamoto H, Fujimoto T, et al. The effect of a local application of fibroblast growth factor-2 on tendon-to-bone remodeling in rats with acute injury and repair of the supraspinatus tendon. *J Shoulder Elbow Surg* 2009;18:391-8.
 20. Virchenko O, Grenegård M, Aspenberg P. Independent and additive stimulation of tendon repair by thrombin and platelets. *Acta Orthop* 2006;77:960-6.
 21. Murray DH, Kubiak EN, Jazrawi LM, Araghi A, Kummer F, Loebenberg MI, et al. The effect of cartilage-derived morphogenetic protein 2 on initial healing of a rotator cuff defect in a rat model. *J Shoulder Elbow Surg* 2007;16:251-4.
 22. Creaney L, Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. *Br J Sports Med* 2008;42:314-20.
 23. Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, Matsuda K, Oshima Y, Yoshida A, et al. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol* 2008;215:837-45.
 24. Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop* 2006;77:806-12.
 25. Bedi A, Kovacevic D, Hettrich C, Gulotta LV, Ehteshami JR, Warren RF, et al. The effect of matrix metalloproteinase inhibition on tendon-to-bone healing in a rotator cuff repair model. *J Shoulder Elbow Surg* 2010;19:384-91.
 26. Bedi A, Fox AJ, Kovacevic D, Deng XH, Warren RF, Rodeo SA. Doxycycline-mediated inhibition of matrix metalloproteinases improves healing after rotator cuff repair. *Am J Sports Med* 2010;38:308-17.
 27. Randelli PS, Arrigoni P, Cabitza P, Volpi P, Maffulli N. Autologous platelet rich plasma for arthroscopic rotator cuff repair. A pilot study. *Disabil Rehabil* 2008;30:1584-9.
 28. Everts PA, Devilee RJ, Oosterbos CJ, Mahoney CB, Schattenkerk ME, Knape JT, et al. Autologous platelet gel and fibrin sealant enhance the efficacy of total knee arthroplasty: improved range of motion, decreased length of stay and a reduced incidence of arthrofibrosis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15:888-94.
 29. Tsay RC, Vo J, Burke A, Eisig SB, Lu HH, Landesberg R. Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:521-8.
 30. Carpenter JE, Thomopoulos S, Flanagan CL, DeBano CM, Soslowky LJ. Rotator cuff defect healing: a biomechanical and histologic analysis in an animal model. *J Shoulder Elbow Surg* 1998;7:599-605.
 31. Thomopoulos S, Soslowky LJ, Flanagan CL, Tun S, Keefer CC, Mastaw J, et al. The effect of fibrin clot on healing rat supraspinatus tendon defects. *J Shoulder Elbow Surg* 2002;11:239-47.