

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL AŞİL TENDON HASARI OLUŞTURULMUŞ
TAVŞANLARDA PENTOKSİFİLİNİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ABDULLAH ALPER ŞAHİN**

BOLU,2017

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL AŞİL TENDON HASARI OLUŞTURULMUŞ
TAVŞANLARDA PENTOKSİFİLİNİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ABDULLAH ALPER ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. KUTAY ENGİN ÖZTURAN**

BOLU,2017

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : 74

29/11/2016

Konu : Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Deneyisel aşıl tendon hasarı oluşturulmuş Tavşanlarda Pentoksifilin etkisi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Doç.Dr.Kutay Engin ÖZTURAN
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Abdullah Alper ŞAHİN, Prof.Dr.Fahri YILMAZ, Doç.Dr.Arif ÖZKAN
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	A.İ.B.Ü Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2016/44	Tarih (Date): 09.11.2016
	Doç.Dr.Kutay Engin ÖZTURAN'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık Alanı	Kurumu	İmza
Prof. Dr. Aysel KÜKNER (Başkan)	Histoloji ve Embriyoloji AD. Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Erol AYAZ (Üye)	Tıbbi Parazitoloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye)	Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi	
Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL (Invivo Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Ali Rıza GEZİCİ (Üye)	Beyin Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Fatih ULAŞ (Üye)	Göz Hastalıkları AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mustafa ŞİT (Üye)	Genel Cer. AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Orçun TOPTAŞ (Üye)	Cerrahi AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Diş Hek. Fakültesi	
Doç. Dr. Yeşim YENER (Üye)	İlköğretim Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Eğitim Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Eray KEMAHLI (Üye)	Üroloji AD Öğretim Üyesi	AİBÜ Tıp Fakültesi	
Yrd. Doç. Dr. Serdar GÖZÜTOK (Üye)	Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi	AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Yrd.Doç.Dr.Hayriye ORALLAR (Üye)	Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü	AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi	
Vet. Hek. Ayhan ÇETİNKAYA (Sorumlu Veteriner Hekim)	Veteriner Hekim	AİBÜ Deney Hayvanları Uygulama. ve Araştırma Merkezi	
Vet. Hek. Orhan BULUT (TC Üyesi)	Veteriner Hekim	BOLCA Hindi /BOLU	
Av. Cihan KARAGÖZ (Sivil Toplum Kuruluşu üyesi)	Avukat	Tabaklar Mahallesi Hürriyet cad.No.47/7Merkez/ BOLU	



ÖZET

DENEYSEL AŞİL TENDON HASARI OLUŞTURULMUŞ TAVŞANLARDA PENTOKSİFİLİNİN ETKİSİ

Çalışmamızda tavşanlarda aşıl tendon yaralanma modeli oluşturarak tendon üzerinde daha önce çalışılmamış olan pentoksifilin'in tendon iyileşmesi üzerine etkisini hem biyomekanik hemde histopatolojik olarak araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 36 adet tavşan üzerinde yapılmıştır. Tendon hasarı şu şekilde yapıldı. Tavşanlar, A ve B grubu olarak iki gruba ayrıldı. A grubundaki tavşanlara tendon tamiri sonrasında serum fizyolojik (SF) 0,5cc/kg/gün, B grubundaki tavşanlara ise 100mg/kg/gün pentoksifilin (PTX, Trental® ampul 100mg, Sanofi Aventis, İstanbul, Türkiye) her gün intramüsküler olarak uygulandı. Her bir grupta bulunan 18 adet tavşan arasından randomize olarak seçilen 9 adet tavşan 4. haftada histopatolojik ve biyomekanik olarak değerlendirmeye alındı. 6. haftanın sonunda A grubunda kalan 9 adet, B grubunda kalan 9 adet tavşan değerlendirildi.

Histopatolojik olarak kıyaslandığında, 4 ve 6. haftada inflamasyon açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Neovaskülarizasyon açısından çalışma grubumuzda hem 4. hafta ($p=0.03$) hemde 6. haftada ($p=0.004$) damarlanma oranının daha fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Yine kollajen lif diziliminin düzenliliği açısından yapılan değerlendirmede çalışma grubumuzda hem 4.hafta ($p=0.007$) hemde 6.haftada ($p=0.01$) lif diziliminin daha düzenli olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. İnflamasyon derecelerinin değerlendirilmesinde 4. haftada her iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p>0.05$). Fakat 6. haftada kontrol grubunda istatistiksel olarak inflamasyonun daha fazla olduğu saptandı ($p=0.04$).

Biyomekanik değerlendirmede, 4. haftada çalışma grubumuzun maksimum deplasman ve maksimum kopma kuvveti kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuş olup, 2 mm gap oluşma kuvvetlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($p>0.05$). 6. haftada ise maksimum kopma kuvveti parametresinde çalışma grubuna göre kontrol

grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer iki parametre olan maksimum deplasman ve 2 mm gap oluşma kuvvetlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmada pentoksifilin erken dönemde hem histopatolojik hemde biyomekanik olarak tendon iyileşme ve mukavemetini arttırdığı için klinikte tendon yaralanmalarının cerrahi tamirinde kullanılabileceğini ve pentoksifilin kullanılan tendon iyileşmelerinde erken dönemde rehabilitasyona daha güvenli bir şekilde başlanabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Pentoksifilin, aşıl tendon rüptürü, fosfodiesteraz inhibitörü

SUMMARY

THE EFFECT OF PENTOXIFYLLINE IN EXPERIMENTAL ACHILLES' TENDON INJURED IN RABBITS

In our study, we aimed to investigate the effect of pentoxifylline, which has not been studied before, on tendon healing both biomechanically and histopathologically by forming an Achilles tendon injury model on rabbits.

Our study was performed on 36 rabbits with experimental Achilles tendon injury in Abant İzzet Baysal University Experimental Animal Application and Research Center. 36 rabbits were divided into 2 groups as group A and group B. After tendon repair, the rabbits in group A were administered physiological saline solution (PSS) 0.5cc/kg/day and the rabbits in group B were administered pentoxifylline (PTX, Trental® ampule 100 mg, Sanofi Aventis, Istanbul, Turkey) through daily intramuscular injections. 9 rabbits randomly selected from 18 rabbits in each group were evaluated histopathologically and biomechanically at the 4th week. At the end of the 6th week, remaining 9 rabbits in group A and 9 rabbits in group B were evaluated histopathologically and biomechanically.

When compared histopathologically, there was no significant difference between the groups in terms of inflammation at week 4 and week 6 ($p>0.05$). In terms of neovascularization, the rate of vascularization was found to be higher at both the 4th week ($p=0.03$) and the 6th week ($p=0.004$) in our study group and the difference was statistically significant. In terms of the regulation of collagen fiber arrangement, it was also found that the fiber array was more regular at the 4th week ($p=0.007$) and the 6th week ($p=0.01$) in our study group and it was statistically significant. In the evaluation of inflammation grades, there was no significant difference between the two groups at week 4 ($p>0.05$). However, at week 6, the control group was found to have a statistically higher level of inflammation ($p=0.04$).

At the 4th week, the maximum displacement and maximum tear strength of the study group were higher than the control group and the difference was

statistically significant. There was no statistically significant difference between the two groups in 2-mm gap formation forces ($p>0.05$). At the 6th week, the maximum tear strength parameter was found to be statistically higher in the control group than in the study group. In terms of the other two parameters, which are maximum displacement and 2-mm gap formation forces, there was no statistically significant difference between the groups ($p>0.05$).

In conclusion, we think that pentoxifylline can be used in tendon healing clinically because it increases tendon healing and strength both histopathologically and biomechanically in the early period and rehabilitation can be performed more safely in early period of tendon healing through PTX administration.

Key words: Pentoxifylline, achilles tendon rupture, phosphodiesterase inhibitor

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlanması aşamalarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez danışmanlığımı yürüten değerli hocam Doç. Dr. Kutay Engin ÖZTURAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübeleriyle yetişmemde büyük emekleri olan değerli hocalarımdan Prof. Dr. Fuat AKPINAR'a, tez hazırlık süresince katkılarını da esirgemeyen Doç. Dr. Hüsamettin ÇAKICI ve Doç. Dr. Cengiz IŞIK'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, ortopedi ve travmatoloji kliniği hemşireleri ve çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim süresince anlayış ve destekleri için sevgili eşim, annem, babam ve kardeşime,

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. Abdullah Alper ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	IV
ABSTRACT	V
TEŞEKKÜR	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
RESİMLER DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tendon yapısı ve Histolojisi	3
2.2. Tendon Matriks Proteinleri	6
2.3. Aşil Tendon Anatomisi	8
2.4. Aşil Tendon Biyomekaniği	9
2.5. Aşil Tendon Fonksiyonu	11
2.6. Tendon İyileşme Evreleri	12
2.7. Aşil Tendon Yaralanması, Klinik Bulgu, Tanı ve Kullanılan Tedavi Yöntemleri	14
2.8. Pentoksifilin	20

3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Çalışma Planı	22
3.2. Anestezi Uygulama ve Cerrahi Teknik	23
3.3. Histopatolojik Değerlendirme	28
3.4. Biyomekanik Değerlendirme	30
3.5. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	33
4.1. Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları	33
4.1.1. Fibroblastik Aktivitelerin Değerlendirilmesi	33
4.1.2. Neovaskülarizasyonun Değerlendirilmesi	34
4.1.3. Kollajen Lif Diziliminin Değerlendirilmesi	36
4.1.4. İnflamasyon Derecesinin Değerlendirilmesi	38
4.2. Biyomekanik Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları	41
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

BMP: Bone Morfojenik Protein

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör alfa

IL: İnterlökin

TGF- β : Transforming Growth Faktör beta

PRP: Platelet Rich Plazma

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

PDGF: Platelet Derive Growth Faktör

IGF: İnsulin Benzeri Growth Faktör

PTX: Pentoksifilin

SF: Serum Fizyolojik

PGs: Proteoglikanlar

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İnflamasyon Derecesi	29
Tablo 2. Neovaskülarizasyon	29
Tablo 3. Fibroblastik aktivite (fibroplazi)	29
Tablo 4. Kollajen lif dizilimi	29
Tablo 5. 4. hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının fibroblastik aktiviteleri	34
Tablo 6. 6. hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının fibroblastik aktiviteleri	34
Tablo 7. 4. hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının neovaskülarizasyonu	35
Tablo 8. 6. hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının neovaskülarizasyonu	35
Tablo 9. 4. hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının kollajen lif dizilimi	37
Tablo 10. 6. hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının kollajen lif dizilimi	37
Tablo 11. 4. hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının inflamasyon dereceleri	38
Tablo 12. 6. hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının inflamasyon dereceleri	39
Tablo 13. Kontrol grubunun (A grubu) 4 ve 6. hafta histopatolojik değerlendirmesi	40
Tablo 14. Çalışma grubunun (B grubu) 4 ve 6. hafta histopatolojik değerlendirmesi	40
Tablo 15. 4. hafta kontrol ve çalışma grubu biyomekanik verileri	46
Tablo 16. 6. hafta kontrol ve çalışma grubu biyomekanik verileri	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tendonun Histolojik Yapısının Şematik Görünüşü	5
Şekil 2.2. Stres- Strain Eğrisi	10
Şekil 2.3. Tendon iyileşme basamakları	13
Şekil 4.1. Kontrol grubundaki (A grubu) tendonların 4. hafta biyomekanik çalışma verileri	41
Şekil 4.2. Çalışma grubundaki (B grubu) tendonların 4. hafta biyomekanik çalışma verileri	42
Şekil 4.3. A grubu tendonlarının 6. hafta biyomekanik çalışma verileri	43
Şekil 4.4. B grubu tendonlarının 6. hafta biyomekanik çalışma verileri	44

RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.2.1. A) Cerrahi sahanın batikon ile sterilizasyonu B) Tendon kesi hattının belirlenmesi C) Longitudinal cilt insizyon hattının belirlenmesi	24
Resim 3.2.2. A) Aşıl tendon hattı boyunca cilt ve tendon kılıfının (paratenon) insize edilmesi B) Aşıl tendonun ortaya konması	25
Resim 3.2.3. A) Aşıl tendonunda deneysel parsiyel tenotomi işleminin uygulanması B) Parsiyel tenotomi işlemi sonrası aşıl tendonunun kalkaneus ve gastroknemius uçları	26
Resim 3.2.4. Parsiyel tenotomi sonrası aşıl tendonunun kalkaneus ve gastroknemius uçlarının 3/0 prolene ile primer tamiri	26
Resim 3.2.5. Tamir sonrası cilt sütürasyonu ve batikonla temizlenmesi	27
Resim 3.2.6. Yara yeri pansumanı	27
Resim 3.3.1. Histopatolojik inceleme için eksize edilen aşıl tendonu	28
Resim 3.4.1. Biyomekanik çalışma için ayak kısmı ile eksize edilen aşıl tendonu	30
Resim 3.4.2. Aşıl tendonu biyomekanik germe testinde kullandığımız cihaz	31
Resim 3.4.3. Tendonun germe cihazına yerleştirilmesi	32
Resim 3.4.4. Germe testi sırasında tendonun tamir edilen yerden kopması	32
Resim 3.4.5. Germe testinde kullanılan bilgisayar programı arayüzü	33
Resim 4.1.2.a. Kontrol grubu (A) tendonundaki damarlanma ve fibroblastik aktivite	35
Resim 4.1.2.b. Çalışma grubu (B) tendonundaki damarlanma	36
Resim 4.1.3.a. Kontrol grubundaki tendonun dağınık, kaba kollajen lif dizilimi	37
Resim 4.1.3.b. Çalışma grubundaki tendonun düzenli kollajen lif diziliminin masson trikrom ve hemotoksilen eozin ile gösterilmesi	38
Resim 4.1.4.a Kontrol grubunda tendon ve çevresindeki inflamasyon	39

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kırık ve tendon yaralanmaları Ortopedi ve Travmatoloji de en sık karşılaşılan yaralanmalardandır. Kırık ve tendon iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen faktörler arasında sigara ve alkol alımı ile diabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar ve nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı sayılabilir. Tüm bunların yanında kırık iyileşmesini olumlu yönde etkileyen faktörlerde mevcuttur. Bunlar; elektrik akımları, ultrason, hiperbarik oksijen tedavisi, D vitamini, paratiroid hormon, bone morfojenik protein (BMP) ve anabolik steroid gibi ilaçlardır (1, 2).

Çalışmamızda kullandığımız pentoksifilin, ksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır ve güçlü periferik vazodilatatör etkiye sahiptir. Pentoksifilinin asıl kullanım alanı periferik ve beyin damarlarına ait hastalıkların ve mikrosirkülasyon bozukluğu içeren hastalıkların tedavisidir. Terapötik etkinliği, kan akımı ve dokuların oksijenasyonunu arttırmasına bağlıdır (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda fosfodiesteraz inhibitörü olan Pentoksifilin'in özellikle Tümör Nekrozis Faktör alfa'yı (TNF- α) azaltarak interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi kemotaktik mediatörlerin yapımını azalttığı ve bu yüzden de inflammatuar reaksiyonları baskıladığına dair yayınlar vardır (4). Ayrıca intrasellüler fosfodiesterazı inhibe ederek TGF- β ailesinin üyesi olan BMP-2'yi arttırdığı ve böylelikle yeni kemik oluşumunu indüklediği de bildirilmektedir (4).

Yaptığımız literatür taramasında çalışmamızda kullanmayı düşündüğümüz pentoksifilinin kırık iyileşmesi üzerine etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Aydın ve ark. 61 adet erkek sıçanda oluşturdukları kapalı femur kırığı modeli üzerinde yaptıkları çalışmada, pentoksifilinin kırığın erken döneminde hematoma fazını hızlandırarak kırık iyileşmesinin ve kallus dokusu oluşumunu arttırdığını göstermişlerdir (5). Çakmak ve ark. radius segmenter kırık modeli oluşturulan 24 adet sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada, pentoksifilinin anjiogenezis ve segmenter

kemik kaybında iyileşme açısından radyolojik ve histolojik olarak olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (6). Farahani ve ark. 35 adet femoral osteotomi yapılan sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada pentoksifilini farklı dozlarda uygulamışlar ve yüksek doz pentoksifilin alan grupta kontrol grubuna göre kırık iyileşmesinin daha hızlı olduğunu saptamışlardır (7).

Tendon yaralanması üzerine yapılan çalışmalarda tendon iyileşmesini olumlu yönde etkileyen ilaçların etkinlikleri kanıtlanmıştır. Jahani S ve ark. aşil tendon hasarı modeli oluşturdukları 9 adet Yeni Zelanda türü tavşanı üzerinde yaptıkları çalışmada butirik asit ile birlikte kullandıkları otojen omental greftin aşil tendon iyileşmesini hızlandığını kanıtlamışlardır (8). Allahverdi ve ark. aşil tendon hasarı oluşturdukları 72 adet Yeni Zelanda türü tavşan üzerinde yaptıkları çalışmada tendon iyileşmesinde düşük doz lazer terapi ve PRP (platelet rich plazma, trombosit zengin plazma) kullanmışlar ve bu iki yönteminde tendon iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğunu kanıtlamışlardır (9).

Bu çalışmamızda tavşanlarda aşil tendon yaralanma modeli oluşturarak literatürde daha önce tendon üzerinde çalışılmamış olan pentoksifilinin; tendon iyileşmesi üzerine etkisini biyomekanik ve histopatolojik olarak araştırmayı amaçladık. Bu çalışmada pentoksifilinin özellikle periferik vazodilatasyon etkisiyle tendon iyileşmesini hızlandıracağını ve böylelikle tendon yaralanmalarında daha erken rehabilitasyon başlangıcı elde edip ekstremitede yaralanma öncesi döneme yakın etkinlik sağlanacağını düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tendonun Yapısı ve Histolojisi

Tendonlar, kasılma kuvvetlerini kastan kemiğe iletip eklem hareketlerini meydana getirmekle görevli olan fibröz yapılardır (10). Mekanik olarak esnek, dayanıklı, kayabilen özelliklere sahiptirler (11,12). İnsan tendonunun %30'unu kuru tendon ağırlığı oluştururken; %70 ağırlık ise su tarafından meydana getirilir (10).

Tendonların %90–95 hücresel elemanı immatür tendon hücresi olan tenoblastlar ve olgun tendon hücresi olan tenositlerden meydana gelmektedir. Tendonda bulunan hücrelerin kalan %5–10'luk kısmı ise kemik yapışma ve insersiyon bölgelerinde bulunan kondrositler, tendon kılıfında bulunan sinovyal hücreler, kapiller endotel hücre ve arteriollerin düz kas hücrelerini oluşturan vasküler hücrelerdir (10).

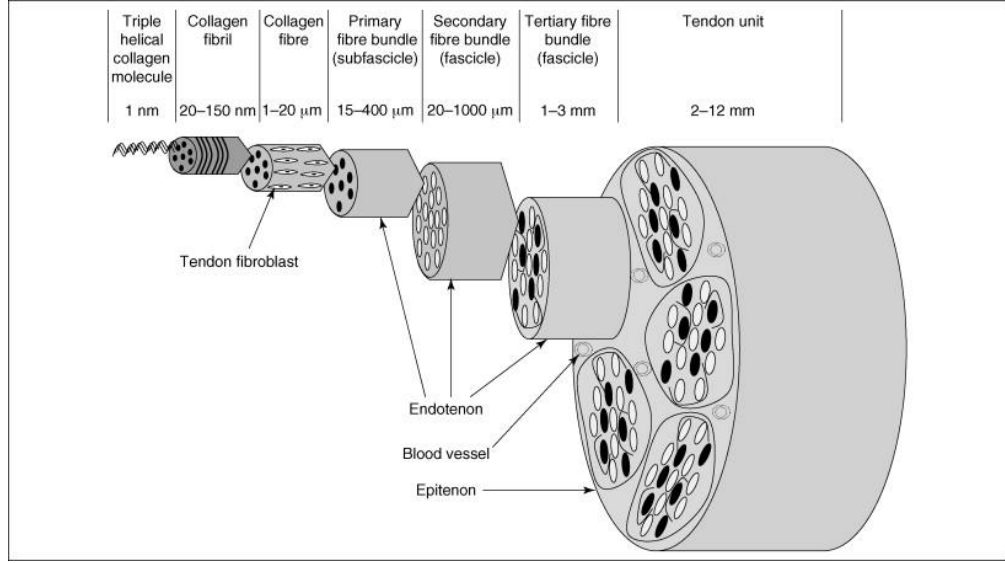
Tenositler, enerji gereksinimlerini aerobik Krebs siklusu, anaerobik glikoliz ve pentoz fosfat yollarını kullanarak karşılar. Ayrıca, kollajen ve ekstrasellüler matriksin diğer tüm komponentlerini sentezlerler. Tenositler ve tenoblastlar tendon uzun aksında, kollajen lifleri boyunca yerleşirler (10).

Kollajen basitten komplekse doğru giden bir yapılanma gösterir (10). Prolin ve lizin aminoasitlerinin hidroksilasyonundan sonra peptid zincirleri yeteri uzunluğa ulaştığında sarmal prokollajenler oluşmaya başlar (13,14). Bu prokollajenler ekstrasellüler boşluğa çıktıktan sonra burada çeşitli enzimlerle işlenerek tropokollajenlere dönüştürülür (13,14). Üç adet hidrofilik tropokollajen zinciri çapraz bağlarla bir araya gelerek hidrofobik kollajen molekülünü, bunlar da birleşerek mikrofibril ve fibrilleri oluşturur (10). Proteoglikanlar, glikoproteinler ve su, matriks içinde kollajen fibriller ile birleşerek fasikülleri meydana getirir (10,15-18). Kollajen fibrilleri 100-500 nm çapında olup kıvrımlı ya da tendonun uzamasını %1-3 oranında kolaylaştıran sinüzoidal şekilde ışık mikroskobu altında görülebilen, tendonun en küçük ünitesidir (13, 14).

Kollajen ve olgun tendon hücresi olan tenositlerin etrafını saran ekstrasellüler matriks örtüsü proteoglikan, glikozaminoglikan, glikoprotein ve diğer birkaç küçük molekülden oluşur. Proteoglikanlar hidrofilik özelliklerinden dolayı, suda çözünen moleküllerin difüzyonunu ve hücrelerin migrasyonunu sağlarlar (10).

Fibronektin ve trombospondin gibi adeziv glikoproteinler tendonun tamir ve rejenerasyonunda görev alırlar. Tenascin-C proteini ise ekstrasellüler matriksin diğer önemli bir komponenti olup tendon cisminde, osteotendinöz ve myotendinöz bileşkede oldukça bol miktarda bulunur. Tenascin-C salgılanma miktarı mekanik gerilmeler ile düzenlenir ve tendinopati gibi durumlarda salınımı artar. Tenascin-C, kollajen dizilimi ve oryantasyonunda önemli role sahip bir proteindir (10).

Kollajen fibrilleri bir araya gelip kollajen fiberlerini oluşturarak endotenon adı verilen gevşek bağ dokusuyla sarılır (17). Endotenon, tendonu demetler halinde bölen yapılardır ve endotenonla çevrili fasiküllerin birbiri üzerinden kayma hareketi vardır (17, 19). Endotenonlar ise birleşip tüm tendonu çevreleyen epitenonu oluştururlar (17, 19) (Şekil 1). Oluşan epitenon, tendon çevresindeki ve tendona giren damar, lenfatik ve sinirleri içerir (17, 19). Kas tendon bileşkesinden itibaren epitenon, kas üzerinde epimisyum olarak devam eder (10). En son tabaka ise tendonu çevre dokulardan ayıran gevşek bağ dokusu olan paratenondur (10, 16). Paratenon tabakası, tendonun dış yüzeyini saran ince, beyaz, parlak, sinovya benzeri gevşek bağ dokusu kılıfıdır (10). Paratenon; yapısında sinovyal hücreler bulunan iç ve dış olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır (20, 21). İç tabaka tendon ile devamlılık gösterirken dış tabaka etraf yumuşak dokular ile devamlılık gösterir (20, 21). İç tabaka genellikle kollajen Tip I ve Tip III kollajen fibrillerini, bazı elastik fibrilleri ve sinovyal hücrelerin yerleştiği yüzeyi barındırır (10). Paratenon genel olarak her bir tendonun kendisine yakın yapılarla bağlantısı olmaksızın serbest olarak hareket etmesinde, kanlanması ve iyileşmesinde görev alır (17).



Şekil 2.1. Tendonun Histolojik Yapısının Şematik Görünüşü (22)

Artmış mekanik strese maruz kalan el ve ayaklar gibi bölgelerde tendonlarda sinovyal tendon kılıfı bulunur. Sinovyal kılıfın iç katmanı tendon cismini kuşatır ve sinovyal sıvı üretmek amacı ile ultrafiltrasyon membranı olarak görev alır (10).

Myotendinöz bileşke, perimisyum, epimisyum ve endomisyumun tendon fibrilleri arasında iç içe geçtiği ve kas dokusu içine girdiği bir bölgedir. Bu bileşke kas liflerindeki intrasellüler kontraktıl proteinler tarafından oluşturulan gerim kuvvetinin kollajen fibrillere aktarıldığı yerdir. Böylece kas kontraksiyonu süresince tendon üzerinde ortaya çıkan gerim kuvvetide azaltılır. Kas tendon ünitesinin en zayıf bölgeside bu bileşkedir (10).

Osteotendinöz bileşke, tendon, fibrokartilaj, mineralize fibrokartilaj ve kemik olmak üzere dört ayrı tabaka içerir. Osteotendinöz bileşkenin özelleşmiş yapısı kollajen liflerin kıvrılmasını, aşınmasını, zayıflamasını ve rüptüre olmasını önler. Tendonun santral fibrilleri olan “Sharpey lifleri”, tendonun kemiğe yapışma yerinde korteksi delerek kemik içinde kaybolurlar. Periferik fibriller ise periost fibrilleri ile birbirine karışırlar. Kıkırdak yapışma yerinde ise tendon fibrilleri perikondriumu yaygın olarak dağılırlar (10, 12, 23).

2.2. Tendon Matriks Proteinleri

Tendon, diğer konnektif dokularla kıyaslandığında rölatif olarak daha az hücre, daha fazla ekstrasellüler matriksten oluşur.

Kollajen: İnsan vücudunda en fazla bulunan protein kollajendir (24). Bu protein vücut kuru ağırlığının % 30'unu, tendon kuru ağırlığının ise % 70' ini oluşturur (24). Diğer dokularla kıyaslandığında en fazla kollajen tendonda bulunmaktadır (24, 25). İnsan vücudunda farklı polipeptid zincirlerinden meydana gelen 27 tip kollajen vardır (26).

En yaygın ve en önemli kollajen tipleri, Tip I, II, III ve IV' tür (25, 27). Tip XX ve Tip XXVII kollajenler son dönemde tanımlanmış fonksiyonu net olarak anlaşılamamış molekülüdür (26).

Tip I kollajen kemik, tendon, deri gibi dokularda bulunan kollajen tipidir (25, 27). Tip II kollajen kıkırdak, vitröz humor ve intervertebral diskte bulunurken; tip III kollajen, tip I'in immatür formudur ve iyileşmekte olan dokularda yüksek miktarda bulunur (25, 27). Tip IV kollajen fibriller veya lifler oluşturmaz bazal membran yapısında bulunan kollajendir (11, 25, 27). Tendon yapısında bulunan kollajenin % 90' ı tip I kollajen, % 10' u ise tip III kollajendir (17, 28).

Tendon yapısında bulunan Tip I kollajenin her biri 1000 aminoasit (aa) içeren üç polipeptid zincirinden oluşur. Tip I kollajende bu polipeptid zincirlerin ikisi birbirinin aynı ($\alpha 1$), diğeri ise farklı ($\alpha 2$)' dir. Polipeptid zincirlerindeki her üç pozisyondan birinde glisin aminoasiti bulunmaktadır. Zincir glisin-X-Y olarak tekrar eder. Bu zincirde X genellikle prolin, Y hidroksiprolin veya hidroksilizindir (24, 25, 27).

Kollajenin yapısında bulunan hidroksiprolin ve hidroksilizin, prolin ve lizinin, kofaktörleri askorbik asit, oksijen ve α -ketoglutarat olan, prolin ve lizin hidroksilaz enzimleri ile hidroksilasyonu sonucu oluşur (25). Bu nedenle

hidroksiprolin düzeyi kollajen metabolizmasının göstergesi olarak kabul edilir ve kollajen sentezinin artması veya azalması kan, idrar ve dokulardaki hidroksiprolin düzeyleri ile takip edilebilir (23, 25, 27).

Kollajen, fibroblast hücreleri tarafından prokollajen olarak sentezlenir. Sentezlenen prokollajen ekstrasellüler alana geçer, burada peptidaz enzimleri tarafından parçalanır ve tropokollajen molekülü meydana gelir. Tropokollajenler biraraya gelerek kollajen fibrillerini oluşturur. Tropokollajen molekülleri arasındaki çapraz bağların oluşması ile fibriler yapı güçlenir. Bu çapraz bağlar, bağ dokusunun gerilme kuvvetini sağlar. Bu nedenle kollajen moleküllerindeki çapraz bağların sayısının artması, tendonun gerilme kuvvetinde arttırır (25, 27).

Elastin: Tendonların mekanik özellikleri; yapılarında bulunan kollajen fiberlerin yanısıra tendondaki elastin oranına da bağlıdır (29). Sert ve esnemeye dirençli kollajenin aksine elastin normal uzunluklarının birkaç katına kadar uzayabilen ve germe kuvveti ortadan kalkınca tekrar eski şekline dönebilme özellikleri olan bir bağ dokusu proteindir (25, 27). Elastin, ekstremitte tendonlarında çok az bulunmasına rağmen akciğer, ligamentum flavum ve nuchae gibi elastik ligamanlarda fazla miktarda bulunur (25, 27).

Tendonların zemin maddesi, proteoglikanların (PGs) yanında yapısal glikoproteinler, plazma proteinleri ve çeşitli küçük moleküllerden oluşur (29). Bu madde bağ dokusunda hücre ve lifler arasındaki boşlukları doldurur (29). Tendon zorlanması durumunda kayganlığa yardımcı olan ve sürtünmeyi azaltan visköz bir jeldir (24, 27, 29). Özellikle glikozaminoglikanlar negatif yüklü olmaları nedeniyle, kollajen lifleri ve proteoglikanlar ile etkileşerek kollajen lif dizilimini, gerim sonrası kollajen lif boyu restorasyonunu ve lifler arası mesafeyi etkileyerek aralarındaki çapraz bağların miktarını belirlerler (30).

Proteoglikanlardan en önemlileri dekorin, biglikan, lumikan ve fibromodulindir. Kollajen lif çapı regülasyonunda, tek tek lifleri ayırmada ve hareket esnasında makaslama kuvvetlerini azaltmada tendon içindeki bu proteoglikanlar önemli rol oynar (30).

2.3. Aşil Tendon Anatomisi

Aşil tendonu, gastroknemius ve soleus kaslarının tendinöz kısımlarının birleşip oluşturduğu, insan vücudunun en büyük ve en kuvvetli tendonudur. Bu kaslar ve oluşturdukları aşil tendonu, ayak bileğinin ana plantar fleksiyonunu oluşturur. Bu kaslar aşil tendonunu iki şekilde oluşturabilirler. Birinci tipte tendonun kalkaneusa yapışma yerinin 12 cm. proksimalinde iki kasın aponörozu birleşir ve tek tendon olarak iner. Bu en sık olan tipidir. İkinci tipte ise, gastroknemiusun aponörozu direkt olarak soleus kasının içine karışarak oluşur. Genellikle gastroknemiustan oluşan kısım 11–26 cm. ve soleustan oluşan kısım ise 3–11 cm. uzunluğundadır. Aşil tendonu distale ilerledikçe aksiyel planda yuvarlaklaşır ve kalkaneusa bağlanma bölgesinin 4 cm proksimalinde düzleşir. Aşil tendonunun lifleri, distale uzanırken 90° açıyla bir rotasyon yapar. Böylelikle proksimalde medialde olan lifler distalde posteriora döner. Bunun sayesinde ayak bileği plantar fleksiyonu sırasında hem kasın uzaması artar ve hemde daha az enerji ile kas kontrakte olur (17, 18, 31).

Aşil tendonu paratenon tarafından sarılmaktadır ve bu kılıf iki tabakadan meydana gelmektedir. İç tabaka epitenonla bağlantılıdır ve tendon ile devamlılık gösterirken, dış tabaka etraf yumuşak dokular ile devamlılık gösterir. Paratenon kruris derin fasiasından köken alır ve tendonun posterior yüzü, kruris fasiası tarafından örtülmüş olur. Paratenon, tendonun kayması, kanlanması ve iyileşmesinde görev alır (10, 32).

Tendonların beslenmesi hem vasküler perfüzyon, hem de sinovyal difüzyon yoluyla olmaktadır (23, 33). Yapılan çalışmalarda sinovyal diffüzyonun vasküler perfüzyondan daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (23, 33). İntrinsik sistem myotendinöz ve osteotendinöz bileşkede bulunur, ekstrinsik sistem ise paratenon tarafından sağlanır (33).

Anjiyografik enjeksiyon çalışmalarında aşil tendonunda tendon insersiyosunun 2-7 cm. proksimal bölgesinin hipovasküler olduğu gösterilmiştir (10, 33-35). Son zamanlarda lazer doppler flowmetri yöntemi ile yapılan çalışmalarda damarlanmanın

sadece insersiyon bölgesinde azaldığı, kalan tüm tendon boyunca kanlanmanın eşit olduğu gösterilmiştir (10).

Tendonlarda hem sempatik hem de parasempatik sinir lifleri bulunur. Tendonların innervasyonu kutanöz, musküler ve peritendinöz sinir gövdelerinden sağlanır. Sinir sonlanmalarının myelinli lifleri Golgi tendon organı denilen özelleşmiş mekanoreseptörler olarak fonksiyon görürler. Bu reseptörler basınç ve gerilmeye duyarlıdır. Bu nedenle golgi tendon organı reseptörleri en fazla myotendinöz bileşkede bulunurlar. Tendonlardaki myelinsiz sinir sonlanmaları ise ağrıyı algılama ve iletmede görevli nosiseptör olarak fonksiyon görür (10, 36).

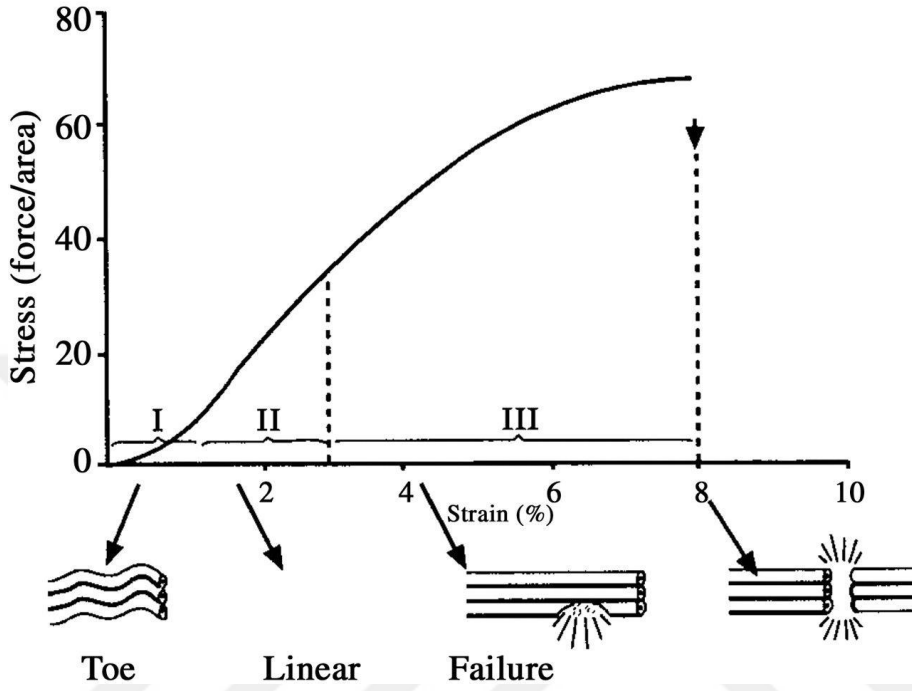
2.4. Aşıl Tendon Biyomekaniği

Aşıl tendonu gastroknemius ve soleus kaslarından elde edilen hareket ve gerilmeyi kalkaneusa ileten özelleşmiş yapıdır (37, 38). Bu kasların tendonları; ayakta durma, postural kontrol, yürüme, koşma aktivitelerinde aktiftirler (37, 38). Tendonların mekanik özelliği intermoleküler bağlarının sayı ve tipleri ile ilişkilidir (10). Tenositlerde bulunan aktin ve miyozin, yükü kastan kemiğe aktarmada ideal bir mekanik yapı oluşturmuştur (31).

Tendon hem sert hem de esnek yapıya sahiptir. Yapılan çalışmalarda aşıl tendonunun erkekteki kesitsel alanı bayanlara oranla daha geniştir ve kopması için daha büyük kuvvet gerektirir. Gençlerde ise sertliği daha az; esnekliği ise daha fazladır (31).

Tendonda istirahat durumunda kollajen lifleri ve kollajen fibrilleri dalgalı konfigürasyondadır. Tendonun % 2' lik kısmının gerilmesi ile dalgalı olan konfigürasyon düzleşmeye başlar. Bazı kaynaklarda bu uzama ve düzleşmenin interfibriller kaymalardan ve interfibriller jelin (ground substance) geriminden kaynaklandığı bildirilmektedir. Eğer gerim % 4 üzerinde kalmaya devam ederse tendon elastik davranış sergiler ve yük kaldırıldığında tekrar eski haline döner. Mikroskopik yetmezlik, gerimin % 4 üzerinde olması ile meydana gelir. % 8–10 arasındaki gerimde ise moleküler kayma ile intrafibriller hasar meydana gelir ve

makroskopik hasar gelişmiş olur. Bu düzeydeki gerimden sonra ani olarak komplet rüptür gerçekleşir ve lifler geri çekilerek düğümlenirler (10) (Şekil 2).



Şekil 2.2. Stres- Strain Eğrisi (10)

Strain, tendonların üzerlerine binen yükleri esneklik, güç ve dayanıklılıklarındaki azalma nedeniyle tolere edemediklerinde oluşan zedelenme halidir. Strain, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üçe ayrılır. Hafif strainde, kas tendon ünitesinde belirgin bozulma yoktur sadece lokalize şişlik ve hassasiyet mevcuttur. Orta şiddette strainde kas tendon ünitesinde belirgin bozulma vardır. Şiddetli strainde ise tam kat rüptür mevcuttur ve bunda defekt gözle görülebilir, palpe edilebilir. Kemikte olduğu gibi tendon zedelenmeleride inflamasyon, onarım ve remodelizasyon dönemleriyle iyileşir (39, 40).

Mekanik bir yüke karşı tendonun davranışı, yapısında bulunan kollajen miktarına, kalınlığına, içeriğine, organizasyonuna, lif çapına ve birbirleri arasındaki stabil çapraz bağların yoğunluğuna bağlıdır. Yapılan çalışmalar 1 cm²'lik bir tendon 500–1000 kg. taşıyabileceğini göstermiştir. Tendon gerim kuvveti yapısında bulunan tip III kollajen yoğunluğu ve proteoglikan/kollajen oranı ile ters orantılıdır (10, 41).

Biyomekanik yüklenme analizleri ile yapılan çalışmalarda koşma sırasında aşıl tendonu üzerine vücut ağırlığının 8–12 kat fazlası yük bindiği olduğu tespit edilmiştir (31, 42, 43). Bu değerin de aşıl tendonunun taşıyabileceği en büyük yüke çok yakın olduğu bulunmuştur (31, 42, 43). Tendonun rotasyonu aşıl tendon patolojilerinde önemli rol oynamaktadır (10). Tendonlar üzerindeki gerimin hızlı ve oblik olması ile rüptür riski altındadırlar ve en yüksek güç eksantrik kas kontraksiyonu esnasında görülür (10). Aşıl tendon kopmalarının en sık olduğu bölge tendonun kalkaneusa yapışma yerinin birkaç cm proksimalindedir (37, 38).

2.5. Aşıl Tendon Fonksiyonu

Aşıl tendonunu oluşturan iki kastan biri olan gastroknemius kası primer olarak ayak bilek plantar fleksörü olarak görev yapmaktayken, diğer kas olan soleusun ayrıca postural rolü vardır. Soleus kası kişi ayakta iken vücudun öne eğilmesini önler. Bunlara ek olarak bu kas kompleksi dizde fleksiyon ve subtalar eklemden supinasyon hareketine katkı sağlar (44).

Gastroknemius ve soleus kas kompleksi yürümenin basma fazının ikinci ve üçüncü evrelerinde fonksiyon gösterir (44). İkinci evre yürümenin % 15–40 arasında yer alır ve bu esnada bu kas kompleksinin fonksiyonu tibianın plantar fleksiyona giden ayak üzerinden öne translasyonunu kontrol etmektir (44). Yürümenin % 40–60' lık bölümünde ise üçüncü faz yer alır (44). Bu evrede triseps surae kasının konsantrik kasılması sonrası ayak bileğinde hızlı plantar fleksiyon meydana gelir (44). Komi PV ve ark. yaptıkları *invivo* bir çalışmada aşıl tendon kuvveti ambulasyon esnasındaki değerlendirilmiş ve bunun sonucunda topuk vuruşundan hemen sonra aşıl tendonunda sessiz bir dönem olduğu ve daha sonra itme fazına kadar kuvvetin hızlıca artarak pik yaptığını saptamışlardır (45). Bu pik kuvvetin üçüncü faz boyunca korunduğu yürüyüşün basma fazının bitiminde aşıl tendonunda vücut ağırlığının % 250'si kadar yüklenme olduğunu tespit etmişlerdir (44, 45).

Ayak orta basma fazında pronasyona gider ve tibia üzerinde internal rotasyon kuvveti oluşur. Dizin ekstansiyonu sonucunda da tibiaya eksternal rotasyon kuvveti

uygulanır. Orta basma fazında ayakta pronasyon ve dizde ekstansiyon ile aşı tendonunda ters yönde rotasyonel kuvvetler meydana gelir. Bu kuvvetler aşı tendon insersiyosuna yönlendirilir (43).

Orta basma fazında ayak pronasyonda ve diz ekstansiyonda iken triceps surae kasının kasılmasıyla oluşan inversiyon momenti de aşı tendonu üzerinde ek bir yük oluşturur (44).

Aşı tendonu kalkaneal insersiyosu nedeniyle subtalar eklemdaki hareketlerde sekonder yüke maruz kalır. Bu özellikle hiperpronasyon veya kavus ayakta ve pronasyon yapan kısa mesafe koşucularında önemlidir. Çünkü hiperpronasyon veya kavus ayakta aşı tendonunun şok absorpsiyon yeteneği kaybolduğu için daha fazla rüptür geliştiği düşünülmektedir (42).

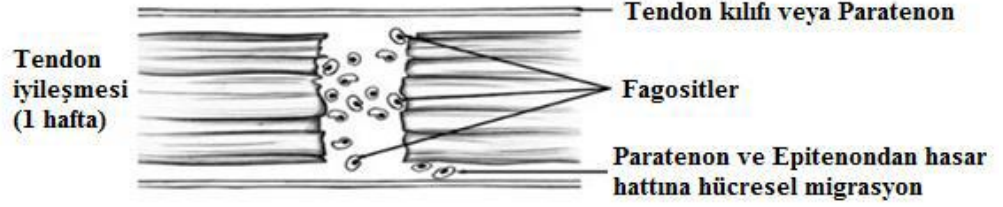
2.6. Tendon İyileşme Evreleri

Tendonda oluşan hasardan sonra tendonun yeniden normal fonksiyonlarını yerine getirebilmesi için tendon fiberlerinin ve tendon ile çevre dokuları arasındaki kayma mekanizmasının yeniden şekillendirilmesi gereklidir (14, 46).

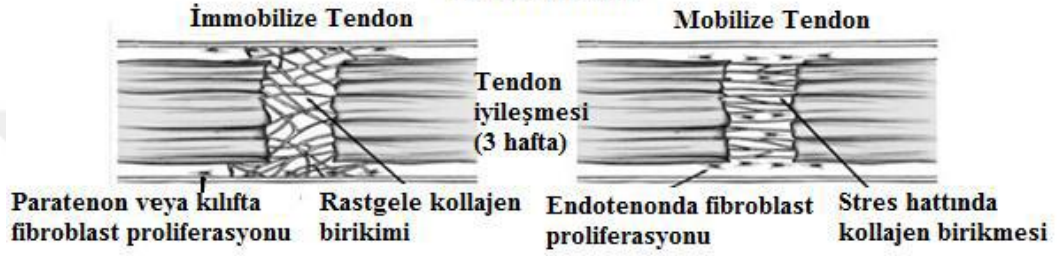
Tendonun hasarlı bölgesinde skar doku formasyonunun devamlılığı, tendon onarımının ilk aşamasında gereklidir. Fakat hasar nedeniyle tendonda oluşan mekanik uyarı eksikliği, skar dokusunun proliferasyonu ve zararlı adezyonlara neden olarak tendonun normal fonksiyonlarını engellemektedir. Hasarlı bölgenin stabilitesi gerekli olmasına rağmen, hareketlilikte iyileşme sürecinde önemli bir parametredir. İyileşme dönemindeki tendonda mekanik yüklenme sonucunda oluşan hareket cerrahi sonrası oluşan adezyonun azalmasına ve tendon dayanıklılığın artmasına yardımcı olur (47).

Tendon tamiri doku inflamasyonu, hücre proliferasyonu, ve remodelling olmak üzere üç aşamada gerçekleşir (10, 48-50) (Şekil 3).

A. INFLAMASYON



B. ONARIM



C. YENİDEN ŞEKİLLENME



Şekil 2.3. Tendon iyileşme basamakları (47)

İnflamasyon evresi: Tendon kılıfında bulunan kan damarlarının hasar görmesi hematom formasyonuna neden olur. Oluşan pıhtı sonucunda çevre dokulardan çeşitli kemotaksik faktörler, eritrositler, trombositler, nötrofiller, monositler ve makrofajlar inflamasyon hücrelerine doğru hareket ederler. Daha sonra fibroblastlar tarafından çeşitli ekstrasellüler matriks bileşenleri sentezlenmeye başlar. Bu evre boyunca anjiogenik faktörler salınır. Böylece vasküler ağ oluşmaya başlar ve hasar bölgesinin stabilitesi sağlanır (14, 51, 52).

Proliferasyon evresi: Fibroblastların hızlı proliferasyonu, kollajen, proteoglikanlar ve diğer ekstrasellüler matriks bileşenlerinin sentezinden sorumludur. Bu bileşenlerin çoğunluğunu tip III kollajen oluşturur. Bu evrenin sonunda tamir edilen doku, hücresel açıdan bol ve fazla miktarda su içerir (14, 52).

Remodelling evresi: 6-8. haftada başlar. Bu evrede tip III kollajen sentezi azalırken, tip I kollajen sentezi artar. Sentezlenen tip I kollajen fiberleri, tendon eksenini boyunca uzunlamasına organize olmasından ve yeniden oluşan dokunun mekanik kuvvetinden sorumludur. Ancak tamir edilen doku asla normal tendonun karakteristik özelliklerine ulaşamaz (14, 52, 53).

Tendon iyileşmesi intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki süreçte gerçekleşir.

İntrinsik iyileşme: Tendonun kendi kendine iyileşmesidir. Endotenon ve epitenon tenositlerinin proliferasyonu ile gerçekleşir. Bu kılıfların intratendinöz kan damarlarından sağlanan kanlanma ve bu süreçte görev alır (14, 52, 53, 54).

Ekstrinsik iyileşme: Çevre doku ve sinoviyumdan hücre migrasyonu ve granülasyon destekli iyileşmedir. İyileşmenin bu döneminde fibroblastlar ve inflamatuvar hücreleri periferden veya external dokulardan iyileşme bölgesine göç ederek tamir ve yenilenmeye yardımcı olur. Adezyon formasyonu da bu süreçte görev alır (14, 51, 53, 54).

Tendon iyileşme sürecinde genellikle bu iki süreçten birisi daha baskındır. İyileşme dönemindeki yapışıklıklardan genellikle ekstrinsik süreç sorumludur. Yapışıklık oluşması genellikle travmanın şiddeti, cerrahi travma, tendonun vaskülarizasyon sisteminin bozulması, tendonda immobilizasyon ve tendon kılıfının hasarına bağlıdır. Hasar sonrası sinoviyal kılıfın devamlılığının sağlandığı ve tendona mobilizasyon uygulanması durumunda intrinsik iyileşme daha baskın hale gelir ve böylece tendon yapışıklığı en aza indirgenir (55).

2.7. Aşil Tendon Yaralanması, Klinik Bulgu, Tanı ve Kullanılan Tedavi Yöntemleri

Aşil tendonu diğer tendonlara göre daha yüksek in vivo streslerle maruz kalmasından dolayı, insan vücudunda en sık travmaya uğrayan ve en sık rüptüre olan tendondur (56, 57). Aşil tendon rüptürleri özellikle tendona ani yüklenme sonrasında

aniden yükün kalktığı spor aktivitelerinde daha sık meydana gelir (10, 57). En sık mekanizma diz ekstansiyonda iken ani olarak ayak önüne yük verilmesi ve ayağın dorsifleksiyona gitmesiyle meydana gelir (10, 57). Akut aşıl tendon rüptürlerinin % 90'ı bu tip yaralanmalardır (10, 18, 57). Bunun dışında yüksekte atlama sonucunda ayağın sert ve ani şekilde dorsifleksiyona gelmesi sonucunda da meydana gelebilir (10, 57).

Tendon rüptürleri genellikle 30-50 yaş ve erkeklerde daha sık görülür (57, 58). Etiyolojide en sık suçlanan sebep dejeneratif tendinopatidir (31, 56, 57). Ayrıca aşıl tendon rüptürlerinin, tendon yapışma yerinin 2-6 cm' lik proksimalinde bulunan hipovasküler alanda olması, rüptürlerin daha çok yaşa bağlı tekrarlayan mikro travmalarla da olabileceğini düşündürmüştür (59). Tatari H ve ark. kadavra üzerinde yaptıkları çalışmada aşıl tendonunun kalkaneal yapışma yerinin 3-6 cm proksimalindeki bölgede intravasküler volümün azaldığı ve bunun tendinopati ve spontan rüptüre yol açabileceğini göstermişlerdir (60). Ayrıca yaşla birlikte kollajen çapraz bağlarda olan değişikliklerde tendonun sertliğinin artmasına, viskoelastisitesinin azalmasına neden olur (18).

Mekanik yüklenme ile tendon hücre sayısında, DNA ve kollajen sentezinde, proteoglikan kompozisyonunda ve kollajen kıvrılma paterninde değişiklikler ve kollajen çapraz bağlarında artış olur. Mekanik yüklenmeye bağlı olarak tendon liflerinin üç boyutlu yapısı daha organize hale gelir. Bu yapısal farklılıklar sertlikte ve tendonun maksimum gerim gücünde artışla tendonun yaralanmaya karşı direncini artırır (41).

Gerim kuvvetine maruz kalan bölgelerde, tendonlar lineer yerleşimli yoğun kollajen fibriller içerir. Bu bölgelerde kollajen sentezi artmış, proteoglikan içeriği ise azalmıştır. Bunu aksine primer olarak kompresyon ve sürtünmeye maruz kalan tendon bölgelerinde küçük ve büyük proteoglikan oranlarında artma ve çapraz bağ ağında azalma ile organize daha ince kollajen fibrilleri bulunur. Tendondaki bu değişikliklerin kompresif yüklenmeye karşı olduğu bilinmektedir. Mekanik yüklenmede spesifik hücre yüzey moleküllerinin (integrinler) ve spesifik genlerin

yüklenmeye cevap olarak ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Ayrıca tendon hücrelerinin iletişimini sağlayan gap junctionlarda mekanik yüklenmeye yanıt olarak artar. Aşırı mekanik yüklenme tendonda inflamasyon ve lif hasarına, gecikmiş ve azalmış kollajen matürasyonuna ve kollajen çapraz bağların inhibisyonuna yol açabilir. Yapılan in vitro çalışmalar yüklenmenin tek başına mitogenezi uyarmak için yeterli bir stimulus olmadığını, bunu yanında trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ya da insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) gibi büyüme faktörlerinin de mitogenezi başlatmak için gerekli olduğunu göstermiştir (41).

Klinik bulgular ve tanı: Aşıl tendon yaralanması olan hastalarda öykü oldukça tipiktir. Hastalar genellikle etkilenen ekstremitede ani, keskin bir acı, veya bacak arkasına vurulma hissi tariflerler. Bazı hastalar yaralanma sırasında bacak arkasında patlama tarzında bir ses duyduklarını ifade edebilir. Aşıl tendon yırtığı sonrası görülen en belirgin klinik bulgu, bacak üzerine yüklenmeyle belirginleşen ağrıdır. Bunun yanında yürümede güçlük veya yürüme şeklinde bozukluk da görülebilir (61-63).

Aşıl tendon yaralanmalarının fizik muayenesinde tendon trasesi boyunca şişlik ve ödem saptanır. Eğer ödem ileri düzeyde değilse, yırtık bölgesinde oluşan gap, kalkaneus yapışma yerinin genellikle 2-6 cm. proksimalinde özellikle tam kat yırtıklarda, rahatlıkla palpe edilebilir. Bunun dışında medial ve lateral malleol alt ucundan parmaklara doğru uzanan ekimoz alanları görülebilir (61, 63).

Thompson testi, gastrosoleusun sıkıştırılması sonrası ayakta plantar fleksiyonun olmamasıdır ve bu bulgu tam kat yırtıklarda % 100 güvenilirdir. Tam yırtıklarda dahi yanılmalara neden olan tibialis posterior ve uzun parmak fleksörlerinin etkisiyle ayakta aktif plantar fleksiyon görülebilir. Sağlam tarafa kıyasla yırtığın olduğu ekstremitede ayak bileğinin dorsifleksiyonunda artış saptanabilir (61).

Aşıl tendon yırtıklarının tanısında genellikle fizik muayene ve anamnez yeterlidir. Fakat geç tanı almış, uzun süreli vakalarda yardımcı olarak görüntüleme

yöntemlerine ihtiyaç duyulabilir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG), yumuşak doku radyografisine göre daha duyarlı olduklarından, tanının desteklenmesinde yararlıdır. Bu tetkikler tedavi öncesi planlamada yırtık tendon uçlarının pozisyonunun belirlenmesinde, konservatif tedavinin takip edilmesinde ve iyileşmenin değerlendirilmesinde kullanılabilirler (61, 64).

Tedavi: Aşil tendon yırtıklarının tedavisi üç ana başlık altında toplanabilir: konservatif, açık tamir ve perkutan cerrahi.

Açık cerrahi tamir: Açık tamir basit uç-uca (end-to-end) dikişten, tendon greftleri veya fasya takviyelerinin kullanıldığı, daha komplike tamirlere kadar değişir (61). Cerrahi müdahalenin amacı tendon uçlarının düzgün bir şekilde pozisyonunu sağlamaktır (61). Bu genellikle uç-uca dikişlerle sağlanabilir fakat düğümün zedelenmiş tendon uçlarının uzağına yerleştirilmesine dikkat etmek gereklidir (61). Uç- uca dikişe ilave bir güç sağlamak için takviye amacıyla lokal veya uzak dokular kullanılabilir (61). Tendon takviyesinde kullanılabilecek lokal dokular gastroknemius fasyasını, plantaris tendonu ve peroneal tendonları içerir (61). Gastroknemius fasyasının orta bölümünden longitudinal olarak devrilen tendinöz şerit, yırtık tendonun proksimal ve distal uçlarından dikiş materyali gibi geçirilerek tamirde kullanılabilir (65). 2001 yılında yapılan bir çalışmada gastroknemius fasyasının tamir bölgesini örten serbest flep şeklinde kullanımı rapor edilmiştir (64).

Aşil tendon yırtıklarının tamirinde kullanılabilecek uzak dokular ise fasya lata (serbest flep şeklinde) veya kalkaneal insersiyosundan avülze olmuş tendonların tekrar tutturulmasında kullanılan, patella-tendon kemik greftlerini içerir. Yapay tendon implantları veya allogreftlerde kullanılabilir (61, 66, 67).

Tam kat aşil tendon yaralanmalarının erken dönem tamirinde en sık kullanılan yöntem, tendon uçlarının primer olarak uç-uca dikilmesidir. Uç uca dikiş tekniklerinden en sık kullanılanlar; Kessler, Bunnell ve Krackow (lockingloop) sütürasyon teknikleridir (68-73).

Aşil tendon yırtıklarının cerrahi tedavisinde en sık longitudinal cilt kesileri kullanılmıştır. Fakat, sonuçların iyi olduğu, düşük komplikasyon oranına sahip transvers kesilerin kullanıldığında bildirilmiştir. Genellikle longitudinal kesi, aşil tendonun medialinden, lateralinden veya tam üzerinden yapılabilir. Cilt kesisini takiben genellikle aynı hatta fasya (yüzeyel ve derin krural fasyalar) kesisi yapılır. Operasyon sonrası bu fasyaların dikkatli bir şekilde kapatılmaları gerekir. Lateral kesileri takiben sural sinir yaralanmaları ve geniş kesiler sonrası yara problemleri sıklıkla rapor edildiğinden genellikle daha kısa ve tendona göre medial yerleşimli cilt kesileri tercih edilmektedir (69-74).

Perkutan cerrahi tamir: Aşil tendon yırtıklarının, tendon kopma bölgesi açılmadan yapılan tamirdir. Ma ve Griffith tarafından geliştirilen perkütan tamir, tendonun lateral ve medial kenarı boyunca altı adet küçük "stab" kesi yapılmasını ve dikis materyalinin bu kesiler yardımıyla tendondan geçirilmesini içermektedir (75).

Rowley ve Scotland yaptıkları çalışmada, akut aşil tendon yırtığı sonrası konservatif tedavi-ayak bilek ekinde alçı ile immobilizasyon (14 hasta) ve perkütan tamir (10 hasta) uyguladıkları hastaları karşılaştırmışlar ve perkütan yöntem sonrası aktivitelere dönüşün daha kısa olduğunu ve normal plantar fleksiyon gücünün büyük ölçüde tekrar geri kazanıldığını belirtmişlerdir (76).

Klein ve ark. 38 aşil tendon yaralanması olan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada perkütan teknikle tamir sonrası %13'ünde sural sinir sıkışması geliştiğini rapor etmişlerdir (77).

Yapılan araştırmalarda perkutan tekniğin uygulandığı tendonlarda %60 oranında sural sinir sıkışması ve %80 oranında tendon uçlarında dizilim bozukluğu geliştiği saptanmıştır. Perkütan ve açık tamir sonuçlarını karşılaştıran diğer çalışmalarda genellikle benzer sonuçlar ortaya konmuş, buna göre perkütan tamirin gücünün açık tamire kıyasla daha düşük ve re-rüptür oranının da daha yüksek olduğu bildirilmiştir (78).

Konservatif tedavi: Aşil tendon yırtıklarının tedavisinde ilk uygulanan yöntemdir. Günümüzde ise bu uygulama, genellikle sedanter yaşam süren ve cerrahi tamirden fayda görmeyecek, yaşlı hastaların tedavisiyle sınırlıdır. Bu tedavi yöntemi, hastaya hiçbir tedavi uygulanmamasından, alçı içinde immobilizasyona veya erken hareketin başlandığı fonksiyonel rehabilitasyona kadar uzanan bir yelpazeyi içerir. En sık uygulanan konservatif tedavi formu ayak bileğinin, genellikle alçı içinde, değişen derecelerde ekin pozisyonda veya nötral pozisyonda immobilizasyonudur. Genellikle üç ila beş hafta sonra ayak bileği daha az plantar fleksiyona getirilerek alçı tedavisi modifiye edilir. Alçı içinde geçen süre genellikle 6-8 hafta arasındadır (79).

Aşil tendonu yırtıklarında paratenon genellikle intakt kalır. Cerrahi sırasında paratenonun sıyrılması, yaralanma sahasında daha sonra oluşacak reaktif dokunun miktarının azalmasına sebep olur. Konservatif tedaviyi savunan araştırmacılar, paratenonun hasar görmüş tendona ciddi bir kan takviyesi yaptığından, cerrahi tedaviden kaçınılmasını önermişlerdir (80).

Saleh ve ark. tarafından yapılan çalışmada, alçıyla immobilize edilen hastalar ile erken fonksiyonel rehabilitasyon uygulanan hastalar kıyaslanmış, dorsifleksiyonu kısıtlayan ortez kullanımının mobilitayı daha iyi restore ettiği ve daha iyi hasta memnuniyeti sağladığı gösterilmiştir (81). McComis ve ark. yaptıkları çalışmada fonksiyonel ortezleme protokolüyle tedavi edilen 15 hastanın sonuçları, erken yük verme ve hareket açıklığı egzersizlerini takiben, iyi olarak bildirilmiştir (82).

Yaralanma veya cerrahi sonrasında tendonlarda iyileşmeyi ve fonksiyonu hızlandırmak, yapışıklık oluşumunu en aza indirmek için uygulanan çeşitli ajanların etkisi araştırılmaktadır. Bunlar ilaçlar ve mekanik bariyerler olarak iki kategoride sınıflandırılır. Peritendinöz yapışıklıkların azaltılmasına yönelik indometazin, rofecoxib gibi nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, hyaluronik asit, 5-fluorourasil, insan amniyotik sıvısı, kortikosteroid (kortizon), triamcinolone, vitamin-A, vitamin-E, β -karoten, TGF- β inhibitörleri için çalışmaları vardır (83-93).

2.8. Pentoksifilin

Pentoksifilin, ksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü olan güçlü periferik vazodilatatör bir ilaçtır (3). Yapılan çalışmalarda kronik oklüzif hastalığı olanlarda kladikasyon (periferik damar hastalığı olanlarda iskemiye bağlı egzersiz sırasında gelişen, istirahatte geçen bacak ağrısı) oluşma süresini belirgin şekilde arttırdığı gösterilmiştir (94).

Pentoksifilin terapötik etkinliği, kan akımı ve dokuların oksijenasyonunu arttırmasına bağlıdır (3). Bunun sonucunda;

1. Eritrositlerin esnekliğini (deformibilitesini) arttırır.
2. Fibrinojen derişimini azaltır.
3. Trombosit agregasyonunu ve trombus oluşumunu azaltır.
4. Kan viskozitesini düşürür, kan akışkanlığını arttırır.
5. Lökositlerin endotele adezyonunu azaltır, lökosit aktivasyonu ve bunun neden olduğu endotel hasarını azaltır.

Pentoksifilin karaciğerde metabolize edilerek elimine edilir. Eliminasyon yarı ömrü ise yaklaşık iki saattir (3).

Pentoksifilin başlıca kullanım alanları periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalıklardır (3). Plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda, periferik vasküler hastalığı olan hastalarda klinik belirtilerin düzenli kullanım sonrası %60-%100 oranında iyileştiği saptanmıştır (3). Bu hastalardaki en etkin düzelme ise yürüme mesafesinin artmasıdır. Ayrıca alt ekstremitte istirahat ağrısı, parestezi, kramplar ve ayak ülserleri tedavisinde etkili olduğu da bildirilmiştir (94).

Serebrovasküler hastalıklardaki klinik iyileşme %85 olarak saptanmıştır (3). Pentoksiflin, bu hastalarda özellikle iskemik alanlara kan akımını artırarak etkisini göstermektedir (94). Bu hastalarda nöromotor ve konuşma problemleri gibi belirtilerde iyileşme izlenmiştir (94). Geçici iskemik ataklar, serebral tromboz ve

hemoraji sekellerinin tedavisi ve kronik iskemik hastalıklarda pentoksifilin hala kullanılmaktadır (94).

Çeşitli işitme problemlerinde, göze ait vasküler dejeneratif süreçle seyreden dolaşım bozukluklarının tedavisinde de pentoksifilin kullanılmaktadır (3).

Günümüzde pentoksifilin, hematolojik malignitesi olan hastalarda, özellikle kemik iliği transplantasyonları sonrası ortaya çıkan toksik yan etkileri ve greft reddi reaksiyonlarının önlenmesinde halen koruyucu ajan olarak kullanılmaktadır (3).

Pentoksifilinin uygulama dozu, günlük toplam 600 miligram (mg) oral yoldan iki ya da üçe bölünerek alınabilir. Ayrıca parenteral uygulanacaksa 100 mg ile başlayıp 50 mg/gün eklenerek 400 mg'a kadar çıkılıp sıvı içinde dilüe edilerek intravenöz infüzyon şeklinde de uygulanabilir (3).

Pentoksifilinin başlıca yan etkileri; bulantı, yüzde kızarma, baş ağrısı, baş dönmesi ve gastrointestinal bozukluklardır. Bunlar dışında kan basıncı ve kalp hızına da hafif etki edebilir. Ancak bu yan etkilerin şiddetinin çok hafif olduğu ve tedavinin ilerleyen günlerinde kendiliğinden azaldığı tespit edilmiştir (94).

Son yıllardaki araştırmalarda fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilinin özellikle Tümör Nekrozis Faktör alfa'yı (TNF- α) azaltarak IL-1 ve IL-6 gibi kemotaktik mediatörlerin yapımını azalttığı ve bu yüzden de inflamatuvar reaksiyonları baskıladığı saptanmıştır (3). Ayrıca intraselüler fosfodiesterazı inhibe ederek TGF- β (transforming growth faktör beta) ailesinin üyesi olan BMP-2 (bone morfojenik protein 2)'yi arttırdığı ve böylelikle yeni kemik oluşumunu da arttırdığı bildirilmektedir (95).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız 09/11/2016 tarihli, 2016/44 numaralı Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ile Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışmada 36 adet, 2000-2500g, 2-4 aylık Yeni Zelanda türü tavşan kullanılmıştır. Tavşanlar; Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarında oda sıcaklığı ortalama 22-24 °C, bağıl nem oranı %55-60 olacak şekilde, 12 saat karanlık-12 saat aydınlık olan bir ortamda barındırıldı. Deney süresi boyunca tavşanlar standart yem ile beslendi.

36 adet tavşan randomize olarak, her grupta 18 adet tavşan olacak şekilde, A ve B olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her bir tavşana anestezi uygulanıp her iki alt ekstremitelerinde aşil tendon hasarı oluşturulup tamir edildikten sonra A grubundakilere 0,5cc/kg/gün serum fizyolojik (SF); B grubundakilere 100mg/kg/gün pentoksifilin (PTX, Trentilin® ampul 100mg, Santa Farma, İstanbul, Türkiye) intramusküler olarak uygulandı. 4. haftanın sonunda A grubundan 9 adet tavşan, B grubundan 9 adet tavşan randomize olarak seçilerek ve eterle sakrifiye edildi. A grubundan seçilen 9 adet tavşan arasından yine randomize olarak seçilecek olan 5 adet tavşan biyomekanik değerlendirmeye, kalan 4 adet tavşan ise histopatolojik değerlendirmeye alındı. B grubundan seçilen 9 adet tavşan arasından yine randomize olarak seçilen 5 adet tavşan biyomekanik değerlendirmeye, kalan 4 adet tavşan ise histopatolojik değerlendirmeye alındı. A ve B grubunda kalan tavşanlara 6. haftanın sonuna kadar serum fizyolojik ve pentoksifilin uygulanmaya devam edildi. 6. haftanın sonunda kalan tavşanların tümü eterle sakrifiye edilerek A grubunda kalan 9 adet tavşandan randomize olarak seçilecek 5 adet tavşan biyomekanik değerlendirmeye, kalan 4 adet tavşan ise histopatolojik değerlendirmeye alındı. B grubunda kalan tavşanlarda eterle sakrifiye edilerek randomize olarak seçilen 5 adet

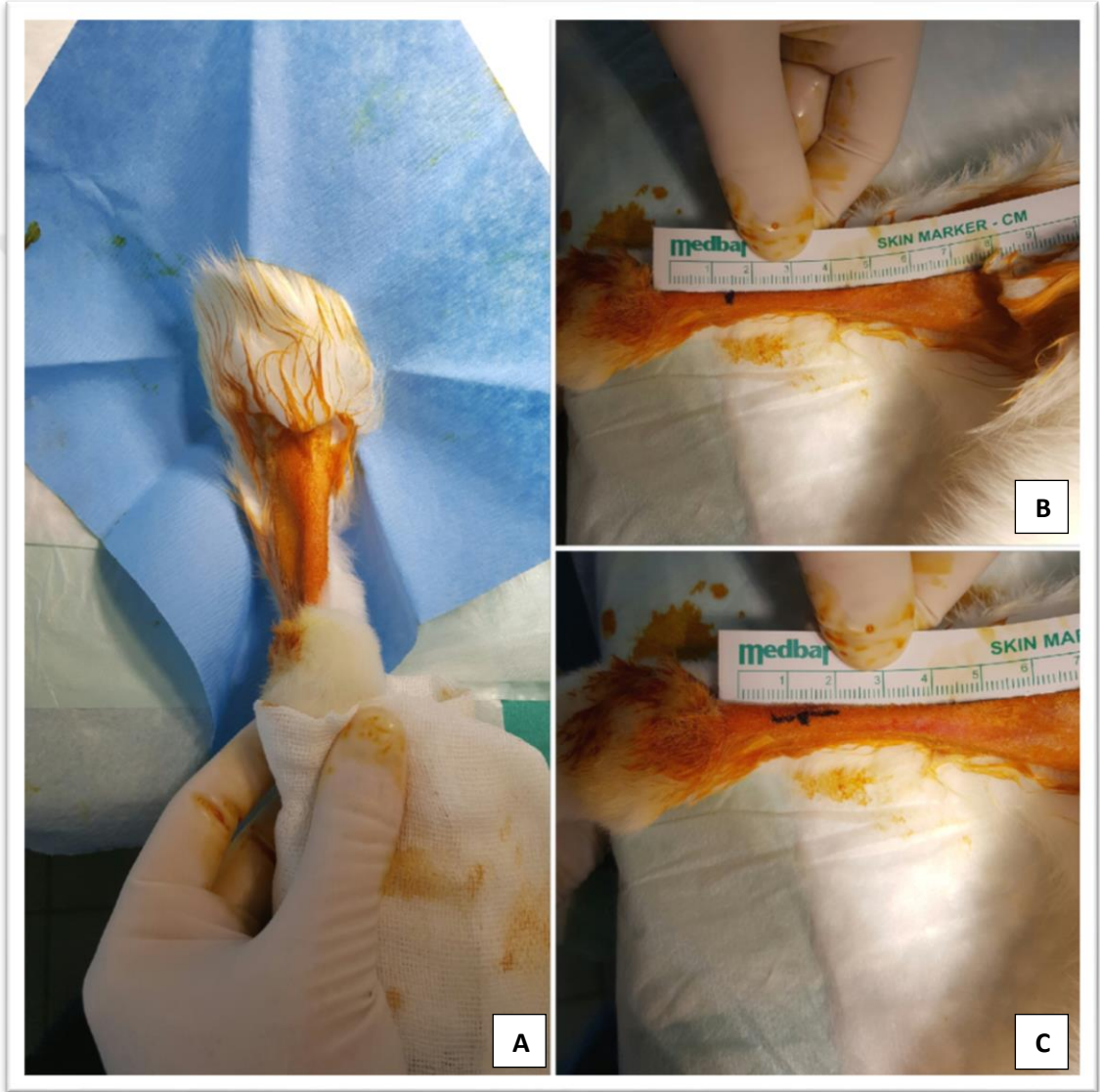
tavşan biyomekanik değerlendirmeye, kalan 4 adet tavşan ise histopatolojik değerlendirmeye alındı. Çalışmamız sırasında hayvanlarda enfeksiyona rastlanmadı.

3.2. Anestezi Uygulama ve Cerrahi Teknik

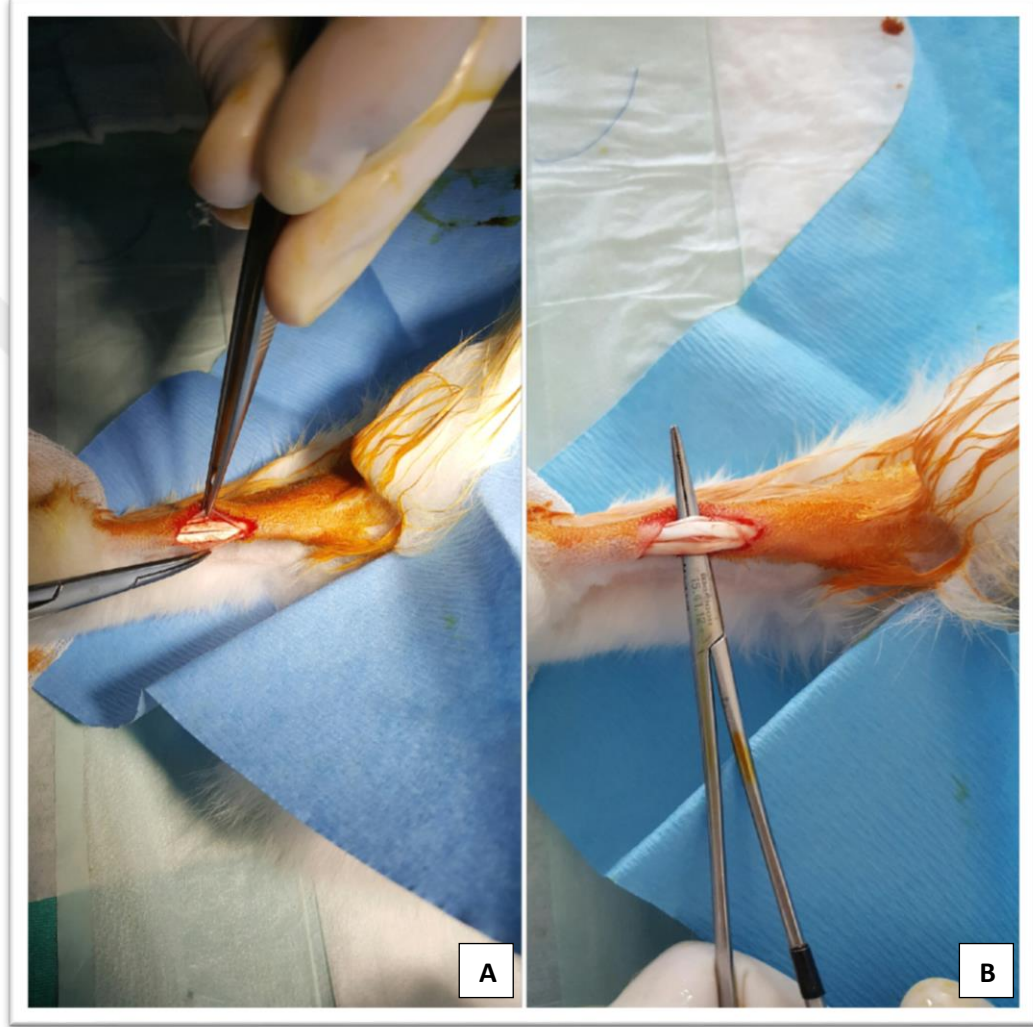
Cerrahi işlemler Abant İzzet Baysal Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarında, steril şartlarda ve genel anestezi altında yapıldı. Anestezi, intramüsküler olarak 35 mg/kg ketamin (ketamine hydrochloride, Ketalar®; EWL Eczacıbaşı Warner Lambert Istanbul-Turkey) ve 5 mg/kg ksilazin (Rompun®, Bayer, Türkiye) karışımı kullanılarak uygulandı. Anestezi derinliği göz kapaklarının hareketi ile sürekli olarak izlendi.

Tavşanların her iki bacak aşıl tendonları üzeri traş edildikten sonra povidon iodyür (Batticon®, ADEKA, Türkiye) ile boyanarak sterilizasyon sağlandı (Resim 3.2.1). Aşıl tendon, proksimalde gastroknemius kası ile distalde kalkaneus kemiği arasında kalan bölgede, longitudinal olarak, bistüri ile deride 1,5 cm kesi yapılarak açığa çıkarıldı. Aşıl tendonun etrafını saran kılıfa (paratenon) yine longitudinal kesi yapılarak aşıl tendonu ortaya kondu (Resim 3.2.2). Aşıl tendonu kalkaneus yapışma yerinden yaklaşık 1,5 cm proksimalinde tendon orta hattından laterale doğru 11 numaralı bistürü ile parsiyel olarak tenotomize edildi (Resim 3.2.3). Tendon etrafındaki dokulardan diseke edilirken ve tenotomi sırasında, çevrede bulunan damar ve sinir dokularının zedelenmemesine özen gösterildi. Parsiyel tenotomi sonrası tendon uçları 3/0 polypropylene dikiş materyali ile uç uca metodla sütüre edilerek tamir edildi (Resim 3.2.4). Tendona uygulanacak işlem bittikten sonra cilt 3/0 polypropylene ile dikildi (Resim 3.2.5). Cilt sütürasyonu sonrasında yara yeri batikonla temizlenerek gazlı bezle kapatıldı (Resim 3.2.6).

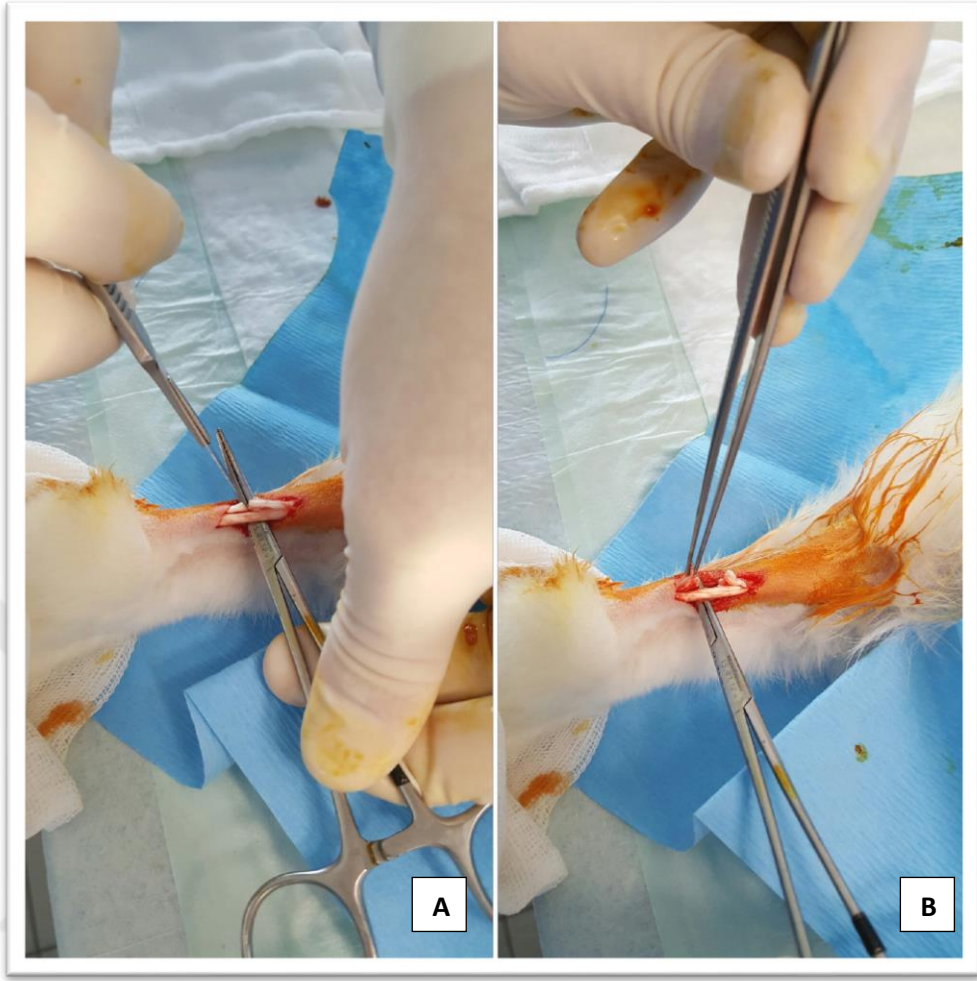
Parsiyel tenotomi yapıldığı için tavşanların alt ekstremitelerine immobilizasyon uygulanmadı. Tüm tavşanlara cerrahiden hemen önce ve postoperatif 1. günde profilaksi için sefazolin sodyum 500 mg intramüsküler olarak uygulandı. Ayrıca postoperatif dönemde ağrı kontrolü için her bir tavşana metamizol 5mg/kg/gün intramüsküler olarak 3 gün süreyle yapıldı.



Resim 3.2.1. A) Cerrahi sahanın batikon ile sterilizasyonu B) Tendon kesi hattının belirlenmesi
C) Longitudinal cilt insizyon hattının belirlenmesi



Resim 3.2.2. A) Aşil tendon hattı boyunca cilt ve tendon kılıfının (paratenon) insize edilmesi
B) Aşil tendonun ortaya konması



Resim 3.2.3. A) Aşil tendonunda deneysel parsiyel tenotomi işleminin uygulanması
B) Parsiyel tenotomi işlemi sonrası aşil tendonunun kalkaneus ve gastroknemius uçları



Resim 3.2.4. Parsiyel tenotomi sonrası aşil tendonunun kalkaneus ve gastrocnemius uçlarının 3/0 prolene ile primer tamiri



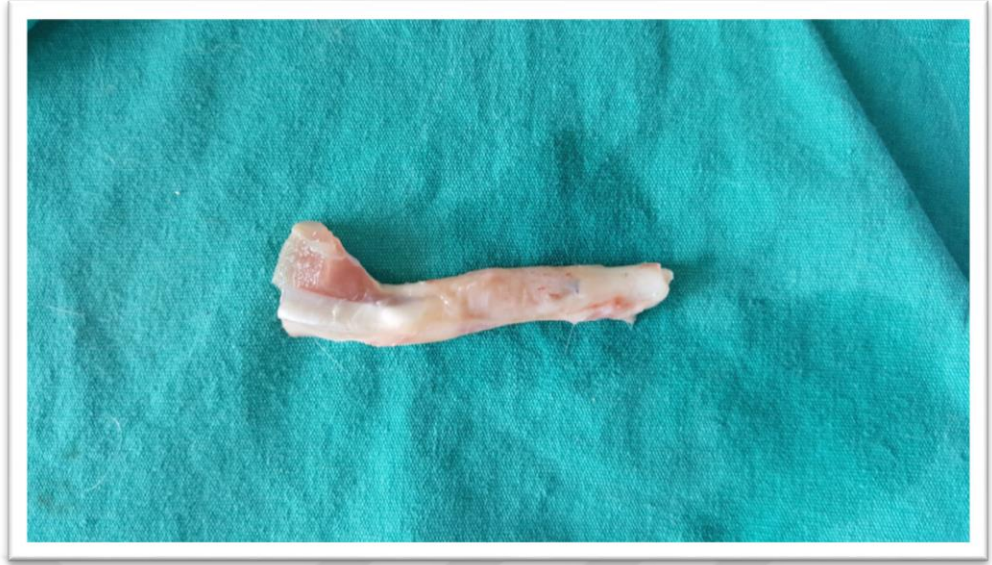
Resim 3.2.5. Tamir sonrası cilt sutureasyonu ve batikonla temizlenmesi



Resim 3.2.6. Yara yeri pansumanı

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

Yüksek doz eter ile sakrifiye edilerek ötenazi uygulanan tavşanların eski insizyon hattı üzerinden girilerek aşil tendonuna ulaşıldı. Aşil tendonunun bütünüyle çıkarıldığından emin olmak için distalde kalkaneus yapışma yerinden, proksimalde ise triseps surae kasından da bir miktar alacak şekilde tüm aşil tendonu eksize edildi (Resim 3.3.1).



Resim 3.3.1. Histopatolojik inceleme içi eksize edilen aşı tendonu

4. ve 6. haftada daha önce belirttiğimiz sayıda tavşanın her iki aşı tendonları yukarıda anlattığımız gibi eksize edildi. Histopatolojik değerlendirme yapılacak tendonlar %10'luk nötral formolin solüsyonuna konularak Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD Laboratuvar'ına ulaştırıldı. Burada bir gün bekletilen örnekler otomatik doku takip makinasında 14 saatlik işlemle alkol, toluen ve parafin basamaklarından geçirilerek tümüyle parafin blok haline getirildi. Daha sonra parafin bloklara gömülen örnekler 5-6 mikronluk longitudinal kesitler halinde kesildi. Örnekler Hematoksilen Eosin ve Masson Trikrom bağ dokusu (kollajen) boyama yöntemleri ile boyandı. Boyamanın ardından hem kontrol grubundaki tendonların hemde pentoksifilin tedavisi uygulanan grubun tendonlarının iyileşme durumu, Curtis ve Delee'nin kullandıkları evreleme yöntemi kullanılarak, binoküler çift başlı ışık mikroskopunda değerlendirildi (96). Bu evreleme yönteminde inflamasyon derecesi (Tablo 1), neovaskülarizasyon (Tablo 2), fibroblastik aktivite (Tablo 3), kollajen lif dizilimi (Tablo 4) parametreleri kullanıldı (96).

×400 lük büyütmede tamir hattında inflamatuvar hücre yok	0
×400 lük büyütmede tamir hattında inflamatuvar hücre var	1

Tablo 1. İnflamasyon Derecesi

Bir büyük büyütme alanındaki kapiller damar yok	0
Bir büyük büyütme alanındaki kapiller sayısı 0-5 ise	1
Bir büyük büyütme alanındaki kapiller sayısı 5-10 ise	2
Bir büyük büyütme alanındaki kapiller sayısı 10 dan fazla ise	3

Tablo 2. Neovaskülarizasyon

Tamir hattındaki iyileşme bölgesinde fibroblast hücre yok	0
Tamir hattındaki iyileşme bölgesinde fibroblast hücre minimal	1
Tamir hattındaki iyileşme bölgesinde fibroblast hücre belirgin	2

Tablo 3. Fibroblastik aktivite (fibroplazi)

Kollajen fiberlerindizilimi dağınık	0
Kollajen fiberlerin dizilimi düzenli	1

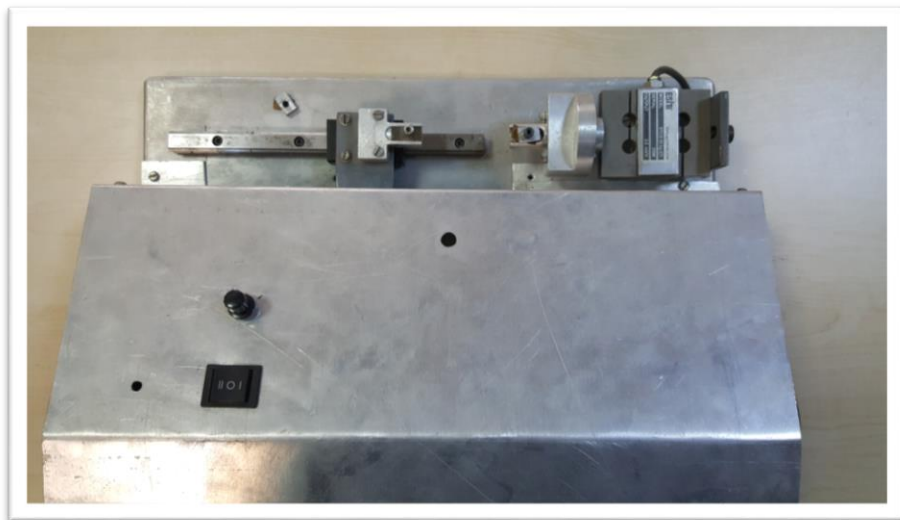
Tablo 4.Kollajen lif dizilimi

3.4. Biyomekanik Değerlendirme



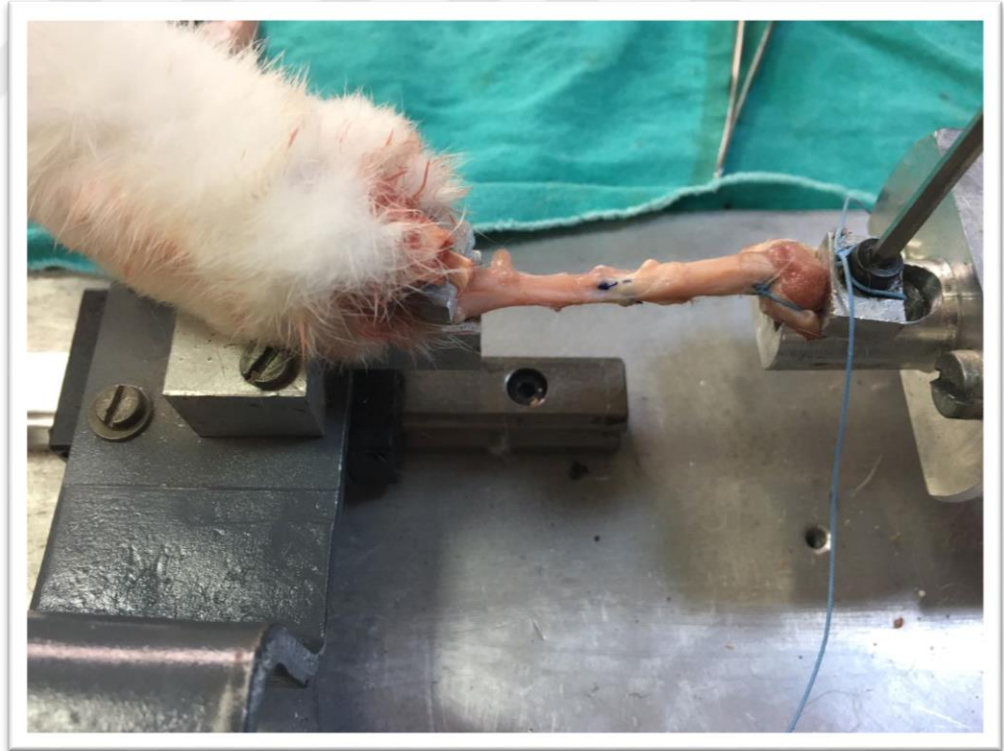
Resim 3.4.1. Biyomekanik çalışma için ayak kısmı ile eksize edilen aşil tendonu

Tavşanlardan izole edilen aşil tendonların biyomekanik ölçüm ve analizleri; Düzce Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomekanik Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan germe hızı 0-250 mm/dk olan ve maksimum 500 N'a kadar ölçüm yapabilen özellikte Germe-Test Cihazı ile yapıldı (Resim 3.4.2).

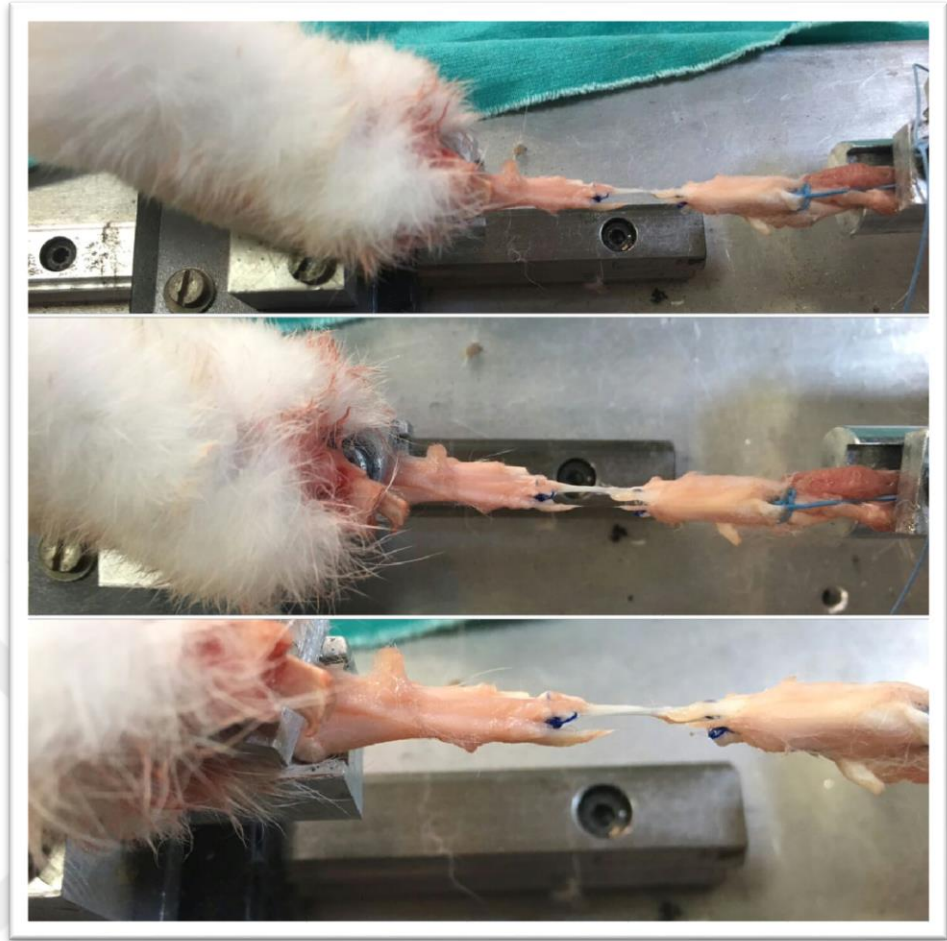


Resim 3.4.2. Aşil tendonu biyomekanik germe testinde kullandığımız cihaz

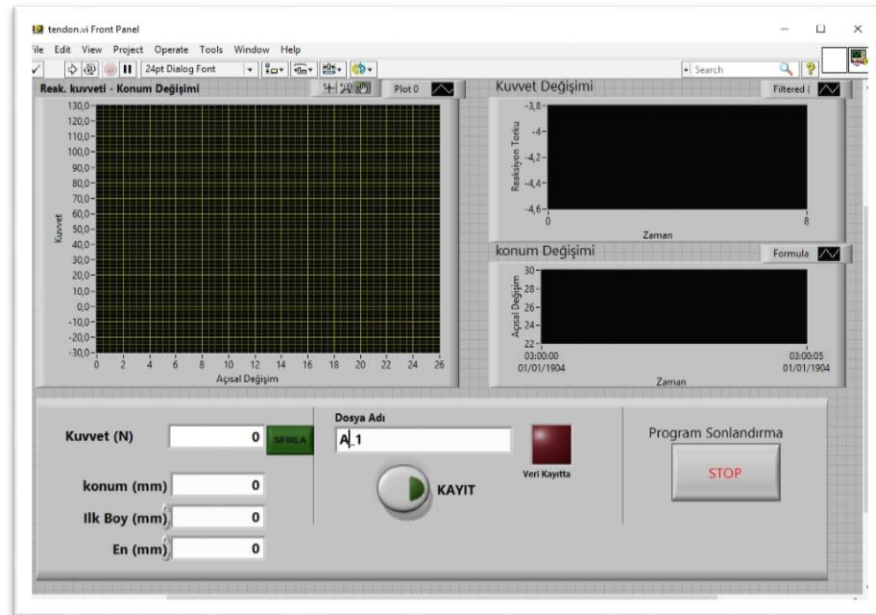
Biyomekanik ölçümlere başlamadan önce tendonların ilk boyları (cm), kalınlıkları (mm) ve kütleleri (g) eşit olacak şekilde elektronik kumpas ve hassas terazi ile ayarlandı. Alınan tendonların gastroknemius uçları 2 numara etibond sütür ile Krackow sütür tekniğiyle sütüre edilerek germe işlemi sırasında tendonun klempten sıyrılma durumunun önüne geçildi. Daha sonra tendonlar Germe-Test cihazına gastroknemius kas ucu üst klemplere, kalkaneus ucu ise alt klemplere gelecek şekilde yerleştirildi (Resim 3.4.3). Daha sonra klempler arası mesafe eşit ve 3 cm, germe hızı 10 mm/dk olacak şekilde ayarlanarak germe işlemine başlandı. Germe testi sırasında tüm tendonların tamir edilen bölgeden koptuğu gözlemlendi (Resim 3.4.4). Germe testi sonunda cihazda kaydedilen Yük-Deformasyon verileri değerlendirildi (Resim 3.4.5). Test sonunda yük-deformasyon eğrisi çizdirilerek; maksimum kopma kuvveti, maksimum deformasyon ve tendonda 2 mm gap oluştuğu andaki kuvvet değerleri parametreleri Stres-Strain eğrisi elde edilerek hesaplanıp değerlendirildi. Aynı işlemler hem 4. hafta hemde 6. haftada tendonlara uygulandı.



Resim 3.4.3. Tendonun germe cihazına yerleştirilmesi



Resim 3.4.4. Germe testi sırasında tendonun tamir edilen yerden kopması



Resim 3.4.5. Germe testinde kullanılan bilgisayar programı arayüzü

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan her bir örnekten elde edilen histopatolojik puanlar, istatistiksel olarak nonparametrik testlerden Ki-kare testi kullanılarak analiz edildi ve her grubun her bir parametre için birbirine göre istatistiksel farklılıkları belirlendi. Histopatolojik kısmın data analizleri, bilgisayarda SPSS (version 22,0 for Windows, Chicago, IL, USA) programı yardımıyla yapıldı.

Çalışmamızın biyomekanik kısmından elde edilen data analizleri SigmaPlot (version 13.0, Systat Software Inc., San Jose, CA, USA) programı yardımıyla yapıldı

P değeri 0,05 veya daha düşük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları:

4.1.1. Fibroblastik Aktivitelerin Değerlendirilmesi:

4. hafta A grubu (4A) ve 4. hafta B grubu (4B) ile 6. hafta A grubu (6A) ve 6.hafta B grubu (6B) tavşan tendonlarının fibroblastik aktivitelerinin karşılaştırılması tablo 5 ve tablo 6’da gösterilmiştir. Her iki grupta da fibroblastik aktivitenin görülmediği bir örneğe rastlanmamıştır.

4. hafta A grubu tavşanları	Fibroblastik aktivite	4. hafta B grubu tavşanları	Fibroblastik aktivite
4A1	2	4B1	2
4A2	2	4B2	2
4A3	2	4B3	2
4A4	1	4B4	2
4A5	2	4B5	1
4A6	1	4B6	1
4A7	2	4B7	1
4A8	2	4B8	1

Tablo 5. 4. hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının fibroblastik aktiviteleri

6. hafta A grubu tavşanları	Fibroblastik aktivite	6. hafta B grubu tavşanları	Fibroblastik aktivite
6A1	2	6B1	1
6A2	2	6B2	2
6A3	2	6B3	1
6A4	2	6B4	2
6A5	2	6B5	1
6A6	1	6B6	1
6A7	1	6B7	1
6A8	2	6B8	1

Tablo 6. 6. hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının fibroblastik aktiviteleri

İstatistiksel açıdan tablo 5'e Pearson'un ki- kare testi uygulandığında 4. haftadaki her iki grup arasında $p=0.14$ değeri bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Tablo 6'ya Pearson'un ki- kare testi uygulandığında 6. haftadaki her iki grup arasında $p=0.20$ değeri bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Yaptığımız çalışmada 4 ve 6. haftalarda fibroblastik aktivite açısından çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farka rastlanmadı.

4.1.2. Neovaskülarizasyonun değerlendirilmesi:

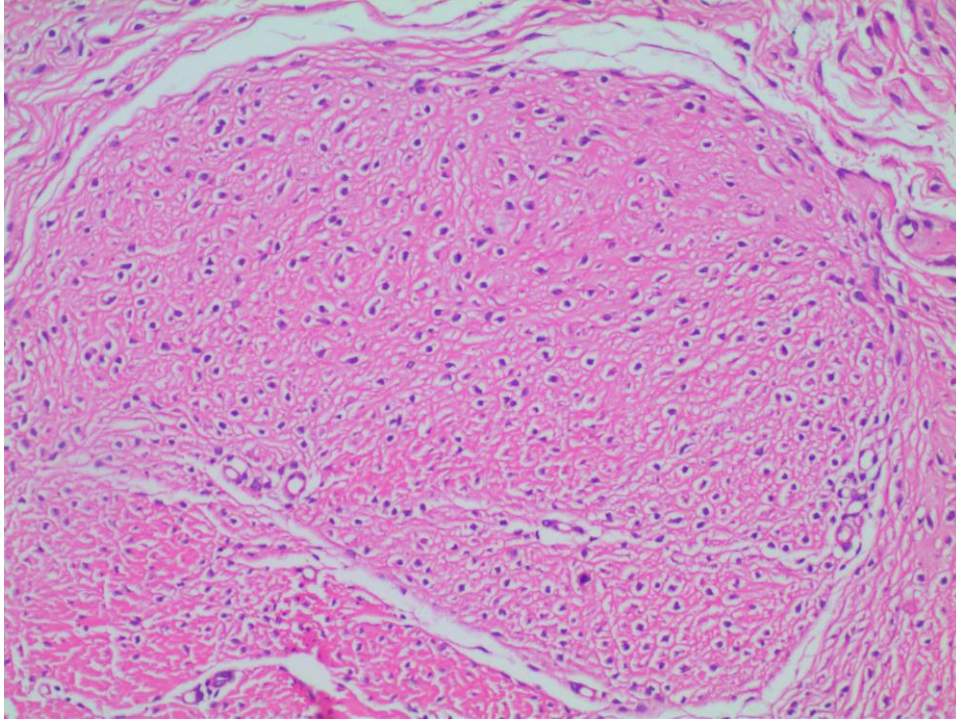
4A ve 4B ile 6A ve 6B grubu tavşanları arasındaki neovaskülarizasyon karşılaştırması tablo 7 ve 8 de gösterilmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarının damarlanmaları Resim 4.1.2.a ve 4.1.2.b de gösterilmiştir.

4. hafta A grubu tavşanları	Neovaskülarizasyon	4. hafta B grubu tavşanları	Neovaskülarizasyon
4A1	2	4B1	3
4A2	3	4B2	2
4A3	2	4B3	2
4A4	2	4B4	2
4A5	1	4B5	3
4A6	1	4B6	3
4A7	1	4B7	3
4A8	1	4B8	3

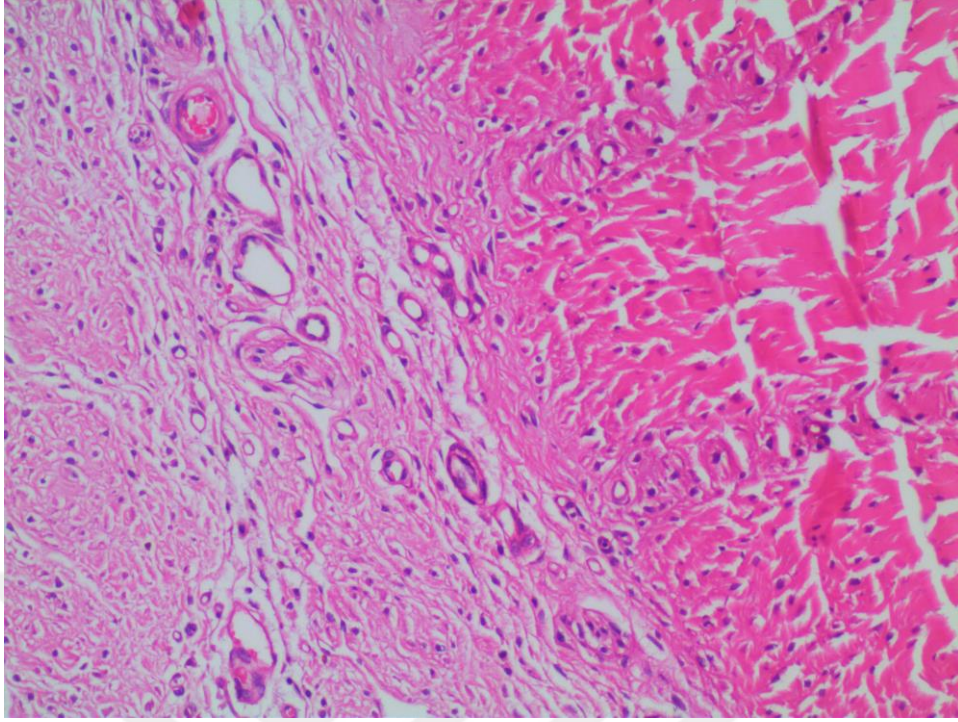
Tablo 7. 4. hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının neovaskülarizasyonu

6. hafta A grubu tavşanları	Neovaskülarizasyon	6. hafta B grubu tavşanları	Neovaskülarizasyon
6A1	2	6B1	3
6A2	1	6B2	3
6A3	1	6B3	2
6A4	2	6B4	2
6A5	1	6B5	3
6A6	1	6B6	3
6A7	1	6B7	2
6A8	1	6B8	3

Tablo 8. 6. hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının neovaskülarizasyonu



Resim 4.1.2.a. Kontrol grubu (A) tendonundaki damarlanma ve fibroblastik aktivite



Resim 4.1.2.b. Çalışma grubu (B) tendonundaki damarlanma

İstatistiksel açıdan tablo 7'ye Pearson'un ki- kare testi uygulandığında 4. haftadaki her iki grup arasında $p=0.03$ değeri bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tablo 8'e Pearson'un ki- kare testi uygulandığında 6. haftadaki her iki grup arasında $p=0.004$ değeri bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yaptığımız çalışmada hem 4. hafta hemde 6. haftada çalışma grubumuzda kontrol grubuna göre damarlanma oranında artışa rastlanmış ve bu fark istatistiksel olarakta anlamlı bulunmuştur.

4.1.3. Kollajen lif diziliminin değerlendirilmesi:

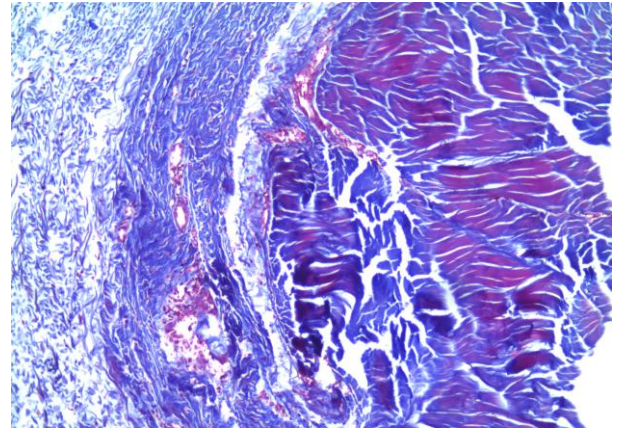
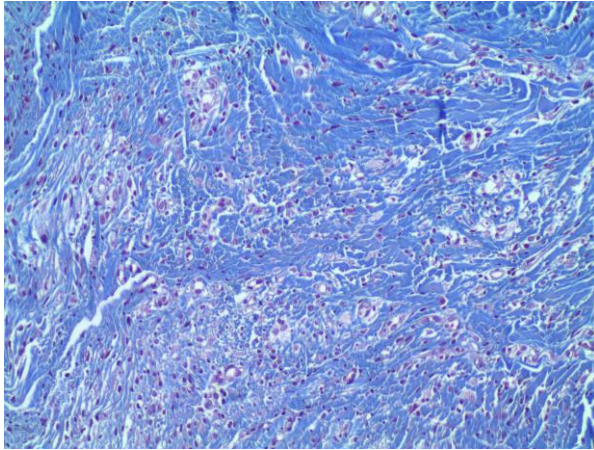
4A ve 4B ile 6A ve 6B grubu tavşanları arasındaki kollajen lif diziliminin karşılaştırması tablo 9 ve 10 da gösterilmiştir. Grupların kollajen lif dizilimleri Resim 4.1.3.a ve 4.1.3.b de gösterilmiştir.

4. hafta A grubu tavşanları	Kollejen Lif Dizilimi	4. hafta B grubu tavşanları	Kollejen Lif Dizilimi
4A1	0	4B1	1
4A2	1	4B2	1
4A3	0	4B3	1
4A4	1	4B4	1
4A5	1	4B5	1
4A6	0	4B6	1
4A7	0	4B7	1
4A8	0	4B8	1

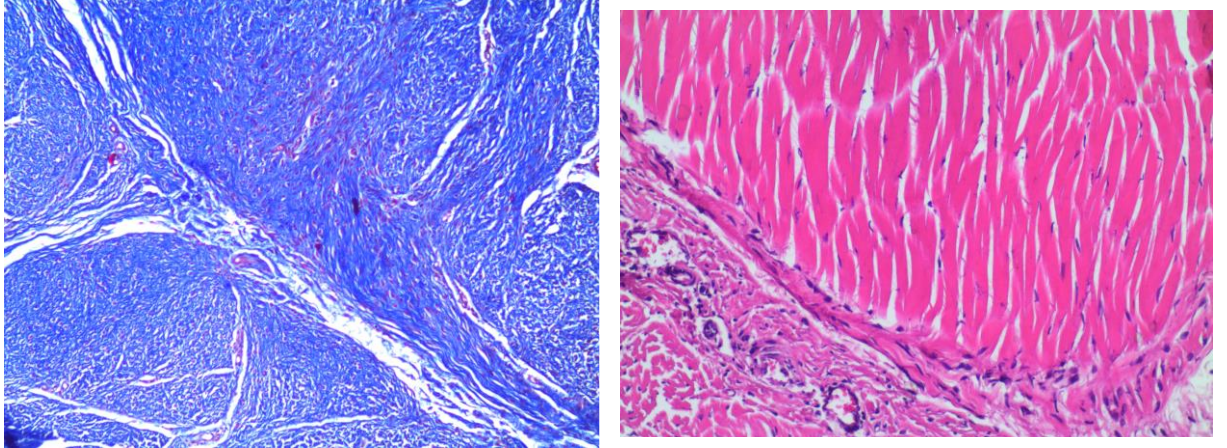
Tablo 9. 4.hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının kollajen lif dizilimi

6. hafta A grubu tavşanları	Kollejen Lif Dizilimi	6. hafta B grubu tavşanları	Kollejen Lif Dizilimi
6A1	0	6B1	1
6A2	1	6B2	1
6A3	1	6B3	1
6A4	0	6B4	1
6A5	0	6B5	1
6A6	1	6B6	1
6A7	1	6B7	1
6A8	0	6B8	1

Tablo 10. 6.hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının kollajen lif dizilimi



Resim 4.1.3.a. Kontrol grubundaki tendonun dağınık, kaba kollajen lif dizilimi



Resim 4.1.3.b. Çalışma grubundaki tendonun düzenli kollajen lif diziliminin masson trikrom ve hemotoksilen eozin ile gösterilmesi

İstatistiksel açıdan tablo 9'a Pearson'un ki- kare testi uygulandığında 4. haftadaki her iki grup arasında $p=0.007$ değeri bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tablo 10'a Pearson'un ki- kare testi uygulandığında 6. haftadaki her iki grup arasında $p=0.01$ değeri bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yaptığımız çalışmada hem 4. hafta hemde 6. haftada çalışma grubumuzda kollajen lif dizilimi kontrol grubuna göre daha düzenli olduğu tespit edilmiş, bu fark istatistiksel olarakta anlamlı bulunmuştur.

4.1.4. İnflamasyon derecesinin değerlendirilmesi:

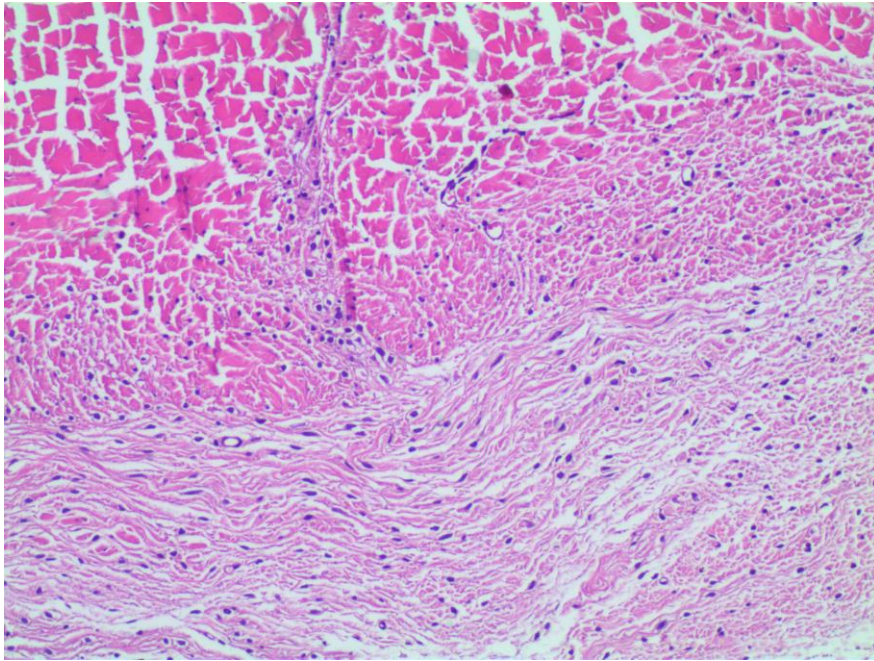
4A ve 4B ile 6A ve 6B grubu tavşanları arasındaki inflamasyon derecelerinin karşılaştırması tablo 11 ve 12 de gösterilmiştir. Kontrol grubundaki inflamasyon Resim 4.1.4.a da gösterilmiştir.

4. hafta A grubu tavşanları	İnflamasyon	4. hafta B grubu tavşanları	İnflamasyon
4A1	0	4B1	0
4A2	1	4B2	0
4A3	1	4B3	0
4A4	1	4B4	1
4A5	0	4B5	0
4A6	1	4B6	1
4A7	0	4B7	0
4A8	1	4B8	0

Tablo 11. 4.hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının inflamasyon dereceleri

6. hafta A grubu tavşanları	İnflamasyon	6. hafta B grubu tavşanları	İnflamasyon
6A1	0	6B1	0
6A2	1	6B2	1
6A3	0	6B3	0
6A4	1	6B4	0
6A5	1	6B5	0
6A6	1	6B6	0
6A7	1	6B7	0
6A8	1	6B8	0

Tablo 12. 6.hafta kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının inflamasyon dereceleri



Resim 4.1.4.a Kontrol grubunda tendon ve çevresindeki inflamasyon

İstatistiksel açıdan tablo11'e Pearson'un ki- kare testi uygulandığında 4. haftadaki her iki grup arasında $p=0.13$ değeri bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Tablo 12'ye Pearson'un ki- kare testi uygulandığında 6. haftadaki her iki grup arasında $p=0.04$ değeri bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Yaptığımız çalışmada 4. haftada kontrol grubumuzdaki inflamasyon derecesi çalışma grubuna göre daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak gruplar arasında farka rastlanmadı. 6. haftada ise kontrol grubunda inflamasyon derecesi çalışma grubuna göre daha fazla olarak saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarakta anlamlı bulunmuştur.

Çalışma ve kontrol grubunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi tablo 13 ve tablo 14’de özetlenmiştir.

4 ve 6. hafta kontrol grubu tavşanları	Fibroblastik aktivite	Neovaskülarizasyon	Kollajen lif dizilimi	İnflamasyon
4A1	2	2	0	0
4A2	2	3	1	1
4A3	2	2	0	1
4A4	1	2	1	1
4A5	2	1	1	0
4A6	1	1	0	1
4A7	2	1	0	0
4A8	2	1	0	1
6A1	2	2	0	0
6A2	2	1	1	1
6A3	2	1	1	0
6A4	2	2	0	1
6A5	2	1	0	1
6A6	1	1	1	1
6A7	1	1	1	1
6A8	2	1	0	1

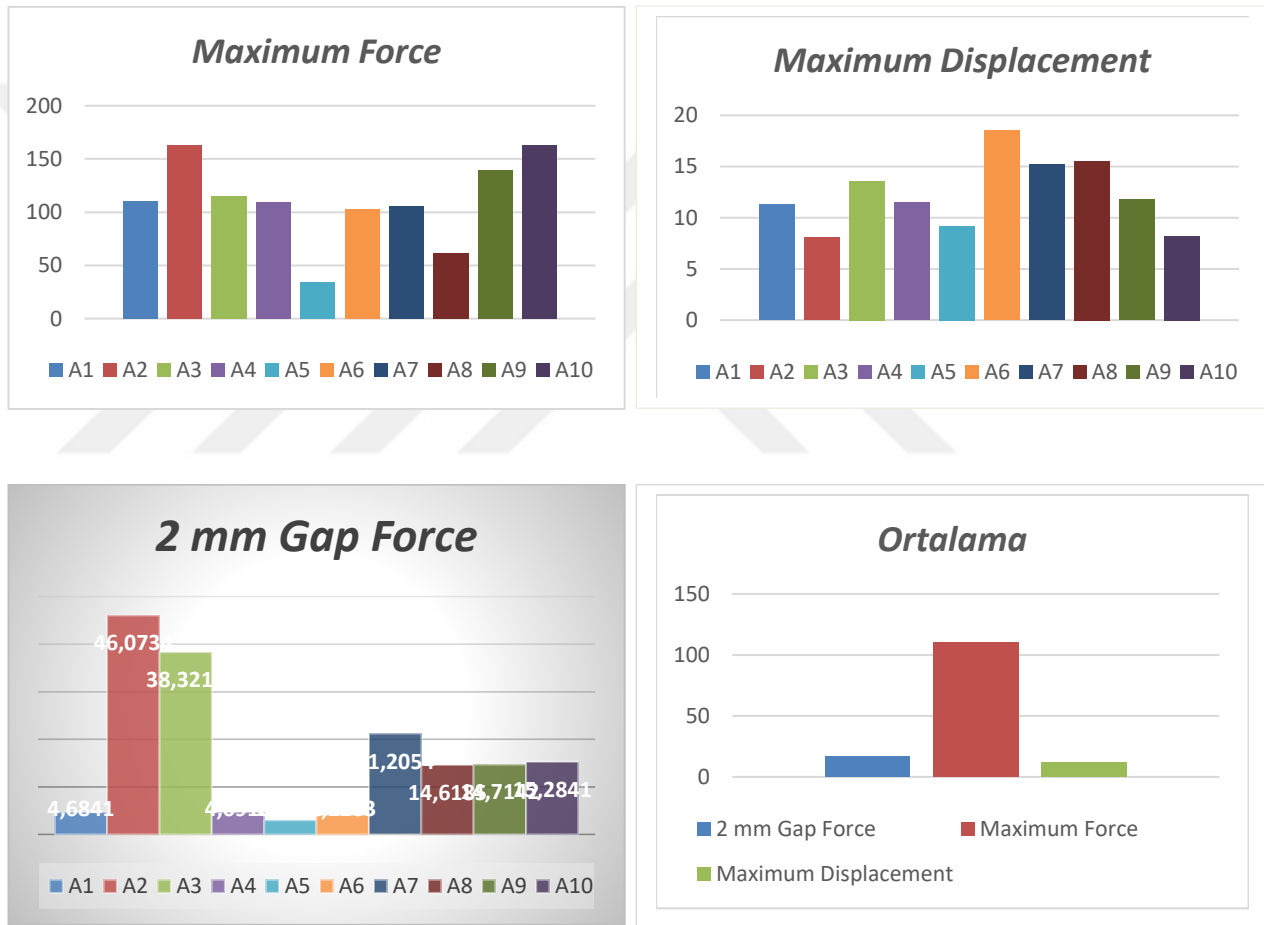
Tablo 13. Kontrol grubunun (A grubu) 4 ve 6. hafta histopatolojik değerlendirmesi

4 ve 6. hafta çalışma grubu tavşanları	Fibroblastik aktivite	Neovaskülarizasyon	Kollajen lif dizilimi	İnflamasyon
4B1	2	3	1	0
4B2	2	2	1	0
4B3	2	2	1	0
4B4	2	2	1	1
4B5	1	3	1	0
4B6	1	3	1	1
4B7	1	3	1	0
4B8	1	3	1	0
6B1	1	3	1	0
6B2	2	3	1	1
6B3	1	2	1	0
6B4	2	2	1	0
6B5	1	3	1	0
6B6	1	3	1	0
6B7	1	2	1	0
6B8	1	3	1	0

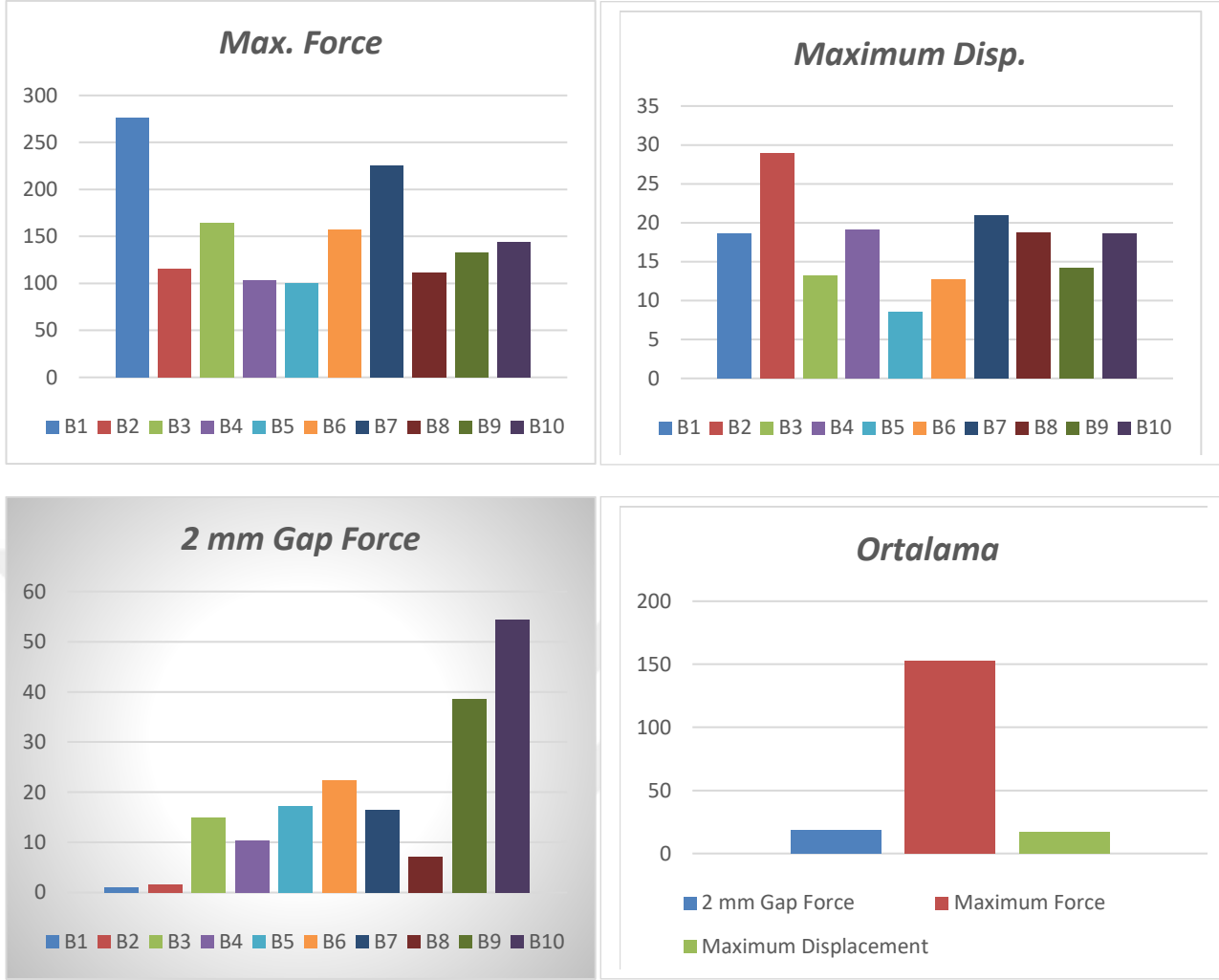
Tablo 14. Çalışma grubunun (B grubu) 4 ve 6. hafta histopatolojik değerlendirmesi

4.2. Biyomekanik Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları:

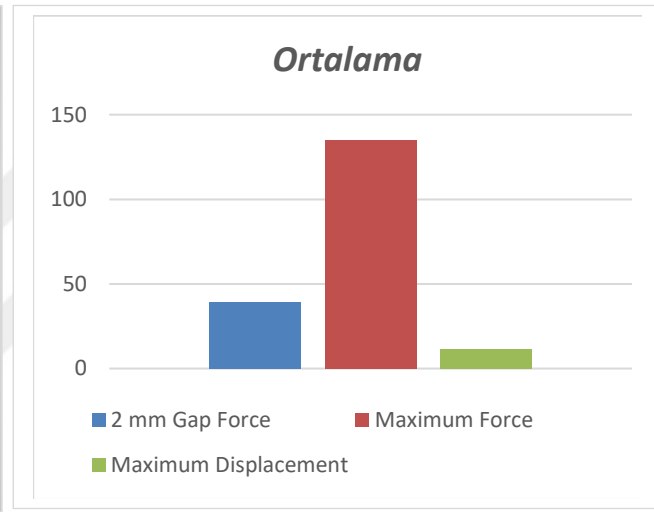
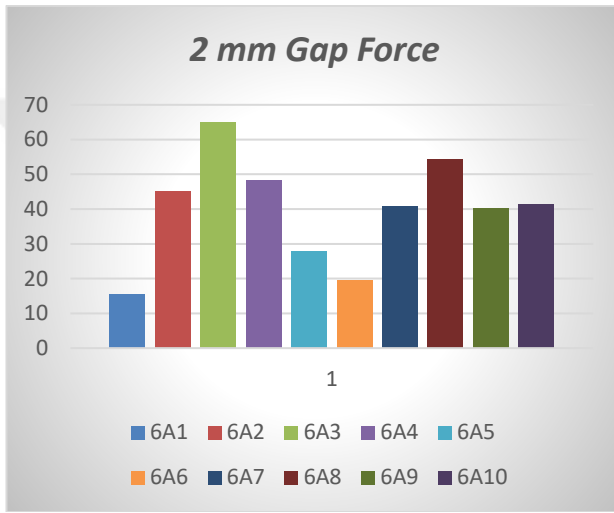
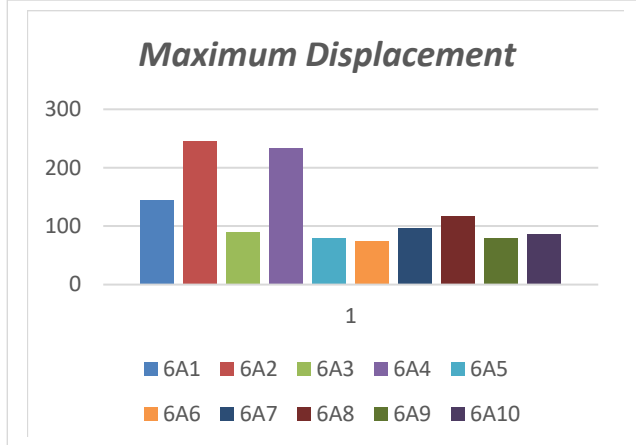
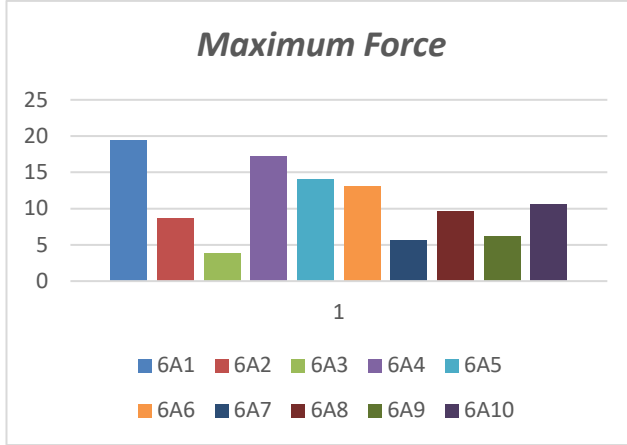
Biyomekanik analizlerde tendonun yapısal karakterini yansıtan; maksimum kopma kuvveti, maksimum deformasyon ve tendonda 2 mm gap olduğu andaki kuvvet değerleri yük-deformasyon eğrisinden direkt olarak ölçülmüştür. Kontrol (A) ve çalışma (B) gruplarının, 4 ve 6. haftadaki biyomekanik parametrelerine ait veriler ve ortalamalar şekil 4.1-4.4 de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Kontrol grubundaki (A grubu) tendonların 4. hafta biyomekanik çalışma verileri



Şekil 4.2. Çalışma grubundaki (B grubu) tendonların 4. hafta biyomekanik çalışma verileri



Şekil 4.3. A grubu tendonlarının 6. hafta biyomekanik çalışma verileri



Şekil 4.4. B grubu tendonlarının 6. hafta biyomekanik çalışma verileri

4. hafta biyomekanik test sonucuna göre kontrol grubumuzda maksimum kopma kuvveti ortalama 110,584N ($\pm 40,480$), 2mm gap oluşma kuvveti ortalama 16,671N ($\pm 14,891$), maksimum deplasman ise ortalama 12,289N ($\pm 3,413$) olarak saptanmıştır. Çalışma grubumuzda ise maksimum kopma kuvveti ortalama 153,043N ($\pm 57,150$), 2mm gap oluşma kuvveti ortalama 18,423N ($\pm 16,694$), maksimum deplasman ise ortalama 17,366N ($\pm 5,577$) olarak saptanmıştır. 4. haftanın biyomekanik verileri tablo 15’de gösterilmiştir.

	Kontrol grubu (n: 10)	Çalışma grubu (n: 10)
*2mm gap oluşma kuvveti (Mann Whitney-U testi)	^a 16,671 ± 14,891	^a 18,423 ± 16,694
Max. Kopma Kuvveti (unpaired student t-testi)	^a 110,584 ± 40,480	^b 153,043 ± 57,150
maksimum deplasman (unpaired student t-testi)	^a 12,289 ± 3,413	^b 17,366 ± 5,577
Not: * normal dağılım göstermeyen veriler olduğu için nonparametrik karşılaştırma testi olan Mann Whitney-U testi uygulanmıştır. ± standart sapma değerini göstermektedir. Aynı satırda kontrol grubu ile deneme grubu verileri üzerindeki üst karakter harf simgeleri P 0.05'e göre istatistiksel farkı göstermektedir, buna göre aynı harf fark olmadığını farklı harf ise fark olduğunu göstermektedir. Normaita testi Shapiro-wilk ile yapıldı		

Tablo 15. 4. hafta kontrol ve çalışma grubu biyomekanik verileri

6. hafta biyomekanik test sonucuna göre ise kontrol grubumuzda maksimum kopma kuvveti ortalama 135,279N ($\pm$ 68,392), 2mm gap oluşma kuvveti ortalama 39,501N ($\pm$ 17,250), maksimum deplasman ise ortalama 11,450N ($\pm$ 5,455) olarak saptanmıştır. Çalışma grubumuzda ise maksimum kopma kuvveti ortalama 91,202N ($\pm$ 32,000), 2mm gap oluşma kuvveti ortalama 28,433N ($\pm$ 15,638), maksimum deplasman ise ortalama 9,612N ($\pm$ 3,208) olarak saptanmıştır. 6. haftanın biyomekanik verileri tablo 16'da gösterilmiştir.

	Kontrol grubu (n: 8)	Çalışma grubu (n: 10)
2mm gap oluşma kuvveti (unpaired student t-testi)	^a 39,501 ± 17,250	^a 28,433 ± 15,638
Max. Kopma Kuvveti (unpaired student t-testi)	^a 135,279 ± 68,392	^b 91,202 ± 32,000
maksimum deplasman (unpaired student t-testi)	^a 11,450 ± 5,455	^a 9,612 ± 3,208
Not: ± standart sapma değerini göstermektedir. Aynı satırda kontrol grubu ile deneme grubu verileri üzerindeki üst karakter harf simgeleri P 0.05'e göre istatistiksel farkı göstermektedir, buna göre aynı harf fark olmadığını farklı harf ise fark olduğunu göstermektedir. Normaita testi Shapiro-Wilk ile yapıldı, tüm veri setleri normal dağılım göstermektedir (Shapiro-Wilk P > 0.05)		

Tablo 16. 6. hafta kontrol ve çalışma grubu biyomekanik verileri

Kontrol grubu ile çalışma grubu karşılaştırıldığında, verilerin eş varyans gösterip göstermediği F testi ile, normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk normalite testi ile belirlendi. Buna göre normal dağılım (Shapiro Wilk P > 0.05) ve eş varyans (F Testi P > 0.05) gösteren karşılaştırma grupları Unpaired Student-t testi ile (yani

independent ya da Bağımsız t testi) karşılaştırıldı ve farklılık gösterenler tablo 15 ve 16'da üst karakter harflerle gösterildi. Buna karşılık normal dağılım göstermeyen (Shapiro Wilk $P < 0.05$) veya eş varyansa sahip olmayan (F Testi $P < 0.05$) karşılaştırma grupları Non-parametrik test olan Mann-Whitney ile karşılaştırıldı ve farklılık arzedenler yine tablo 15 ve 16'da alt bilgi olarak izah edildiği gibi gösterildi.

4. haftada çalışma grubumuzun maksimum deplasman ve maksimum kopma kuvveti kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulunmuş olup, 2 mm. gap oluşma kuvvetlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı. 6. haftada ise maksimum kopma kuvveti parametresinde çalışma grubuna göre kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer iki parametre olan maksimum deplasman ve 2 mm. gap oluşma kuvvetlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmadı.

5. TARTIŞMA

Tendon yaralanmaları, Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerinin sıklıkla karşılaştıkları ve müdahale etmek zorunda kaldıkları yaralanmalardandır. Sanayinin yaygın olduğu illerde el tendonları yaralanması sık görülürken, amatör veya profesyonel sporcularda aşıl tendon yaralanmaları sık görülür. Genç erişkinlerde aşıl tendonunun akut tam kat yaralanmalarında ilk tedavi seçeneği cerrahi onarımdır. Günümüzde bu onarım açık cerrahi ile primer onarım sütür materyalleri yardımı ile yapılmaktadır. Cerrahi sonrası yara yerinde ödem ve ağrıya yönelik antienflamatuvar ilaçlar tercih edilebilmekte ve tamir sahasında skar dokusunun yapışıklığa neden olmaması için erken hareket ile fizik tedavi başlanmaktadır. 6 haftadan erken başlanan fizik tedavi ile tamir edilen tendonlarda tamir alanında rerüptürler görülebilmektedir. Bu nedenle tendon iyileşmesini hızlandırmak, iyileşme süresini kısaltmak için birçok ilaç deneysel olarak kullanılmıştır.

Tendonlarda iyileşme mekanizmasını ve bazı tedavi yöntemlerinin etkinliğini belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda genellikle deneysel tendon hasarı oluşturulan hayvan modelleri kullanılmaktadır. Bunun nedeni tendon iyileşmesinin

dinamik bir süreç olmasıdır.

Çalışmamızda kullandığımız pentoksifilin, ksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü olan güçlü periferik vazodilatatör bir ilaçtır. Bu ilacın kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkileri yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Aydın ve ark. 61 adet erkek sıçanda oluşturdukları kapalı femur kırığı modeli üzerinde yaptıkları çalışmada, pentoksifilin kırığın erken döneminde hematoma fazını hızlandırarak kırık iyileşmesinin ve kallus dokusu oluşumunu arttırdığını göstermiştir (5). Çakmak ve ark. radius segmenter kırık modeli oluşturulan 24 adet sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada, pentoksifilin anjiogenezis ve segmenter kemik kaybında iyileşme açısından radyolojik ve histolojik olarak olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (6). Atalay ve ark. 2015 yılında 80 adet sıçanda femoral kırık modeli üzerinde yaptıkları çalışmada pentoksifilin ile elektromanyetik alan kombinasyonunun kırık iyileşmesini kontrol grubu ve sadece pentoksifilin kullanılan gruba göre daha fazla arttırdığını saptamışlardır (97). Farahani ve ark. 35 adet femoral osteotomi yapılan sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada pentoksifilini farklı dozlarda uygulamışlar ve yüksek doz pentoksifilin alan grupta kontrol grubuna göre kırık iyileşmesinin daha hızlı olduğunu saptamışlardır (7). Kırık iyileşmesinde önemli bir basamak olan anjiogenezisin tendon iyileşmesi üzerinde de önemli etkisi olacağını düşündüğümüz için çalışmamızda kullandığımız pentoksifilin tendon iyileşme sürecinde olumlu etkisi olacağını düşünmekteyiz.

Pentoksifilin kırık iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini kanıtlayan fazla sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte tendon iyileşmesi üzerine etkisi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Periferik vazodilatatör etkisi ile kemik iyileşmesini hızlandırdığı gibi tendon iyileşmesi üzerinde de olumlu yönde etkisi olabileceğini düşündük. Biz çalışmamızda bundan yola çıkarak aşıl tendonu iyileşmesi üzerine pentoksifilin etkisi inceledik. İki ayrı dönemde histopatolojik ve biyomekanik değerlendirme yapıldığı için pentoksifilin hem erken dönemde hemde geç dönemde iyileşme üzerine olan etkisini kıyaslamış olduk. Çalışmamızda hem 4. hafta hemde 6. haftada histopatolojik olarak iyileşmeyi değerlendirdik. Böylece

pentoksifilinin hem kollajen dizilim düzenliliği ile hemde damarlanmadaki artış ile tendon iyileşmesini erken dönemde hızlandırdığını tespit ettik.

Jahani, S ve ark. aşıl tendon hasarı modeli oluşturdukları 9 adet Yeni Zelanda türü tavşanı üzerinde yaptıkları çalışmada, butirik asit ile birlikte kullandıkları otojen omental greftin aşıl tendon iyileşmesini histopatolojik olarak hızlandırdığını kanıtlamışlardır (8). Çalışmamızda pentoksifilinin tendon iyileşmesi üzerinde histopatolojik olarak olumlu etkisinin olduğunu göstermemizin yanısıra biyomekanik açıdan da değerlendirme yaptık. Tendonun dayanma kuvvetini ölçtük ve pentoksifilinin biyomekanik açıdan mukavemeti arttırdığını ve bunun sonucunda erken dönemde harekete başlanabileceğini saptadık.

Zeytin ve ark. 2014 yılında 16 adet diyabetik sıçanda tam kat aşıl tendon hasarı oluşturarak immobilizasyon uyguladıkları deneysel çalışmada anti-diyabetik, anti-enflamatuvar, antikarsinojenik ve nöroprotektif etkileri olan antioksidan ajan resveratrol kullanmışlar ve bu ajanın ilk 14 günde tendon iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olduğunu saptamışlardır (98). Tendon iyileşmesinin yanında sonucu etkileyen adezyon ve hareket kısıtlılığında önemlidir. Bu yüzden 14 günlük süre yapışıklık ve hareket kısıtlılığını değerlendirmek için çok kısa bir süre olduğunu düşünmekteyiz. Bundan dolayı biz çalışmamızda hem 4.hafta hemde 6.haftada değerlendirme yaptık ve her iki grupta da hem 4.haftada hemde 6.haftada adezyona rastlamadık. Ayrıca çalışmamızda tavşanlara parsiyel aşıl tendon hasarı oluşturulduğu için immobilizasyon uygulanmadı. Mobilizasyon uygulandığı için tendondaki intrinsik iyileşme daha baskın oldu ve bunun sonucunda tendon yapışıklığı en aza indirgendi.

Allahverdi ve ark. aşıl tendon hasarı oluşturdukları 72 adet Yeni Zelanda türü tavşan üzerinde yaptıkları çalışmada tendon iyileşmesinde düşük doz lazer terapi ve PRP (platelet rich plazma, trombosit zengin plazma) kullanmışlar ve 30 günlük çalışma sonucunda bu iki yönteminde tendon iyileşmesi üzerine etkili olduğunu kanıtlamışlardır (9). Fakat bizim çalışmamızda 4. haftadaki çalışma grubumuzun biyomekanik verilerine bakıldığında bizim elde ettiğimiz maksimum kuvvetin daha

fazla olduğu görülebilir. Tendon daha dayanıklı olacağı için erken dönem hareketlerde rerüptür riski daha az olacaktır.

Özer ve ark.'nın 30 adet rat üzerinde yaptıkları çalışmada, ratların aşıl tendonlarını tam kat tenotomize edip tamir ettikten sonra iyileşme süreci içerisinde çalışma grubundaki ratlara glukozamin kondroitin sülfat vermişler ve bu ilacın enflamasyonu azaltıp ve kollajen sentezini uyararak tendon iyileşmesini arttırdığını tespit etmişlerdir (99). Bizim çalışmamızda tavşanlarda parsiyel aşıl tendon hasarı oluşturuldu herhangi bir immobilizasyon uygulanmadı. Immobilizasyon uygulanmadığı için tendondaki intrinsik iyileşme daha baskın oldu ve bunun sonucunda hiçbir tendonda yapışıklığa rastlamadık.

Hajipour ve ark. 30 adet tavşan aşıl tendonu üzerinde yaptıkları çalışmada, tavşanların aşıl tendonlarında tendon rüptürü oluşturup tamir ettikten sonra 21 gün boyunca tavşanlara fenitoin tedavisi uygulamış ve fenitoinin tendon iyileşmesini histopatolojik açıdan arttırdığını belirlemişlerdir (100). Bizim çalışmamızda tendon iyileşmesi biyomekanik açıdan da değerlendirildiğı için tendonun dayanma kuvvetide ölçülmüştür. Böylelikle hem tendon iyileşmesi hemde buna bağılı olarak kuvvete dayanma miktarı ölçülmüş ve erken dönemde rerüptür gelişmeden harekete başlayabileceğı gösterilmiştir. Bunun diğeri bir avantajı ise tamir alanındaki yapışıklığın minimum seviyede olmasıdır.

Tendon ameliyatlarından sonra uygulanan rehabilitasyonun amacı tendonu hareketli halde tutarak yapışıklıktan korumaktır. Bu rehabilitasyonun etkinliğini belirleyen faktörlerden biri dikiş kuvveti diğeri ise tendon ile pulley sistemi arasındaki kayma direncidir. Ameliyat sonrası rehabilitasyonda uygulanan güç kayma direncinden büyük olmalıdır, yoksa tendon hareket etmez ve yapışıklık oluşur (101). Bizim çalışmamızda da hareket kısıtlaması yapılmadığı için adezyona bağılı olumsuz sonuçlar ortadan kaldırılmıştır.

Fleksör tendonlara direnç uygulamadan yapılan pasif fleksiyon sırasında tendon üzerine 2-4 N, hafif derecede dirence karşı yapılan fleksiyonda 10 N, orta derece dirence karşı fleksiyonda 17 N güç uygulanır. Güçlü kavrama sırasında ise bu

güç 70 N'ye kadar çıkabilmektedir (102, 103). Tendon tamirlerinden sonra erken aktif harekete güvenli biçimde başlayabilmek için tendonun başlangıç gücünün, hafif dirence karşı fleksiyonda oluşturacağı gücün yaklaşık beş katı büyüklükte yani yaklaşık 50 N olması gerektiği bildirilmiştir (104, 105). Çünkü gelişebilecek olan ödem, eklem sertlikleri, yapışıklık ve tamir sahasında gelişen kayma direnci, bu değerlerin üzerine çıkarılmasını zorunlu hale getirir (104, 105). Erken aktif hareket kavramından sonra önemli olan bir diğer nokta da tamir alanında açıklık oluşumudur (101-106). Tamir alanında oluşan boşluğun fibröz doku ile dolduğu, bunun sonucunda da tendonun gücünde ve toplam eklem hareketlerinde azalma olduğu, sertlik ve kopma oranının arttığı gösterilmiştir (101-106).

Bizim çalışmamızda, çalışma grubumuzun biyomekanik test sonuçlarında ortalama 4. haftada 153,0 N, 6. haftada 91,2 N, kontrol grubumuzda ise 4.haftada 110,5 N, 6.haftada ise 135,2 N maksimum kopma kuvveti elde edildi. Pentoksifilin verilen grupta tendonların kopmadan önce dayanabildikleri maksimum yük ortalamasının verilmeyenlerden daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu değerler, fleksör tendonlarda hafif ve orta derecelerde üretilen kuvvet göz önüne alındığında, ameliyat sonrası erken dönemde aktif harekete başlamaya her iki gruptaki değerlerde yeterli görülmektedir. Çalışmamızın verilerindeki maksimum kopma kuvveti değerlerine göre, erken dönemde pentoksifilin tendon mukavemetini arttırdığını söyleyebiliriz. Bu değerlendirme sonucunda pentoksifilin alan deney grubundaki tendonların erken dönemdeki maksimum kopma kuvveti kontrol grubuna göre daha fazla olduğu için tendon tamirlerinde erken dönemde fizik tedavi uygulanabileceği böylelikle tamir sahasındaki çevre dokulara yapışıklığın ve tamir alanında rerüptürün en aza indirilebileceğini tespit ettik.

Pentoksifilin tendonun materyal özelliklerini belirleyen biyomekanik parametreleri ile tendonun genel bütünlüğünü yansıtan kollajen organizasyonu, damarlanma ve fibrillerin devamlılığını yani intrinsek iyileşmeyi olumlu yönde etkilemiştir. Sonuç olarak yaptığımız çalışmaya göre pentoksifilin tendonun genel bütünlüğünün ve yapısal özelliklerinin daha iyi, kopmalara karşı daha dirençli ve sneme (deformasyon) yeteneğinin daha yüksek olmasına katkı sağladığı söylenebilir.

6. SONUÇ

Pentoksifilin kullandığımız çalışma grubumuzun histopatolojik verilerine göre kollajen liflerinin homojenliğinin yeniden sağlandığı ve kollajen organizasyonunun daha düzenli olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, iyileşme bölgesinde yeni sentezlenen kollajen oranının pentoksifilin verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre pentoksifilin hem erken dönemde damarlanma ile hemde uzun dönemde yani yeniden şekillenme fazında etkili olabileceğini söyleyebiliriz.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada pentoksifilin erken dönemde hem histopatolojik hemde biyomekanik olarak tendon iyileşme ve mukavemetini arttırdığı için klinikte tendon iyileşmelerinde kullanılabileceğini ve pentoksifilin kullanılan tendon iyileşmelerinde erken dönemde rehabilitasyona daha güvenli bir şekilde başlanabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Brond AR, Rubin TC.** Fracture Healing. In: Surgery of the Musculoskeletal System. 1th Ed, New York: Churchill Livingstone, 93–114, **1990**.
2. **Cruess RL.** Healing of bone, tendon and ligament In: Fractures. 1th Ed, Philadelphia: Lippincott Company, 147–167, **1984**.
3. **Ward A, Clissold S.** Pentoxifylline: A review of its Pharmacodynamics and Pharmacokinetic Properties, and its Therapeutic efficacy. *Drugs*, **1987**; 34: 50-97
4. **Tsutsumimoto T, et al.** "A phosphodiesterase inhibitor, pentoxifylline, enhances the bone morphogenetic protein-4 (BMP-4)-dependent differentiation of osteoprogenitor cells." *Bone*, **2002**; 31(3): 396-401.
5. **Aydın K, et al.** Effect of pentoxifylline on fracture healing: an experimental study. *Eklem Hastalık Cerrahisi*, **2011**; 22: 160-165.
6. **Cakmak G, et al.** Effect of pentoxifylline on healing of segmental bone defects and angiogenesis. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*, **2015**; 49(6): 676-682.
7. **Farahani, Mohammad Mahdi V, et al.** Effect of Pentoxifylline Administration on an Experimental Rat Model of Femur Fracture Healing With Intramedullary Fixation. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, **2015**; 17(12).
8. **Jahani, S, et al.** The effect of butyric acid with autogenous omental graft on healing of experimental Achilles tendon injury in rabbits. *Iranian journal of veterinary research*, **2015**; 16(1): 100-104.
9. **Allahverdi A, et al.** Evaluation of low-level laser therapy, platelet-rich plasma, and their combination on the healing of Achilles tendon in rabbits. *Lasers in medical science*, **2015**; 30(4): 1305-1313.
10. **Sharma P, Maffulli N.** Tendon injury and Tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg Am*, **2005**; 87(1): 187-202.
11. **Johnson DL, Ticker JB.** Soft tissue physiology and repair. In: Beaty JH (ed), Orthopaedic Knowledge Update Home Study Syllabus. American Academy of Orthopaedic Surgeons; **1999**: 13-15.

12. **Buckwalter JA, Einhorn TA, Bolander ME, et al.** Healing of the musculoskeletal tissues. In: Rockwood CA, Green DP, Bucholz RW, et al (eds), *Rockwood and Green's Fractures in Adults* (4th ed) Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia; **1996**: 284-286.
13. **Junquera LC, Contrapalos C.** EM of collagen and crossstriations. In: *Basic histology* 8th Ed., Los Altos, CA: Lange; **1995**: 88-117.
14. **James R, Kesturu G, Balian G, Chhabra AB.** Tendon: Biology, Biomechanics, Repair, Growth Factors, and Evolving Treatment Options. *J Hand Surg Am*, **2008**; 33(1): 102-112.
15. **Arangio GA.** Tendon Problems, *Current Opinion in Orthopaedics*, **2001**;12: 112-119.
16. **Maffulli N, Kader D.** Tendinopathy of tendo achillis. *J Bone Joint Surg Br.*, **2002**; 84(1): 1-8.
17. **Buckwalter J.A.** Healing of the musculoskeletal tissues, In: *Fractures in adults*. Vol 1. 3rd Ed. CA Rockwood Jr editor, J B Lippincott Co, New York; **1991**: 203-232.
18. **Frederick M. A.** Traumatic Disorders, In *Campbell's Operative Orthopaedics* 9th Ed., Vol 2; **1998**: 1413-1428.
19. **Liu SH, Yang RS, AL Shaikh R, Lane JM.** Collagen in tendon, ligament and bone healing. *J Orthop Res*, **1995**; 318: 266-278.
20. **Aparecida de Aro A, Vidal BC, Pimentel ER.** Biochemical and Anisotropical Properties of Tendons. *Micron*, **2012**; 43(2-3): 205-214.
21. **Goodman HJ, Choueka J.** Biomechanics of the Flexor Tendons. *Hand Clin*, **2005**; 21(2): 129-149.
22. **Richardson, Lucy E. et al.** "Stem cells in veterinary medicine—attempts at regenerating equine tendon after injury." *Trends in biotechnology*, **2007**; 25(9): 409-416.
23. **Carlstedt CA.** Mechanical and chemical factors in tendon healing. Effects of indomethacin and surgery in the rabbit. *Acta Orthop Scand Suppl*, **1987**; 224: 1-75.
24. **Chiu DT, Edgerton BW.** Repair and grafting of tendon. In: McCarthy JG (ed), *Plastic Surgery*. WB Saunders, Philadelphia; **1990**: 527-532.

25. **Dikmen N, Özgünen T.** Harper'ın biyokimyası. 24. Baskı, İstanbul: Barış Kitapevi, **1996**: 709–722.
26. **Riley GP.** Gene expression and matrix turnover in overused and damaged tendons. *Scand J Med Sci Sports*, **2005**; 15: 241–251.
27. **Aytekin Y.** Temel Histoloji. İstanbul: Barış Kitapevi, **1998**: 88–119.
28. **Reynolds JL, Urbanchek MS, Asato H, Kuzon WM Jr.** Delection of individual muscles alters rat walking-track parameters. *J Reconstr Microsurg*, **1996**; 12 (7): 461–466.
29. **Nordin M, Frankel VH.** Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System; Biomechanics Of Tendons And Ligaments. 3rd Ed., USA: Lippincott Williams & Wilkins; **2001**:102-125.
30. **Hunter G.** The conservative management of Achilles tendinopathy. *Phys Ther in Sport*, **2000**; 1(1): 6–14
31. **Kader D, Saxena A, Movin T, Maffulli N.** Achilles tendinopathy: some aspects of basic science and clinical management. *Br J Sports Med.*, **2002**; 36(4): 239–249.
32. **Luscombe KL, Sharma P, Maffulli N.** Achilles tendinopathy. *Trauma*, **2003**; (5): 215-225.
33. **Kvist M, et al.** Vascular density at the myotendinous junction of the rat gastrocnemius muscle after immobilization and remobilization. *Am J Sport Med.*, **1995**; 23: 359–364
34. **Carr AJ, Norris SH.** The blood supply of the calcaneal tendon. *J Bone Joint Surg Br.*, **1989**; 71(1): 100-101.
35. **Kvist M, Jozsa L, Jarvinen M.** Vascular changes in the ruptured Achilles tendon and paratenon. *Int Orthop*, **1992**; 16: 377-382
36. **Lephart SM, Pincivero DM, Giraldo JL, Fu FH.** The role of proprioception in the management and rehabilitation of athletic injuries. *Am J Sports Med.*, **1997**; 25: 130-137
37. **Magaranis CN, Narici VN,** Biomechanics of Achilles Tendon, The Achilles Tendon, Maffulli N, Almekinders CL, Springer, Verlag-London, **2007**; 17-25.

38. **Constantinos N, Marco M, Narici V, Nicola Maffulli N.** Biomechanics of the Achilles tendon, *Disability and Rehabilitation*, **2008**; 30(20–22): 1542–1547.
39. **Abrahamson SO.** Tendon healing: Cellular turnover and matrix metabolism, In: Tendon and nerve surgery in the hand. 1st Ed., Hunter JM, editor. Mosby, St Louis; **1997**: 297–320.
40. **Straus G H.** Sports Physiology, In Guyton's Textbook of Physiology, 7th Ed. Arthur C Guyton editor. M. B. Saunders Co, Philadelphia; **1986**: 1009–1023.
41. **Hyman J, Rodeo SA.** Injury and repair of tendons and ligaments. *Phys Med Rehab Clin North Am.*, **2000**; 11(2): 267–288.
42. **Allenmark C.** Partial Achilles tendon tears. *Clin Sports Med.*, **1992**; 11: 759–769.
43. **Clain MR, Baxter DE.** Achilles tendinitis (Foot fellow's review). *Foot Ankle*, **1992**; 13: 482–487.
44. **Schepesis A, Jones H, Haas AL.** Achilles tendon disorders in athletes. *Am J SportsMed.*, **2002**; 30(2): 287–305
45. **Komi PV, Fukashiro S, Järvinen M.** Biomechanical loading of Achilles tendon during normal locomotion. *Clin Sports Med.*, **1992**; 11: 521–531
46. **Öztuna V.** Ortopedi ve Travmatolojide Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri (Temel ilkeler, Etik unsurlar ve Modeller). *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi*, **2007**; 6(1-2): 1-9.
47. **Berger RA, et al.** Hand Surgery, 1st Ed., Walsworth Publishing Company, Philadelphia/USA; **2004**.
48. **Montgomery RD.** Healing of muscle, ligaments, and tendons. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, **1989**; 4(4): 304–311.
49. **Voleti PB, Buckley MR, Soslowsky LJ.** Tendon Healing: Repair and Regeneration. *Annu Rev Biomed Eng.*, **2012**; 14: 47–71.
50. **Beredjikian PK.** Biologic aspects of flexor tendon laceration and repair. *J Bone Joint Surg*, **2003**; 85A(3): 539–550.

51. **Sharma P, Maffulli N.** Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, **2006**; 6(2): 181-190.
52. **Robi K, Jakob N, Matevz K, Matjaz V.** The Physiology of Sports Injuries and Repair Processes, Eriřim: <http://www.intechopen.com/books/current-issues-in-sports-and-exercise-medicine> (10.04.2017).
53. **Lin TW, Cardenas L, Soslowsky L J.** Biomechanics of tendon injury and repair. *J Biomech.*, **2004**; 37(2004): 865-877.
54. **Maffulli N, Moller HD, Evans CH.** Tendon healing: can it be optimised? *Br J Sports Med.*, **2002**; 36(5): 315–316.
55. **Strickland JW.** Flexor Tendon Acute injuries. Operative Hand Surgery [Green DP. Edt], 4th Ed. Churchill and Livingstone, New York; **1999**: 1851-1852.
56. **Kannus P., Jozsa L.** Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. *J Bone Joint Surg Am.*, **1991**; 73 (10): 1507–1525
57. **Khan RJ, Fick D, Keogh A, Crawford J, Brammar T, Parker M.** Treatment of acute achilles tendon ruptures. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.*, **2005**; 87 (10): 2202–2210
58. **Cretnik A, Zlajpah L, Smrkolj V, Kosanovic M.** The strenght of percutaneous methods of repair of the Achilles tendon: a biomechanical study, *Medicine& Science in Sports & Exercise*, **2000**: 16-20
59. **Leitze Z, Sella EJ, Aversa JM.** Endoscopic decompression of the retrocalcaneal space. *J Bone Joint Surg Am.* **2003**; 85-A(8): 1488–1496
60. **Tatari H, Glbahar S, Manisalı M.** Asil Tendinopatisi, *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi*, **2005**; Cilt:4, Sayı: 3-4, 77-86
61. **Karahan, M, B. Erol.** "Aşıl Tendon Yırtıklarına Yaklaşım." *TOTBİD Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği*, **2004**; 3,1-2.

62. **Bradley JP, Jibone JE.** Percutaneous and open surgical repairs of Achilles tendon ruptures. A comparative study. *Am J Sports Med.*, **1990**; 18(2): 188-195.
63. **DiStefano VJ, Nixon JE.** Achilles tendon rupture: Pathogenesis, diagnosis, and treatment by a modified pullout wire technique. *J Trauma*, **1972**; 12(8): 671-677.
64. **Möller, Michael.** On the Treatment of Achilles Tendon Rupture: A Prospective Randomised Study of the Results After Surgical and Non-surgical Treatment. Göteborg Univ., **2001**.
65. **Bosworth DM.** Repair of defects in the tendo Achillis. *J Bone Joint Surg.*, **1956**; 38-A(1): 111-114.
66. **Ozaki J, Fujiki J, Sugimoto K, Tamai S, Masuhara K.** Reconstruction of neglected Achilles tendon rupture with marlex mesh. *Clin Orthop.*, **1987**; 238: 204-208.
67. **Giannini S, Girolami M, Ceccarelli F, Catani F, Stea S.** Surgical repair of Achilles tendon ruptures using polypropylene braid augmentation. *Foot Ankle Int.*, **1994**; 15(7): 372-375.
68. **Cetti R, Christensen SE, Reuther K.** Ruptured achilles tendons treated surgically under local anaesthesia. *Acta Orthop Scand.*, **1981**; 52(6): 675-677.
69. **Andersen E, Hvass I.** Suture of Achilles tendon rupture under local anesthesia. *Acta Orthop Scand.*, **1986**; 57(3): 235-236.
70. **Sejberg D, Hansen L, Dalsgaard S.** Achilles tendon ruptures operated on under local anesthesia. Retrospective study of 81 nonhospitalized patients. *Acta Orthop Scand.*, **1990**; 61(6): 549-550.
71. **Soldatis J, Goodfellow DF, Wilber J.** End-to-end operative repair of Achilles tendon rupture. *Am J Sports Med.*, **1997**; 25(1): 90-95.
72. **Krackow K, Thomas S, Jones L.** A new stitch for ligamenttendon fixation. *J Bone Joint Surg.*, **1986**; 68-A(5): 764-766.
73. **Jaakkola J, Hutton W, Beskin J, Lee GP.** Achilles tendon rupture repair: biomechanical comparison of the triple bundle technique versus the Krackow locking loop technique. *Foot Ankle Int.*, **2000**; 21(1): 14-17.
74. **Aldam C.** Repair of calcaneal tendon ruptures. A safe technique. *J Bone Joint Surg.*, **1989**; 71-B(3): 486-488.

75. **Ma GW, Griffith TG.** Percutaneous repair of acute closed ruptured Achilles Tendon. *Clin Orthop.*, **1977**; 128: 247-255.
76. **Rowley DI, Scotland TR.** Rupture of the Achilles tendon treated by a simple operative procedure. *Injury*, **1982**; 14(3): 252-254.
77. **Klein W, Lang DM, Saleh M.** The use of the Ma-Griffith technique for percutaneous repair of fresh ruptured tendo Achillis. *Chir Organi Mov.*, **1991**; 76(3): 223-228.
78. **Hockenbury RT, Johns JC.** A biomechanical in vitro comparison of open versus percutaneous repair of tendon Achilles. *Foot Ankle*, **1990**; 11(2): 67-72.
79. **Cetti R, Christensen SE, Ejsted R, Jensen NM, Jorgensen U:** Operative versus nonoperative treatment of Achilles tendon rupture. A prospective randomized study and review of the literature. *Am J Sports Med*, **1993**; 21(6): 791-799.
80. **Stein SR, Luekens CA Jr.** Closed treatment of Achilles tendon ruptures. *Orthop Clin North Am.*, **1976**, 7(1): 241-246.
81. **Saleh M, Marshall PD, Senior R, MacFarlane A.** The Sheffield splint for controlled early mobilisation after rupture of the calcaneal tendon. A prospective, randomised comparison with plaster treatment. *J Bone Joint Surg.*, **1992**; 74- B(2): 206-209.
82. **McComis GP, Nawoczenski DA, DeHaven KE.** Functional bracing for rupture of the Achilles tendon. Clinical results and analysis of ground-reaction forces and temporal data. *J Bone Joint Surg.*, **1997**; 79-A(12): 1799-1808.
83. **Khanna A, Friel M, Gougoulas N, Longo UG, Maffulli N.** Prevention of adhesions in surgery of the flexor tendons of the hand: what is the evidence? *British Medical Bulletin*, **2009**; 90(1): 85–109.
84. **Temiz A, Ozturk C, Bakunov A, Kara K, Kaleli T.** A new material for prevention of peritendinous fibrotic adhesions after tendon repair: oxidised regenerated cellulose (Interceed), an absorbable adhesion barrier. *International Orthopaedics (SICOT)*, **2008**; 32(3): 389-394.
85. **Szabo RM, Younger E.** Effects of indomethacin on adhesion formation after repair of zone II tendon lacerations in the rabbit. *J Hand Surg Am*, **1990**; 15(3): 480-483.

86. **Tan V, Nourbakhsh A, Capo J, Cottrell JA, Meyenhofer M, O'Connor JP.** Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on flexor tendon adhesion. *The Journal of Hand Surgery*, **2010**; 35(6): 941-947.
87. **Thomas SC, Jones LC, Hungerford DS.** Hyaluronic acid and its effect on postoperative adhesions in the rabbit flexor tendon: a preliminary look. *Clin Orthop.*, **1986**; 206: 281-289.
88. **Akali A, Khan U, Khaw PT, McGrouther AD.** Decrease in adhesion formation by a single application of 5- fluorouracil after flexor tendon injury. *Plast Reconstr Surg*, **1999**; 103(1): 151-158.
89. **Ozgenel GY, Samli B, Ozcan M.** Effects of human amniotic fluid on peritendinous adhesion formation and tendon healing after flexor tendon surgery in rabbits. *J Hand Surg Am.*, **2001**; 26(2): 332-339
90. **Kapetonas G.** The effect of the local corticosteroids on the healing and biomechanical properties of the partially injured tendon. *Clin Orthop.*, **1982**; 163: 170–179.
91. **Ketchum LD.** Effects of triamcinolone on tendon healing and function: a laboratory study. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **1971**; 47(5): 471-482.
92. **Greenwald DP, Sharzer LA, Padawer J, Levenson SM, Seifter E.** Zone II flexor tendon repair: effects of vitamins A, E, β - carotene. *Journal of Surgical Research* **1990**; 49(1): 98-102.
93. **Chang J, Thunder R, Most D, Longaker MT, Lineaweaver WC.** Studies in flexor tendon wound healing: neutralizing antibody to TGF- beta 1 increases postoperative range of motion. *Plast Reconstr Surg.*, **2000**; 105(1): 148-155.
94. **Kayaalp Oğuz S.** Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Feryal Matbaacılık, Cilt 2. **1992**: 1200– 1201.
95. **Horiuchi H, Saito N, Kinoshita T, Wakabayashi S, Tsutsumimoto T, Takaoka K.** Enhancement of bone morphogenetic protein–2-induced new bone formation in mice by the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline. *Bone*, **2001**; 28(3): 290–294.
96. **Curtis RJ, Delee JC.** Reconstruction of the anterior cruciate ligament with freeze dried fascia lata allografts in dogs. *Am J Sports Med.*, **1985**; 13: 408-414.
97. **Atalay Y, et al.** "Pentoxifylline and electromagnetic field improved bone fracture healing in rats." *Drug design, development and therapy*, **2015**; 9: 5195-5201.

98. **Zeytin K, et al.** "The effects of resveratrol on tendon healing of diabetic rats." *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. **2013**; 48(3): 355-362.
99. **Ozer H, et al.** "Effect of glucosamine chondroitine sulphate on repaired tenotomized rat Achilles tendons." *Eklemleri hastalıkları ve cerrahisi/Joint diseases & related surgery*, **2011**; 22(2): 100-106.
100. **Hajipour B, et al.** "Phenytoin accelerates tendon healing in a rat model of Achilles tendon rupture." *Bratislavske lekarske listy*, **2016**; 117(9): 543-546.
101. **Tanaka T, Amadio PC, Zhao C, Zobitz ME, Yang C, An KN.** Gliding characteristics and gap formation for locking and grasping tendon repairs: a biomechanical study in a human cadaver model. *J Hand Surg Am.*, **2004**; 29: 6-14.
102. **Schuind F, Garcia-Elias M, Cooney WP III, An KN.** Flexor tendon forces: in vivo measurements. *J Hand Surg Am.*, **1992**; 17: 291-298.
103. **Urbaniak JR, Cahill JD, Mortenson RA.** Tendon suturing methods: analysis of tensile strengths. In: American Academy of Orthopaedic Surgeons Symposium on Tendon Surgery in the Hand. St. Louis: Mosby; **1975**: 70-80.
104. **Savage R.** In vitro studies of a new method of flexor tendon repair. *J Hand Surg Br.*, **1985**; 10: 135-141.
105. **Tran HN, Cannon DL, Lieber RL, Abrams RA.** In vitro cyclic tensile testing of combined peripheral and core flexor tenorrhaphy suture techniques. *J Hand Surg Am.*, **2002**; 27: 518-524.
106. **Aoki M, Manske PR, Pruitt DL, Larson BJ.** Work of flexion after tendon repair with various suture methods. A human cadaveric study. *J Hand Surg Br.*, **1995**; 20: 310-313.