



YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ ANABİLİM DALI

RATLARDA ABDOMİNAL KAS DEFİKTLERİNİN
BİYOĞREFT (SIĞIR İNCE BAĞIRSAK SUBMUKOZASI) ve
SENTETİK GREFT (POLYPROPYLENE MESH) ile
ONARIMININ İYİLEŞMEYE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

DOKTORA TEZİ

Süleyman ÖZDEMİR

Lefkoőa

Mayıs, 2023

Süleyman ÖZDEMİR

Ratlarda abdominal kas defektlerinin biyogreft (siğır ince bağırsak submukozası) ve sentetik greft (polypropylene mesh) ile onarımının iyileşmeye olan etkilerinin karşılaştırılması

DOKTORA TEZİ

2023

**YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA ABDOMİNAL KAS DEFEKTLERİNİN
BİYOGREFT (SIĞIR İNCE BAĞIRSAK SUBMUKOZASI) ve
SENTETİK GREFT (POLYPROPYLENE MESH) ile
ONARIMININ İYİLEŞMEYE OLAN ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Süleyman ÖZDEMİR

Tez Danıőmanı






Prof. Dr. Adeviye Perran GÖKÇE

Lefkoőa

Mayıs, 2023

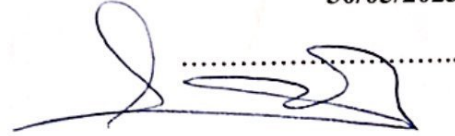
Onay

Süleyman ÖZDEMİR tarafından hazırlanan “Ratlarda Abdominal Kas Defektlerinin Biyogreft (Sığır İnce Bağırsak Submukozası) ve Sentetik Greft (Polypropylene Mesh) ile Onarımının İyileşmeye Olan Etkilerinin Karşılaştırılması” başlıklı tez, kapsam ve nitelik açısından kalite standartlarına uygunluğu ile ilgili Cerrahi Anabilim Doktora Tezi olarak 30/05/2023 tarihinde kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Adı – Soyadı	İmza
Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Deniz SEYREK İNTAŞ	
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Vedat SAĞMANLIGİL	
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Ahmet ÖZAK	
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Cenk YARDIMCI	
Danışman:	Prof. Dr. Adeviye Perran GÖKÇE	

Anabilim/ ~~Anasanat~~ Dalı Başkanı Onayı

30/05/2023



Prof. Dr. Fatma Eser ÖZGENCİL

Anabilim/ ~~Anasanat~~ Dalı Başkanı

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

...../.../2023

Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can Başer



Etik İlkelere Uygunluk Beyanı

Bu tezin içinde sunduğum verileri, bilgileri ve belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi; tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu; çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce, sonuç ve bilgilere bilimsel etik kurallar gereği olarak eksiksiz şekilde uygun atıf yaptığımı ve kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Süleyman ÖZDEMİR

30/05/2023

Teşekkür

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Adeviye Perran GÖKÇE'ye; hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen Cerrahi Anabilim Dalı'nın duayen hocaları Sayın Prof. Dr. Fatma Eser ÖZGENCİL ve Prof. Dr. Deniz SEYREK İNTAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim ve saygılarımı sunarım. Ayrıca bu zorlu doktora eğitimim sırasında her zaman yanımda olup, desteklerini her zaman hissettiğim aileme de teşekkürlerimi sunarım.

Süleyman ÖZDEMİR

Özet

Ratlarda Abdominal Kas Defektlerinin Biyogreft (Sığır İnce Bağırsak Submukozası) ve Sentetik Greft (Polypropylene Mesh) İle Onarımının İyileşmeye Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

Özdemir, Süleyman

Doktora, Cerrahi Anabilim Dalı

Mayıs 2023, 101 Sayfa

Abdominal duvar hasarları veteriner hekimlikte yaygın bir sorundur ve uygun tedavi yapılmaması halinde önemli komplikasyonlar gözlenebilir. Özellikle yeterli doku onarımı sağlamak ve fıtık olgularında nüks oluşumunu önlemek amacıyla değişik tip (otolog, allojenik, zenogenic, biyolojik ya da non-biyolojik, kompozit) greftlerin kullanımı yaygındır. Her geçen gün yeni greft materyalleri kullanıma sunulmasına rağmen, bu greftlerin hangi durumlarda daha elverişli olduğu ya da birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığı halen açıklığa kavuşmamıştır.

Bu çalışmada toplam 24 rat iki gruba ayrılarak oluşturulan abdominal karın duvarı defektlerinin onarımında sığır ince bağırsak submukozasından (bSIS) elde edilmiş ticari biyogreft (Matrasis™) ve polipropilen greft (PPM) kullanıldı. Her iki grupta da uygulamadan 7 ve 28 gün sonra 6 şar hayvan ötenazi edilerek implantasyon bölgesinden alınan doku örneklerinde greftlerin onarım etkinlikleri, doku uyumları, morfolojik ve histolojik parametrelerle karşılaştırıldı. Bulgular, biyolojik aktivite ve doku uyumluluğu açısından bSIS'in PPM'ye göre avantajları olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Biyogreft, Fıtık, Polipropilen Mersilen Meş (PPM), Rat, Sığır İnce Bağırsak Submukozası

Abstract

Comparison of Biograft (Bovine Small Intestinal Submucosa) and Synthetic Graft (Polypropylene Mesh) Healing Effects when Repairing Abdominal Muscle Defects in Rats

Ozdemir, Suleyman

PhD, Department of Surgery

May, 2023, 101 Pages

Abdominal wall injuries are a common problem in veterinary medicine and significant complications can occur if appropriate treatment is not administered. Different types of grafts (autologous, allogenic, xenogenic, biologic or non-biologic, and composite) are typically used to ensure adequate tissue repair and prevent recurrence in hernia cases. However, cases in which these grafts are more suitable or whether they are superior to each other remains unclear. Additionally, new graft materials are being introduced every day.

In this study, commercial biograft (Matrisis™) obtained from bovine small intestinal submucosa (bSIS) and polypropylene graft (PPM) were used for the repair of artificially induced abdominal wall defects in 24 rats divided into two groups. In both groups, 6 animals were euthanized 7 and 28 days after the application, and the repair efficiency and tissue compatibility of the grafts were compared with morphological and histological parameters in tissue samples taken from the implantation site. The findings showed that bSIS has advantages over PPM in terms of biological activity and tissue compatibility.

Keywords: Biograft, Hernia, Polypropylene Mersilene Mesh, Rat, Bovine Small Intestinal Submucosa.

İçindekiler

<i>Onay</i>	<i>I</i>
<i>Etik İlkeler Uyumluk Beyanı</i>	<i>II</i>
<i>Teşekkür</i>	<i>III</i>
<i>Özet</i>	<i>IV</i>
<i>Abstract</i>	<i>V</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>VI</i>
<i>Tablolar</i>	<i>X</i>
<i>Şekiller</i>	<i>XI</i>
<i>Kısaltmalar</i>	<i>XIII</i>
BÖLÜM I	1
<i>Giriş</i>	1
BÖLÜM II	3
1. Yara Terminolojisi	3
1.1. Yaranın Tanımı	3
1.2. Yara oluşumuna neden olan faktörler	3
1.3. Yaranın sınıflandırılması.....	3
1.3.1. Kapalı yaralar.	4
1.3.1.1. Kontüzyon (Çürük).	4
1.3.1.2. Ezilme (Crush).	4
1.3.1.3. Hematom.	4
1.3.1.4. Kabarcıklı yaralar.....	4
1.3.2. Açık Yaralar.	4
1.3.2.1. Abrazyon (Sıyrık) yarası.	5
1.3.2.2. Avülsiyon (Ayrılma) yarası.....	5
1.3.2.3. Ensizyon (Kesilme) yarası.	5
1.3.2.4. Laserasyon (Yırtık) yarası.....	5
1.3.2.5. Punktur (Delinme) yarası.	5
1.3.3. Kontaminasyon derecesine göre yaralar.	5
1.3.3.1. Kategori 1.....	5
1.3.3.2. Kategori 2.....	6
1.3.3.3. Kategori 3.....	6
1.3.3.4. Kategori 4.....	6
1.3.4. Sürelerine göre yaralar.	6

1.3.4.1. Akut Yaralar.....	6
1.3.4.2. Kronik Yaralar.	7
1.3.5. Klinik önemlerine göre yaralar.	7
1.3.5.1. Basit yaralar.	7
1.3.5.2. Komplike yaralar.....	7
1.4. Yara değerlendirilmesinde ‘TIME’ prensibi.....	7
1.4.1. T (Tissue/ doku).	7
1.4.2. I (Inflammation/ enfeksiyon).	7
1.4.3. M (Moisture/ nem dengesi).....	8
1.4.4. E (Edge/ yara kenarı, epitel ilerlemesi).....	8
1.5. Yara iyileşmesi.....	8
1.5.1. Yara iyileşme fazları.	8
1.5.1.1. Hemostaz ve inflamatuvar fazı.....	9
1.5.1.2. Proliferatif faz (epitelizasyon, anjiyogenez ve geçici matriks oluşumu).	10
1.5.1.3. Olgunlaşma ve yeniden yapılanma.	11
2. Kas doku	12
2.1. Kas dokuda iyileşme	13
2.1.1. Kas dejenerasyonu ve inflamasyon.....	14
2.1.2. Kas rejenerasyonu, yeniden şekillenme ve olgunlaşma.	18
2.1.3. Bağ dokusu/fibrozis.	19
2.1.4 Revaskülarizasyon.....	20
2.1.5. İnnervasyon.	20
2.2. Ratlarda Abdominal Kaslar.....	20
2.3. Kas Flep uygulamaları	21
3.Biyomateryaller	24
3.1.Biyomateryaller ve Biyouyumluluk.....	25
3.2. Biyomateryallerin yapıları ve özellikleri	25
3.2.1. Metalik Biyomateryaller.	26
3.2.2. Seramik Biyomateryaller.	26
3.2.3. Polimer Biyomateryaller.	26
3.2.4. Kompozit Biyomateryaller.....	28
3.2.5. Biyolojik Biyomateryaller.....	30
4. Abdominal Duvarda Greftlerin Kullanım Pozisyonu.....	34

5. Abdominal Greft Kullanımında Peritoneal Reaksiyonlar	34
6. Abdominal Greft Kullanımında Omental Reaksiyonlar	35
7. Abdominal Greft Kullanımında Konak Doku ve Hücrel Tepki.....	36
8. Peritoneal Adezyonlar	38
BÖLÜM III.....	41
<i>Gereç ve Yöntem.....</i>	<i>41</i>
1. Hayvan Materyali ve Etik Kurul Beyanı	41
2. Deney Grupları.....	41
3. Anestezi ve Hayvanların Cerrahi İşleme Hazırlanması	41
4. Greft Materyalinin Hazırlanması.....	41
5. Cerrahi Yöntem.....	42
6. Makroskopik Bulgular ve Adezyon Formasyonu Değerlendirmesi	42
7. Post-operatif bakım.....	43
8. Ratların sakrifikasyonu	43
9. Histolojik inceleme	43
10. İstatistiksel Analiz	44
BÖLÜM IV.....	45
<i>Bulgular.....</i>	<i>45</i>
1. Makroskopik bulgular	45
2. Histolojik bulgular	45
2.1. G1M1 (bSIS-7 gün)	45
2.2. G2M1 (PPM-7 gün)	46
2.3. G1M2 (bSIS-28 gün).....	46
2.4. G2M2 (PPM-28 gün)	46
2.5. G1K1 ve G2K1 (7 gün).....	46
2.6. G1K2-G2K2 (28 gün)	46
3. İstatistiksel Bulgular	53
3.1. Yedinci.gün bulguları.....	53
3.2. Yirmi sekizinci gün bulguları.....	53
3.3. Yedinci ve 28. gün bulgularının karşılaştırılması	53
BÖLÜM V.....	55
<i>Tartışma.....</i>	<i>55</i>
BÖLÜM VI.....	58
<i>Sonuç ve Öneriler.....</i>	<i>58</i>

<i>Kaynakça</i>	59
<i>Ekler</i>	67
Ek 1. Etik Kurul Onayı	67
Ek 2. İntihal Raporu	68
<i>Özgeçmiş</i>	77
<i>Tablolar</i>	81

Tablolar

Tablo 1. İskelet kası rejenerasyonunda büyüme faktörlerinin rolü.....	16
Tablo 2. Histolojik Skorlama	44
Tablo 3. bSIS ve PPM materyallerinin abdominal kasların defekti sonrası 7. ve 28. günlerde adezyon oluşumu.....	45
Tablo 4. Çalışmada yer alan grupların histolojik skorlama verileri.....	47

Şekiller

Şekil 1. Kan Pıhtısında olan Mediatorler	10
Şekil 2. Laserasyondan sonra sıralı kas iyileşme fazları döngüsü	13
Şekil 3. Ratlarda Abdominal Kaslar.....	20
Şekil 4. Farklı gözenek boyutlarına sahip retiküler PP biyomateryaller (Surgipro™, Prolene® ve Optilene®Elastic).....	28
Şekil 5. Kompozit materyaller	28
Şekil 6. İntraperitoneal onley meş onarımı sırasında peritoneal yaralanmadan sonraki iki olası yolu gösteren diyagram. Karın boşluğunda bir meş varlığı, inflamatuvar bir yanıt ve hasarlı bölgelerde fibrinöz bir eksüdata neden olur. Normal şartlarda fibrinolitik sistem fibrini yıkımlar ve doku onarımına ve meş entegrasyonuna yol açan bir neoperiton oluşur (sol panel). Fibrinolizis engellenir veya geciktirilirse fibrin yapılar kalıcı olur ve karşılıklı yüzeyler arasında oluşur (sağ panel), ESM	38
Şekil 7. A. Matrisis™ biyogreft. B. ve E. Abdominal kas defekti oluşturulması. C. G1M'de bSIS greftin defekte dikilmesi, D. PPM greft. F. G2M'de PPM greftin defekte dikilmesi.	43
Şekil 8. A., B., C., ve D. Defekt oluşturulup bSIS grefti uygulanan 7 günlük grup (G1M). E. ve F. Defekt oluşturulan ve mersilen grefti yapılan 7. günlük PPM grubunun (G2M) kas dokusunda yeni oluşan kas lifleri (oklar) ve aralarında kollajen lifler (mavi).	48
Şekil 9. A. ve B. Yirmi sekiz günlük bSIS grefti (SIS) uygulanmış G1M grubuna ait kas dokusu. C. ve D. Yirmi sekiz günlük PPM grefti uygulanmış gruba (G2M) ait kas dokusu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında greft alanının oldukça kapanmış olduğu, fibrotik doku ve kas lifleri (C, X10), yeni rejenere olan miyotüpler..	49
Şekil 10. Kas defekti oluşturulan 7. günlük kontrol grubuna (G1K) ait görüntüler. (*) defekt alanı, (**) dejenere kas hücreleri, (oklar) artmış kapillerler. Hematoksilen eozin boyaması (A x10, B x40), Masson trikrom boyaması (C, D x40).....	50
Şekil 11. Defekt oluşturulan G2K grubuna ait kas dokusu. Kas hücreleri (*), (**) fibroblastik aktivite alanları, (kap) kapillerler, (oklar) makrofajlar. Hematoksilen eozin boyaması (A x10, C x40, D x40), Masson trikrom boyaması (B x10).....	51
Şekil 12. A. ve B. Kas defekti oluşturulan 28 günlük G1K kontrol grubuna ait kas dokusu. Defekt alanının küçülmüş olduğu, rejenere kas liflerinin artmış (*) olduğu görülmekte. Hematoksilen eozin boyaması (Ax 10, B x40). C. ve D. 28 günlük kontrol grubuna (G2K) ait kas dokusu. Yara alanının daha geniş olduğu (C x10),	

defekt alanı çevresinde fibrotik dokunun ve kas hücrelerinin yer aldığı, kas lifleri arasında çok sayıda makrofaj bulunduğu görülmektedir (D X40). Hematoksilen eozin boyaması.	52
Şekil 13. Gruplar içi istatistiksel alan karşılaştırma bulguları	54

Kısaltmalar

ATP	Adenozin Trifosfat
b-FGF	Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
bSIS	Sığır İnce Bağırsak Submukozası
CCL2	Kemokin Ligandı 2
CCL17	Kemokin Ligandı 17
CTGF	Bağ Dokusu Büyüme Faktörü
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
e-PTTE	Genişletilmiş Politetrafloroetilen
ESM	Ekstraselüler Matriks
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
GI	Gastrointestinal
gr	Gram
G 1,2	Grup 1,2
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
İBS	İnce Bağırsak Submukozası
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL-1	İnterlökin 1
IL-6	İnterlökin 6
IL-12	İnterlökin 12
im	İntra müküler
ip	İntra peritoneal
iv	İntra venöz

KGF	Keratinosit Büyüme Faktörü
KGF-1	Keratinosit Büyüme Faktörü-1
KGF-2	Keratinosit Büyüme Faktörü-2
K1, K2	Kontrol 1, Kontrol 2
M	Musculus
M1, M2	Materyal 1, Materyal 2
M1	Pro-inflamatorik Makrofaj
M2	Anti-inflamatorik Makrofaj
mg	Miligram
ml	Mililitre
MH	Mezoteliyal Hücre
MHK	Mezenkimal Kök Hücre
NMJ	Nöromusküler Kavşak
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PAI-2	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 2
PDGF	Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PDGF-BB	Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (isoform)
PE	Polietilen
PET	Polietilentereflotat
PGA	Poliglikolid Asit
pH	Asit-Baz Dengesi
PLA	Polilaktik Asit
PLGA	Polidioksanon
PMMA	Polimetilmetakrilat
PP	Polipropilen
PPM	Polipropilen Mersilen Meş

PVC	Polivinilklorür
P4HB	Poli-4 hidroksibutirat
sSIS	Domuz İnce Bağırsak Submukozası
TGFB	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TGF- β	Tümör Büyüme Faktörü- β
TGF- β1	Tümör Büyüme Faktörü- β 1
TGF- β3	Tümör Büyüme Faktörü- β 3
TGF- α	Dönüştürücü Büyüme Faktörü- α
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü α
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLM	Volumetrik Kas Kaybı

BÖLÜM I

Giriş

Abdominal duvardaki büyük defektlerin veya ensizyonel fitıkların yönetimi fitik cerrahisi alanında temel bir sorun olmaya devam etmektedir (Chai vd., 2020). Veteriner hekimlikte, evcil hayvanlarda doğmasal ya da edinsel nedenlerle fitik olguları ile sık karşılaşılmaktadır. Çoğunlukla umbilikal, abdominal, perineal, inginual bölgelerde olup, deri altına organların toplanmasıyla sonuçlanan fitik olguları, ağrı ya da sancıya neden oldukları gibi, fitikleşen organlarda fonksiyon kayıplarına, strangulasyon gibi ölümlle sonuçlanabilecek klinik tablolara yol açabileceklerinden cerrahi müdahale ile sağaltım gerektirirler (Read & Bellenger, 2003; Radlinsky, 2018). Az komplikasyona neden olmasına rağmen, doğal gücünü ve elastikiyetini mümkün olduğunca koruyarak karın duvarı yapısını restore etmek, karışık bir prosedürdür. Geleneksel sağaltım yöntemi, bölgenin dikiş teknikleriyle primer olarak kapatılmasından oluşur. Bu teknikler, özellikle geniş kas yıkımlanmalarında nükse neden olabileceği için pek önerilmemektedir. Bu gibi durumlarda tekrarlayan operasyonların önüne geçmek ve kalıcı bir iyileşme sağlamak amacıyla sentetik veya biyo greft kullanımı, tıp dünyasında her geçen gün daha da yaygınlaşmaktadır (Steurer vd., 2011; Suckow vd., 2017; Parmaksız vd., 2018). Çoğu durumda greft kullanımıyla doku rekonstrüksiyonu için tatmin edici, gerilsiz bir onarım sağlanabilmektedir (Chai vd., 2020).

Beşerî hekimlikte, birçok sistem ve dokunun sağaltımında ya da rekonstrüktif amaçla kullanılan sentetik ve biyogreftler, veteriner cerrahi alanında da uygulamaya geçmiştir. Sentetik greftlerin abdominal kasların onarımlarında kullanılması, geleneksel sağaltım yöntemi olan dikiş teknikleriyle kapatmaya göre bazı avantajlar sunmaktadır (Greca vd., 2001; Welty vd., 2001).

Son yıllarda İnce Bağırsak Submukozası (İBS)'ndan elde edilen hücresizleştirilmiş (deselülerize) biyogreftler, otojenik, allojenik ya da zenojenik karakterlerde elde edilip uygulamaya konulmaktadır (Parmaksız vd., 2017; Parmaksız vd., 2019). Hücresizleştirme teknolojisinde, Ekstrasellüler Matriks (ESM) proteinlerinin doğal yapıları korunurken, hücrelerin ve DNA (Deoksiribo Nükleik Asit)'nin otojenik, allojenik veya zenojenik karakterleri dokulardan uzaklaştırır. Hücresizleştirilmiş matriksler, yüksek biyoaktif içeriği koruma avantajına sahiptir ve

tek başlarına veya kök hücrelerle kombinasyon halinde bir yara rejenerasyon biyomateryali olarak kullanılabilirler (Zhao vd., 2020).

BÖLÜM II

Kavramsal Temeller / Kuramsal Temeller ve İlgili Araştırmalar

1. Yara Terminolojisi

1.1. Yaranın Tanımı

Yara, internal ya da eksternal kaynaklı patolojik bir olay nedeniyle, doku ya da organın anatomik bütünlüğünün ve fonksiyonunun bozulmasıdır (Koyutürk & Soyaslan, 2016). Yara, dokunun koruyucu veya fizyolojik işlevlerinde bozulma ile birlikte hücresel ve anatomik sürekliliğin bozulması veya kaybolmasıdır. Travma, dış güç veya şiddetin neden olduğu fiziksel bir yaralanma veya yara anlamına gelmektedir. Travma, fiziksel bir yaralanmanın genel yönlerini belirtmek için kullanılırken, yara daha spesifik bir lezyonu tanımlamak için kullanılır (Pavletic, 2018). Yara, iyileşme ile sonuçlanan organize ve karmaşık bir hücresel ve biyokimyasal olaylar dizisidir (Witte & Barbul, 1997); bir başka deyişle yara iyileşmesi, hücreler ve "mediatörler" arasındaki karmaşık bir dizi reaksiyon ve etkileşimdir (Broughton vd., 2006).

1.2. Yara oluşumuna neden olan faktörler

- Travmalar (batıcı, kesici, ezici cisimler, basınç)
- Yanık
- Donma
- Enfeksiyon
- Hayvan ısırıkları ve böcek sokmaları
- Vasküler bozukluklar (arteriyel ve venöz yetmezlik-durgunluk)
- Metabolik bozukluklar (diyabet)
- İmmun sistem yetmezliği
- İlaç etkileşimleri ve yan etkileri (Özaydın, 2022).

1.3. Yaranın sınıflandırılması

Yaralar, oluş nedeni, etkilenen dokular, patojen mikroorganizma ile kontamine olma durumları, aradan geçen süre ve klinik önemi göz önünde

bulundurularak farklı biçimlerde sınıflandırılır. Yaralar, derinin sağlam olup olmamasına göre açık ve kapalı yaralar olarak ikiye ayrılmaktadır (Özaydın, 2022).

1.3.1. Kapalı yaralar. Derinin bütünlüğünün korunduğu, ancak altındaki dokularda değişik derecelerde yıkımlanmanın olduğu, kontüzyon ve küt travmalar sonucu oluşan yaralardır. Yüzey tabakanın sağlamlığı yarayı kontaminasyona karşı korumaktadır (Hengel vd., 2013).

Derinin sağlam olduğu durumlarda genellikle şişlik, ağrı ve renk değişikliği gibi (kılcal damarlardan deri altı bağ dokuya sızan kan sebebiyle) bulgular gözlenmektedir (Pavletic, 2018). Bu tip yaralara örnek olarak kontüzyon ve ezilme yaraları verilebilir (Özaydın, 2022).

1.3.1.1. Kontüzyon (Çürük). Deri ve derialtı dokularda küt travmalar sonucu oluşan yaralanma biçimidir. Kılcal damarların yıkımlanmasına bağlı olarak renk değişikliği (kırmızı- mor) ile kendisini gösterir (Özaydın, 2022).

1.3.1.2. Ezilme (Crush). Vücudun belli bir bölgesinde belli bir süre boyunca doku travması, şiddetli kompresyon ve iskemi-reperfüzyon sonucu ortaya çıkan durumdur. Basit bir bölgesel yıkımlanmadan bir vücut bölgesinin tamamen formunu kaybetmesine kadar değişik şiddetlerde gözlenebilir (Özaydın, 2022).

1.3.1.3. Hematom. Deri altında ya da derin dokularda kan toplanması olgusudur. Değişik büyüklük ve lokalizasyonlarda olabilir (Özaydın, 2022).

1.3.1.4. Kabarcıklı yaralar. Derinin üst tabakasında bulunan içi sıvı dolu keseciklerle karakterizedirler. Genellikle berrak sıvı (serum veya plazma) ile doldurulurlar; ancak bazen kan veya irin de bulunabilir (Anonim, 2023).

1.3.2. Açık Yaralar. Deri, derialtı bağ dokusu ve kasların değişik düzeylerde yapısının bozulması sonucu oluşan yaralardır. Açık yaralar tiplerine göre beş gruba ayrılmaktadır (Hengel vd., 2013).

1.3.2.1. Abrazyon (Sıyrık) yarası. Dermis tabakasını teğet geçerek sürtünme ve kazınma gibi travmalar sonucu epidermis üzerinde oluşan sıyrık şeklindeki yaralardır (Hengel vd., 2013).

1.3.2.2. Avülsiyon (Ayrılma) yarası. Bir doku parçasının veya bölümünün tamamen ya da kısmen yer değiştirmesi veya yırtılmasıdır (Hengel vd., 2013).

1.3.2.3. Ensizyon (Kesilme) yarası. Keskin bir cisim tarafından oluşan düzenli derinlikte, çevre dokularda minimum hasarlı yaralardır (Hengel vd., 2013).

1.3.2.4 Laserasyon (Yırtık) yarası. Keskin cisimler ya da küt travmalar sonucu değişik derinliklerde dokunun yıkımlanması sonucu oluşan düzensiz yaralardır (Hengel vd., 2013).

1.3.2.5. Punktur (Delinme) yarası. Sivri uçlu bir cisim tarafından veya ısırık sonucu oluşan batma, delik tarzı yaralardır. Bu çeşit yaralarda yüzeyde hasarın minimal olmasına karşın derin dokularda ciddi düzeyde doku yıkımlanması mevcuttur (Hengel vd., 2013).

1.3.3. Kontaminasyon derecesine göre yaralar. Yaralar ayrıca kontaminasyon derecesine göre de sınıflandırılır (Hengel vd., 2013; Özaydın, 2022).

1.3.3.1. Kategori 1. Temiz ve çoğunlukla kapalı yaralar olup, görünür bir kontaminasyon ve yangı semptomu göstermezler. Solunum, orofaringeal, gastrointestinal ve ürogenital organlarda görülmezler. Ameliyattan sonra 0-6 saat içindeki ya da biyopsi yaraları buna örnek olarak verilebilir (Hengel vd., 2013; Özaydın, 2022).

1.3.3.2. Kategori 2. Temiz-kontamine yaralardır. Herhangi bir enfeksiyon ve yangı belirtisi yoktur. Bununla birlikte, enfeksiyon olasılığının olduğu solunum, orofaringeal, gastrointestinal veya ürogenital organlardaki travmatik olmayan; dren yerleştirildiğinde temiz yara olarak değerlendirilen yaralardır. Aseptik koşullarda küçük ihlaller olması halinde ameliyattan sonraki 0-6 saat içindeki yaralar ya da tonsillektomi örnek olarak verilebilir (Hengel vd., 2013; Özaydın, 2022).

1.3.3.3. Kategori 3. Kontamine yaralardır. Purulent eksudatın henüz şekillenmediği inflamatorik dönemdir. Oluşumunun üzerinden 4-6 saat geçen yaralar; asepsi-antisepsi koşullarının bozulduğu operasyon yaraları veya gastrointestinal organların içeriği ya da enfekte idrarla kontamine olmuş operasyon yaraları bu gruba girer (Hengel vd., 2013; Özaydın, 2022).

1.3.3.4. Kategori 4. Enfekte veya kontamine yaralar olup, bariz kontaminasyon veya enfeksiyon belirtileri olan 4-6 saatten eski travmatik yaralardır. Purulent eksudat veya nekrotik doku ile karakterize inflamatorik reaksiyonların şekillendiği dönemdir. Gastrointestinal organların perforasyonu veya enfekte ürogenital organlar ve ciddi fekal kontaminasyonun olduğu yaralardır (Hengel vd., 2013; Özaydın, 2022).

1.3.4. Sürelerine göre yaralar. Yaralar sürelerine göre akut ve kronik olmak üzere de sınıflandırılırlar (Koyutürk & Soyaslan, 2016; Pavletic, 2018; Özaydın, 2022).

1.3.4.1. Akut Yaralar. Akut yaralar, iyileşme sürecini zamanında ve uygun şekilde tamamlamış, doku bütünlüğünün ve anatomik yapısının düzgün olduğu yaralardır. Cerrahi yaraları, yanıklar, küçük sıyrık ve kesik gibi olgular akut yaralara örnek olarak verilebilir. Bu yaralar yüzeysel veya derin olabilirler ve 2-4 hafta içinde iyileşmeleri beklenir (Koyutürk & Soyaslan, 2016).

1.3.4.2. Kronik Yaralar. Kronik yaralar, fizyolojik iyileşme sürecinin tamamlanamayıp kendi kendine iyileşmesinin mümkün olmadığı yaralardır. Kronik yaralar, yavaş yavaş iyileşen hatta iyileşmeyen yaralar olarak da bilinmektedir. Bu tip yaralarda iyileşmeyi engelleyen (lokal, çevresel, tür, cinsiyet farklılıkları, mekanik ve sistemik faktörler) çoklu faktörler söz konusudur (Koyutürk & Soyaslan, 2016; Pavletic, 2018).

1.3.5. Klinik önemlerine göre yaralar. Yaralar klinik önemine göre 2'ye ayrılmaktadır. Bunlar basit ve komplike yaralar olarak isimlendirilmektedir (Özaydın, 2022).

1.3.5.1. Basit yaralar. Sadece deriyle ilgili olan yaralardır (Özaydın, 2022).

1.3.5.2. Komplike yaralar. Deriyle birlikte sinir doku, damarlar, kas-kemik, vücut boşlukları ve iç organların zarar gördüğü yaralardan oluşmaktadır (Özaydın, 2022).

1.4. Yara değerlendirilmesinde 'TIME' prensibi

Bu yeni yaklaşım, hastanın değerlendirilmesini, multidisipliner bir tedavi planının dikkate alınmasını, sistemik hastalığın tedavisini ve bunu izleyerek iyileşmenin değerlendirilmesi uygulamalarını içerir ve 4 kategoride değerlendirilir (Lux, 2022; Özaydın, 2022).

1.4.1. T (Tissue/ doku). Yaradaki nekrotik dokuların, yabancı cisimlerin, kabuk, eksudat ve biyofilm gibi kriterlerin değerlendirilmesi, tanımlanması ve tedavinin belirlenmesi işlemlerine dayanmaktadır (Lux, 2022; Özaydın, 2022).

1.4.2. I (Inflammation/ enfeksiyon). Uzun süren inflamasyon fazı yaranın iyileşmesini engelleyen faktör olarak görülmektedir. İnflamatuvar fazın normal yara iyileşmesindeki süreci yaklaşık üç gün olarak kabul edilmektedir. Bu sürenin uzadığı durumlarda nedensel faktörler (enfeksiyon, yabancı cisim, immun sistem bozuklukları, neoplaziler) araştırılmalıdır (Lux, 2022; Özaydın, 2022).

1.4.3. M (Moisture/ nem dengesi). Yara iyileşmesini optimize etmek için yara nemi dengesi büyük önem taşımaktadır. Yarada fazla miktarda olan nem, yara ve çevresindeki dokuların maserasyonuna; nemin az miktarda olması ise, yaranın kurumasına neden olur. Her iki durum da yara iyileşmesinin bozulmasına yol açar (Lux, 2022; Özaydın, 2022).

1.4.4. E (Edge/ yara kenarı, epitel ilerlemesi). Yara kenarı değerlendirmesi epitelizasyon, kontraksiyon ve derinin sağlığını izlemeyi kapsamaktadır. Bu dönemde oluşabilecek sağlıklı doku, enfeksiyon, aşırı iltihaplanma ve aşırı nem yarada iyileşmenin gelişmesini engelleyeceğinden dolayı çok önemlidir. Onarım döneminde uygun olmayan gelişmeler mevcut ise, yara iyileşmesi için ek tedavilerin düşünülmesi gerekmektedir (Lux, 2022; Özaydın, 2022).

1.5. Yara iyileşmesi

Yara iyileşmesi, kan elementlerinin, ekstrasellüler matriks (ESM)'ten parankimal hücrelerin ve çözünür araçların fonksiyonlarını bütünleştiren karmaşık, dinamik bir süreçtir. Komplike olmayan yaralarda, onarım süreci oldukça tutarlı bir zaman dizisini takip eder (Pavletic, 2018).

Yara iyileşmesi, hasar görmüş dokuyu eski haline getirmek amacıyla dokuyu iyileştirmek veya yerini kollajenle doldurmak üzere aktive olan fiziksel, kimyasal ve hücrel olayların birleşiminden oluşan biyolojik bir süreçtir (MacPhail, 2018).

1.5.1. Yara iyileşme fazları. Yara iyileşmesi basitçe inflamasyon, proliferasyon (çoğalma) ve matürasyon (olgunlaşma) olmak üzere üç fazdan oluşur (Witte & Barbul, 1997; Broughton vd., 2006; MacPhail, 2018; Pavletic, 2018).

1.5.1.1. Hemostaz ve inflamatuvar fazı. İnflamatuvar faz, hemostaz ve inflamasyon ile karakterizedir ve yaralanmadan sonraki 4-6 günlere kadar sürer (Broughton vd., 2006). İnflamatuvar fazı, gecikme fazı veya yaranın iyileşmeye hazırlık dönemi olarak da adlandırılmaktadır. Doku travmasından sonra kan damarlarının yapısının bozulması ve kan bileşenlerinin damarın lumeninden dışarıya sızması gözlenmektedir. İnflamasyon fazında ilk olarak vazokonstriksiyon şekillenir ve yaklaşık 5-10 dakika sürer; ardından yaralanmaya ilk yanıt olarak vazodilatasyon gözlenir. Damar lumeni içindeki kanın pıhtılaşması hemostazı oluştururken, ekstravasküler pıhtı daha sonra hücre sel göç için geçici bir matriks veya yapı iskelesi sağlamaktadır. Ekstravasküler pıhtı, inflamatuvar yanıtın önemli bir bileşenidir (Pavletic, 2018).

Adı geçen bu faz deneysel yaralarda yaklaşık 5 gün sürmektedir. İnflamasyonun klasik belirtileri (sıcaklık, kızarıklık, şişme ve ağrı) vazodilatasyon, damarlardan sıvı çıkışı ve yerel lenfatik kanalların tıkanmasının sonucu şekillenir. Yara bölgesinde oluşan fibrinler lenfatik sistemi tıkayabilir ve lokal sıvı tutulmasını artırabilir. Basınç, kimyasal stimülasyon ve sinir uçlarının gerilmesi ağrıya neden olur. Dolaşım bozukluğu, laktik asit birikmesi nedeniyle yara pH'ını düşürecektir. Bu durum yara ortamını bakteriyel enfeksiyon için ideal bir ortam haline getirir (Pavletic, 2018).

Yaralanma meydana geldikten sonra, hücre zarları güçlü vazokonstriktörler olan Tromboksan A2 ve Prostaglandin'i serbest bırakır. Oluşan pıhtı kollajen, trombositler, trombin ve fibronektinden yapılır ve bu faktörler inflamatuvar yanıtı başlatan sitokinler ve büyüme faktörlerini (Şekil 1) serbest bırakır. Fibrin pıhtısı, nötrofiller, monositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri gibi gelen hücreler için yapı iskelesi görevi görür; ayrıca sitokinleri ve büyüme faktörlerini konsantre etmeye de hizmet eder (Broughton vd., 2006).

Şekil 1.

Kan Pıhtısındaki Mediyatörler (Broughton vd., 2006).

Mediator	Action
Fibrin, plasma fibronectin	Coagulation, chemoattraction, adhesion, scaffolding for cell migration
Factor XIII (fibrin-stabilizing factor)	Induces chemoattraction and adhesion
Circulatory growth factors	Regulation of chemoattraction, mitogenesis, fibroplasia
Complement	Antimicrobial activity, chemoattraction
Cytokines, growth factors	Regulation of chemoattraction, mitogenesis, fibroplasia
Fibronectin	Early matrix, ligand for platelet aggregation
Platelet-activating factor	Platelet aggregation
Thromboxane A ₂ (via platelet COX-1)	Vasoconstriction, platelet aggregation, chemotaxis
Serotonin	Induces vascular permeability, chemoattractant for neutrophils
Platelet factor IV	Chemotactic for fibroblasts and monocytes, neutralizes activity of heparin, inhibits collagenase

1.5.1.2. Proliferatif faz (epitelizasyon, anjiyogenez ve geçici matris oluşumu). Epitelizasyon, anjiyogenez, granülasyon dokusu oluşumu ve kollajen birikimi, yara iyileşmesinin temel adımlarıdır ve yara oluşumunun 5. gününden-20. güne kadar sürer. Epitelizasyon dönemi, yara onarımında erken oluşmaktadır. Bazal membran sağlam kalmışsa, epitel hücreleri yukarıya doğru hareket eder. Epitelial progenitor hücreler yaranın alt kısmında bozulmadan kalırsa da normal epidermis katmanları 2-3 gün içinde eski haline dönebilirler. Bazal membran yıkılmışsa, deri kenarında mevcut olan epitel hücreleri çoğalmaya başlar ve koruyucu bir bariyeri yeniden oluşturmak için faaliyet gösterirler (Broughton vd., 2006).

Anjiyogenezis, Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α)'nın uyarılarak endotelial hücre migrasyonunu ve kapiller oluşumunu desteklemesi ile karakterizedir. Kılcal damarların yara yatağına göçü, uygun yara iyileşmesi için kritik öneme sahiptir. Granülasyon fazı ve doku birikimi, kılcal damarlar tarafından sağlanan besinlere gereksinim duyar ve bunun gerçekleşmemesi, kronik olarak iyileşmeyen bir yara ile sonuçlanır. Epitel hücreleri deri kenarında çoğalmaya başlayarak sıvı kayıplarını önlemek üzere ve bölgedeki bakteri çoğalmasına karşı koruyucu bir bariyer oluşturur. Trombositler ve makrofajlar tarafından üretilen Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve Dönüştürücü Büyüme Faktörü-alfa (TGF- α), epitelial proliferasyon ve kemotaksisi aktive eder. Epitelizasyon, yaralanmadan kısa bir süre sonra başlar ve ilk olarak inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılır. İnterlökin-1 (IL-1) ve TNF- α , fibroblastlarda Keratinosit Büyüme Faktörü (KGF) gen ekspresyonunu düzenler. Buna karşılık fibroblastlar, komşu keratinositlerin yara bölgesine göç etmesini, epidermiste çoğalmasını ve farklılaşmasını stimüle eden Keratinosit Büyüme Faktörü-1 (KGF-1), Keratinosit Büyüme Faktörü-2 (KGF-2) ve İnterlökin-6 (IL-6)'yı sentezler ve salgırlar (Broughton vd., 2006).

Proliferatif fazın son kısmı granülasyon dokusu oluşumudur. Fibroblastlar, çevre dokudan yara bölgesine göç eder, aktive olur, çoğalır ve kollajen sentezlemeye başlarlar. Trombosit ve makrofajlardan üretilen Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) ve Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) fibroblastlara giden ana sinyallerdir. Fibroblastlar tarafından PDGF ekspresyonu, otokrin ve parakrin sinyalleme ile güçlendirilmektedir. Halihazırda yara bölgesinde bulunan ve "*yara fibroblastları*" olarak adlandırılan fibroblastlar, kollajen sentezlemeye başlar ve yara kasılması için makrofaj tarafından salgılanan Tümör Büyüme Faktörü-beta 1 (TGF- β 1)'in indüklemesiyle miyofibroblastlara dönüşüm başlar; yara çevresinden gelen fibroblastlara göre daha az çoğalan bu fibroblastlar PDGF'ye yanıt olarak, kollajen tip III, glikozaminoglikanlar ve fibronektinden oluşan geçici bir matriksi sentezlemeye başlarlar (Broughton vd., 2006).

1.5.1.3. Olgunlaşma ve yeniden yapılanma. Olgunlaşma ve yeniden yapılanma yara iyileşmesinin en önemli dönemidir; yaklaşık olarak yara oluşumundan sonraki 8. günde başlar ve yaraya göre bir yıla kadar devam edebilir. Bu fazın en önemli amacı yarayı güçlendirip fiziksel bir bariyer oluşturmaktır (Broughton vd., 2006).

Yarayı güçlendirmek ve sağlam fiziksel bir bariyer oluşturmak için gerekli olgunlaşma fazı, sağlıklı bir yarada sentez ve bozulma arasındaki hassas bir dengeye bağlıdır. Hyaluronik asit ve fibronektin bozulurken, kollajen içerik artar. Granülasyon dokusundan skar olgunlaşmasına geçiş sırasında ESM yoluyla hücrel göç yeteneği azalır; genç fibroblastlar tarafından üretilen ve erken granülasyon dokusunda bulunan tip III kollajen kademeli olarak azalır, birkaç hafta içinde tip I kollajene geçiş gösterir. Makrofajlardan, fibroblastlardan ve epidermal hücrelerden gelen spesifik kollajenaz enzimleri (metalloproteinazlar) tip I, II, III, X ve XIII kollajeni parçalar ve sitokinler ile ESM bu süreçte önemli bir rol oynar. Fonksiyonel olmayan kollajen lifleri, ESM içindeki bu proteolitik enzimler tarafından parçalanır. Moleküller arası çapraz bağlanmalar sayesinde birleşen kollajen lifleri sayesinde büyük kollajen demetleri oluşmaktadır. Bir yaranın gerilme kuvveti, kollajenin yeniden şekillenmesi ve birikimi ile doğrudan ilişkilidir; 7 ile 14. günler, yara kuvvetindeki artmanın en fazla gözlemlendiği zamanlardır. Kalan üç hafta boyunca yara %20 daha güç kazanmaktadır. Bundan sonraki süreçte kazanılan güç hep daha az olup, kaybedilen dokunun orijinal direncine asla ulaşamaz. Kronik (iyileşmeyen)

yaralar, kollajen birikimi ve kılcal damar popülasyonundaki azalma ile vurgulanan fibrotik bir matriks geliştirir. Bu yaralar genellikle epitelizasyonu veya deri grefti uygulamasını destekleyecek vaskülariteden yoksundurlar (MacPhail, 2018; Pavletic, 2018).

2. Kas doku

Vücudun en fazla farklılaşmış dokularından birisi de kas dokusudur ve temel olarak iskelet kasları, düz kaslar ve kalp kası olmak üzere üç tipe ayrılırlar. Bu kas çeşitlerinin her biri anatomik yapıları, fizyolojileri, eşlik eden hastalıkları ve rejenerasyon potansiyeli açısından birbirlerinden farklıdırlar (Bach vd., 2003; Özcan, 2011).

Kas dokusunun büyük bir kısmı mezodermden köken almaktadır. Somatik mezoderm, iskelet kaslarını; şiplahnik mezoderm kalp kasını, somatik ve şiplahnik mezoderm ise birlikte düz kasları oluşturmaktadır. Gözdeki iris kası ise nöro-ektoderm kökenlidir ve memelilerde düz kas iken, memelilerin dışındakilerde ise iskelet kası niteliğindedir (Özcan, 2011).

İskelet kası, her biri çok çekirdekli silindirik yapıda bir hücre olan miyoblastlar ve yoğun kas lifi demetlerinden oluşan oldukça özel bir dokudur ve birincil işlevi, uzunlamasına kontraksiyon olarak adlandırılan hareketleri oluşturmaktır. Ortamda mevcut olan kimyasal enerjinin Adenozin Trifosfat (ATP)'ın harcanmasıyla mekanik enerjiye dönüşümü sonucu ortaya çıkan kontraksiyon, kas hücreleri içinde özelleşmiş yapılara sahip olan miyofibriller tarafından gerçekleştirilmektedir (Bach vd., 2003; Özcan, 2011).

İnsanlarda ve hayvanlarda ortalama olarak vücut kütlelerinin yaklaşık %40'ını oluşturan iskelet kasları, çok çekirdekli miyoblastların birbiriyle kaynaşarak şekillendirdiği kontraktıl kas liflerinden oluşur. Miyofiberlerin plazma membranı ile bazal lamina arasında yer alan ve iskelet kaslarının kök hücreleri olarak kabul edilen uydu (satellit) hücreler, kas yaralanmalarının onarımında önemlidirler. Ergin kaslarda hareketsiz durumda bulunan bu uydu hücreleri türe, yaşa, kas yerleşimine ve kas tipine bağlı olarak iskelet kası hücrelerinin yaklaşık %5 ile 10'unu oluştururlar. Yaralanmadan sonra, aktive olarak çoğalan bu uydu hücreleri, miyoblastlar olarak bilinen miyojenik öncü hücrelere dönüşürler. Farklılaşma sürecine girdikten sonra, miyoblastlar yeni miyotüpler oluşturur veya hasarlı miyofiberlerle birleşerek

sonunda fonksiyonel miyofiberler olarak olgunlaşırlar (Bach vd., 2003; Laumonier & Menetrey, 2016; Liu vd., 2018).

İskelet kası yaralanmalarının sık görülen nedenleri arasında trafik kazaları, travma, savaş yaralanmaları, cerrahi ve ortopedik problemler (örneğin; kompartman sendromu veya tümör rezeksiyonu sonrası) ve spor sırasında akut kas dokusu kaybına yol açan kontüzyon yaralanmaları bulunur. Direkt travmalar sonucu yırtılmaları ve ezikleri ile veya gerilmeler, zorlanmalar gibi dolaylı hasarlar ile ya da kas distrofileri gibi dejeneratif hastalıklar sonucu yıkımlanmaları ile karşılaşılabilir. Yaralanma sonrasında belirli bir eşiğe kadar kaybolan dokuyu yenileme yeteneğine sahip olan iskelet kası, gerilme gibi küçük yaralanmalarda kendiliğinden tamamen rejenerere olabilir. Ancak aksine, bu eşiğin üzerindeki ciddi yaralanmalardan sonra kalan kas dokusu yenilenme işlevini tam olarak yerine getiremez ve kas iyileşmesi eksik kalır. Çünkü gerekli rejeneratif elementler olan uydu hücrelerin, perivasküler kök hücrelerin ve bazal laminanın fiziksel olarak yara bölgesinden aşırı kaybı söz konusudur. Genellikle fibrotik doku oluşumuyla sonuçlanan bu tip olgularda kalıcı işlev bozukluklarına yol açan ve “Volumetrik Kas Kaybı” (VML) olarak tanımlanan klinik tablolar ortaya çıkar. Denervasyon yoluyla, protein yıkım yolları (proteazomal ve otofajik lizozomal yollar) aktive edilir. Bu nedenle protein bozunma oranları protein sentezini aşar ve bu da kas lifi çaplarında kademeli bir azalma ile birlikte kas atrofisine katkıda bulunur. Revaskülarizasyon tipik olarak bozulmuştur. İzleyen iskemik durumlar, kasın daha fazla dejenerasyonuna yol açan fibroblast proliferasyonu, fibrozis ve fibrotik skar dokusu oluşumunu destekler (Laumonier & Menetrey, 2016).

2.1. Kas dokuda iyileşme

İskelet kası, ergin uydu (kök hücreleri) hücrelerinin varlığı sayesinde yaralanma sonrası onarım için güçlü bir yeteneğe sahiptir. Herhangi bir nedenle yıkımlanma olduğunda kas dokusunun homeostazı bozulur ve ardından üç ana aşamalı bir seri olayı başlatır (Şekil 2) (Laumonier & Menetrey, 2016):

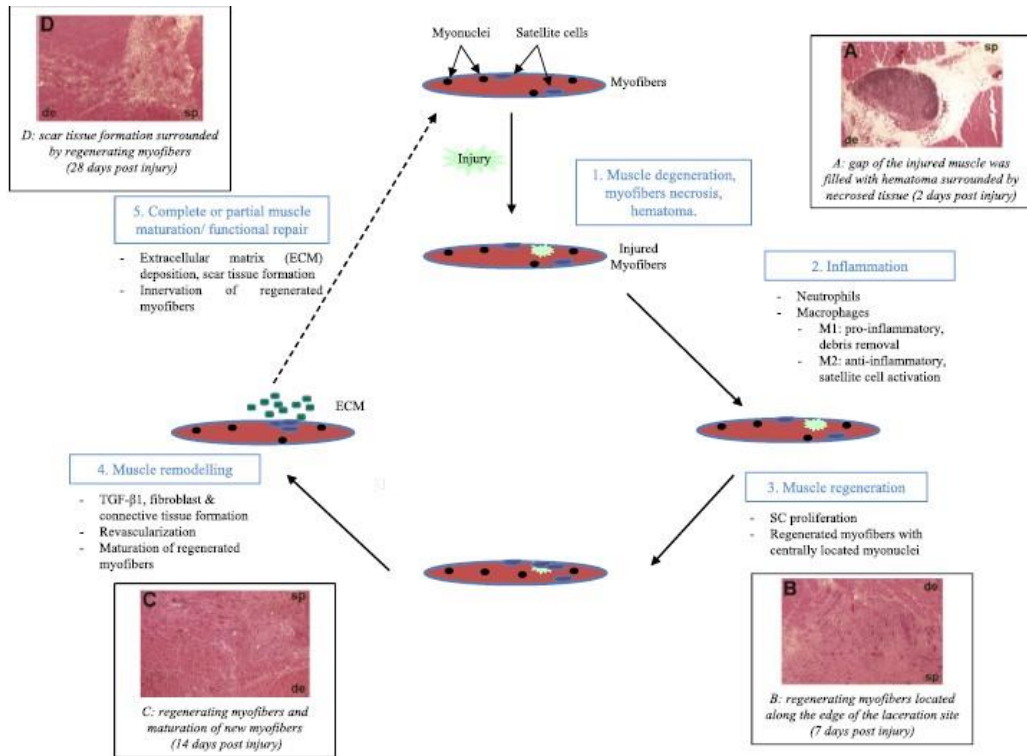
- I. Dejenerasyon/inflamasyon fazı: Miyofiberlerin rupturu ve nekrozu, hematoma oluşumu ve önemli inflamatorik reaksiyon ile karakterizedir (Şekil 2; 1,2).
- II. Rejenerasyon fazı: Yıkımlanan dokuların fagositozu sonrasında uydu hücrelerin aktivasyonu ile miyofiberlerin rejenerasyonu aşamasıdır (Şekil 2; 3).

III. Yeniden modellenme fazı: Rejenere olan miyofiberlerin olgunlaşması sonucu kasların fonksiyonel kapasitesinin geri kazanılması (Şekil 2; 4) ve ayrıca fibrozis ile skar dokusu oluşumu aşamasıdır (Şekil 2; 5) (Laumonier & Menetrey, 2016).

Jimi vd. (2021), kaslarda yara iyileşme sürecini koagülasyon (pıhtılaşma), inflamasyon, proliferasyon (çoğalma) ve maturasyon (olgunlaşma) olarak dört evrede açıklamıştır.

Şekil 2.

Laserasyondan sonra sıralı kas iyileşme fazları döngüsü (Laumonier & Menetrey, 2016).



2.1.1. Kas dejenerasyonu ve inflamasyon. Yaralanmadan sonraki ilk birkaç gün içinde aktif kas dejenerasyonu ve inflamasyon meydana gelir. İlk bulgu, lokal homeostazisin bozulması ve özellikle sarkolemma lezyonlarından düzensiz kalsiyum akışı sonucu ortaya çıkan kas liflerinin nekrozudur (Laumonier & Menetrey, 2016).

Sitoplazmik kalsiyumdaki fazlalık proteazların ve hidrolazların aktivasyonuna neden olur; bu da bir taraftan kas hasarına katkıda bulunurken diğer taraftan da kas ve bağışıklık hücreleri için mitojenik etkiye sahip yapıların üretimini tetikleyen enzimlerin aktivasyonunu sağlar. Kas dejenerasyonundan sonra, nötrofiller

lezyona gelen ilk inflamatorik hücrelerdir. Nötrofiller tarafından salgılanan sitokinler (TNF- α , IL-6), kemokin (CCL17, CCL2) ve büyüme faktörleri [Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF); Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF); İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-I); Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF); TGF- β 1] gibi proinflamatorik moleküller, monosit ve makrofajlar gibi diğer inflamatorik hücreleri ortama çağırarak bir mikro-çevre yaratırlar (Laumonier & Menetrey, 2016).

Büyüme faktörleri, kas rejenerasyonunun farklı aşamalarında çeşitli roller oynarlar. Yaralı doku veya inflamasyon bölgesinde mevcut diğer hücre tipleri tarafından sentezlenen bu biyolojik aktif moleküller, ekstrasellüler alana salınır ve rejeneratif yanıtı modüle ederler (Tablo 1). HGF, FGF ve PDGF uydu hücreleri uyarma kapasiteleri nedeniyle süreçle ilgili olsalar da IGF-I'in kas rejenerasyonunda özel bir önemi vardır. IGF-I miyoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır ve kas büyümesinin düzenlenmesinde yer alır (Laumonier & Menetrey, 2016).

Kas onarımının rejenerasyon aşamasında iki tip makrofaj belirlenir. Bunlardan ilki pro-inflamatuvar makrofaj olarak tanımlanan M1 makrofajlarıdır ve yaralanmadan sonraki ilk birkaç gün süresince faaliyet gösterirler. Bu makrofajlar, hücre lizisine ve hücre kalıntılarının uzaklaştırılmasına katkıda bulunarak miyoblast proliferasyonunu uyarırlar. M1'in tersine anti-inflamatuvar makrofajlar olarak tanımlanan M2 makrofajları ise yaralanmadan 2-4 gün sonra faaliyet gösterirler ve inflamatuvar yanıtı azaltarak miyotüp oluşumunu teşvik ederler ve kas onarımını desteklerler. Yıkılmış kas ortamlarına infiltre olan makrofajlar, kas rejenerasyonuna katkı sunarak ya da fibrozisi destekleyerek iyileşme sürecinde anahtar rolü oynarlar (Laumonier & Menetrey, 2016).

Tablo 1.

İskelet kası rejenerasyonunda büyüme faktörlerinin rolü (Laumonier & Menetrey, 2016).

Büyüme Faktörleri	Fizyolojik etkiler, potansiyel faydalar	Eksiklikler	Yorum
IGF-1	Gelişim ve yenilenme sırasında kas büyümesi için gereklidir. Miyoblast çoğalmasını ve farklılaşmasını <i>in vitro</i> teşvik eder. IGF-1'in seri enjeksiyonları, kas iyileşmesini <i>in vivo</i> olarak iyileştirir.	Fibroblastlar için kemotaktiktir, kollajen üretimini artırır, fibroz doku gelişimini artırır.	Kas rejenerasyonunun arttırılmasında merkezi bir rol oynar.
HGF	Miyoblast proliferasyonunu destekler ve miyoblast farklılaşmasını engeller. Uydu hücresi aktivasyonu için önemli rol oynarlar. Uydu hücrelerinin aktivasyonu ve geri dönüşleri arasındaki dengeyi sağlar.	Yaralı kas içine enjeksiyonu, miyoblast sayısını arttırmasına rağmen rejenerasyon sürecini bloke etmektedir.	Kas rejenerasyonunun erken evresinde önemlidir, uydu hücrelerini aktive eder.
VEGF	Anjiyogenezi destekleyen önemli proteindir. Miyoblast göçünü, çoğalmasını ve hayatta kalmasını teşvik eder. VEGF uygulaması kas rejenerasyonu sağlar.	Düzenlenmemiş VEGF ekspresyonu, iskelet kasında anormal anjiyogenezi ve fibrozu teşvik eder.	Kas rejenerasyonu sırasında uydu hücreler ile mikro damar sistemi arasındaki yakınlığın önemini sağlamaktadır.

Tablo 1 (Devam).

FGF	Hücre büyümesi ve hayatta kalmasıyla ilgili geniş mitojen ailesi faktörüdür. FGF-6; uydu hücre proliferasyonunu uyarır ve miyojenik terminal farklılaşmasını destekler FGF-2; uydu hücre proliferasyonunu destekler ve miyojenik farklılaşmayı engeller.	Fibroblast proliferasyonunu stimüle eder.	FGF sinyali, kas onarımında önemli bir rol oynar ve FGF sinyalinin bloke edilmesi kas rejenerasyonunu geciktirir.
TGF- β1	Kas fibrozu ve kas rejenerasyonu arasındaki dengenin ana düzenleyicisidir. İn vitro uydu hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe eder.	Yaralanma bölgesinde aşırı TGF- β 1 kaynaklı ESM birikimi, fibroz oluşumu şekillenir.	TGF- β 1'in aşırı ekspresyonunu bloke ederek anti fibrotik tedavi oluşmaktadır. Kas rejenerasyonunu iyileştirir.
PDGF- BB	PDGF izoformları miyoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını in vitro olarak düzenleyebilir PDGF-BB, uydu hücre proliferasyonunu uyarır ve farklılaşmasını engeller.	Fibroblastlar için güçlü mitojendir.	Yaralı damarlardan ve trombositlerden salınan PDGF, erken iskelet kası rejenerasyonunu uyarır.

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1; HGF: Hepatosit Büyüme Faktörü; VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü; FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü; TGF- β 1: Tümör Büyüme Faktörü- β 1; PDGF-BB: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (isoform).

2.1.2. Kas rejenerasyonu, yeniden şekillenme ve olgunlaşma. Kas rejenerasyonu, heterojen uydu hücreleri, interstisyel hücreler ve kan damarları popülasyonuna dayanmaktadır ve esas olarak ESM proteinleri ve salgılanan faktörler tarafından kontrol edilmektedir. Normalde kas kütlesi, protein sentezi, birikmesi ve parçalanması arasındaki denge ile korunur; ancak protein birikimi ile sonuçlanan protein sentezi ve parçalanma oranlarındaki değişiklikler hakkında nispeten az şey bilinmektedir (Zhou vd., 2013; Liu vd., 2018).

Kas rejenerasyonu, genellikle yaralanmadan sonraki ilk 4-5. günde başlar, iki haftada zirveye ulaşır ve ardından yaralanmadan 3-4 hafta sonra kademeli olarak azalır. Kas rejenerasyonu, uydu hücrelerinin aktivasyonu/proliferasyonu ile başlayarak hasarlı kas liflerinin onarımı, olgunlaşması ve bağ dokusu oluşumunu içeren çok aşamalı bir süreçten oluşmaktadır (Cezar & Mooney, 2015; Laumonier & Menetrey, 2016).

Kas lifleri, bölünme kapasitesine sahip olmayan post-mitotik hücrelerdir. Bir yaralanmadan sonra hasarlı kas lifleri, ergin kas kök hücreleri olan uydu hücreleri olmadan onarılamazlar. Aktivasyonun ardından, uydu hücreleri çoğalarak hasar görmüş lifleri onarmak üzere farklılaşan miyoblast popülasyonunu oluştururlarken aynı zamanda gelecekteki olası kas rejenerasyonu taleplerini karşılamak üzere uydu hücre havuzunu korumak için de küçük bir oranda kendilerini yenilerler. Bu hücresel olaylar intrinsik ve ekstrinsik faktörlerin rol aldığı kompleks bir regülasyon mekanizmasının kontrolü altındadır (Cezar & Mooney, 2015; Laumonier & Menetrey, 2016).

2.1.3. Bağ dokusu/fibrozis. Bağ dokunun yeniden yapılanması, rejeneratif kas olaylarının önemli bir adımıdır. Kas yaralanmasından hemen sonra yıkılan kas lifleri arasında bir boşluk oluşur ve bu boşluk hematomla dolar. Kas yaralanmaları, hematoma boyutuna ve lokasyonuna göre klinik olarak sınıflandırılabilir. Hematomun geç eliminasyonunun iskelet kası rejenerasyonunu geciktirdiği, fibrozisi arttırdığı ve iyileşen kasın biyomekanik özelliklerini azalttığı bilinmektedir. Ender bir komplikasyon olarak büyük kas yıkılanmalarında kas rejenerasyonunu ve onarımını olumsuz şekilde etkileyebilecek miyozitis ossifikans gelişebilir (Cezar & Mooney, 2015; Laumonier & Menetrey, 2016).

Yaralanma bölgesinde fibrin ve fibronektinin varlığı, hızlı bir şekilde fibroblast istilasına yol açan bir ekstrasellüler matriks oluşumunu başlatır. TGF- β 1 gibi fibrojenik sitokinler, aşırı fibroblast/miyofibroblast proliferasyonuna ve tip I/III kollajenler, laminin ve fibronektin üretiminde artışa yol açarlar (Cezar & Mooney, 2015; Laumonier & Menetrey, 2016).

Fibroblastlar ESM'yi üretmektedirler. Kollajenler fiziksel olarak doku kuvvetinin sağlanmasında, dokuların onarımında ve iyileşmesinde önemli rol oynayan hücre dışı proteinlerdir. Fibroblastlar tarafından üretilen kollajenler, granülasyon dokusunda hücre iskele görevi görmektedir. Matrikste mevcut olan endotel hücreleri ise, neovaskülarizasyona katkıda bulunmaktadır; keratinositler ise epitelyal iyileşmeyi indüklerler (Jimi vd., 2021).

Başlangıç aşamasında fibrotik yanıt yararlıdır; dokuyu stabilize eder ve miyofiberlerin rejenerasyonu için bir iskelet görevi görür. Bununla birlikte, yaralanma sonrası bölgede şekillenecek aşırı kollajen sentezi, normal kas fonksiyonunu önleyecek boyutta bir skar dokusu oluşumuna neden olur. Bağ Dokusu Büyüme Faktörü (CTGF), PDGF veya miyostatin gibi birçok büyüme faktörü fibrozis gelişiminde rol oynamaktadır (Laumonier & Menetrey, 2016).

Fibroblastlar, iskelet kasındaki ana kollajen üreten hücreler olmasına rağmen, TGF- β 1'in da miyoblastların miyofibroblastlara dönüşmesi üzerinde doğrudan bir etkisi bulunmaktadır. Böylece başlangıçta hasarlı miyofiberleri onarmak için hareket eden miyoblastlar, önemli düzeyde kollajen üreterek fibrozise önemli katkıda bulunmaktadır (Laumonier & Menetrey, 2016).

2.1.4 Revaskülarizasyon. Hasarlı iskelet kasındaki kan akımının restorasyonu, kas rejenerasyonunun ilk belirtilerindedir ve iyileşmenin başarısı için gereklidir. Revaskülarizasyon olmadan kas rejenerasyonu tamamlanamaz ve belirgin bir fibrozis meydana gelir. Kas travması sırasında kan damarlarında oluşan yıkımlanma yaralanan bölgede doku hipoksisine neden olur. Fonksiyonel bir kas iyileşmesi için yaralanmadan hemen sonra hızlıca yeni kılcacal damar oluşumu gereklidir. Lezyon bölgesine VEGF gibi anjiyojenik faktörlerin salgılanması çok önemlidir ve yapılan birkaç çalışmada VEGF'nin anjiyogenezi destekleyerek iskelet kası onarımını iyileştirdiği gösterilmiştir (Laumonier & Menetrey, 2016).

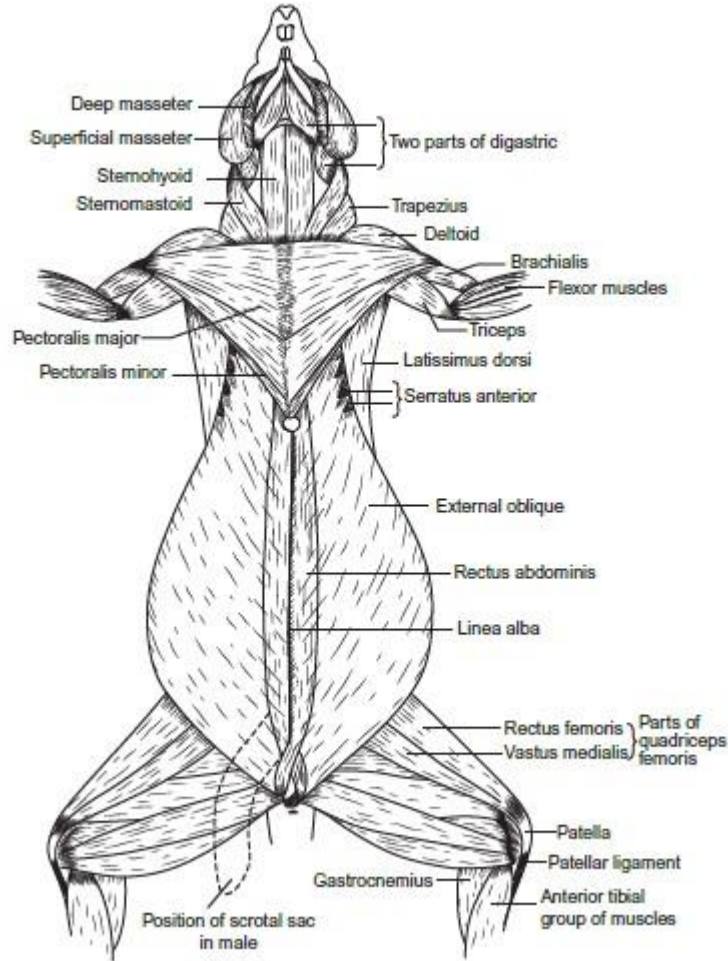
2.1.5. İnnervasyon. Hasarlı miyofiberler tamamen yenilendiği ve innerve olduğu zaman kas onarımı tamamlanmaktadır. Bir motor nöron ile onun hedef kas lifi - genellikle de miyofiberlerin merkezindeki spesifik bölgede yer alan Nöromüsküler Kavşak (NMJ) arasında kurulacak sinaptik temas, rejenere olan kasların olgunlaşması ve fonksiyonel aktivitesi için mutlaka gereklidir. Çoğunlukla kas yıkımlanmasından 2-3 hafta sonra rejenere olan kaslarda yeni şekillenmiş NMJ'ler gözlenir (Laumonier & Menetrey, 2016).

2.2. *Ratlarda Abdominal Kaslar*

Ratların karın duvarları incedir ve her zaman rastlanmasa da uzun süreli çalışmalarda ratların ağırlığı 1,2 kg'a kadar çıkabilmekte ve abdomen bölgesi eşit olarak yağlanabilmektedir. Ratlarda kas katmanları dıştan içe doğru üç ince kas tabakasından oluşmaktadır. Bunlar; M. obliquus abdominis externus, M. obliquus abdominis internus ve M. transversus abdominis'ten oluşmaktadır. M. rectus abdominis, pubisten klavikulaya, birinci kostalardan ve manubrium sterni'ye uzanan doğrusal bir kas düzleminin bir parçasını oluşturur. M. obliquus abdominis externus; kostalar ile M. serratus anterior (serratus ventralis) birleşme yerinden çıkar ve pelvis bölgesinde geniş bir yayılım gösterir. M. obliquus abdominis internus, ilium ve inguinal ligamentin yan kısmından ve torako-lumbar fasiyanın yanından geçerek alt kaburgalara ve kostal kıkırdaklara doğru medial olarak orta hat boyunca uzanmaktadır (Şekil 3), (Maynard & Dawnes, 2019).

Şekil 3.

Ratlarda Abdominal Kaslar (Maynard & Dawnes, 2019).



Kas kütlelerinin %20 veya daha fazla kaybını içeren yaralanmalarda, rekonstrüktif cerrahi prosedürlere (otolog kas flebi) ihtiyaç duyulmaktadır. Fizik tedavi, akupunktur uygulamaları ve biyolojik materyallerin kullanılması gibi iyileşmeyi uyarıcı, tamamlayıcı stratejilere de başvurulmaktadır. Her ne kadar araştırmacılar çeşitli yaklaşımlarla kapsamlı bir şekilde araştırmalar yapsalar da kas iyileşmesinde hala altın standart bir tedavi yoktur (Bach vd., 2003; Laumonier & Menetrey, 2016; Liu vd., 2018).

2.3. Kas Flep uygulamaları

Kasların, üzerlerindeki deri (miyokütanöz) ile ya da sadece bir kas grubu halinde buldukları yerden kan dolaşımını sağlayan vasküler yapıları ile birlikte ayrılarak başka bir bölgeye aktarılması işlemidir (Pavletic, 2018).

Kas flepleri ve daha az derecede de miyokütanöz flepler, küçük hayvan rekonstrüktif cerrahisinde klinik potansiyele sahiptir. Köpek ve kedilerde bazı kas grupları bölgesel işlevinde herhangi bir aksama olmadan başka yakın ya da nispeten uzak bir defekte dolaşımlarını sağlayan vasküler pedikülleri ile birlikte taşınarak onarımda kullanılabilirler (Pavletic, 2018).

Kas/fasiyal fleplerin kullanım alanları içinde perineal fitik onarımı, yumuşak doku defektleri ve yaraların kapatılması, kırıklarda kemik iyileşmesini desteklemek ve enfeksiyonla mücadeleye yardımcı olmak için dolaşıma katkıda bulunmak gibi durumlar bulunur. Hasar görmüş veya yıkılmış temel kas birimlerinin yerini almak üzere kas-tendo grupları da nakledilebilir (Pavletic, 2018).

Miyokütanöz (muskulokutanöz) flepler, bir iskelet kası ve üzerindeki derinin aynı anda kaldırıldığı fleplerdir. İnsanlarda derinin kan desteği sağlıklı kasların yüzeyinden çıkan muskulokutanöz arterler yoluyla sağlanırken, köpeklerde ve kedilerde doğrudan kastan çıkan kutanöz arterler üstlerindeki deriyi besler. Bu yüzden de iyi bir miyokütanöz flep uygulaması için, üstteki deriyi beslemek üzere kas yüzeyinden çıkan direkt kutanöz arterlerin varlığı gerekir. Vücuttaki yüzlek kaslar, miyokütan flep uygulaması için en iyi adaylardır (Pavletic, 2018).

Kas flepleri ise, travma nedenli ya da hasarlı veya hastalıklı dokunun cerrahi olarak çıkarılması sonrasında oluşacak deri altı kas defektlerini onarmak için kullanılabilir. Radyal sinir (carpus) veya peroneal sinir (tarsus) paralizlerine bağlı ekstensor kasların fonksiyon kayıplarında kas-tendo gruplarının transpozisyonları yapılabilir. Diyafram fitiklarının kapatılması için M. transversus abdominis; abdominal fitik onarımı için M. obliquus abdominus externus; perineal fitik onarımı için M. obturatorius internus ve M. gluteus superficialis; fasiyal defektler için M. temporalis; trokanterik ülserlerde M. rectus femoris ve M. sartorius cranialis; ventral perineal fitik onarımı ve anal askı oluşturmak için de M. semitendinosus flepleri uygulanabilir (Pavletic, 2018).

İnterkostal kaslar, diyafram, M. sternocephalicus ve M. sternothyroideus flepleri özofagus striktürlerinin sağaltımında kullanılmıştır. Kaslar travma, zayıf kollateral dolaşım veya radyasyon hasarının sonucu oluşan iskemik alanlarda dolaşıma ek bir katkıda bulunabilirler (Pavletic, 2018).

Kaslar farklı vasküler anatomiye sahiptirler ve buna göre sınıflandırılırlar (Pavletic, 2018):

Tip I. Tek vasküler pediküllü kaslardır ve bu pedikülleri ile kaldırılabılır ve döndürülebilirler. Örnek: M. rectus femoris-lateral sirkumfleks damarlar (Pavletic, 2018).

Tip II. Gövdesini orta kısmından besleyen minör bir pedikül ile birlikte, origo ya da insersiyosuna yakın dominant vasküler pedikülü olan kaslardır. Bu kasların kaldırılması sırasında minör pedikülleri ligatüre edilse bile, dominant pedikül sayesinde canlılıklarını korurlar. Örnek: M. sartorius cranialis ve yüzlek sirkumfleks iliak damarlar (Pavletic, 2018).

Tip III. Gövdesinin yaklaşık yarısını besleyen iki baskın pedikülü olan kaslardır. Bir vasküler pedikülün ligatüre edilmesi, bağlanan pedikül tarafından sağlanan kas kısmını tehlikeye atabilir veya sorun yaşanmayabilir. Canlılık kontrolü yapılması gereklidir. Örnek: M. rectus femoris ve proksimalde kaudal gluteal arter-ven ve distalde distal kaudal femoral arter (Pavletic, 2018).

Tip IV. Origo ve insersiyonu arasında kası besleyen küçük segmental vasküler pedikülleri olan kaslardır. Vasküler pediküllerin ligatüre edilmesi sonrasında canlılıklarını sürdürmeleri konusunda tutarsızlık olabilir ve kontrol gerektirir. Örnek: M. sartorius caudalis-safen arterin bir kolu ve medial safen ven (Pavletic, 2018).

Tip V. İnsersiyon bölgesinde dominant vasküler pedikülü, origosu yakınında ise segmental pedikülü olan kaslardır. Tüm kasın dominant pediküle göre canlı kalması beklenir. Yalnızca segmental vasküler pedikülle kasın hayatta kalması sorunlu olabilir ve kontrol gerektirir. Örnek: M. latissimus dorsi-torakodorsal arter-veni temel alan kas deri flebi (Pavletic, 2018).

Kas fonksiyonunun ve hacminin korunması, kas innervasyonunun yanı sıra kan desteğinin de korunmasına bağlıdır. Anjiyozom terimi, bölgesel bir arter ve ven (Venae Comitantes) tarafından beslenen bir doku bloğunu (kas veya kemik, deri, fasya vb. dahil belirli bir bölge) tanımlar. Kas içindeki gerçek vasküler anastomozlar, çapı değişmeksizin majör bir arter, bir diğeri ile bağlandığında meydana gelir. Anastomozların tıkanması (Choke Anastomosis) oldukça yaygındır ve pleksusdaki iki veya daha fazla arterin (arteriyoller) çapının daraldığı alanları ifade eder. Terminolojiden de anlaşılacağı gibi, bu alanlarda kan akışı kısıtlıdır. Örneğin, dominant pedikülün bitişiğindeki anjiyozomların, segmental kan desteğinin ligatürle kesilmesinden sonra, tıkanmış anastomozların çevresinden gelen kollateral sirkülasyon yoluyla canlılığını sürdürmesi muhtemeldir. Segmental kan desteği

kesilen daha uzaktaki anjiyozomlarda nekroz şekillenme olasılığı daha yüksektir (Pavletic, 2018).

Otogreftlerle ilgili sıralı çalışmalar, tüm kas greftlerinin çevresinde birkaç kas lifinin hayatta kalmasına rağmen, implante edilen liflerin veya fragmanların çoğunun dejenere olduğunu ve yeni kas hücreleriyle değiştirildiğini göstermektedir (Grounds & Partridge, 1983).

3.Biyomateryaller

Biyomateryaller, terapötik veya diagnostik amaçlarla tasarlanmış ve canlı dokulara yerleştirilerek tek başlarına veya kombine olarak organizmanın görev görmesi amacıyla hazırlanmış ve tasarlanmış biyolojik veya sentetik malzemelerdir. Doku mühendisliği ve onarıcı tıp alanında yapı iskelesi olarak yaygın bir şekilde kullanılan biyomateryaller, hasarlı bir dokunun onarımına veya yenilenmesine katkıda bulunmak amacıyla kısmen veya tamamen o dokunun yerini alacak şekilde yerleştirilirler. Bu nedenle de en geniş uygulama alanlarını cerrahi prosedürlerde bulurlar; tasarımları amaçlanan özel işleve göre belirlenir (Gómez-Gil vd., 2019; Sarıtas & Yaprakcı, 2022).

Hastalıklı veya hasar görmüş insan dokusunu yeniden oluşturmak için genler, proteinler, hücreler ve biyomalzemeler gibi doğal insan materyallerinin kullanımına aynı zamanda “Rejeneratif Tıp” adı verilmiştir. Rejeneratif tıp kavramı içinde, uygun hücreleri destek greft materyali içinde birleştiren doku mühendisliği vardır; bu dokular poliglikolik asit (PGA) gibi sentetik nitelikte ya da kollajen gibi doğal veya deselülerize edilmiş biyomalzemeleri içerir (Kemp, 2006; Totonelli vd., 2012).

Biyomateryallerin doku iskelesi olarak kullanılması rejeneratif tıpta umut vadeden bir yaklaşım olarak görülmektedir. Biyomateryaller, hücrelerin ve büyüme faktörlerinin naklini geliştirmek amacıyla doku mühendisliğinde 20 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Yakın zamanlarda, hücrelerin veya diğer terapötiklerin verilmesine ihtiyaç duyulmadan doku onarımını ve yenilenmesini kendi başlarına destekleyebilen biyomateryaller, rejeneratif tıp için potansiyel olarak güçlü bir paradigma olarak ortaya çıkmışlardır (Christman, 2019).

Biyomateryaller, hücre rejeneratif tıp paradigmasının aksine, uygun şekilde tasarlandığı zaman hasarlı dokuda orijinal ve sağlıklı ESM'yi taklit eden yeni bir mikro-ortam oluşturarak, doku onarımını ve rejenerasyonu hızlandırabilmektedirler. Sentetik biyomalzemeler, mekanik, mimari ve bozulma özellikleri açısından hassas

bir şekilde ayarlanabilmektedir. Bunun aksine, hayvanlardan türetilmiş kollajen ve insanlardan türetilmiş fibrin gibi saflaştırılmış doğal türevli biyomalzemeler, hücre adezyon ligandları içermektedirler ve hücre infiltrasyonunu ve yeniden şekillenmesini sağlayan proteolitik bozunmaya karşı hassastırlar. Biyomateryaller, diğer uygulamaların yanı sıra fitik onarımı, diyabetik ayak ülserleri, ortopedik, vasküler veya oftalmolojik birçok sorunda kullanılmaktadır (Christman, 2019; Gómez-Gil vd., 2019).

3.1. Biyomateryaller ve Biyouyumluluk

Biyomateryaller, üretim yöntemleri ve karakterleri açısından birbirlerinden ayrılırsalar da asıl özellikleri biyouyumlu olmalarıdır. Biyouyumluluk, materyalin yerleştirildiği bölgede kullanıldığı amaca yönelik alıcı dokunun oluşturduğu biyolojik yanıtı verilen genel bir tanımdır. Biyomateryaller ele alınırken dört faktör göz önünde bulundurulur. Bunlar, toksikolojik reaksiyon, mekanik özellikleri, ekstrinsik organizma kolonizasyonu ve hücre-biyomateryal etkileşimidir. Toksikolojik reaksiyon, biyomateryalin konduğu dokuya yaptığı sızıntı ile ilişkili bir durumdur. Sızıntı dokulara (*in vivo*) veya hücrelere (*in vitro*) kötü etkiliyse bu durum toksik bir durum olarak nitelendirilir. Biyomateryaller mekanik özellikleri bakımından incelendiğinde ise, hareketli/keskin temas yüzeyine sahip malzemelerin uygulandıkları bölgede, zaman içinde çeşitli miktarda aşınma ile dokularda iritan etkili ürünler ortaya çıkardıkları bilinmektedir. Ekstrinsik organizma kolonizasyonu, ele alınması gereken bir başka konudur. İmplantın yüzeyinde bakteri veya yabancı hücre varlığı, daha sonra yaygın yangısal reaksiyonlara yol açan ve buna bağlı ağrı, kızarıklık ve sıcaklık artışıyla karakterize bir durumla sonuçlanır. Hücre-biyomateryal etkileşiminde hücrelerin, konulan implantın yüzeyinde sırasıyla bağlanma, yayılma, proliferasyon, farklılaşma, aktivasyon, sekresyon ve ayrılma aşamalarını izlediği görülmektedir (Saritas & Yaprakçı, 2022).

3.2. Biyomateryallerin yapıları ve özellikleri

Biyomateryaller, birçok çeşit ve yapıda olabilirler. En belirleyici özellikleri içerdikleri materyallerdir. Bunlar temel bir sınıflandırma ile metalik, seramik, polimerik, kompozit ve biyolojik olarak ayrılmaktadırlar (Saritas & Yaprakçı, 2022).

3.2.1. Metalik Biyomateryaller. Metalik biyomateryaller, dayanıklı olmaları sebebiyle ortopedik uygulamalarda eklem protezi ve kemik yenileme materyali olarak kullanılmaktadırlar. Yüz ve çene cerrahisinde ise diş implantı olarak veya kalp-damar cerrahisinde yapay kalp parçaları, kateterler, vena veya kalp kapakçığı olarak da kullanılmaktadırlar. Metal biyomateryaller; paslanmaz çelikler, kobalt-krom alaşımlar, titanyum alaşımları, dental ve diğer metaller olarak sınıflandırılmaktadır. İnsan kullanımı için geliştirilen ilk metal alaşım, vanadyum çeliğinden yapılmıştır (Saritas & Yaprakcı, 2022).

3.2.2. Seramik Biyomateryaller. Çanak ve çömlek benzeri seramikler çok uzun yıllardır insanlar tarafından kullanılmaktadır. Seramik üretiminde gerçekleşen yenilikçi teknikler, yüksek teknoloji malzemeler olarak kullanılmasına yol açmıştır (Saritas & Yaprakcı, 2022).

Vücudun çeşitli kısımlarında özellikle de kemikleri güçlendirmek için seramikler ve kompozitlerin kullanılması denenmiştir ve başarılı sonuçlar gözlenmiştir. Biyomalzeme amacıyla kullanılan seramiklere biyoseramik olarak isim verilmektedir (Saritas & Yaprakcı, 2022).

Seramik biyomateryaller emilemez (relatif olarak inert), biyoaktif/yüzey aktif (yarı-inert) ve biyobozunur veya emilebilir olan (non-inert) malzemeler olarak sınıflandırılmaktadırlar (Saritas & Yaprakcı, 2022).

Zirkon, karbon, kalsiyum sülfat dihidrat; hidroksiapatit, trikalsiyum fosfat, alüminyum kalsiyum fosfat, mercan yapıtaşı seramikler örnek olarak verilebilir (Saritas & Yaprakcı, 2022).

3.2.3. Polimer Biyomateryaller. Metal veya seramik malzemelere kıyasla polimerik biyomalzemelerin başlıca avantajları çeşitli şekillerde (lateks, film, levha, lifler, vb.) üretebilme kolaylığının olması; kolay bir şekilde işlenebilmeleri, uygun maliyet, mekanik ve fiziksel özelliklerde bulunabilmeleridir (Saritas & Yaprakcı, 2022).

En sık kullanılan biyomateryal polimerler olarak Polivinilklorid (PVC), Polietilen (PE) Polimetilmetakrilat (PMMA), Polipropilen (PP), Polistren, Polietilentereftalat (PET), Poliamidler (Naylon); biyobozunur polimerler [(Polilaktid (PLA), poliglikolid (PGA), poli(glikolid-ko-laktit), polimerler (PLGA),

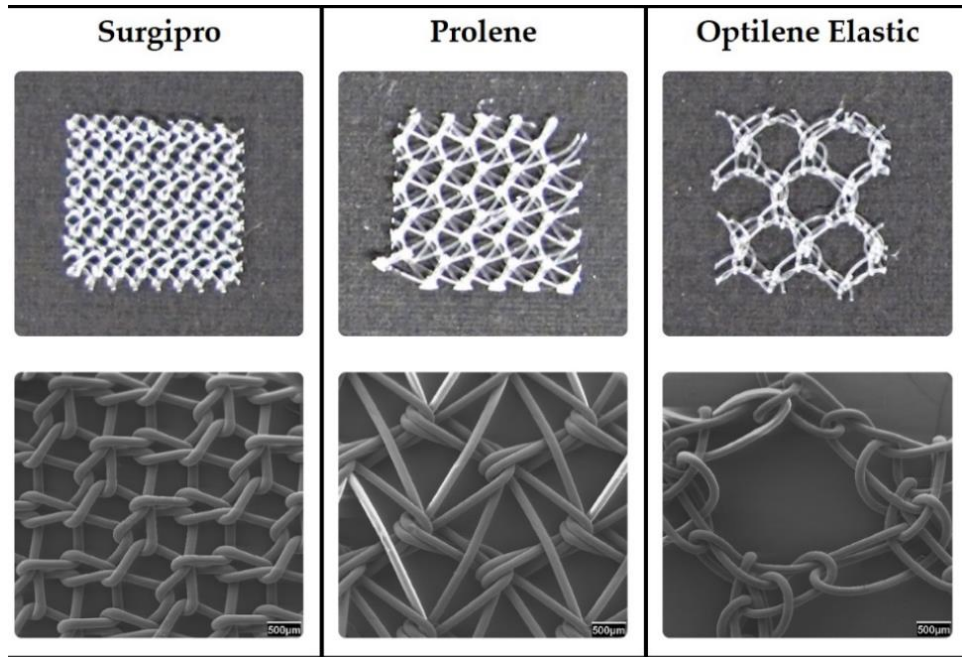
poli(dioksanon), poli (trimetilen karbonat), poli(karbonat)] sayılabilir (Saritas & Yaprakçı, 2022).

Çalışmada kullanılan materyallerden olan Polipropilen (PP) mükemmel derecede esneklik ve yıkımlanma direncine sahip bir moleküldür. Tek kullanımlık şırıngalar, ilaç paketleri, yapay vasküler ya da doku greftleri gibi birçok alanda kullanılmaktadır (Saritas & Yaprakçı, 2022).

Yüksek yoğunluklu polietilen elyafın ilk sentetik örgü olarak kullanılmasından sonra, daha yumuşak ve yüksek ısıyadayanıklı, otoklavlanabilir bir seçenek sunduğu için polipropilen (PP) kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde PP, karın bölgesindeki en çok kullanılan malzemeyi oluşturmaktadır. Bu malzemeler genellikle filamanların retiküler yerleşiminden dolayı peritona hasar verir ve yüksek adezyon oluşum oranlarına yol açması yaygın bir olaydır. Enfeksiyon, sentetik malzemelerin kullanımında yaygın bir olumsuzluktur. Ayrıca PP, dört haftada %30-50'lik küçülme oranları gösterir; zayıf elastikiyeti ve küçük gözenekli yapısı implantasyon sonrası ikincil bir katlanmadan sorumlu olabilir. Bu nedenle, intraperitoneal pozisyonda retiküler greftlerin kullanımı önerilmemektedir. Biyomateryal/pariyetal periton arayüzündeki alıcı doku entegrasyonu tatmin edici olsa da biyomateryal/viseral periton arayüzünde birkaç olumsuz komplikasyon gözlenebilir. Bu komplikasyonları önlemek için gözenek boyutunu büyütme (Şekil 4) veya ağı bir bileşenle kaplama gibi farklı modifikasyonlar geliştirilmiş ve farklı sonuçlarla elde edilmiştir. Biyomateryalin viseral tarafındaki uygun mezotelizasyon, ağ ile temas halindeki intraabdominal organların mikro travmalardan bağımsız hareket etmesini sağladığı için çok önemlidir. Retiküler materyaller, peritoneal adezyonlar için iskele oluşturan fibrin birikintilerinin görünümünü ve kalıcılığını destekleyen mezotel onarımında bir gecikme göstermiştir (Gómez-Gil vd., 2019).

Şekil 4.

Farklı gözenek boyutlarına sahip retiküler PP biyomateryaller (*SurgiproTM*, *Prolene[®]* ve *Optilene[®] Elastic*) (Gómez-Gil vd., 2019).



3.2.4. Kompozit Biyomateryaller. Retiküler yapılı polimer meşlerde sıklıkla görülen adezyon oluşumuna karşın laminer materyaller geliştirilmiş; ancak onlarda da yeterli ve uygun konak doku entegrasyonuna ulaşamadığından, özellikle karın duvarı fitiği onarımında kullanılacak materyallerin evriminde mantıklı bir adım olarak kompozitler geliştirilmiştir (Gómez-Gil vd., 2019).

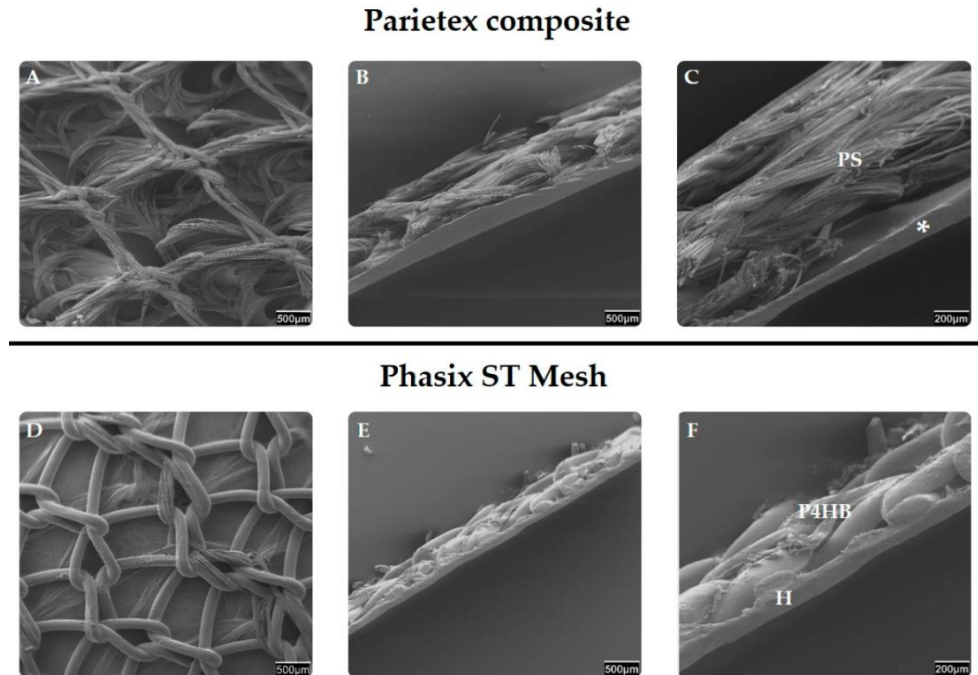
Kompozitler dikiş, ısıyla yapıştırma, vakumla presleme veya polimer adezyon yoluyla birbirine bağlanan iki farklı bileşenin kombinasyonundan oluşur. Bunlar, abdominal duvara entegre olmak ve güçlendirmek amacıyla karın duvarına bakan bir retiküler ağ içerir. İkinci bileşen, düzgün bir yüzey sağlayan, karın içi organların zarar görmesini önleyen ve abdominal boşluğa bakan ve viseral periton ile yeterli teması sağlayarak mezoteliyal hücre kolonizasyonuna izin veren laminer bir malzemedir. Buna göre, iki ya da çok katmanlı bir konfigürasyona sahip materyalin uygun implantasyonu için dikkatli bir kullanım gerekir. Pariyetal taraftaki retiküler komponent genellikle kalıcı bir sentetik materyal iken, viseral peritona bakan tabaka fiziksel veya kimyasal bir bariyer formunu kazanabilir. Fiziksel bariyerler bozunmayan bir malzemedir oluşurken, kimyasal bariyerler emilebilir bileşenlere veya kimyasal solüsyonlara dayanır. Her iki durumda, laminer bariyer minimal bir

inflamatuvar yanıtı indüklemeli, uygun bir mezotelizasyona izin vermeli ve neoperitoneal oluşumu arttırmalıdır. Greftin viseral tarafında neoperiton bulunması, yabancı madde ile komşu organlar arasındaki teması engeller ve dolayısıyla adezyogenezi engeller (Gómez-Gil vd., 2019).

Fiziksel bariyerli kompozit ağlar arasında, PP ile Genişletilmiş Politetrafloroetilen (e-PTFE) veya PP ile poliüretan kombinasyonu bulunabilir. Kimyasal bariyerler içeren kompozitlere örnek olarak aşağıdaki kombinasyonlardan omega-3 yağ asitleri (C-Qur) ile PP; poliglikolik asit ve hidrojel içeren PP; kollajen, polietilen glikol ve gliserolden yapılmış bir film içeren PP; emilebilir bir polidioksanon bariyeri ve oksitlenmiş rejenere selüloz içeren PP; Tip I kollajen, polietilen glikol ve gliserol tabakası veya bir hidrojel bariyeri ile birleştirilmiş tamamen emilebilir bir poli-4 hidroksibutirat (P4HB) ağ içeren PS sayılabilir (Şekil 5), (Gómez-Gil vd., 2019).

Şekil 5.

Kompozit materyaller (Gómez-Gil vd., 2019).



Bunların dışında hibrit yapıdaki materyaller de kullanımdadır. Farklı bileşenlerden oluşmakla birlikte kompozitlere göre farklı bir strateji izlerler. Bu materyallerde farklı bileşimdeki filamentler birlikte örülerek veya dokunarak tek

katmanlı bir yapı oluşturulur veya greftin üzeri porlarını kapatmayacak şekilde ikinci bir element ile kaplanır (Gómez-Gil vd., 2019).

3.2.5. Biyolojik Biyomateryaller. Genellikle biyomeşler ya da greftler olarak da adlandırılan biyolojik materyaller, hayvan veya insan dokusundan zenojenik ve allojenik karakterli olarak türetilen malzemelerdir. Karın duvarı rekonstrüksiyonu için domuz bağırsak submukozasından elde edilen ilk doku bazlı implant kullanımı 1998'de onaylanmıştır. Çeşitli yöntemlerle hücrelerinden arındırılan bu materyaller, alıcı dokuda hücrelerin yeniden popülasyonu ve revaskülarizasyonu için biyolojik yapı iskelesi görevi görürler (Bellows vd., 2006; Gómez-Gil vd., 2019).

Biyomalzemenin doku yeniden biçimlendirmesindeki temel rolü, yapısal destek ve konakçı hücrelerin bağlanmasına olanak tanıyan ve hücre davranışını modüle eden bir mikro-çevre sağlamaktır. Bu tür bir biyomateryal için doğal kalıp ise, her doku ve organdaki yerleşik hücreler tarafından salgılanan yapısal ve fonksiyonel moleküllerin bileşimi olan ekstraselüler matrikstir. ESM'nin bileşimi ve ultrastrüktürel yapısı ise dokuya özgüdür; genellikle yapısal bileşenlerin (örn. kollajen ve laminin) ve çözülebilir büyüme faktörlerinin kompleks bir karışımından oluşur. İlk önceleri bu yapının birincil amacının dokulara yapısal destek sağlamak olduğu düşünülürken, artık hücre davranışları üzerinde çarpıcı bir etkiye sahip olan karmaşık bir çevre olduğu kabul edilmektedir (Swinehart & Badylak, 2016; Hussey vd., 2018; Wang vd., 2019).

İnsan kadavralarından veya çoğunlukla domuz ya da sığırlardan alınan dokulardan deselülerizasyon teknolojisi ile elde edilen bu biyogreftlerde ESM proteinleri doğal yapılarını korurken, hücrelerin ve DNA'nın otojenik, allojenik veya zenojenik karakterleri dokulardan ayrılır. Deselülerize matriksler, yüksek biyoaktif içeriği koruma avantajına sahiptir ve tek başlarına veya kök hücrelerle kombinasyon halinde bir yara rejenerasyon biyomateryali olarak kullanılabilirler (Ayubi vd., 2008; Zhao vd., 2020). Yüksek emilebilirlik, düşük immün reaksiyon, enfeksiyona karşı dirençli olma ve çok çeşitli kaynaklardan elde edilebilme avantajlarını taşırlar (Ayubi vd., 2008; Costa vd., 2016). Biyomeşler, belirli oranda büyüme faktörleri (FGF, TGF- β , VEGF) ve *non-cross-linked* kollajen (Tip I, III ve V), glikozaminoglikanlar, proteoglikanlar, glikoproteinler içerdikleri için defekt çevresinde hücre göçünü, agregasyonunu ve proliferasyonunu teşvik etme özelliğine sahiptirler. Böylece

hasarlı alanların onarımını hızlandırır (Ayubi vd., 2008; Fujii & Tanaka, 2022; Swinehart & Badylak, 2016).

Bu bilgilerden yola çıkılarak ESM'den türetilen biyolojik destek dokuları, gastrointestinal (Gİ) sistem dahil birçok anatomik bölgede fonksiyonel doku yeniden yapılanması için indüktif substratlar olarak geliştirilmiştir (Hussey vd., 2018). Rejeneratif tıp kapsamında, kas dokusunun başarılı bir şekilde hücreleştirilerek deneysel olarak oluşturulan karın duvarı ve diyafram defektlerinin onarımında kullanılabileceği; hatta son zamanlarda, çeşitli gruplar tarafından tüm bir kalp, akciğer, karaciğer, böbrek ve pankreasın başarılı bir şekilde hücreleştirildiği gösterilmiştir (Totonelli vd., 2012).

Trakeanın domuzlarda ve insanlarda aynı işlemlerle kolayca hücreleştirilebileceği ve klinik uygulamada rejenerasyon için uygun özellikleri koruyabildikleri belirlenmiştir. Ayrıca idrar kesesi, üretra gibi basit yapıların doku mühendisliğinden de olumlu sonuçlar alınmıştır (Totonelli vd., 2012).

Totonelli vd. (2012) deselülerize greftlerin klinik başarısında, materyalin elde edilme yöntemlerinin önemli olduğunu; aslında biyogreftleri elde ederken amacın, donör kaynaklı hücrelerin tüm izlerini ortadan kaldırırken, doku mimarisini koruyabilen asellüler bir doğal matriks oluşturmak olduğunu vurgulamıştır. Yukarıda adı geçen basit (idrar kesesi, üretra) ya da kompleks (karaciğer, böbrek) dokularda yoğun şekilde çalışılmışken, muhtemelen yapısının ve fonksiyonlarının karmaşıklığından dolayı, bağırsakta daha az kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Bağırsak mukozasının muazzam yüzey alanı (ortalama bir insanda yaklaşık 300 m²) besin maddelerinin emiliminde, hormonların ve enzimlerin salgılanmasında ve sürekli epitel rejenerasyonunda rol oynar. Bununla birlikte bu yapının yapay olarak taklit edilmesi çok zordur ve daha önceleri tarif edilen hücreleştirilmiş bağırsak dokularının, hücresel bileşenin çıkarılması sırasında orijinal yapısının da bozulduğu gözlenmiştir.

Wang vd. (2003) ratlarda ileum üzerinde uyguladıkları İBS greftinde, anastomoz hattında neovaskülarizasyon, mononükleer ve fibroblastik hücre infiltrasyonunun geliştiğini ve greftin mukozal epitel tabakası ile kaplandığını; histolojik olarak yabancı cisim reddi kanıtının olmadığını bildirirlerken, aynı zamanda ince bağırsak dokusu mühendisliğinin en zor yanının, yenilenen bağırsakta peristaltik aktivitenin geri kazanılmasının olduğunu; bu tarz iyileşmenin de hem düz kas gelişimine hem de yenilenmiş bağırsağın re-innervasyonuna bağlı olduğunu dile

getirmişlerdir.

Grandi vd. (2018) greft materyalinin uyumunda dokuların şeklini taklit etmenin de önemi olduğunu; yani örneğin bağırsak çalışmalarında materyalin diskoid formda değil, boru şeklinde bir yapıya dönüştürerek uygulamanın başarıyı arttırdığını ileri sürmüşlerdir.

Destek biyomateryal yapı, iskele görevi yanında hücresel bileşenlere de sahiptir. Bunlar birlikte (iskele + hücre), implantasyon sırasında bir alıcı dokunun vereceği immün yanıtı belirler. Son on yılda olumsuz konak reaksiyonlarını azaltmak için önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu amaçla embriyonik ve ergin kök hücreleri, kemik iliği, sinir dokusu ve kas kökenli kök hücreleri gibi otolog hücre kaynaklarını tanımlama çalışmaları yapılmaktadır. Hazır üretim biyogreftler, her geçen gün artan biyoyumluluk ve biyobozunurluğa, *in vivo* ortamı çok yakın taklit etme ve neovaskularizasyona olanak sağlama özelliklerine sahiptirler (Bitar & Raghavan, 2012)

Gómez-Gil vd. (2019) göre ise, tüm olumlu özelliklerine karşın, özellikle karın duvarı onarımında kullanılan allogreftlerde greftin degradasyonunun ve alıcı doku ile entegrasyonunun hızlı olması nedeniyle direncinin çabuk azalmasına bağlı nüks olgularının görülme olasılığı vardır. Bu olumsuzluğu aşmak için greftlerin bazı kimyasallarla muamele edilerek (*cross-linked*) kullanımının, stabilitede ve dayanıklılığında artışa katkıda bulunduğunu ve nüks oranlarının düşmesine yol açtığını savunmuşlardır.

Bununla birlikte, bazı yazarlar da çapraz bağlanmanın uzun vadede greft-doku kompozitlerinin gerilme direncini veya sertliğini önemli ölçüde etkilemediği sonucuna varmıştır (Matthews & Paton, 2018). Ancak, bu malzemelerin çapraz bağlanması, bir taraftan emilimini yavaşlatarak greft stabilitesini artırırken, diğer taraftan da kalıcı sentetik ağlarda görülene benzer bir yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilmekte ve böylece de biyoyumluluğun istenen etkisinde bir azalmaya yol açma olasılığı bulunmaktadır (Dunn, 2012; Novitsky, 2013).

Son yıllarda daha sık olarak domuz ince bağırsak submukozası (sSIS) ile çalışmalar yapan De La Fuente vd. (2003), sSIS'in asgari bir immün yanıtı neden olan ve iyileşmeyi artıran fibril kollajenlerden (tip I, II ve V) oluşan, asellüler kollajen bazlı bir matriks olduğunu bildirmiştir.

Çalışmalar, İBS'nin idrar kesesi, gastrointestinal sistem, üretra, duramater, kan damarları, tendo, ligament, menisküs, kemik ve kornea gibi çok çeşitli doku ve

organların yeniden yapılandırılmasında iyi bir biyogreft görevi gördüğünü göstermiştir (De La Fuente vd., 2003; Wang vd., 2003; Lee vd., 2013; Wang vd., 2019).

Bu materyaller günümüzde tablet, granül, süngerimsi ve jel de dahil olmak üzere farklı formlarda uygulama alanı bulmuştur. Çeşitli doku onarımlarının ihtiyaçlarını karşılamak ve özelliklerini geliştirmek için İBS'nin hücre ve ilaçlarla birlikte gelecekte kullanıma geçecekleri öngörülmektedir (Wang vd., 2019).

Hoepner vd. (2009), domuzlarda kolon duvarında oluşturdukları defektleri İBS ile onarmışlar ve sonuçlarını makroskopik, histolojik ve immunohistokimyasal olarak değerlendirmişler ve buna göre kolonik defektlerin onarımında İBS greft alanının belirgin bir şekilde daralması ve bağırsak duvarında sınırlı morfolojik rejenerasyon kapasitesi nedeniyle kullanımının sınırlı olacağını belirtilmişlerdir.

Bir başka çalışmada, Grikscheit vd. (2003), ratlarda kolondan aldıkları dokuları, polimer biyogreftle birlikte omentuma yerleştirmiş ve *in vitro* olarak otolog hücrelerden kolon üretimi ve bunun *in vitro* karakterizasyonunun ilk kez kendileri tarafından rapor edildiğini belirtmişlerdir. Buna göre, kolonun doğal yapısıyla aynı, yeniden yapılanmanın şekillendiği, kalın bağırsak fonksiyon kayıplarında bu tekniğin kullanılarak diğer replasman tekniklerinde karşılaşılan komplikasyonlardan kaçınılabileceği; doku mühendisliği ile kolon dokusu üretiminde neonatal, erişkin sinjenik doku dahil değişik kaynakların kullanılabileceği bildirilmiştir.

Köpeklerde gerçekleştirilen bir deneysel çalışmada, midede oluşturulan defektler, otojenik deselülerize kolon greftleri ile onarılmış ve sonuçların olumlu olduğu bildirilmiştir (Akattan, 2014).

Yapılan literatür taramalarına göre, projede kullanılması planlanan sığır ince bağırsak submukozasından (sİBS) elde edilen greft materyali, yalnızca ratlarda deri kayıplarında kullanılmıştır. Parmaksız vd. (2017), tamamen güvenli zenojenik malzemelerin üretilmesinde kilit noktanın, halen araştırılmakta olan hücresizleştirme protokollerinin geliştirilmesi ve iyileştirilmesi olduğunu; domuzdan türetilmiş hücresizleştirilmiş İBS ürünlerinin bazen immun duyarlılığı olan bireylerde veya domuz kaynaklarına karşı sosyal çekinceleri bulunan bazı hastalarda kullanılamayacağını bildirmişlerdir. Parmaksız vd., ratlarda yaptıkları çalışmada deride oluşturdukları tam katlı defektlerde, hazırladıkları sİBS'yi tek başına ve kemik iliğinden elde ettikleri mezenşimal kök hücreleri (MKH) ekleyerek uygulamışlar; histolojik ve immunohistokimyasal değerlendirme sonuçlarına göre, hücresizleştirme

protokolü ile oldukça düşük DNA içeriğine sahip, büyük ölçüde hücre içermeyen bir biyomateryal elde ettiklerini ve bu membranların doku mühendisliği uygulamalarında MKH'leri nakletmek için tek başına veya destek malzemesi olarak uygun bir rejeneratif biyomateryal olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Veteriner hekimlik alanında İBS'nin kas dokuda kullanımına ilişkin çalışmalar oldukça azdır.

Lee vd. (2012), iki köpekte karşılaştıkları perineal fitik olgularını, bir köpekten elde ettikleri İBS allogreftini kullanarak opere etmişler ve bir yıl süreyle izledikleri olgularda herhangi bir sorun ile karşılaşmadıklarını dile getirmişlerdir.

Bir başka çalışmada ise, 12 köpekte deneysel olarak oluşturulan perineal fitikler, domuz İBS ile onarılmış ve maksimum 4 ay izlenen olgularda uygulamanın başarılı olduğu ve klinik olarak bu materyallerin kullanılabilceği vurgulanmıştır (Stoll vd., 2002).

4. Abdominal Duvarda Greftlerin Kullanım Pozisyonu

Abdominal duvarda greftler peritona olan konumlarına göre ekstraperitoneal olarak, yani retromüsküler bir düzlemde ve bağırsaklarla doğrudan temas etmeyecek şekilde veya intraperitoneal olarak, periton ile intraabdominal organlar ve bağırsaklar arasına implante edilebilirler. Her iki alternatifte de komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, intraperitoneal pozisyon, greftin yerleştirilmesinden birkaç yıl sonra bile ortaya çıkabilen materyal migrasyonu, adezyonlar, bağırsak tıkanıklığı veya fistül gibi tehlikeli olayların riskini artırır. Karın boşluğundaki bir biyomateryal implantın başarısı, anatomik bölgeye özgü farklı süreçlerin gidişatına bağlıdır. Periton veya omentum gibi karın içi dokulara/organlara verilen hasar, spesifik bir hücre ve doku tepkisine neden olur (Gómez-Gil vd., 2019).

5. Abdominal Greft Kullanımında Peritoneal Reaksiyonlar

İntraabdominal greft implantasyonunda anahtar faktör, biyomateryal ile periton arasındaki temastır. Periton, bir bazal lamina ve tek katlı mezotelial hücre tabakası ile kaplanmış bir submezotelial stromadan oluşan seröz bir zarıdır. Pariyetal periton yaprağı abdomino-pelvik boşluğu kaplarken, viseral periton yaprağı intraabdominal yapıların yüzeyini örter. Karın duvarı onarımında uygulanacak teknikte biyomateryalin pariyetal ve viseral peritonla ya da sadece viseral peritonla temas etme olasılığına göre kullanılacak en uygun materyal seçilmelidir. Abdominal

cerrahi sırasında hassas bir yapıya sahip olan mezotelyum kolayca zarar görebilir. Mezotelyumdaki hücreler arası bağlantı noktalarında, submezotelyal lenfatik sisteme doğrudan erişim sağlayan bazı açıklıklar (stomalar) bulunur. Bu yapı mezotelyumu peritoneal sıvı için oldukça geçirgen hale getirir. Mezotelyal hücreler (MH), apikal zarlarında kayganlaştırıcı bir glikokaliks ile çevrili çok sayıda mikrovillusla sahiptirler. Bu glikokaliks, antiinflamatuvar işleve sahiptir; hücreler arası temaslarda ve doku yeniden yapılanmasında önemli bir rol oynar ve bu sayede mezotel tabakası, alttaki doku için koruyucu bir görev görür. MH bazal laminaya olan zayıf bağlantıları nedeniyle mekanik etkiyle kolayca yerlerinden ayrılırlar (Gómez-Gil vd., 2019).

Bazal laminanın çok ince olması nedeniyle intraabdominal prosedürler sırasında hem mezotelyal tabaka hem de bazal lamina genellikle altındaki submezotelyal stromayı açıkta bırakacak şekilde yıkımlanır. Bu tabakada tip I kollajen lifleri, laminin, fibronektin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanların yanı sıra fibroblastlar, adipositler, sinirler, kan ve lenfatik damarlar da bulunur. Bu hücre tiplerinin ve bileşenlerinin travma sonrası açığa çıkması, hasarın onarımı için önemlidir ve adezyon oluşum sürecine etkisi vardır. Buna ilaveten, mekanik yaralanma ve peritoneal inflamasyon, MH'nin epitelyal-mezenkimal dönüşümünü tetikleyen sitokinlerin ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin salınmasını sağlar. Bu süreç, MH'nin bir miyofibroblastik fenotip ile göçücü ve invaziv hücrelere dönüştürülmesi yoluyla peritoneal fibrozisde çok önemli bir rol oynar. Bu hücreler, diğer büyüme faktörlerinin yanı sıra, bir anjiyogenez indükleyicisi olan VEGF'yi salgılar. Onarıcı makrofajlar ayrıca neoanjiyogenezi teşvik eder ve büyüme faktörlerini ve matriksi yeniden şekillendiren enzimleri serbest bırakır. Bu olaylar, b-FGF (Temel Fibroblast Büyüme Faktörü) gibi diğer proanjiyojenik faktörlerin salınmasıyla birlikte, biyomateryal ile temas ettiği karın içi organlar arasında kalıcı peritoneal adezyonların stabilizasyonuna katkıda bulunabilir (Gómez-Gil vd., 2019).

6. Abdominal Greft Kullanımında Omental Reaksiyonlar

Omentum, abdominal boşluğun kaudalinde yer alan; karın içi yapıları örten ve koruyan oldukça vaskülarize bir dokudur. Cerrahi sonrası adezyonların %92'sinde ve spontan adezyonların ise %100'ünün oluşumunda yer aldığından, büyük önem taşımaktadır. Muhtemelen bu dokuya immünolojik bir rol ve doku yeniden yapılandırma özellikleri sağlayan özel hücre bileşimi nedeniyle, karın boşluğuna uygulanan greft gibi yabancı maddelere yapışmak için özel bir yatkınlık sergiler.

Omentum temel olarak yağ dokusu ile ayrılmış ve bir mezotelial tabaka ile sınırlandırılmış lobüler yapıdaki beyaz yağ dokusundan oluşmuştur. Özellikle submezotelial tabakada bol miktarda kan ve lenfatik damarlar; en dış tabakasında veya yağ dokusuna gömülü olarak da süt lekeleri (milky-spots) denilen lenfoid yapılar içerir. Omentum karın yaralanmalarına hızlı bir yanıt gösterir; süt lekeleri denen yapılardaki hücreler çoğalarak tüm omentuma yayılırlar; doku onarımı ve yeniden yapılanması ile ilgili büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanır. Özellikle süt lekelerinin yakınında olan MH, yaralanmaya yanıt olarak fenotiplerinde değişiklikler gösterir ve ancak doku onarımından sonra normale dönerler. Ayrıca omentumda bulunan fibrositler, perisitler ve fibroblastlar, anjiyojenik faktörler ve sitokinler aracılığıyla yara kapanmasını, vasküler gelişimi, yeniden yapılanmayı ve kollajen birikimini destekleyen bir ortam sağlayarak doku büyümesine katkıda bulunurlar. Adezyonlarda yer alan omental dokuda adipöz veya fibrotik fenotipe ilişkin farklı bir yapılanma gözlemlenmiştir ve TGF- β 'nin farklı izoformlarının (TGF- β 1 ve β 3) varlığı ile ve aynı zamanda çözünür veya membrana bağlı betaglikan (tip III TGF- β reseptörü) formlarının varlığı ile ilişkilendirilmiştir. TGF- β 'nin farklı izoformlarının ve bunların reseptörlerinin abdominal travmalarda peritonun verdiği reaksiyondaki rolleri halen araştırılmaktadır. Tüm bunları göz önünde bulundurarak, karın boşluğunun, olumsuz tıbbi sonuçları en aza indirmek için kullanılacak greft tasarlanırken veya seçilirken dikkate alınması gereken belirli özelliklere sahip anatomik bölge olduğu akıldan çıkartılmamalıdır (Gómez-Gil vd., 2019).

7. Abdominal Greft Kullanımında Konak Doku ve Hücresel Tepki

Karın boşluğunda yabancı bir maddenin varlığı, hastanın bireysel tepkisinden ve gerçekleştirilen cerrahi prosedürden etkilenen bir dizi olayı tetikler. Onarım sürecinin bir parçası olarak, hasarlı bölgenin restorasyonuna katkıda bulunmak ve yabancı biyomateryali çevresindeki dokudan ayırmak için kapsül oluşturmak amacıyla bir inflamatuvar yanıt şekillenir. Onarım sürecinin normal seyri hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve yeniden yapılandırma bileşenlerinin ve olaya dahil olan her hücre tipinin mükemmel bir orkestrasyonunu gerektirir. Bu nedenle yara iyileşmesi sırasında ve özellikle yabancı bir madde varlığında meydana gelen olayların ve sinyalleşme süreçlerinin anlaşılması karın duvarı onarımında çok önemlidir. Cerrahi bir prosedür sırasında oluşan peritoneal yıkımlanma veya implante edilen materyalin mekanik etkisi ile histamin veya vazoaaktif kininler gibi

farklı maddeler salınır. Böylece, kan damarlarının geçirgenliği artar ve hasarlı alanda fibrinöz eksudat birikimi olur (Şekil 6) ve inflamatorik hücre infiltrasyonu görülür. Hasarlı bölgede ortaya çıkan kemokinlerin çektiği ilk hücre tipi, yabancı partikülleri ve mikroorganizmaları fagosite eden polimorfonükleer nötrofillerdir. İnflamatorik fazın bunu izleyen önemli aşaması, periton sıvısına salınan proinflamatuvar sitokinler IL-1, -6, -8 ve TNF- α tarafından bölgeye çekilen monositlerin ortaya çıkmasıdır. Monositler dokuya girdikten sonra makrofajlara farklılaşır ve yaraya yapışırlar ve o bölgede fagositik savunma sisteminin gerçek etkenlerini oluşturan birçok sitokini salarlar. Bölgeye yapışan makrofajlar, bir taraftan biyomateryali fagosite etmeye çalışırken, diğer yandan yabancı cisim dev hücrelerini oluşturmak için birleşirler. Makrofajlar ayrıca yıkılmadan sonraki ilk 48 saat boyunca MH'nin çoğalmasını önlerken sonrasında 48-54 saat arasında çoğalmalarını uyarabilirler. Ayrıca, MH peritoneal iyileşmeye aracılık etmek için peritoneal sıvıya farklı sitokinler ve büyüme faktörleri salarlar. İmplantasyon sonrası yanıtta yer alan iki makrofaj alt popülasyonundan M1 makrofajları, inflamatuvar reaksiyonu desteklerken, M2 alt popülasyonunun doku yeniden şekillenmesinde rolü vardır. Erken fazda lökositler ayrıca normalde durağan olan MH'nin proliferasyonunu da uyarır. Makrofaj infiltratlarının içinde immun yanıtı oluşturan T-lenfositler bulunmuştur. Makrofajların salgı ürünleri, proliferatif faz sırasında fibroblast proliferasyonunu modüle eder. Durağan haldeki fibroblastlar, TGF- β 'nın etkisiyle, onarım sürecinde kollajen sentezleme ve ekstrasellüler matriksi restore etme gibi önemli rol üstlenen miyofibroblastlara farklılaşırlar. Son olarak da yeniden yapılanma aşamasında, tip III kollajen fiberlerin yerini tip I kollajen fiberleri alır (Gómez-Gil vd., 2019).

Fibriler kollajenler, hücre dışı matrikse yapısal bütünlüğünü veren destek ve gerilme mukavemetini sağlarlar. Lezyon oluşumundan sonraki üçüncü günde hasarlı bölgede bulunan makrofajlar tarafından proliferasyonu uyarılan MH peritonu kaplar ve sonraki günlerde daha da çoğalarak çoklu hücre adacıkları oluştururlar. Bu adacıkların birleşmesi, daha önce belirtildiği gibi peritonun ve nihayetinde karın boşluğunun koruyucu örtüsünü temsil eden mezotelyumun restorasyonuna yol açar. Neoperiton, doku tipi (tPA) ve ürokinaz tipi (uPA) plazminojen aktivatörü salınımı yoluyla ve MH'den salınan hyaluronik asit aracılığı ile hücre-hücre ve hücre-doku etkileşimlerinin inhibe edilmesiyle fibrinolizi teşvik eder. Bu karmaşık ve zamana göre düzenlenmiş süreçte, biyomateryalin varlığı veya bozunması nedeniyle ilgili

hücrelerin işlevinde veya iyileşme olaylarında herhangi bir dengesizlik veya uyumsuzluk, alıcı dokuda klinik komplikasyonlara yol açabilecek beklenmedik yanıtlar üretebilir (Gómez-Gil vd., 2019).

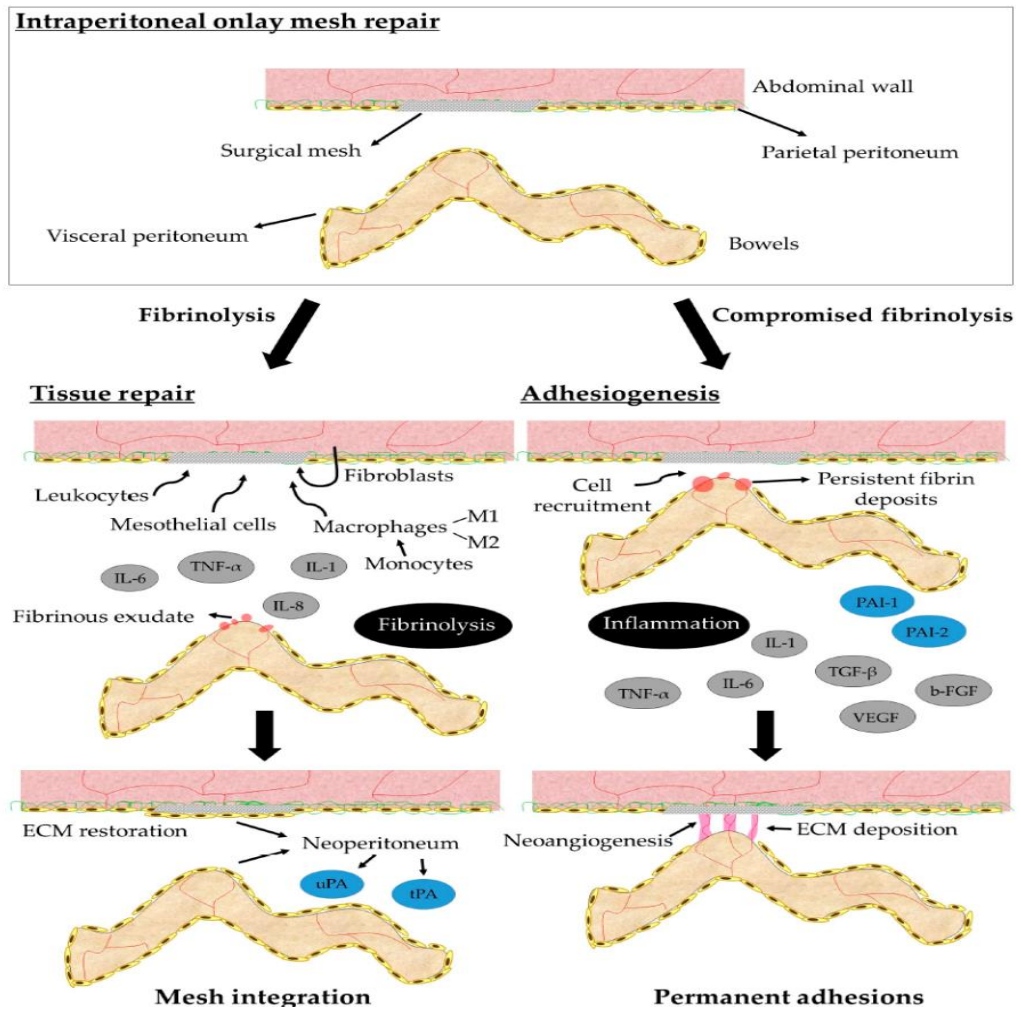
8. Peritoneal Adezyonlar

Adezyogenezis, abdomino-pelvik cerrahi sonrası görülen uzun vadeli komplikasyonların en yaygın nedenidir ve ciddi sonuçlara yol açabilir. Aslında, insanlarda intraabdominal cerrahiden sonra adezyon gelişen hastaların %80-90'ının özellikle greft implantasyonuna bağlı olduğu ve bağırsak tıkanıklıklarının çoğundan da adezyonların sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu nedenlerle post-operatif adezyonlar cerrahi pratiğin en zorlu konularından biri olmaya devam etmektedir. Adezyonlar komşu yapıları birbirine bağlayan patolojik bantlardır. Normal şartlarda periton ara yüzüne travma sonrası oluşan kan pıhtısı ve fibrinöz bağlantılar birkaç gün içinde fibrinolitik maddeler tarafından parçalanarak hasarlı bölgenin onarılması sağlanır. Yaralanma bölgesindeki iltihaplanma, plazminojen aktivatör inhibitörlerinin (PAI-1 ve PAI-2) salınması yoluyla bu fibrinolitik aktiviteyi inhibe edebilir veya geciktirebilir; bu da hücrelerin üzerinde göç edip çoğalabileceği çözünmez bir ağ haline gelen kalıcı fibrin birikintilerine yol açar. Bu durum, önceden ilgisiz iki yüzey arasında fibröz dokunun kalıcı bağlantılarını üreterek değişen şiddette olumsuz komplikasyonlara yol açar. Farklı sınıflandırmalara yol açan farklı adezyon türleri gözlemlenmiştir. Traksiyona direnç, kalınlık, doku bileşimi veya adezyonun vaskülarizasyon derecesi gibi makroskopik ve/veya mikroskopik özellikler ile adezyonların şiddeti ve klinik önemi arasında bir korelasyon kurulabilir. Bu nedenle, genellikle bir adipöz veya fibröz içeriği olan gevşek adezyonlar zayıf vaskülarizedir, kolayca diseke edilir ve çok ciddi komplikasyonlara yol açmaz. Tersine, yüksek derecede vaskülarize olan ve zor diseke edilebilen adezyonlar, bazen ilgili organda serozal hasara neden olabilir; bu da karın içi organların inkarserasyonuna ve bağırsak obstrüksiyonlarına veya enterokutanöz fistüllere neden olabilir. Bu nedenle, karın duvarına bir meşin yerleştirilmesinden sonra oluşan yapışıklıkların boyutu ve klinik şiddeti, cerrahi prosedürün performansından ve spesifik biyomateryalin tetiklediği periton yaralanması ve yangının derecesinden büyük ölçüde etkilenir. Bu konuda en uygun biyomateryal için gerekli özellikler henüz kesin olarak belirlenmemişken, hastanın materyale verdiği bireysel yanıt da çok önemli bir rol oynar (Gómez-Gil vd., 2019).

Bu çalışma; geleneksel yöntemlerle onarılması olası olmayan abdominal duvardaki büyük defektlerde kalıcı bir sağaltım yöntemi olarak sentetik veya biyomateryal greft kullanımını beşerî hekimlikte olduğu gibi veteriner hekimlik alanında da pratiğe kazandırmak üzere planlanmış ve kas dokusunda ilk kez kullanılacak olan sığır ince bağırsak submukozasından elde edilen biyogreftin, evcil hayvanlarda sıklıkla karşılaştığımız ve hayvanın yaşam kalitesini düşüren ve hatta bazı durumlarda ötenaziye kadar götürebilen fitık (abdominal, perineal, inginual, femoral vb...) olgularının onarımında alternatif bir yöntem olarak veteriner hekimliği alanında pratiğe kazandırılması amaçlanmıştır.

Şekil 6.

Intraperitoneal onley meş onarımı sırasında peritoneal yaralanmadan sonraki iki olası yolu gösteren diyagram. Karın boşluğunda bir meş varlığı, inflamatuvar bir yanıt ve hasarlı bölgelerde fibrinöz bir eksudata neden olur. Normal şartlarda fibrinolitik sistem fibrini yıkımlar ve doku onarımına ve meş entegrasyonuna yol açan bir neoperiton oluşur (sol panel). Fibrinolizis engellenir veya geciktirilirse fibrin yapılar kalıcı olur ve karşılıklı yüzeyler arasında oluşur (sağ panel), ESM. (Gómez-Gil vd., 2019).



BÖLÜM III

Gereç ve Yöntem

1. Hayvan Materyali ve Etik Kurul Beyanı

Bu çalışma Yakın Doğu Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Merkezi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapılmıştır (Onay No: 2020/125). Çalışmada ortalama 250-300 gr ağırlığında, 6-8 haftalık 24 adet (12 erkek, 12 dişi) Wistar Albino Rat kullanıldı. Ratlar 21-25°C ortam sıcaklığında ve her kafeste 6 adet rat olacak şekilde, barındırıldı ve rat yemleri ile beslendi.

2. Deneysel Grupları

Denekler biyogreft grubu (n: 12, G1M1: 7. gün; G1M2: 28. gün) ve PPM grubu (n: 12, G2M1: 7. gün; G2M2: 28. gün) olmak üzere rastgele 2 eşit gruba ayrıldı. Kontrol grupları G1K1,2 ve G2K1,2 olarak adlandırıldı. Her iki grupta da uygulamadan 7 gün sonra 6'şar ve 28 gün sonunda da yine 6'şar hayvana ötenazi yapılarak greft bölgesinden alınan doku örneklerinin histolojik incelemeleri yapıldı.

3. Anestezi ve Hayvanların Cerrahi İşleme Hazırlanması

Hayvanlar intraperitoneal 100 mg/kg Ketamine HCL (Ketamin %10, 25 ml flakon, Dutch Farm, Holland) ve 10 mg/kg Xylazine HCL (%2 VETAXYL® 50 ml flakon, VET-AGRO, Lublin) ile anesteziye alındı. Operasyon sırasında ve sonrasındaki postoperatif ağrı kontrolü, ayrıca anestezi derinliğinin sağlanması amacıyla da subkutan olarak Meloxicam 1 mg/kg dozunda (Meloxicam, Bavet ilaç San. ve Tic. A.Ş., Tuzla-İstanbul) kullanıldı; sonrasında abdominal bölge aseptik koşullarda hazırlanarak cerrahi işleme hazır hale getirildi.

4. Greft Materyalinin Hazırlanması

Grup 1'de kullanılan ve sığır ince bağırsak submukozasından elde edilerek steril olarak kullanıma sunulmuş ticari biyogreft (Matrisis™) (Şekil 7A), istenilen ölçülerde kesildikten sonra, kullanım öncesi yumuşaması için en az 30 dk süre izotonik solusyonda bekletildi.

Grup 2'de kullanılacak olan sentetik greft materyali olan polipropilen meş (PPM) (Şekil 7D) boyutları istenilen ölçülerde kesildikten sonra kullanılmak üzere hazır hale getirildi.

5. Cerrahi Yöntem

Tüm gruplarda hayvanlar sağ lateral pozisyonda yatırılarak sabitlendi ve sol fossa paralumbalis bölgesinde deri ensizyonunu takiben abdominal kaslarda 1 cm² büyüklüğünde tam kat defekt oluşturuldu.

Grup 1’de yer alan ratlarda defekt bölgesine biyogreft (Matrisis™) (Şekil 7C); Grup 2’de ise, polipropilen greft (PPM) (Şekil 7F) 4-5/0 emilemeyen monofilament dikiş ipliği ile yara hattında basınç olmayacak şekilde basit ayrı dikiş tekniğiyle dikildi.

Operasyon sırasında karın içi ve uygulama yapılan bölge, izotonik solüsyon ile sürekli ıslatıldı. Sonrasında da deri yine 4-5/0 emilemeyen monofilament iplikle kapatıldı.

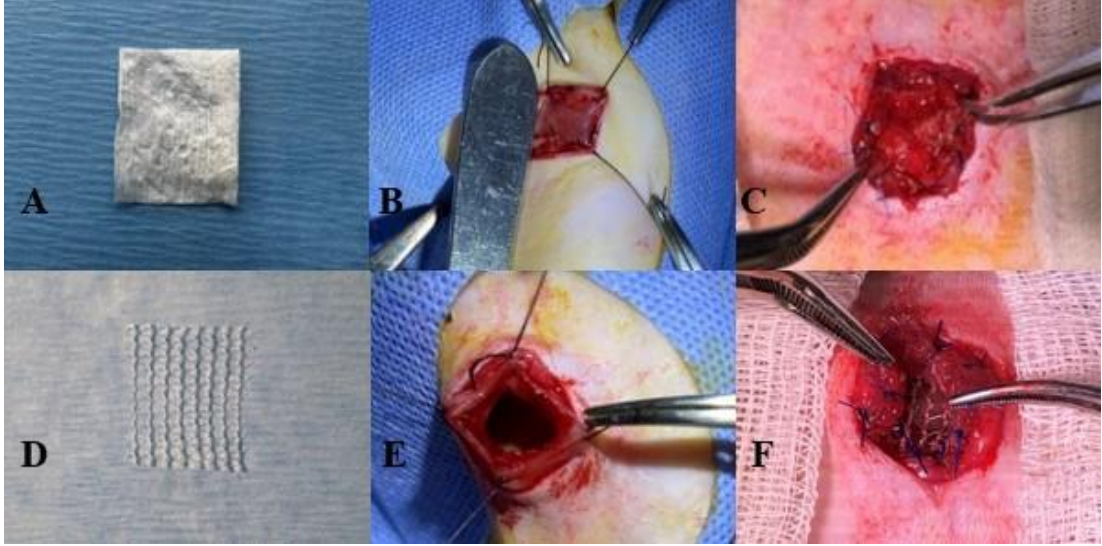
Tüm ratlarda sağ fossa paralumbalis bölgelerinde kontrol amaçlı yapılan deri ve kas kesileri 4-5/0 emilemeyen monofilament iplikle basit ayrı dikiş tekniği ile kapatıldı.

6. Makroskopik Bulgular ve Adezyon Formasyonu Değerlendirmesi

Tüm deneklerde implant bölgesi sakrifikasyon öncesi derialtı seroma, hematoma ve enfeksiyon oluşumu açısından kontrol edildi. Sakrifikasyon sonrası implant bölgelerinin çıkartılması sırasında da greft materyali ile intraabdominal organlar arasında şekillenecek adezyon formasyonu değerlendirildi. Bu işlem sırasında Wang vd., (2018) bildirdiği kriterlere göre (0-4) arası sayısal bir puanlama kullanılarak değerlendirme yapıldı. Buna göre (0) adezyon yok; (1) künt diseksiyonla kolayca ayrılabilen ince yapışıklıklar; (2) kesin lokalize adezyonlar; (3) kesin çoklu iç organ yapışıklıkları ve (4) karın duvarına kadar uzanan yoğun adezyonlar şeklinde sınıflandırıldı (Tablo 4). Ayrıca, yine (0-4) arası sayısal bir puanlama ile adezyon alanları (0) adezyon yok; (1) toplam alanın <%25'i; (2) toplam alanın %25-50'si; (3) toplam alanın %50-75'i; (4) toplam alanın >%75'i olarak değerlendirildi.

Şekil 7.

A. Matrisis™ biyogreft. B. ve E. Abdominal kas defekti oluşturulması. C. G1M'de bSIS greftin defekte dikilmesi, D. PPM greft. F. G2M'de PPM greftin defekte dikilmesi.



7. Post-operatif bakım

Sağlık durumları (genel durum, yeme-içme, idrar, dışkı yapma) ve yara bölgeleri (lokal enfeksiyon belirtileri) her gün kontrol edildi.

8. Ratların sakrifikasyonu

Her iki grupta da uygulamadan 7 gün sonra 6 adet ve 28 gün sonunda da yine 6 adet hayvana yüksek doz anestezik madde enjeksiyonu ile ötenazi yapıldı; sol ve sağ abdominal kaslardan sırasıyla çalışma ve kontrol gruplarına ait tam kat doku örnekleri alınarak histolojik olarak incelenmek üzere %10'luk formaldehitte saklandı.

9. Histolojik inceleme

Belirlenen deney süreleri sonunda, genel anestezi altında deneklerden alınan dokular %10'luk formaldehitte tespit edildi. Dokular otomatik takip cihazına (Leica TP1020) alınarak dereceli alkol serilerinden geçirildi. Hazırlanan parafin bloklardan 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. Genel inceleme ve histolojik skorlama için hematoksilin eozin (Sigma-Aldrick), kollajen liflerin organizasyonu ve kas liflerinin değerlendirilmesi için Masson Trikrom (Merck) ile boyandı.

Hematoksilen eozin boyalı prepratlar ışık mikroskopunda (Leica DM500) x10 ve x40 objektif büyütmelelerinde incelenerek neovaskülarizasyon, inflamasyon, fibroblastik aktivite-fibrozis ve kas rejenerasyonu için semikantitatif olarak skorlandı. Skorlanma Cianforlini vd. (2020)'in yöntemi modifiye edilerek yapıldı (Tablo 2, 4).

Tablo 2.

Histolojik Skorlama (Cianforlini vd., 2020).

Skor derecesi	Neovaskülarizasyon	İnflamasyon	Fibrozis	Kas rejenerasyonu
0	Yok	Yok	Yok	Yok
1	Yeni oluşan damarlı alanlar <%25	İnflamatuvar hücre dolu olan alanlar <%25	Fibrozis görülen alanlar <%25	Yeni kas lifi olan alanlar <%25
2	Yeni oluşan damarlı alanlar %25-%50	İnflamatuvar hücre dolu olan alanlar %25-%50	Fibrozis görülen alanlar %25-%50	Yeni kas lifi olan alanlar %25-%50
3	Yeni oluşan damarlı alanlar >%50	İnflamatuvar hücre dolu olan alanlar >%50	Fibrozis görülen alanlar >%50	Yeni kas lifi olan alanlar >%50

10. İstatistiksel Analiz

Yedinci ve 28. günlerde yapılan ölçümler bakımından G1M1 ve 2 ile G2M1 ve 2 gruplarının; G1K1 ve 2 ile G2K1 ve 2 gruplarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca G1M1-G1K1; G1M2-G1K2; G2M1-G2K1; G2M2-G2K2 gruplarının ve G1K1-G1K2; G2K1-G2K2; G1M1-G1M2; G2M1-G2M2 gruplarının kendi aralarındaki sonuçlarının değerlendirilmesinde Wilcoxon Sign Rank Testi kullanıldı. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak $P \leq 0,05$ kabul edildi ve hesaplamalarda SPSS (ver. 25) programı kullanıldı.

BÖLÜM IV

Bulgular

1. Makroskopik bulgular

G1M1, G1M2, G2M2, G2K1 ve G2K2 deneklerinin hiçbirinde operasyon bölgelerinde seroma, hematoma ve enfeksiyona ilişkin bir bulgu ile karşılaşmazken; G1K1’de bir denekte operasyon bölgesinde kontüzyon ve hematoma; G2M1’de de bir denekte seroma belirlendi.

Yedi günlük deney gruplarında 0 kabul edilebilen ve istatistiksel bir anlam ifade etmeyen düzeyde ince adezyonlar gözlenirken; 28 günlük biyogreft ve PPM grubunda değişik derecelerde adezyon gözlenmiş ancak gruplar arası belirgin bir fark belirlenmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3.

bsIS ve PPM materyallerinin abdominal kasların defekti sonrası 7. ve 28.günlerde adezyon oluşumu (Wang vd., 2018).

	7. gün bsIS (G1M1)	7. gün PPM (G2M1)	28. gün bsIS (G1M2)	28. gün PPM (G2M2)
1.No rat	0	0	4	2
2. No rat	0	0	4	2
3. No rat	0	0	0	2
4. No rat	0	0	3	1
5. No rat	0	0	2	1
6. No rat	0	0	2	1

bsIS: Sığır İnce Bağırsak Submukozası; PPM: Polipropilen Mersilen Mesh; G1M1: Grup 1 Materyal 1; G2M1: Grup 2 Materyal 1; G1M2: Grup 1 Materyal 2; G2M2: Grup 2 Materyal 2

2. Histolojik Bulgular

2.1. G1M1 (bsIS-7. gün)

Greft alanında inflamatuvar hücreler (Şekil 8A) ve kontrol grubuna göre artmış fibroblastik aktivite (Şekil 8B); alanın büyük bir kısmında fibroblast ve

rejenere olmuş yeni kas hücreleri gözlemlendi. Kontrol grubuna göre daha fazla sayıda çekirdekleri sentralize kas lifleri (Şekil 8C) ve para dizisi şeklinde çekirdekli miyotüpler tespit edildi (Şekil 8D).

2.2. G2M1 (PPM-7. gün)

Greft alanına uzanan rejenere kas lifleri, aralarında artmış kollajen lifler ve kapillarlar tanımlandı (Şekil 8E ve 8F).

2.3. G1M2 (bSIS-28. gün)

Defekt alanının küçüldüğü, inflamatuvar hücrelerin ve anjiyogenezisin azaldığı, artmış kollajen liflere bağlı fibrozisin belirgin olduğu, yeni gelişen kas liflerinin sayıca artışı tespit edildi (Şekil 9A ve 9B)

2.4. G2M2 (PPM-28. gün)

Greft çevresinde rejenere kas liflerinin ve miyotüplerin artmış olduğu, fibrozisin yer aldığı (Şekil 9C) ve makrofaj hücrelerinin kontrole göre azaldığı izlendi (Şekil 9D).

2.5. G1K1 ve G2K1 (7. gün)

Defekt alanında artmış fibroblastik aktivite, kas hücre sayısında azalma ve bir kısmının hücre sitoplazmasında vakuolizasyon; artmış kapillarlar ve inflamatuvar hücreler (nötrofil, lenfosit, çok sayıda makrofaj) ile az sayıda merkezi yerleşik çekirdeklere sahip rejenere olmaya başlayan kas lifleri ve aralarında kollajen lifler tespit edildi (Şekil 10A-D, Şekil 11A-D).

2.6. G1K2-G2K2 (28. gün)

Defekt bölgesinde anjiyogenezisin ve inflamasyonun oldukça azaldığı, bazı alanlarda plazma hücreleri ve lenfositler, kas lifleri arasında çok sayıda makrofaj hücresi, rejenere kas lifleri ve miyotüpler gözlemlendi (Şekil 12A-D).

Tablo 4.

Çalışmada yer alan grupların histolojik skorlama verileri (Cianforlini vd., 2020).

Gruplar	Anjiyogenezis				İnflamasyon				Fibrozis				Kas rejenerasyonu			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
G1K1	-	-	4	2	-	-	5	1	-	3	3	-	3	3	-	-
G1M1	-	-	5	1	-	2	3	1	-	1	5	-	-	5	1	-
G2K1	-	1	2	3	-	1	3	2	-	4	2	-	2	4	-	-
G2M1	-	-	1	5	-	-	3	3	-	3	3	-	2	4	-	-
G1K2	-	2	4	-	-	3	3	-	-	1	3	2	1	4	1	-
G1M2	-	4	1	1	-	4	2	-	-	4	2	-	-	-	4	2
G2K2	-	1	4	1	-	1	4	1	-	-	3	3	1	4	1	-
G2M2	-	1	4	1	-	1	5	-	-	1	3	2	-	4	2	-

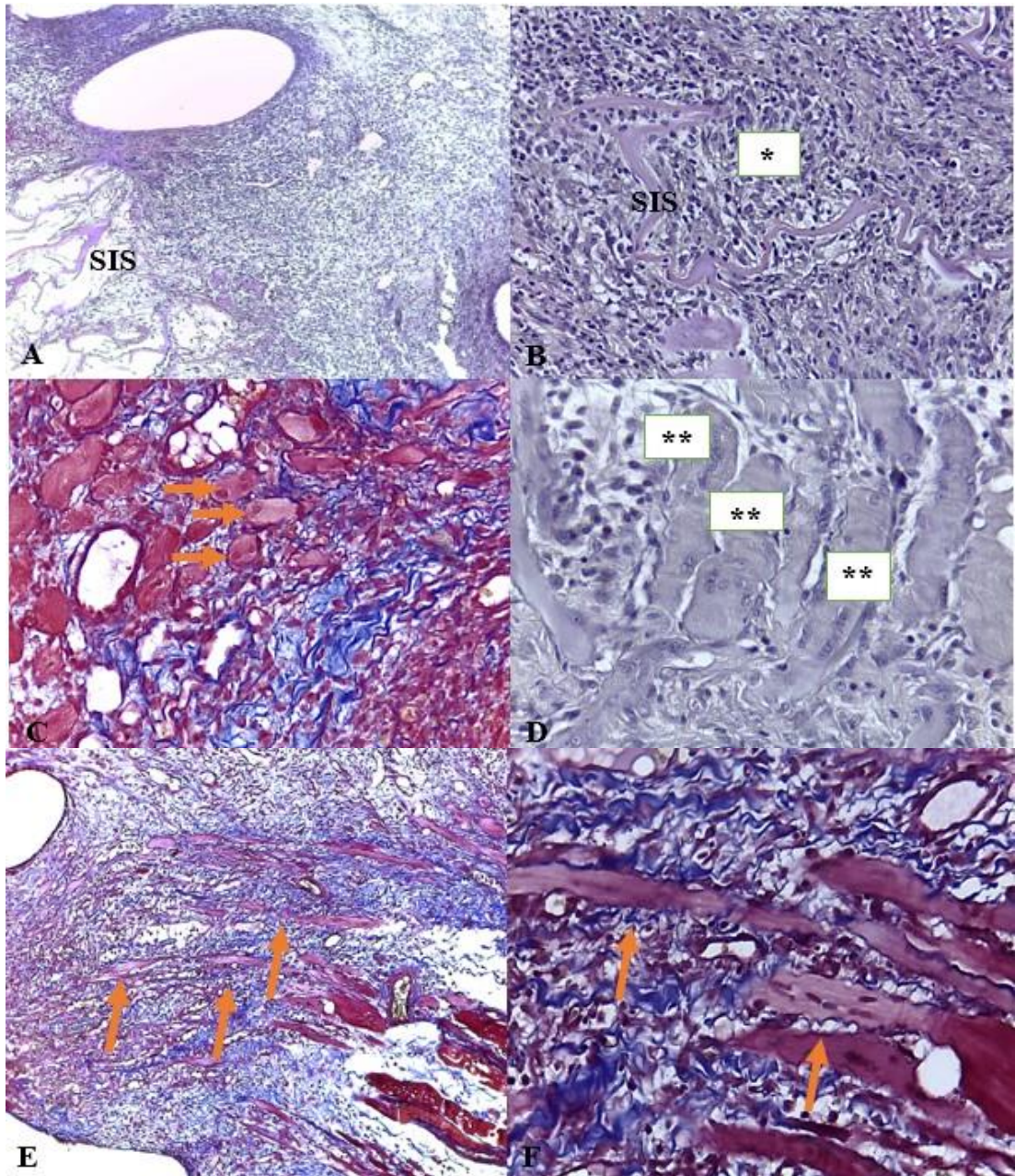
G1KI: Grup 1 Kontrol 1; G1M1: Grup 1 Materyal 1; G2K1: Grup 2 Kontrol 1;

G2M1: Grup 2 Materyal 1; G1K2: Grup 1 Kontrol 2; G1M2: Grup 1 Materyal 2;

G2K2: Grup 2 Kontrol 2; G2M2: Grup 2 Materyal 2; M1: bSIS; M2: PPM

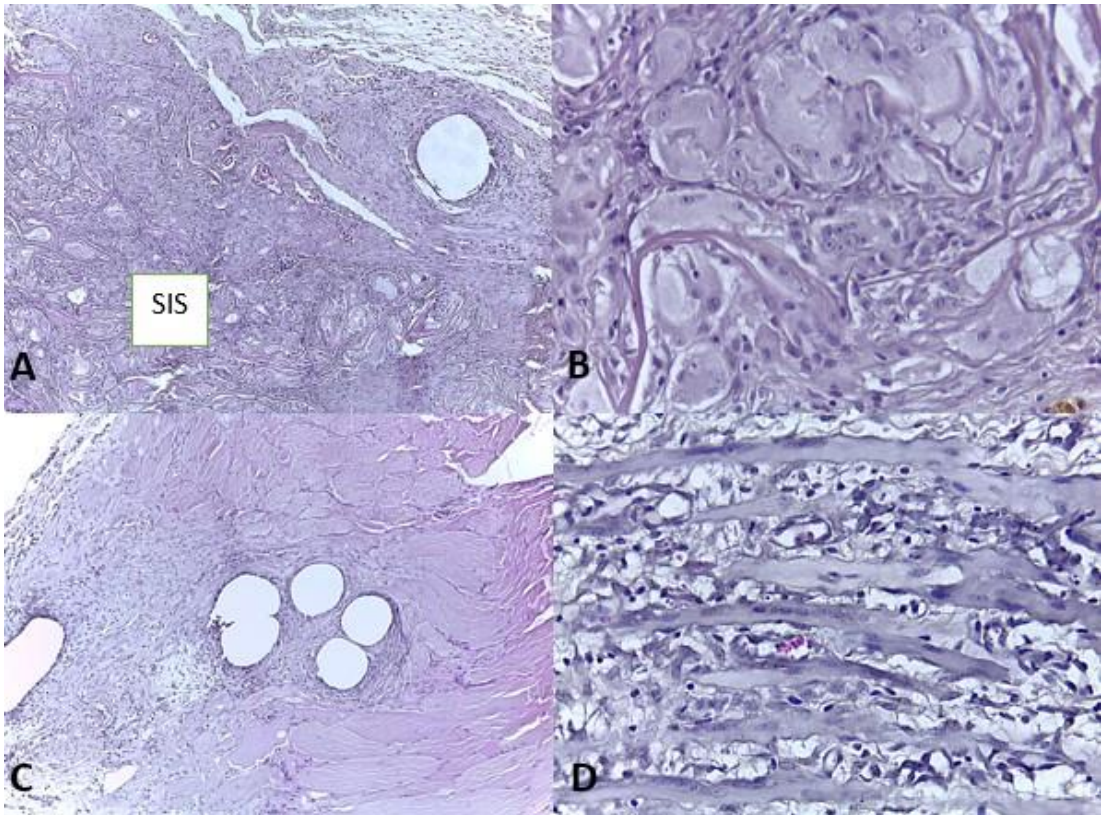
Şekil 8.

A, B, C ve D. Defekt oluşturulup bSIS grefti uygulanan 7 günlük grup (G1M). Sığır ince bağırsak submukoza (SIS) greft alanı, (*) artmış fibroblastlar, (oklar) merkezi çekirdekli rejenerere kas lifleri, (**) greft alanı çevresinde çok çekirdekli oluşmuş miyotüpler. Hematoksilen boyama (A x10, B x40, D x40), Masson trikrom boyama (C x40). E ve F. Defekt oluşturulan ve mersilen grefti yapılan 7. günlük PPM grubunun (G2M) kas dokusunda yeni oluşan kas lifleri (oklar) ve aralarında kollajen lifler (mavi) görülmekte. Masson trikrom boyaması (E x10, F x40).



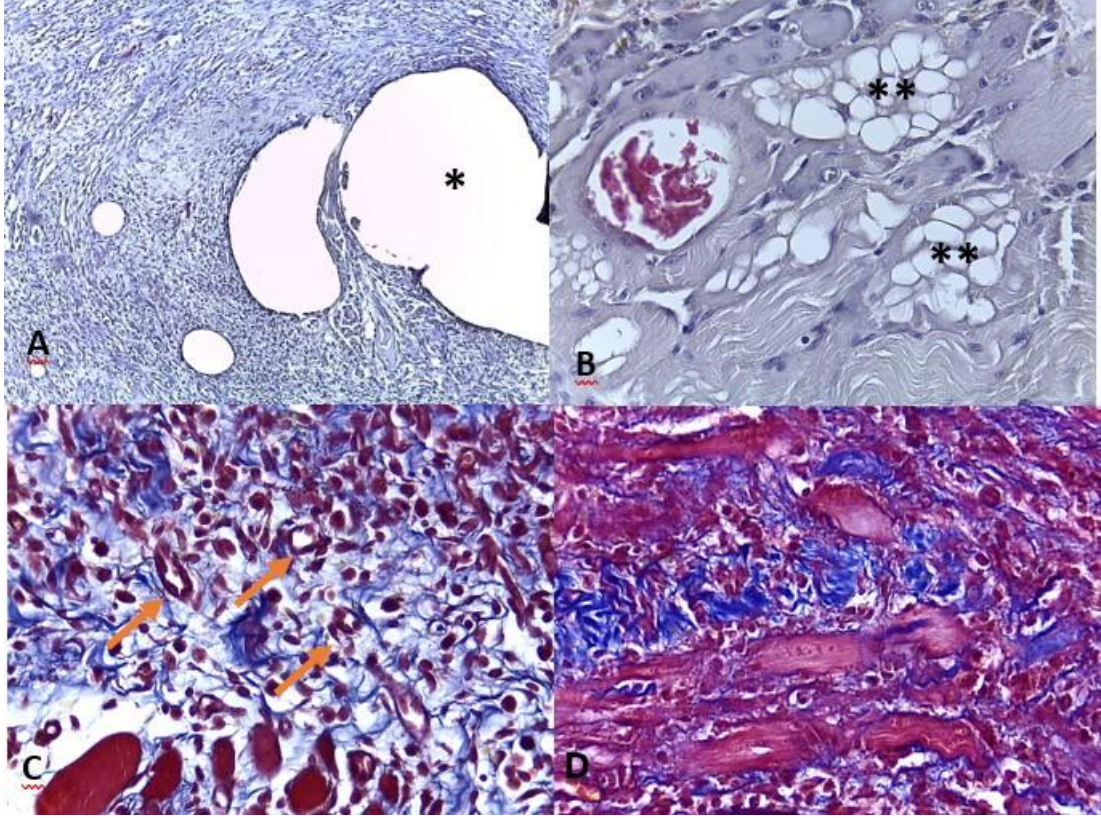
Şekil 9.

A ve B. Yirmi sekiz günlük bSIS grefti (SIS) uygulanmış G1M grubuna ait kas dokusu. 28 günlük kontrol grubu, 7 günlük kontrol ve mersilen gruplarına göre fibrotik dokunun yerini rejenere kas hücrelerinin aldığı ayırt edilmektedir (A, X10), (B, X40). Bu gruptaki iyileşme 7 günlük gruba göre oldukça fazla olduğu dikkati çekmektedir. Hematoksilen eozin boyaması. C ve D. Yirmi sekiz günlük PPM grefti uygulanmış gruba (G2M) ait kas dokusu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında greft alanının oldukça kapanmış olduğu, fibrotik doku ve kas lifleri (C, x10), yeni rejenere olan miyotipler görülmektedir. Kas lifleri arasındaki bağ dokuda makrofajların olmadığı (D, x40) dikkat çekmektedir. Hematoksilen eozin boyaması.



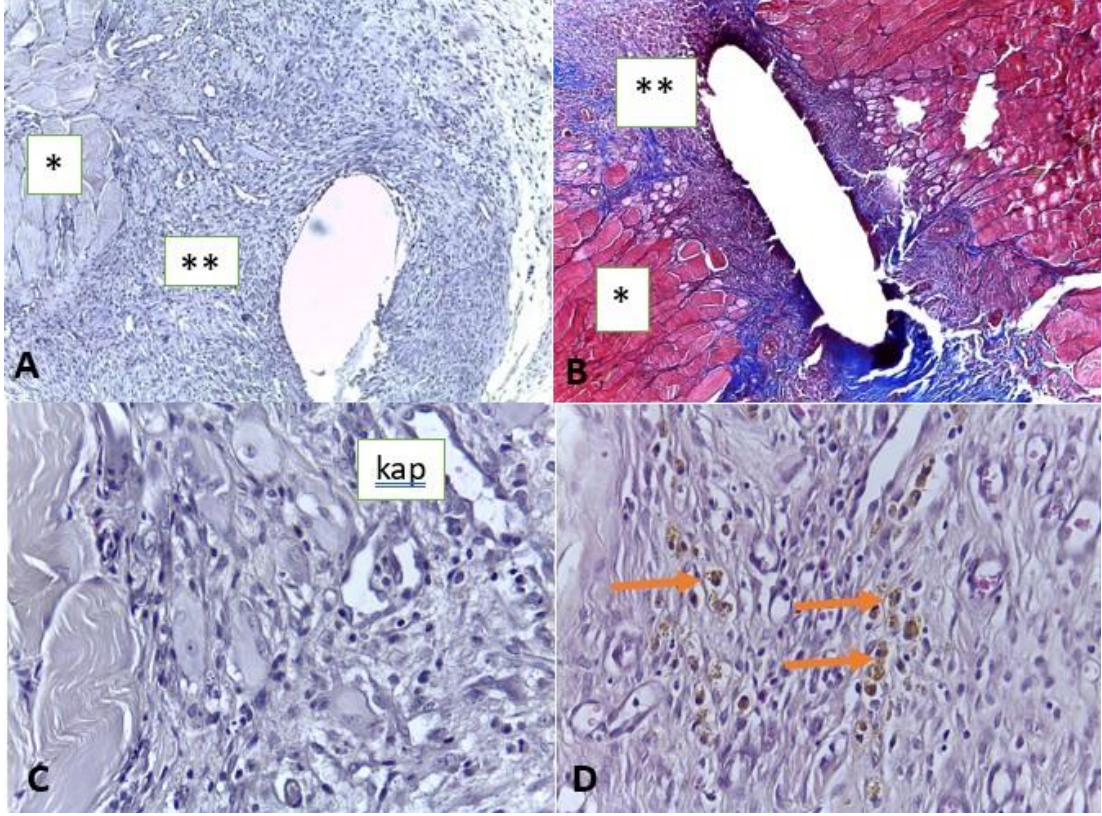
Şekil 10.

Kas defekti oluşturulan 7 günlük kontrol grubuna (G1K) ait görüntüler. () Defekt alanı, (**) dejenere kas hücreleri, (oklar) artmış kapillarlar. Hematoksilen eozin boyaması (A x10, B x40), Masson trikrom boyaması (C, D x40).*



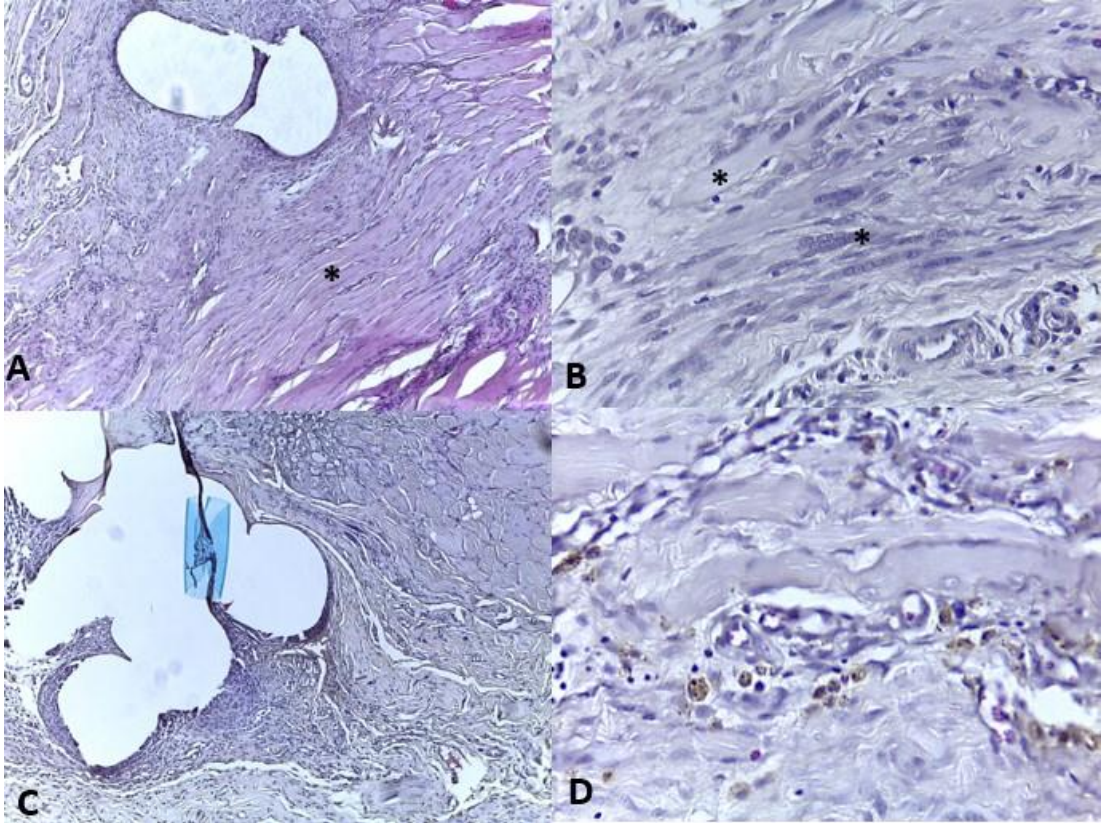
Şekil 11.

Defekt oluşturulan G2K grubuna ait kas dokusu. Kas hücreleri (), (**) fibroblastik aktivite alanları, (kap) kapillarlar, (oklar) makrofajlar. Hematoksilen eozin boyaması (A x10, C x40, D x40), Masson trikrom boyaması (B x10).*



Şekil 12.

A ve B. Kas defekti oluşturulan 28 günlük G1K kontrol grubuna ait kas dokusu. Defekt alanının küçülmüş olduğu, rejenere kas liflerinin artmış () olduğu görülmekte. Hematoksilen eozin boyaması (A x10, B x40). C ve D. 28 günlük kontrol grubuna (G2K) ait kas dokusu. Yara alanının daha geniş olduğu (C x10), defekt alanı çevresinde fibrotik dokunun ve kas hücrelerinin yer aldığı, kas lifleri arasında çok sayıda makrofaj bulunduğu görülmektedir (D x40). Hematoksilen eozin boyaması.*



3. İstatiksel Bulgular

3.1. Yedinci gün bulguları

G1K1 ile G2K1 arasında anjiyogenezis, inflamasyon, fibrozis ve kas rejenerasyonu açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Yine G1M1 ile G2M1 arasında inflamasyon, fibrozis ve kas rejenerasyonu açısından anlamlı fark bulunamazken ($p>0,05$); anjiyogenezis açısından G2M1 grubunda yeni oluşan damarsal alanın G1M1'e göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlendi ($p<0,05$). Kas rejenerasyonu açısından G1M1 ile G1K1 arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) ve yeni kas lifi olan alanlarının G1K1'de G1M1'e göre anlamlı düzeyde daha az olduğu gözlenirken; anjiyogenezis, inflamasyon, fibrozis açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). G2M1 ile G2K2 arasında ise hiçbir bulguda anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

3.2. Yirmi sekizinci gün bulguları

G1K2 ile G2K2 arasında anjiyogenezis, inflamasyon, fibrozis ve kas rejenerasyonu açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). G1M2 ile G2M2 arasında anjiyogenezis ve inflamasyon açısından anlamlı fark bulunamazken ($p>0,05$); fibrozis olan alan oranının G2M2 grubunda anlamlı düzeyde daha fazla olduğu belirlendi ($p<0,05$). Yeni kas lifi alan oranlarının G1M2'de G2M2 grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). G1M2 ile G1K2 arasında fibrozis açısından anlamlı fark bulunduğu ($p<0,05$) ve fibrozis olan alan oranının G1M2 grubunda anlamlı düzeyde daha az olduğu gözlemlendi. Kas rejenerasyonu açısından G1M2 ile G1K2 arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Bu sonuca göre yeni kas lifi olan alanların oranının deney grubunda kontrole göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu söylenebilir. G2M2 ile G2K2 arasında hiçbir parametre arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

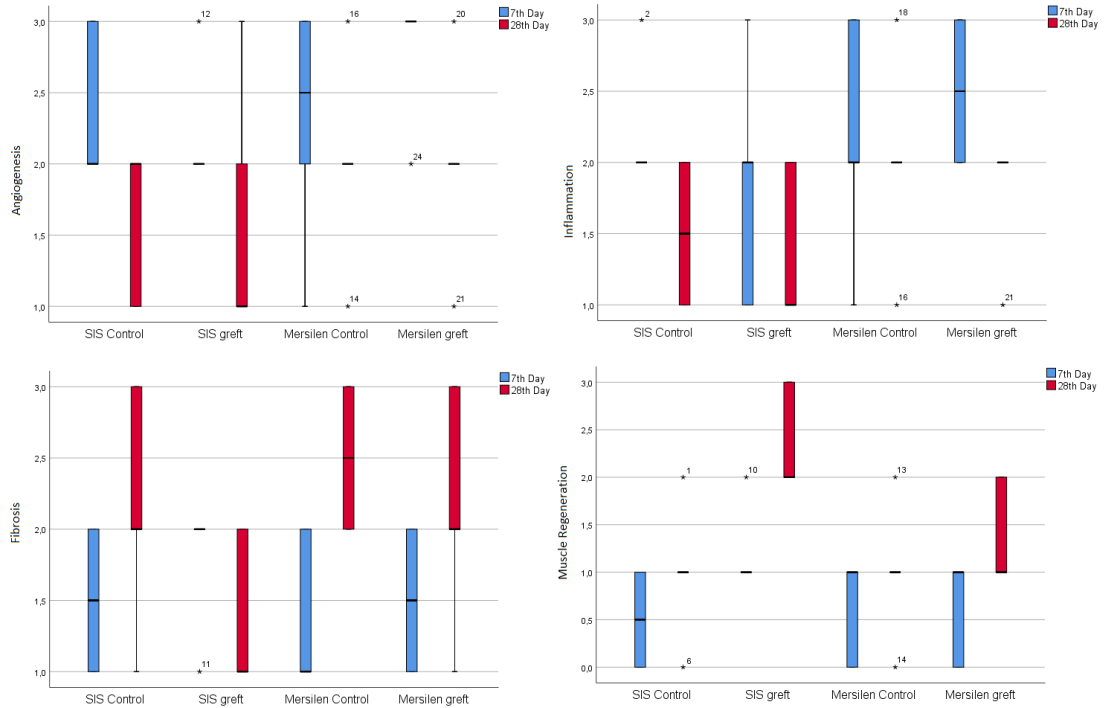
3.3. Yedinci ve 28. gün bulgularının karşılaştırılması

G1M2 ile G1K1 parametreleri karşılaştırıldığında fibrozis ve kas rejenerasyonu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). G2M2 ile G2K1 arasında ise hiçbir parametre arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

G1M1 ve G1M2 ile G1K1 ve G1K2 karşılaştırmasında sadece kas rejenerasyonu açısından deney grubunda anlamlı fark bulundu ve 28. günde kas lifi olan alan oranının 7. günden anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). G2K1 ve G2K2 karşılaştırmasında gruplar arasında bir parametre hariç anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), fibrozisin 28. günde artmış olduğu ($p<0,05$) gözlemlendi. G2M1 ve G2M2 grupları arasında anjiyogenezis açısından anlamlı farka rastlandı ($p=0,050$). Yeni oluşan damar alanlarının oranının 28. günde anlamlı düzeyde azaldığı; inflammatör hücre içeren alanların oranının 28. günde anlamlı düzeyde daha düşük olduğu ($p<0,05$); kas lifi içeren alan oranının ise 28. günde artmış olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Şekil 13.

Gruplar içi istatistiksel alan karşılaştırma bulguları.



SIS Control: İnce Bağırsak Submukozası Kontrol; SIS Greft: İnce Bağırsak Submukozası Grefti.

BÖLÜM V

Tartışma

Doku kayıplı ya da yetersiz miktarda otojen kas-fasiyal doku varlığında karın duvarı defektlerinin gerginlik olmadan kapatılması için değişik karakterlerdeki meş/greftlerin kullanımı yaygındır (Pekcan vd., 2010). Özellikle sentetik greftlerin endike olmadığı durumlarda sığır derisi, sığır perikardiyumu, koyun dermisi, domuz ince bağırsak submukozası ve domuz asellüler dermal matriksi dahil olmak üzere zenojenik karakterdeki biyogreftler kullanılmaktadır. İnce bağırsak submukozasından elde edilen greft materyalinin, konak hücreye hızlı ve doğal yöntemlerle bağlandığı (Wang vd., 2003; Ayubi vd., 2008); eşzamanlı olarak, İBS tarafından salgılanması teşvik edilen büyüme faktörünün, konak hücrenin biyoyumluluğunu arttırarak anjiyogenezi teşvik ettiği ve dokunun fonksiyonlarını yeniden kazanmasına yardımcı olduğu; ayrıca *in vivo* olarak sitotoksiste olmaksızın biyolojik olarak çözünebilir olduğu da gösterilmiştir (Wang vd., 2003; Wang vd., 2019).

Bu çalışmada sığır ince bağırsak submukozasından elde edilen ticari (Matrisis™) biyogreft ile PPM, ratlarda kas dokuya implante edilerek alıcı dokunun tepkileri ve sonraki morfolojik özellikleri incelenerek her iki greftin de abdominal defektlerin onarımında bazı lokal morfolojik ve histolojik farklılıklara rağmen başarıyla uygulanabileceği gösterildi.

Sentetik greftlerin uygulandıkları bölgede enfeksiyon, bölgesel irritasyon, fistül oluşumu, deri erozyonu, seroma oluşumu, adezyon gibi ciddi komplikasyonlara yol açabildikleri; biyogreftlerin ise, hücresiz bir kollajen iskele oluşturarak doku entegrasyonunu ve neovaskülarizasyonu kolaylaştırmaları nedeniyle enfeksiyona karşı doğal bir direnç kazandırdıkları düşünülmektedir (Pu, 2005; Ayubi vd., 2008; Buell vd., 2021). Bu nedenle de genel fikir birliği ile geleneksel olarak temiz, enfekte olmayan alanlarda kalıcı sentetik materyallerin; enfekte ortamlarda ise biyolojik materyallerin kullanılması tavsiye edilse de bazı hafif, makro gözenekli kalıcı sentetik ağların kontamine alanlarda iyi sonuçlar verdiği de gösterilmiştir. Bu nedenle, kontamine alanlarda biyolojik ağların üstünlüğünü destekleyen daha fazla kanıt hala eksiktir ve sentetik ağların bazı hasta popülasyonlarında biyolojik greftlerden üstün olduğu da kanıtlanmıştır (Gómez-Gil vd., 2019).

Çalışmada yer alan her iki grupta da yukarıda sözü edilen komplikasyonların hiçbiri ile karşılaşılmamış; yalnızca 28 günlük PPM grubunda bir olguda gözlenen

seroma da dikkate değer bulunmamıştır. Ayrıca implant bölgelerinde fitiklaşma ya da karın duvarı sınırlarını aşan bir şişkinlik de gözlenmemiştir.

Defekt bölgesinin yeniden yapılanması ve greftlerin biyolojik bozunması sırasında karın duvarı bütünlüğünün korunması için implantların kalınlığında bir artış olması gerekli görülmektedir ve bu artış inflamatorik yanıtla bağlanmıştır (Liu vd., 2011). Çalışma sonuçlarımıza göre her iki grupta da greft uygulanan bölgelerde biyogreft için daha belirgin olmak üzere kollajen artışına bağlı karın duvarının kalınlaştığı belirlenmiş; ancak inflamatorik yanıt açısından iki grup arasında fark gözlenmemiştir. İnflamatorik hücre olarak 7. günde yoğun olarak izlenen nötrofillerin 28. günde azaldığı, lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerinin ise varlığını sürdürdüğü belirlenmiştir.

Liu vd. (2011) greft alanındaki yetersiz anjiyogenezisin implantlarda kontraksiyona ve daha sonraki dönemlerde de yetersiz beslenme sonucu fibrozis ve nekroza yol açacağını bildirmiş ve kendi çalışmalarında erken dönemde yetersiz vaskülarizasyon nedeniyle implantlarda kontraksiyon şekillendiğini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda ise bu bulguların aksine, 7. gün sonunda PPM uygulanan grupta, yeni oluşan damarsal alanların biyogreftte göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu; 28. gün sonunda ise, her iki grupta da anjiyogenezisin 7 günlük gruplara göre azalmakla birlikte yine de belirgin olduğu; buna karşın fibrozisin PPM grubunda daha baskın olduğu gözlenmiştir. Buna göre, PPM'lerde küçülmenin daha az, fibrozisin daha fazla olma nedenini gözenekli yapısına da bağlayan Wang vd. (2018) ile aynı görüşe varılmıştır.

Karın duvarının onarımında kullanılan implant malzemelerinin karın duvarına ve karın içi organlara yapışması önemli bir kriterdir. Operasyon sırasında oluşan kanamalar, greft materyalinin neden olduğu inflamatorik yanıt ve inflamasyon sırasında baskılanan plazminojen aktivatör nedeniyle fibrin matriksin birikerek organize fibröz yapılara dönüşmesi adezyonlara yol açar (Liu vd., 2011). Liu vd. (2011) çalışmalarında erken dönemde özellikle sSIS greftte yoğun olarak görülen adezyonların ilerleyen dönemde azaldığını bildirmişlerdir. Wang vd. (2018) ile Khansa ve Janis, (2015) kendi çalışmalarında yoğun adezyon görülmekle birlikte SIS ve kompozit greft gruplarında erken ve geç dönem bulgularında anlamlı bir fark görmediklerini; adezyon oluşma nedenlerinin de Ma vd. (2015)'nin de belirttiği üzere, greftin kas dokuda yüzlek olarak hemen deri altına yerleştirilmesine bağlı olduğunu; çünkü arada oluşan boşluğun organ hareketlerine alan açtığını ve dolayısı

ile yapışmaya neden olduğunu belirtmişlerdir. Çalışma olgularımızda 7. gün sonunda hemen hemen hiç adezyon görülmezken, 28. gün bulgularında istatistiksel olarak anlamsız olmakla birlikte biyogreft grubunda PPM'ye göre daha belirgin adezyon görülmüştür. Yedi günlük gruplarda adezyon görülmemesi nedeni, operasyon bölgesi olarak paralumbar bölgenin seçilmesi nedeniyle organ-greft temasının daha az olması ve greftlerin yüzlek yerleştirilmemesinin etkili olduğu görüşüne varılmıştır. Bu bulgular greftlerin yerleşim yerlerinin ve karın içi organlarla temasının adezyon oluşumundaki önemini vurgulayan Gómez-Gil vd. (2019) ile Ma vd. (2015)'ni doğrular nitelikte bulunmuştur.

Organizmanın yabancı bir maddeye verdiği reaksiyon postoperatif erken dönemde fibroblast oluşumu ile ilgili olabilir. Materyalin çevresinde oluşan fibroblastların kalınlığı reaksiyonun şiddetinin bir göstergesidir (Wang vd., 2018). Çalışmamızda 7. gün biyogreft grubunda erken dönemde greft alanında yoğun inflamatuvar hücreler ve artmış fibroblastik aktivite gözlenmekle birlikte bu oran >25 civarında iken, PPM uygulanan bölgelerde inflamatuvar hücre (özellikle makrofaj) ve fibroblastik aktivite sırasıyla >25 ve >50 oranlarında belirlenmiştir. Bu değerler de biyogreftin doku uyumunun daha yüksek olduğunu ve daha az reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir. Ayrıca biyogreft bölgelerinde erken dönemde başlayan miyotübül oluşumlarının ve kas liflerinin 28. günde PPM gruplarındaki kas lifi oranlarından anlamlı düzeyde daha fazla olduğu; özellikle greft alanının çok sayıda kas hücresi ile kaplandığı, yeni şekillenen kas fibrilleri ile miyotüplerin çok sayıda ve belirgin olarak ayırt edildiği belirlenmiştir. Yeni kas lifi olan alan oranlarının, her iki deney grubunda da kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu da gözlenmiştir. Bu sonuçlar, İBS elde edilen greft materyalinin, konak hücreye biyouyumluluk açısından hızlı ve doğal yöntemlerle bağlandığını; konak hücrenin de biyouyumluluğunu arttırarak anjiyogenezi teşvik ettiğini ve dokunun fonksiyonlarını yeniden kazanmasına yardımcı olduğunu vurgulayan Wang vd. (2003) ile uyumlu bulunmuştur.

BÖLÜM VI

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak çalışmamızın birçok eksiği bulunmaktadır. Sığır ince bağırsak submukozasından elde edilen ticari biyogreftin doku mukavemet testi yapılamamış ve inflamasyon belirteçlerine bakılamamıştır. Ancak yaygın kullanımı nedeniyle domuz ince bağırsak submukozasından elde edilen ticari ya da olmayan kollajen bazlı biyogreftlerin dokularda minimum bağışıklık tepkisi ile sonuçlandığına dair birçok literatür olmasına karşın, adı geçen materyal ile ilgili derideki uygulamaları dışında literatüre henüz rastlanılmamıştır. Bu çalışmada kullanılan ticari (Matrisis™) biyogreftin doku uyumunun iyi olduğu, degradasyon süresince operasyon bölgesinde fıtıklaşma olmamasının olumlu olduğu; kollajen doku ve yeni kas doku oluşumu açısından, dolayısı ile orijinal dokuya daha yakın bir doku oluşumunu sağlaması ve daha az inflamatorik reaksiyona yol açması açısından da PPM'den daha üstün olduğu görüşüne varılmıştır. Biyogreftlerin en önemli özelliklerinden olan, yerleştirildiği dokuya benzer ve uyumlu yeni doku oluşumuna aracılık ettiği gözlenen sığır ince bağırsak submukoza ile ilgili daha ileri çalışmalar yapılarak bu greftle ilgili bilgilerin artırılması gerekmektedir.

Kaynakça

- Alkattan, L. (2014). Experimental gastric defect reconstruction with colonic submucosal autograft in dogs. *Research Opinions in Animal and Veterinary Sciences*, 4(2), 107-110.
<https://www.researchgate.net/publication/325079344>
- Anonim, (2023). Wound classification system and the know-how. Erişim adresi: <https://dermolex.com/en/blog/wound-classification> (Erişim tarihi: 11/05/2023).
- Ayubi, F. S., Armstrong, P. J., Mattia, M. S., & Parker, D. M. (2008). Abdominal wall hernia repair: a comparison of Permacol[®] and Surgisis[®] grafts in a rat hernia model. *Hernia*, 12, 373-378.
<http://doi.org/10.1007/s10029-008-0359-z>
- Bach, A. D., Stern-Straeter, J., Beier, J. P., Bannasch, H., & Stark, G. B. (2003). Engineering of Muscle Tissue. *Clinics in Plastic Surgery*, 30(4), 589-599.
[https://doi.org/10.1016/S0094-1298\(03\)00077-4](https://doi.org/10.1016/S0094-1298(03)00077-4)
- Bellows, C. F., Alder, A., & Helton, W. S. (2006). Abdominal wall reconstruction using biological tissue grafts: present status and future opportunities. *Expert Review of Medical Devices*, 3(5), 657-675.
<https://doi.org/10.1586/17434440.3.5.657>
- Bitar, K. N., & Raghavan, S. (2012). Intestinal tissue engineering: current concepts and future vision of regenerative medicine in the gut. *Neurogastroenterology & Motility*, 24(1), 7-19.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01843.x>
- Buell, J. F., Helm, J., Mckillop, I. H., Iglesias, B., Pashos, N., & Hooper, P. (2021). Decellularized biologic muscle-fascia abdominal wall scaffold graft. *Surgery*, 169(3), 595-602.
<https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.11.007>
- Cezar, C. A., & Mooney, D. J. (2015). Biomaterial-based delivery for skeletal muscle repair. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 84, 188-197.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.09.008>

- Chai, Y., Xu, J., Zhang, Y., Zhang, J., Hu, Z., & Zhou, H. (2020). Evaluation of decellularization protocols for production of porcine small intestine submucosa for use in abdominal wall reconstruction. *Hernia*, *24*, 1221-1231. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-01954-4>
- Christman, K. L. (2019). Biomaterials for tissue repair. *Science*, *363*(6425), 340-341. <https://doi.org/10.1126/science.aar2955>
- Costa, A., Naranjo, J. D., Turner, N. J., Swinehart, I. T., Kolich, B. D., Shaffiey, S. A., Londono, R., Keane, T. J., Reing, J.E., Johnson, S. A., & Badylak, S. F. (2016). Mechanical strength vs. degradation of a biologically-derived surgical mesh over time in a rodent full thickness abdominal wall defect. *Biomaterials*, *108*, 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.08.053>
- De La Fuente, S. G., Gottfried, M. R., Lawson, D. C., Harris, M. B., Mantyh, C. R., & Pappas, T. N. (2003). Evaluation of porcine-derived small intestine submucosa as a biodegradable graft for gastrointestinal healing. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, *7*(1), 96-101. [https://doi.org/10.1016/S1091-255X\(02\)00050-1](https://doi.org/10.1016/S1091-255X(02)00050-1)
- Dunn, R. M. (2012). Cross-linking in biomaterials: a primer for clinicians. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *130*(5S-2), 18S-26S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31825efea6>
- Fujii, M., & Tanaka, R. (2022). Porcine Small Intestinal Submucosa Alters the Biochemical Properties of Wound Healing: A Narrative Review. *Biomedicines*, *10*(9), 2213. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092213>
- George Broughton, I. I., Janis, J. E., & Attinger, C. E. (2006). Wound healing: an overview. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *117*(7S), 1-32. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9>
- Gómez-Gil, V., Pascual, G., & Bellón, J. M. (2019). Biomaterial implants in abdominal wall hernia repair: A review on the importance of the peritoneal interface. *Processes*, *7*(2), 105. <https://doi.org/10.3390/pr7020105>
- Grandi, F., Stocco, E., Barbon, S., Rambaldo, A., Contran, M., Fascetti Leon, F., ... & Porzionato, A. (2018). Composite scaffolds based on intestinal extracellular matrices and oxidized polyvinyl alcohol: a preliminary study for

a new regenerative approach in short bowel syndrome. *Biomed Research International*, 2018, 01-13.

<https://doi.org/10.1155/2018/7824757>

Greca, F., Paula, J., Biondo-Simões, M., Costa, F., Silva, A. P. G. D., Time, S., & Mansur, A. (2001). The influence of differing pore sizes on the biocompatibility of two polypropylene meshes in the repair of abdominal defects: experimental study in dogs. *Hernia*, 5(2), 59-64.

<https://doi.org/10.1007/s100290100001>

Grikscheit, T. C., Ochoa, E. R., Ramsanahie, A., Alsberg, E., Mooney, D., Whang, E. E., & Vacanti, J. P. (2003). Tissue-engineered large intestine resembles native colon with appropriate in vitro physiology and architecture. *Annals of Surgery*, 238(1), 35-41.

<https://doi.org/10.1097/01.SLA.0000074964.77367.4a>

Grounds, M. D., & Partridge, T. A. (1983). Isoenzyme studies of whole muscle grafts and movement of muscle precursor cells. *Cell and Tissue Research*, 230, 677-688.

<https://doi.org/10.1007/BF00216211>

Hengel, T. V., Kirpensteijn, J., & Ter Haar, G. (2013). Wound management: A new protocol for dogs and cats. Kirpensteijn, J., & Ter Haar, G. (Ed), *Reconstructive Surgery and Wound Management of the Dog and Cat* (1. Baskı). Manson Publishing, 22-48.

Hoeppner, J., Crnogorac, V., Marjanovic, G., Jüttner, E., Karcz, W., Weiser, H. F., & Hopt, U. T. (2009). Small intestinal submucosa as a bioscaffold for tissue regeneration in defects of the colonic wall. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 13, 113-119.

<https://doi.org/10.1007/s11605-008-0639-z>

Hussey, G. S., Cramer, M. C., & Badylak, S. F. (2018). Extracellular matrix bioscaffolds for building gastrointestinal tissue. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 5(1), 1-13.

<https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.09.004>

Hussey, G. S., Dziki, J. L., & Badylak, S. F. (2018). Extracellular matrix-based materials for regenerative medicine. *Nature Reviews Materials*, 3(7), 159-173.

<https://doi.org/10.3390/jcdd8110137>

- Jimi, S., Saporov, A., Koizumi, S., Miyazaki, M., & Takagi, S. (2021). A novel mouse wound model for scar tissue formation in abdominal muscle wall. *Journal of Veterinary Medical Science*, 83(12), 1933-1942.
<https://doi.org/10.1292/jvms.21-0464>
- Kemp, P. (2006). History of regenerative medicine: looking backwards to move forwards. *Regenerative Medicine*, 1(5), 653-669.
<https://doi.org/10.2217/17460751.1.5.653>
- Khansa, I., & Janis, J. E. (2015). Modern reconstructive techniques for abdominal wall defects after oncologic resection. *Journal of Surgical Oncology*, 111(5), 587-598.
<https://doi.org/10.1002/jso.23824>
- Koyutürk, A., & Soyaslan, D. D. (2016). Yara ve Yanık Tedavisinde Kullanılan Örtüler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(Özel 1), 58-65.
- Laumonier, T., & Menetrey, J. (2016). Muscle injuries and strategies for improving their repair. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 3(1), 15-24.
<https://doi.org/10.1186/s40634-016-0051-7>
- Lee, A. J., Chung, W. H., Kim, D. H., Lee, K. P., Suh, H. J., Do, S. H., Eom, K. D., & Kim, H. Y. (2012). Use of canine small intestinal submucosa allograft for treating perineal hernias in two dogs. *Journal of Veterinary Science*, 13(3), 327-330.
<https://doi.org/10.4142/jvs.2012.13.3.327>
- Lee, A. J., Lee, S. H., Chung, W. H., Kim, D. H., Chung, D. J., Do, S. H., & Kim, H. Y. (2013). Evaluation of a canine small intestinal submucosal xenograft and polypropylene mesh as bioscaffolds in an abdominal full-thickness resection model of growing rats. *Journal of Veterinary Science*, 14(2), 175-184.
<https://doi.org/10.4142/jvs.2013.14.2.175>
- Liu, J., Saul, D., Böker, K. O., Ernst, J., Lehman, W., & Schilling, A. F. (2018). Current methods for skeletal muscle tissue repair and regeneration. *BioMed Research International*, 2018, Article ID 1984879.
<https://doi.org/10.1155/2018/1984879>
- Liu, Z., Tang, R., Zhou, Z., Song, Z., Wang, H., & Gu, Y. (2011). Comparison of two porcine-derived materials for repairing abdominal wall defects in rats. *PLoS One*, 6(5), e20520.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020520>

- Lux, C. N. (2022). Wound healing in animals: a review of physiology and clinical evaluation. *Veterinary Dermatology*, 33(1), 91-102
<https://doi.org/10.1111/vde.13032>
- Ma, J., Sahoo, S., Baker, A. R., & Derwin, K. A. (2015). Investigating muscle regeneration with a dermis/small intestinal submucosa scaffold in a rat full-thickness abdominal wall defect model. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 103(2), 355-364.
<https://doi.org/10.1002/jbm.b.33166>
- MacPhail, C.M. (2018). Surgery of Body Cavities System (Wound Healing). Fossum, T. W. (Ed.), *Small Animal Surgery Textbook-E-Book* (5.baskı). Elsevier Health Sciences, 190-219.
- Matthews, B. D., & Paton, L. (2018). Updates in mesh and biomaterials. *Surgical Clinics*, 98(3), 463-470.
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.02.007>
- Maynard, R. L., & Dawnes, N. (2019). The Musculature of the Rat, Maynard, R. L., & Dawnes, N. (Ed.), *Anatomy and Histology of the Laboratory Rat in Toxicology and Biomedical Research* (1.Baskı), Academic Press, 57-76.
- Novitsky, Y. W. (2013). Biology of biological meshes used in hernia repair. *Surgical Clinics*, 93(5), 1211-1215.
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2013.06.014>
- Özaydın, I. (2022). Yara. Özaydın, İ. (Ed.), *Veteriner Genel Cerrahi* (1.Baskı). Nobel Tıp Kitapevleri, 707-730.
- Özcan, Z. (2011). Kas dokusu. Özer, A. (Ed.), *Veteriner Özel Histoloji* (1. Baskı). Nobel Akademik Yayıncılık, 291-311.
- Parmaksız, M., Elcin, A. E., & Elcin, Y. M. (2017). Decellularization of bovine small intestinal submucosa and its use for the healing of a critical sized full-thickness skin defect, alone and in combination with stem cells, in a small rodent model. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 11(6), 1754-1765.
<https://doi.org/10.1002/term.2071>
- Parmaksız, M., Elçin, A. E., & Elçin, Y. M. (2019). Decellularized bSIS-ECM as a regenerative biomaterial for skin wound repair. *Skin Stem Cells: Methods and Protocols*, 1879:175-185.

https://doi.org/10.1007/7651_2018_147

- Parmaksiz, M., Elçin, A. E., & Elçin, Y. M. (2019). Decellularized bovine small intestinal submucosa-PCL/hydroxyapatite-based multilayer composite scaffold for hard tissue repair. *Materials Science and Engineering: C*, *94*, 788-797.
- <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.10.011>
- Pavletic, M. M. (2018). Free Grafts & Muscle Flaps, Pavletic, M. M. (Ed.), *Atlas of Small Animal Wound Management and Reconstructive Surgery* (4. Baskı). John Wiley & Sons, 464-596.
- Pavletic, M. M. (2018). Basic Principles of Wound Healing and Management, Pavletic, M. M. (Ed.), *Atlas of Small Animal Wound Management and Reconstructive Surgery* (4.Ed) John Wiley & Sons, 17-53.
- Pekcan, Z., Besalti, O., Sirin, Y. S., & Caliskan, M. (2010). Clinical and surgical evaluation of perineal hernia in dogs: 41 cases. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, *16(4)*:573-578.
- <https://doi.org/10.9775/kvfd.2009.1149>
- Pu, L. L., & Plastic Surgery Educational Foundation DATA Committee. (2005). Small intestinal submucosa (Surgisis) as a bioactive prosthetic material for repair of abdominal wall fascial defect. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *115(7)*, 2127-2131.
- <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000168883.65715.2F>
- Radlinsky, M. G. (2018). Surgery of the Digestive System. Fossum, T. W. (Ed.), *Small Animal Surgery Textbook-E-Book* (5.baskı). Elsevier Health Sciences, 560-580.
- Read, R. A. & Bellenger C. R. (2003). Body Cavities and Hernias. Slatter D. H. (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery* (1. Baskı). Elsevier Health Sciences, 373-499.
- Saritas, K.Z. & Yaprakcı, M.V. (2022). Biyomateryaller. Özyaydın, İ. (Ed.), *Veteriner Genel Cerrahi* (1.Baskı). Nobel Tıp Kitapevi, 490-498.
- Steurer, J. A., Lantz, G. C., Kazacos, E. A., Saunders, A. T., & Altizer, A. M. (2011). Chronic hernia repair in a rat model using small intestinal submucosa. *Journal of Investigative Surgery*, *24(5)*, 227-235.
- <https://doi.org/10.3109/08941939.2011.584654>

- Stoll, M. R., Cook, J. L., Pope, E. R., Carson, W. L., & Kreeger, J. M. (2002). The use of porcine small intestinal submucosa as a biomaterial for perineal herniorrhaphy in the dog. *Veterinary Surgery*, *31*(4), 379-390.
<https://doi.org/10.1053/jvet.2002.33596>
- Suckow, M. A., Boynton, F. D. D., & Johnson, C. (2017). Use of a rat model to study ventral abdominal hernia repair. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, *128*, e53587.
<https://doi.org/10.3791/53587>
- Swinehart, I. T., & Badylak, S. F. (2016). Extracellular matrix bioscaffolds in tissue remodeling and morphogenesis. *Developmental Dynamics*, *245*(3), 351-360.
<https://doi.org/10.1002/dvdy.24379>
- Totonelli, G., Maghsoudlou, P., Garriboli, M., Riegler, J., Orlando, G., Burns, A. J., Sebire, N. J., Smith, V. V., Fishman, J. M., Ghionzoli, M., Turmaine, M., Birchall, M. A., Atala, A., Soker, S., Lythgoe, M. F., Seifalian, A., Pierro, A., Eaton, S., & De Coppi, P. (2012). A rat decellularized small bowel scaffold that preserves villus-crypt architecture for intestinal regeneration. *Biomaterials*, *33*(12), 3401-3410.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.012>
- Wang, Y., Chen, P., & Qin, J. (2019). Development of small intestinal submucosa as biomaterial in tissue engineering. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, *484*, 012042.
<https://doi.org/10.1088/1757-899X/484/1/012042>
- Wang, Z. L., Wu, S. Z., Li, Z. F., Guo, J. H., Zhang, Y., Pi, J. K., Hu, J. G., Yang, X. J., Huang F. G., & Xie, H. Q. (2018). Comparison of small intestinal submucosa and polypropylene mesh for abdominal wall defect repair. *Journal of Biomaterials Science, Polymer edition*, *29*(6), 663-682.
<https://doi.org/10.1080/09205063.2018.1433419>
- Wang, Z. Q., Watanabe, Y., & Toki, A. (2003). Experimental assessment of small intestinal submucosa as a small bowel graft in a rat model. *Journal of Pediatric Surgery*, *38*(11), 1596-1601.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(03\)00567-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(03)00567-0)
- Welty, G., Klinge, U., Klosterhalfen, B., Kasperk, R., & Schumpelick, V. (2001). Functional impairment and complaints following incisional hernia repair with different polypropylene meshes. *Hernia*, *5*, 142-147.

<https://doi.org/10.1007/s100290100017>

Witte, M. B., & Barbul, A. (1997). General principles of wound healing. *Surgical Clinics of North America*, 77(3), 509-528.

[https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70566-1](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70566-1)

Zhao, P., Li, X., Fang, Q., Wang, F., Ao, Q., Wang, X., Tian, X., Tong, H., Bai, S., & Fan, J. (2020). Surface modification of small intestine submucosa in tissue engineering. *Regenerative Biomaterials*, 7(4), 339-348.

<https://doi.org/10.1093/rb/rbaa014>

Zhou, S., Salisbury, J., Preedy, V. R., & Emery, P. W. (2013). Increased collagen synthesis rate during wound healing in muscle. *PLoS One*, 8(3), e58324.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058324>

Ekler

Ek 1. Etik Kurul Onayı



YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 25/ 12/2020
Toplantı No : 2020/125
Proje Başvuru No : 125

Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Hekimliği Fakültesi'nden, sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Perran Gökçe tarafından hazırlanan "Ratlarda abdominal kas defektlerinin biogreft (sığır ince barsak submukozası) ve sentetik greft (polypropylene mesh) ile onarımının iyileşmeye olan etkilerinin karşılaştırılması." başlıklı araştırma önerisi kurulumuzca uygun bulunmuştur.

- | | | |
|--------------------------------|----------|-------------------|
| 1. Prof. Dr. Emine KOÇ | (BAŞKAN) | |
| 2. Prof. Dr. Tamer YILMAZ | (ÜYE) | |
| 3. Prof. Dr. Vedat SAĞMANLIĞİL | (ÜYE) | |
| 4. Prof. Dr. Aysel KÜKNER | (ÜYE) | (Çalışmaya dahil) |
| 5. Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT | (ÜYE) | |
| 6. Doç. Dr. Dilek ARSOY | (ÜYE) | |
| 7. Dr. Gizem MORRİS | (ÜYE) | |
| 8. Vet. Hek. Umut SAYILI | (ÜYE) | |
| 9. Avukat Burak NOLAN | (ÜYE) | |
| 10. Vet. Hek. Meliha TEMİZEL | (ÜYE) | (Çalışmaya dahil) |

Ek 2. İntihal Raporu

Ratlarda Abdominal Kas Defektlerinin Biyogreft (Sığır İnce Bağırsak Submukozası) ve Sentetik Greft (Polypropylene Mesh) ile Onarımının İyileşmeye Olan Etkilerinin Karşılaştırılması

ORJİNALLIK RAPORU

% **17** BENZERLİK ENDEKSİ % **15** İNTERNET KAYNAKLARI % **10** YAYINLAR % **11** ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
2	docs.neu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
4	dspace.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
5	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Atatürk University Öğrenci Ödevi	<%1
7	sites.google.com İnternet Kaynağı	<%1
8	www.teses.usp.br İnternet Kaynağı	<%1

buleria.unileon.es

9	Internet Kaynağı	<% 1
10	hdl.handle.net Internet Kaynağı	<% 1
11	link.springer.com Internet Kaynağı	<% 1
12	Submitted to Harper Adams University College Öğrenci Öğevi	<% 1
13	roavs.com Internet Kaynağı	<% 1
14	ebin.pub Internet Kaynağı	<% 1
15	www.selcukmedj.org Internet Kaynağı	<% 1
16	Submitted to University of West Attica Öğrenci Öğevi	<% 1
17	Submitted to Loughborough University Öğrenci Öğevi	<% 1
18	tel.archives-ouvertes.fr Internet Kaynağı	<% 1
19	coek.info Internet Kaynağı	<% 1
20	api.research-repository.uwa.edu.au Internet Kaynağı	<% 1

		<% 1
21	nu.edu.kz İnternet Kaynağı	<% 1
22	journals.plos.org İnternet Kaynağı	<% 1
23	tekstilvemuhendis.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	www.advances.umed.wroc.pl İnternet Kaynağı	<% 1
25	Marcela Guimarães Takahashi De Lazari, Celso Tarso Rodrigues Viana, Luciana Xavier Pereira, Laura Alejandra Ariza Orellano et al. "Sodium butyrate attenuates peritoneal fibroproliferative process in mice", Experimental Physiology, 2022 Yayın	<% 1
26	Submitted to Yakın Doğu Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
27	scholar.usuhs.edu İnternet Kaynağı	<% 1
28	Submitted to University of Western Sydney Öğrenci Ödevi	<% 1
29	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1

30	www.peptideclinics.co.za İnternet Kaynağı	<% 1
31	Submitted to University of Lincoln Öğrenci Ödevi	<% 1
32	Yung.te Hou, Shan.hui Hsu, Kuang.Min Lee. "Decellularized liver matrix as substrates for rescue of acute hepatocytes toxicity", Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, 2019 Yayın	<% 1
33	dspace.umh.es İnternet Kaynağı	<% 1
34	tricomed.com İnternet Kaynağı	<% 1
35	T. B. McPherson. "Galα(1,3)Gal Epitope in Porcine Small Intestinal Submucosa", Tissue Engineering, 06/2000 Yayın	<% 1
36	TÜYLEK, Zülfü. "BİYOMATERYALLER VE SAĞLIKTA KULLANIMI", Bozok Tıp Dergisi, 2017. Yayın	<% 1
37	www.frontiersin.org İnternet Kaynağı	<% 1
38	theses.ncl.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1

39	Submitted to Wright State University Öğrenci Ödevi	<% 1
40	cdn.atenaeditora.com.br İnternet Kaynağı	<% 1
41	www.escholar.manchester.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
42	Submitted to Aksaray Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
43	experts.umn.edu İnternet Kaynağı	<% 1
44	opus.bibliothek.uni-augsburg.de İnternet Kaynağı	<% 1
45	web.wpi.edu İnternet Kaynağı	<% 1
46	www.repository.utl.pt İnternet Kaynağı	<% 1
47	Meghan L. Milburn, Luther H. Holton, Thomas L. Chung, Edward N. Li et al. " Acellular Dermal Matrix Compared with Synthetic Implant Material for Repair of Ventral Hernia in the Setting of Peri-Operative Implant Contamination: A Rabbit Model ", Surgical Infections, 2008 Yayın	<% 1
48	Submitted to University of the Andes Öğrenci Ödevi	

		<% 1
49	dcms.lib.nu.ac.th İnternet Kaynağı	<% 1
50	wjgnet.com İnternet Kaynağı	<% 1
51	www2.mdpi.com İnternet Kaynağı	<% 1
52	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
53	www.regenhealthsolutions.info İnternet Kaynağı	<% 1
54	Submitted to Johns Hopkins University Öğrenci Ödevi	<% 1
55	Submitted to University of Liverpool Öğrenci Ödevi	<% 1
56	cv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
57	Submitted to Leeds Beckett University Öğrenci Ödevi	<% 1
58	burkonturizm.com İnternet Kaynağı	<% 1
59	linknovate.com İnternet Kaynağı	<% 1

60	revistas.unilibre.edu.co İnternet Kaynağı	<% 1
61	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<% 1
62	Enes Salı, Solmaz Çelebi, Benhur Şirvan Çetin, Taylan Çelik et al. "Evaluation of Deep Neck Infections in Childhood", Journal of Pediatric Infection, 2015 Yayın	<% 1
63	Joseph S. Fernandez.Moure, Jeffrey L. van Eps, Jacob C. Scherba, Iman K. Yazdi et al. "Platelet-rich plasma enhances mechanical strength of strattice in rat model of ventral hernia repair", Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 2021 Yayın	<% 1
64	Matthew M. Rhodes, Philip J. Currie. "The homology, form, and function of the microraptorine lateral pubic tubercle", Journal of Vertebrate Paleontology, 2020 Yayın	<% 1
65	ebookobgyne.net İnternet Kaynağı	<% 1
66	scholarworks.uark.edu İnternet Kaynağı	<% 1
67	Submitted to Lebanese University Öğrenci Ödevi	

		<% 1
68	etheses.bham.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
69	archive.org İnternet Kaynağı	<% 1
70	docs.wixstatic.com İnternet Kaynağı	<% 1
71	www.megep.meb.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
72	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
73	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
74	dspace.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
75	i-rep.emu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
76	repository.lib.ncsu.edu İnternet Kaynağı	<% 1
77	www.bcbst.com İnternet Kaynağı	<% 1
78	www.saglikyayincilik.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1

79	acikerisim.ohu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
80	marysfamilymedicine.org İnternet Kaynağı	<% 1
81	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	<% 1
82	www.ulusaltezmerkezi.net İnternet Kaynağı	<% 1
83	Antonio Waldir Cunha Da Silva. "RESUMOS DO CONBRAVET 2015", Archives of Veterinary Science, 2016 Yayın	<% 1

Alıntılarını ıkart Kapat
Bibliyografyayı ıkart Kapat

Eşleşmeleri ıkart Kapat

Özgeçmiş

1. **Adı Soyadı** : Süleyman Özdemir
2. **Doğum Tarihi** : 16/05/1992
3. **Unvanı** : Araştırma Görevlisi
4. **Öğrenim Durumu** : Üniversite
5. **Çalıştığı Kurum** : Yakın Doğu Üniversitesi Veteriner Fakültesi

Derece	Alan	Üniversite	Yıl
Lisans	Veteriner Fakültesi	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	2010-2016
Y. Lisans	Veteriner Fakültesi	Ondokuz Mayıs Üniversitesi	2010-2016
Doktora	Veteriner Fakültesi Klinik Bilimleri Bölümü Cerrahi Anabilim Dalı	Yakın Doğu Üniversitesi	2016-

5. Akademik Unvanlar

Yardımcı Doçentlik Tarihi :
Doçentlik Tarihi :
Profesörlük Tarihi :

6. Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri

6.1. Yüksek Lisans Tezleri

6.2. Doktora Tezleri

7.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler (SCI & SSCI & Arts and Humanities)

1) Gültekin Ç, Ulukan G, Yeşilovalı G, **Özdemir S**, Ince ME, Özgencil FE. (2020). Vervet Maymununun Gluteal Bölgesindeki Tam Kalınlıktaki Deri Yarasının Topikal İnsülin ile Tedavisi, **Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**. 26 (2): 309-312, 2020. DOI: 10.9775/kvfd.2019.22836.

7.2 Uluslararası diğer hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

7.3. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler

1) Özgencil FE, Gültekin Ç, Ulukan G, Yeşilovalı G, **Özdemir S** (2017): Bir Kedide Nasofarengeal polip Traksiyon-Avülziyonu Sonucu Gelişen Geçici Horner Sendromu, **Uluslararası Veteriner Hekimliği Bahar Kongresi, 27 – 30 Mart 2017, Antalya, Türkiye (Poster)**

2) Özgencil FE, Gülmez N, Gültekin Ç, Sayiner S, **Özdemir S** (2018): Bir Köpekte Limbal Kök Hücre Yetmezliği Tanısında Korneal İmpresyon Sitolojisi, **XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Bafra, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (Oral)**

3) Ulukan G, Çağatay S, **Özdemir S**, Pilli M, Güvenç T, Özgencil FE (2018): Holstein Melezi Bir Buzağıda Meningoensefalosellik Krania Bifida, **XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Bafra, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (Poster)**

4) Gültekin Ç, Gökçe AP, **Özdemir S** (2018): Maddi Kayıplı Bir Yaranın Kaudal Süperfisial Epigastrik Aksiyel Pattern Flep ile Sağıltımı, **XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Bafra, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (Poster)**

5) Seyrek-İntaş D, Gültekin Ç, **Özdemir S**, Ulukan G, Yeşilovalı G, Akbaş GÇ (2018): Friesian Irkı Bir Atta Travmatik Koksigeal Kırığın Kaudotomi ve Kuyruk Kılı Kaynağı ile Fonksiyonel ve Görsel Onarımı, **XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Bafra, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (Poster)**

- 6) Seyrek-İntaş D, Gültekin Ç, Pilli M, Akbaş GÇ, Yeşilovalı G, Ulukan G, Güvenç T, **Özdemir S**, Özgencil FE (2018): Jack Russel Terrier Irkı Köpekte Çetrefilli Tanılar: Fayda ve Risk Arasındaki Denge, **XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Bafra, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (Poster)**
- 7) Sağmanlıgil V, İnce ME, Süleymanoğlu H, Ertan M, **Özdemir S**, Turgut K (2018): Sinkoplu Bir köpekte EKG Bulguları, **XVI. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & II. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi, 20-23 Eylül 2018, Bafra, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (Poster)**
- 8) Seyrek-İntaş D, Ulukan G, **Özdemir S**, Aner E, Çürükoğlu A, Özgencil FE (2019): Bir Atta Topallık Nedeni Olarak Olası Peroneal Kompartman Sendromu, **I. Uluslararası At Hekimliği & Uygulamalı Eğitim Kongresi, 21-24 Mart 2019, Samsun, Türkiye (Poster)**
- 9) **Özdemir S**, Gökçe AP, Kükner A, Temizel M, Etikan İ. (2022): Ratlarda Abdominal Kas Defektlerinin Biyogreft ve Sentetik Greft ile Onarımının Karşılaştırılması, **XVII. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & III. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi, 15-17 Eylül 2022, Samsun, Türkiye (Oral)**
- 10) Yılmaz MS, **Özdemir S** (2022): Bir Kedide Temporomandibular Eklem Ankilozunun Unilateral Kondilektomi ile Sağaltımı, **XVII. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & III. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi, 15-17 Eylül 2022, Samsun, Türkiye (Poster)**
- 11) Çürükoğlu A, Şükür H, Tamakan-Yeşilovalı H, **Özdemir S**, Pilli M, Baklacı F, Ender F, Petin A, Aktaş R, Özgencil FE (2022): Pseudomonas Aeroginosa Konjunktivitisine Topikal Tris-EDTA Solüsyonu ve Duyarlı Antibiyoterapi ile

Yaklaşım, XVII. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi & III. Uluslararası Veteriner Cerrahi Kongresi, 15-17 Eylül 2022, Samsun, Türkiye (Poster)

7.4.Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler

7.5 Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

7.6 Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

7.7.Diğer yayınlar

7.8 Uluslararası atıflar

8.Ulusal & Uluslararası Projeler (DPT, TÜBİTAK, AB, vb)

Projeler	Destekleyen	Başlangıç/Bitiş Tarihleri
<p>Araştırmacı</p> <p>Ratlarda abdominal kas defektlerinin biyogreft (sığır ince bağırsak submukozası) ve sentetik greft (polypropylene mesh) ile onarımının karşılaştırılması.</p>	-	2021-

9. İdari Görevler:

10.Bilimsel ve Mesleki Kuruluşlara Üyelikler

Veteriner Cerrahi Derneği, Kıbrıs Türk Veteriner Hekimler Birliği

11. Ödüller

12. Son iki yılda verdiğiniz lisans ve lisansüstü düzeydeki dersler için aşağıdaki tabloyu doldurunuz.

Tablolar

Tablo 1.

İskelet kası rejenerasyonunda büyüme faktörlerinin rolü (Laumonier & Menetrey, 2016).

Büyüme Faktörleri	Fizyolojik etkiler, potansiyel faydalar	Eksiklikler	Yorum
IGF-1	Gelişim ve yenilenme sırasında kas büyümesi için gereklidir. Miyoblast çoğalmasını ve farklılaşmasını <i>in vitro</i> teşvik eder. IGF-1'in seri enjeksiyonları, kas iyileşmesini <i>in vivo</i> olarak iyileştirir.	Fibroblastlar için kemotaktiktir, kollajen üretimini artırır, fibroz doku gelişimini artırır.	Kas rejenerasyonunun arttırılmasında merkezi bir rol oynar.
HGF	Miyoblast proliferasyonunu destekler ve miyoblast farklılaşmasını engeller. Uydu hücresi aktivasyonu için önemli rol oynarlar. Uydu hücrelerinin aktivasyonu ve geri dönüşleri arasındaki dengeyi sağlar.	Yaralı kas içine enjeksiyonu, miyoblast sayısını arttırmasına rağmen rejenerasyon sürecini bloke etmektedir.	Kas rejenerasyonunun erken evresinde önemlidir, uydu hücrelerini aktive eder.
VEGF	Anjiyogenezi destekleyen önemli proteindir. Miyoblast göçünü, çoğalmasını ve hayatta kalmasını teşvik eder. VEGF uygulaması kas rejenerasyonu sağlar.	Düzenlenmemiş VEGF ekspresyonu, iskelet kasında anormal anjiyogenezi ve fibrozu teşvik eder.	Kas rejenerasyonu sırasında uydu hücreler ile mikro damar sistemi arasındaki yakınlığın önemini sağlamaktadır.

Tablo 1 (Devam).

FGF	Hücre büyümesi ve hayatta kalmasıyla ilgili geniş mitojen ailesi faktörüdür. FGF-6; uydu hücre proliferasyonunu uyarır ve miyojenik terminal farklılaşmasını destekler FGF-2; uydu hücre proliferasyonunu destekler ve miyojenik farklılaşmayı engeller.	Fibroblast proliferasyonunu stimüle eder.	FGF sinyali, kas onarımında önemli bir rol oynar ve FGF sinyalinin bloke edilmesi kas rejenerasyonunu geciktirir.
TGF- β1	Kas fibrozu ve kas rejenerasyonu arasındaki dengenin ana düzenleyicisidir. İn vitro uydu hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını inhibe eder.	Yaralanma bölgesinde aşırı TGF- β 1 kaynaklı ESM birikimi, fibroz oluşumu şekillenir.	TGF- β 1'in aşırı ekspresyonunu bloke ederek anti fibrotik tedavi oluşmaktadır. Kas rejenerasyonunu iyileştirir.
PDGF- BB	PDGF izoformları miyoblast proliferasyonunu ve farklılaşmasını in vitro olarak düzenleyebilir PDGF-BB, uydu hücre proliferasyonunu uyarır ve farklılaşmasını engeller.	Fibroblastlar için güçlü mitojendir.	Yaralı damarlardan ve trombositlerden salınan PDGF, erken iskelet kası rejenerasyonunu uyarır.

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1; HGF: Hepatosit Büyüme Faktörü; VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü; FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü; TGF- β 1: Tümör Büyüme Faktörü- β 1; PDGF-BB: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (isoform).

Tablo 2.

Histolojik Skorlama (Cianforlini vd., 2020).

Skor derecesi	Neovaskülarizasyon	İnflamasyon	Fibrozis	Kas rejenerasyonu
0	Yok	Yok	Yok	Yok
1	Yeni oluşan damar alanlar <%25	İnflamatuar hücre dolu olan alanlar <%25	Fibrozis görülen alanlar <%25	Yeni kas lifi olan alanlar <%25
2	Yeni oluşan damar alanlar %25-%50	İnflamatuar hücre dolu olan alanlar %25-%50	Fibrozis görülen alanlar %25-%50	Yeni kas lifi olan alanlar %25-%50
3	Yeni oluşan damar alanlar >%50	İnflamatuar hücre dolu olan alanlar >%50	Fibrozis görülen alanlar >%50	Yeni kas lifi olan alanlar >%50

Tablo 3.

bSIS ve PPM materyallerinin abdominal kasların defekti sonrası 7. ve 28. günlerde adezyon oluşumu (Wang vd., 2018).

	7. gün bSIS (G1M1)	7.gün PPM (G2M1)	28.gün bSIS (G1M2)	28.gün PPM (G2M2)
1.No rat	0	0	4	2
2. No rat	0	0	4	2
3. No rat	0	0	0	2
4. No rat	0	0	3	1
5. No rat	0	0	2	1
6. No rat	0	0	2	1

bSIS: Sığır İnce Bağırsak Submukoza; PPM: Polipropilen Mersilen Mesh; G1M1: Grup 1 Materyal 1; G2M1: Grup 2 Materyal 1; G1M2: Grup 1 Materyal 2; G1M2: Grup 2 Materyal 2

Tablo 4.

Çalışmada yer alan grupların histolojik skorlama verileri (Cianforlini vd., 2020).

Gruplar	Angiogenezis				İnflamasyon				Fibrozis				Kas rejenerasyonu			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
G1K1	-	-	4	2	-	-	5	1	-	3	3	-	3	3	-	-
G1M1	-	-	5	1	-	2	3	1	-	1	5	-	-	5	1	-
G2K1	-	1	2	3	-	1	3	2	-	4	2	-	2	4	-	-
G2M1	-	-	1	5	-	-	3	3	-	3	3	-	2	4	-	-
G1K2	-	2	4	-	-	3	3	-	-	1	3	2	1	4	1	-
G1M2	-	4	1	1	-	4	2	-	-	4	2	-	-	-	4	2
G2K2	-	1	4	1	-	1	4	1	-	-	3	3	1	4	1	-
G2M2	-	1	4	1	-	1	5	-	-	1	3	2	-	4	2	-

G1KI: Grup 1 Kontrol 1; G1M1: Grup 1 Materyal1; G2K1: Grup 2 Kontrol 1;

G2M1: Grup 2 Materyal 1; G1K2: Grup 1 Kontrol 2; G1M2: Grup 1 Materyal 2;

G2K2: Grup 2 Kontrol 2; G2M2: Grup 2 Materyal 2; M1: bSIS; M2: PPM