



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ**

**Eğitim ve İdari Sorumlusu:  
Prof.Dr. M.Akif GÜLEÇ**

**OTOLOG KONSANTRE SERUMUN CERRAHİ SONRASI AŞİL TENDON  
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE  
BİYOMEKANİK AÇILARDAN İNCELENMESİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Erdinç GENÇ**

**Uzmanlık Tezi**

**İstanbul, 2015**





**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ**

**Eğitim ve İdari Sorumlusu:  
Prof.Dr. M.Akif GÜLEÇ**

**OTOLOG KONSANTRE SERUMUN CERRAHİ SONRASI AŞİL TENDON  
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE  
BİYOMEKANİK AÇILARDAN İNCELENMESİ  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Erdinç GENÇ**

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı:**

**Op. Dr. Ozan BEYTEMUR**



## ÖNSÖZ

*28.07.2010'dan beri devam eden ortopedi ve travmatoloji uzmanlık eğitimimim asistanlık sürecini bitirmiş bulunmaktayım. Eğitimin tüm ömür boyu sürdüğünün ve bilginin erdem olduğu farkındalığında hastalara yararlı olmak için işimin önemi ve zorluğunu bilerek;*

*Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden faydalandığım, yanında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli hocam, klinik şefim sn. Prof. Dr. M. Akif Güleç'e;*

*Tezim ile ilgili her konuda bana yardımcı olan ve tez danışmanlığımı yapan sn. Dr. Ozan Beytemur'a,*

*Başasistan sn. Dr. Ender Alagöz ve sn. Dr. Oktay Adanır'a, birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum kliniğimiz uzmanlarından sn. Dr. Mehmet Şat, sn. Dr. Mehmet Ali Baran, sn. Dr. Kahraman Demiryontar, sn. Dr. Sever Çağlar, sn. Dr. Utku Gürün'e, histopatolojik değerlendirmeleri yapan sn. Dr. Aysel Çağlar'a, bi-yomekanik ölçümleri yapan Yıldız Teknik Üniversitesi Makine Mühendisliği Makine Malzemesi ve İmalat Teknolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sn. Yrd. Doç. Bedri Onur Küçükyıldırım'a, diğer klinik rotasyonlarım esnasında eğitimime katkıda bulunan hocalarım ve ekiplerine,*

*Çalışmanın yapılmasında maddi destek sağlayan Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma ve Geliştirme Merkezi (BADABEM) ve tüm çalışanlarına,*

*Eşkıdemlim Dr. Yılmaz Eren'le beraber tüm asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerimize, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği tüm çalışanlarına,*

*Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, her anımda yanımda olan anneme, babama, abime ve ablama ;*

*Kendisiyle tanışma fırsatı bulduğum günü hayatımın en şanslı günü saydığım, o günden beri bana sevgisini ve bilgisini eksik etmeyen , bana her konuda destek olan Dr. Herdem Aslan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Erdinç GENÇ*



## İÇİNDEKİLER

|                                                            |      |
|------------------------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ .....                                                | i    |
| ÖZET.....                                                  | v    |
| ABSTRACT.....                                              | vi   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....                        | vii  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                       | viii |
| TABLolar DİZİNİ .....                                      | xi   |
| 1. GENEL BİLGİLER .....                                    | 1    |
| 1.1. Giriş .....                                           | 1    |
| 1.2. Tarihçe.....                                          | 2    |
| 1.3. Anatomi .....                                         | 3    |
| 1.4. Histoloji .....                                       | 5    |
| 1.5. Biyomekanik .....                                     | 8    |
| 1.6. Tendon İyileşmesi .....                               | 11   |
| 1.6.1. Tendon Hasarı ve Tamir Süreci.....                  | 13   |
| 1.6.2. Biyomekanik Açıdan Tendon İyileşme Süreci .....     | 15   |
| 1.7. Aşıl Tendon Ruptürü .....                             | 17   |
| 1.7.1. Etiyoloji,Epidemiyoloji ve Patofizyoloji .....      | 17   |
| 1.7.2. Klinik Bulgular ve Tanı .....                       | 18   |
| 1.8. Tedavi .....                                          | 20   |
| 1.8.1. Akut Aşıl Tendon Yırtıklarının Tedavisi.....        | 20   |
| 1.8.2. Gecikmiş Aşıl Tendon Yırtıklarının Tedavisi .....   | 26   |
| 1.8.3. Ameliyat Sonrası Bakım.....                         | 27   |
| 1.9. ACS NEDİR? .....                                      | 27   |
| 1.9.1. ACS'nin Hazırlanışı.....                            | 29   |
| 1.9.2. ACS'nin Hastalıklara Göre Kullanım Dozları.....     | 31   |
| 1.9.2. ACS'nin Aşıl Tendonu Hastalıklarında Kullanımı..... | 32   |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                   | 33   |
| 2.1. ACS hazırlanması.....                                 | 33   |

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 2.2. Cerrahi yöntem ve prosedür ..... | 35 |
| 2.3. Biyomekanik test.....            | 40 |
| 2.4. Histopatolojik analiz .....      | 43 |
| 2.5. İstatistiksel analiz .....       | 54 |
| 3. BULGULAR .....                     | 55 |
| 3.1. Histopatolojik Bulgular .....    | 55 |
| 3.2 Biyomekanik Bulgular .....        | 62 |
| 3.3 İstatistiksel Bulgular.....       | 64 |
| 4. TARTIŞMA .....                     | 74 |
| 5. ÇIKARIMLAR .....                   | 79 |
| 6.KAYNAKLAR .....                     | 80 |



**ÖZET**  
**ERDİNÇ G, OTOLOG KONSANTRE SERUMUN AŞİL TENDONU İYİ-  
LEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOMEKANİK  
AÇILARDAN İNCELENMESİ**

**Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği**

Aşil tendon yaralanmaları orta yaş grubunda yaygın görülen ve sıklığı artan bir ortopedik problem olmakla beraber tedavi çeşitliliği çok sıktır. Otolog konsantre serum (ACS) çeşitli ortopedik hastalıkta başarıyla kullanılmakla beraber aşil tendonu iyileşmesinde de deneysel çalışmaların başarılı sonuçlar vermesiyle klinik kullanımda yerini almıştır.

Bu çalışmada otolog kandan hazırlanan otolog konsantre serumun rat aşil tendon iyileşmesine etkisinin biyomekanik ve histolojik bazı parametreler kullanarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamızda 40 adet, 7 aylık, erkek, Sprague Dawley cinsi, ağırlıkları ortalama 350-400 gr olan ratlar kullanıldı. 5 rat ACS hazırlanması için donör olarak kullanıldı. Denekler ACS ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılarak 15. ve 30. günlerde sakrifiye edilerek aşil tendonları histolojik ve biyomekanik olarak değerlendirildi.

Çalışma sonucunda ACS tedavisinin aşil tendonu iyileşmesinde histokimyasal olarak 15. ve 30. günlerde anlamlı olarak yararı görülmesiyle beraber, biyomekanik olarak sadece 15. günde anlamlı sonuç bulunmuştur. Yaptığımız çalışmaya dayanarak insan aşil tendon yaralanmaları ve tendinopatilerinde ACS kullanımının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Otolog konsantre serum, ACS, Deneysel hayvan modeli, Rat, Aşil tendonu

**ABSTRACT**  
**ERDİNÇ G, THE INVESTIGATION OF THE BIOMECHANICAL AND THE**  
**HISTOPATHOLOGICAL EFFECTS OF AUTOLOGOUS CONDITIONED**  
**SERUM ON THE HEALING OF THE ACHILLES TENDONS**

**Bagcilar Training and Research Hospital, Department of Orthopaedic and**  
**Traumatology**

As well as being very common and increasing in prevalence in the particular group of middle aged adults, injuries of the Achilles tendon as an orthopaedic condition has a broad range of treatment options. Autologous Conditioned Serum (ACS) has been used successfully in a large variety of orthopaedic disorders, and after receiving favourable results from animal models has also been a part of the clinical treatment of the Achilles tendon injuries. In this study it was aimed to evaluate the effects of the autologous conditioned serum prepared from the autologous rat blood on the healing of the rat Achilles tendon using biomechanical and the histological parameters.

Forty male Sprague Dawley rats aged 7 months and weighing 350 to 400 g were used. Five rats were used as donors for the preparation of the ACS. Animals were randomly assigned to an experimental and a control group of 20 rats each. Half of the each group was sacrificed on the fifteenth day and the other half of the each group on the 30th, afterwards the biomechanical and the histological assessment of the Achilles tendons were performed.

In the results it has been demonstrated that ACS is significantly effective on the histological healing of the Achilles tendon on the 15th and the 30th day, and on the biomechanical healing on the 15th day. According to our study we conclude that ACS is favorable for the treatment of human Achilles tendon injuries and tendonopathies.

**Key words:** autologous conditioned serum; experimental animal model, rats, Achilles tendon



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**ACS** Autologous Conditioned Serum- Otolog Konsantre Serum

**Ark** Arkadaşları

**Bkz** Bakınız

**Bm** Biyomekanik

**Cm** Santimetre

**C<sup>0</sup>** Santigrat Derece

**Dk** Dakika

**EGF** Epidermal Growth Factor

**FGF** Fibroblast Growth Factor

**F<sub>max</sub>** Maksimum Kuvvet

**Gr** Gram

**H,E** Hematoksilen- Eozin

**HGF** Hepatocyte Growth Factor

**Hp** Histopatoloji

**IGF** İnsülin Like Growth Factor

**kD** Kilo Dalton

**Kg** Kilogram

**Mm** Milimetre

**Mm/min** Milimetre/ Dakika

**MR** Manyetik Rezonans

**M,T** Mason-Trikrom

**N** Newton

**Ort** Ortalama

**PDO** Polidioksanon

**RPM** Rate Per Minute

**s** Sağlam

**t** Tamir

**TGF-β** Transforming Growth Factor Beta

**TZP** Trombositten Zengin Plazma

**μl** Mikrolitre

**USG** Ultrasonografi

**μm** Mikrometre

**VEGF** Vascular Endothelial Growth Factor

**Vs** Vesaire

## ŞEKİLLER

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1.1: Aşıl'ın ölümünü resmedilmesi.....                                                                    | 2  |
| Şekil 1. 2:Kadavra aşıl tendon disseksiyonu.....                                                                | 4  |
| Şekil 1. 3: Sağlıklı bir tendonunun histolojik yapısı.....                                                      | 6  |
| Şekil 1. 4:Tendonun histolojik yapısının şematik görünümü .....                                                 | 7  |
| Şekil1.5 :Tendon lifinin artan strese verdiği cevabın şematik görünümünü.....                                   | 8  |
| Şekil 1. 6:Thompson testi, calf squeeze testi .....                                                             | 19 |
| Şekil 1.7: Aşıl tendonunun Kessler- Bunnler Krackov tekniği ile ucuca getirilmesi.....                          | 16 |
| Şekil 2. 1:ACS için kullanılan hazır enjektör .....                                                             | 33 |
| Şekil 2. 2:ACS cihazında kullanılan santrifüj cihazı .....                                                      | 34 |
| Şekil 2. 3:3 cm'lik longitudinal insizyon .....                                                                 | 36 |
| Şekil 2. 4:Aşıl tendon explorasyonu .....                                                                       | 37 |
| Şekil 2. 5:Aşıl tendonunun 4/0 PDO ile dikilmesi.....                                                           | 37 |
| Şekil 2. 6:Yara bölgesinin sütürasyonu.....                                                                     | 37 |
| Şekil 2. 7:ACS uygulaması.....                                                                                  | 38 |
| Şekil 2. 8:Histopatolojik inceleme yapılacak aşıl tendonlarının %10 'luk formaldehit içerisinde fiksasyonu..... | 39 |
| Şekil 2. 9:Mecmesin, Slinfold, West Sussex, United Kingdom mekanik test cihazı ile çekme testi.....             | 40 |
| Şekil 2. 10:Cihazın elde ettiği değerlerin bilgisayara aktarılması .....                                        | 41 |
| Şekil 2. 11:Kontrol grubu sağlam taraf 30. gün Fmax eğrisi.....                                                 | 42 |
| Şekil 2. 12:Kontrol grubu tamir edilen tendon 30. gün Fmax eğrisi .....                                         | 42 |
| Şekil 2. 13:Çekme cihazı için özel üretilmiş kavrayıcı çeneler .....                                            | 43 |
| Şekil 2. 14:Tenositlerin histopatolojik incelemeleri.....                                                       | 44 |
| Şekil 3. 1:Bonar skala değerlerinin karşılaştırılmasının grafiği.....                                           | 68 |
| Şekil 3. 2:Movin skala değerlerinin grafiği.....                                                                | 69 |
| Şekil 3. 3: Fmax değerlerinin karşılaştırılmasının grafiği .....                                                | 72 |

## TABLÖLER

|                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1. 1:</b> Tendon iyileşme evreleri.....                                                                                                                       | 13 |
| <b>Tablo 1. 2:</b> ACS aktivasyonu ve çeşitli hastalıklara göre farklı uygulamalar ve kullanım dozları.....                                                            | 31 |
| <b>Tablo 2. 1:</b> Çalışma grupları.....                                                                                                                               | 35 |
| <b>Tablo 2. 2:</b> Çalışma planı.....                                                                                                                                  | 39 |
| <b>Tablo 3. 1:</b> ACS grubu 15. gün tamir .....                                                                                                                       | 55 |
| <b>Tablo 3. 2:</b> Kontrol grubu 15. gün tamir .....                                                                                                                   | 56 |
| <b>Tablo 3. 3:</b> ACS grubu 30. gün tamir .....                                                                                                                       | 56 |
| <b>Tablo 3. 4:</b> Kontrol grubu 30.gün ta .....                                                                                                                       | 57 |
| <b>Tablo 3. 5:</b> ACS grubu 15. gün tamir .....                                                                                                                       | 58 |
| <b>Tablo 3. 6:</b> Kontrol grubu 15. gün tamir .....                                                                                                                   | 58 |
| <b>Tablo 3. 7:</b> ACS grubu 30. gün tamir .....                                                                                                                       | 59 |
| <b>Tablo 3. 8:</b> Kontrol grubu 30. gün tamir .....                                                                                                                   | 59 |
| <b>Tablo 3. 9:</b> Sağlam ve tamir edilmiş numunelerden alınmış olan azami dayanım Fmaks değerleri. (s: sağlam tendonu, t: tamir edilmiş tendonu göstermektedir.)..... | 63 |
| <b>Tablo 3. 10:</b> 15. Gün histopatolojik marker değerlerimiz.....                                                                                                    | 64 |
| <b>Tablo 3. 11:</b> 30. Gün histopatolojik marker değerlerimiz.....                                                                                                    | 65 |
| <b>Tablo 3. 12:</b> Gruplardaki tüm deneklerin 15 ve 30. gün histopatolojik Movin ve Bonar skorları ve Fmax değerleri. ( Bm: biyomekanik, Hp: histopatoloji ).....     | 67 |

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

Aşil tendonu vücudun en büyük ve en güçlü tendonudur. Bir tona yakın çekme gücündenki kuvvete dayanıklıdır<sup>1</sup>. Aşil tendon rüptürleri 25-40 yaş arası özellikle orta yaş ve üstü özellikle spor yapanlarda daha sık görülmektedir<sup>1-2</sup>. Genellikle orta yaş erkekler aşil rüptürüne yatkındır. İnsidans aralığı 10-30/100000 aralığında değişmekle beraber hastalığın görülme sıklığında son 20 yılda eskiye oranla belirgin bir artış vardır<sup>3-4</sup>.

Aşil tendon yırtıklarının en sık sportif aktivitelerden sonra görülmektedir ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir<sup>5</sup>. Sol aşil tendon yırtığı sağa göre daha sıktır; bu sıklık toplumda daha fazla oranda olan sağ taraf dominant bireylerin “push-off” un sol alt ekstremitayla olmasına bağlıdır. Aşil tendon yırtığı, tipik olarak üçüncü-dördüncü dekada, büroda çalışan ve nadiren spor yapan bireylerde sportif aktivite sırasında görülür<sup>6</sup>.

Aşil tendon yırtıklarında tedavi hala tartışmalıdır. Tedavi yöntemleri arasında; açık cerrahi, perkütan cerrahi ve konservatif yöntemler vardır. Tüm tedavi yöntemlerinin temel amacı tendonun eski anatomik uzunluğunu, gerginliğini ve kuvvetini sağlayarak hastanın günlük ve sportif aktivitelerine geri dönmesini sağlamaktır<sup>7</sup>. Son yıllarda bu yöntemlere ek olarak büyüme faktörlerinin (GF) tendon tamirleri sonrasında yararı olduğu çeşitli klinik ve deneysel çalışmada gösterilmiştir. Bu amaçla uygulanan otolog yöntemler arasında olan ACS uygulaması, sıklığını giderek arttırmaktadır<sup>8</sup>.

“Otolog Konsantre Serumun Tendon İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histopatolojik ve Biyomekanik Açılardan İncelenmesi” isimli çalışmamızda; aşil tendon cerrahi tedavisi sonrasında uygulanan ACS tedavisinin etkinliğini literatürdeki güncel çalışmalar eşliğinde açığa çıkarmayı amaçladık.

Bu çalışmada elde edilecek bilgiler ışığında; aşil tendon rüptürü cerrahisi gibi tendonun erken iyileşmesinin çok önemli olduğu ameliyatlarda, operasyon sonrası cerrahi sahaya otolog konsantre serum vermek suretiyle iyileşme üzerindeki etkilerini araştırmak hedeflenmiştir.

## 1.2. Tarihçe

Aşil (Achilles, Akhilleus), Yunan mitolojisinde Peleus adında ölümlü bir baba ile su tanrıçası Thetis' in oğlu olan yarı tanrıdır. Efsaneye göre annesi Thetis, oğlu Aşil' i ölümsüzlük nehri Styx' de yıkamıştır. Ancak Thetis'e elini suya değdirmemesi öğütlediği için Aşil' i sol topuğundan tutup suya batırmıştır. Böylece sol topuğu suya girmeyen Aşil' in vücudunda yara alabileceği zayıf bir bölge kalmış ve yalnızca oradan vurulursa öleceğine inanılmıştır. Homeros' un M.Ö. 720' lerde yazmış olduğu İli Ada adlı mitolojik eserinde yer alır. Sparta Kralı Agamemnon' un kardeşi Menelaus' un kaçırılan karısı Helen' i geri almak için yapılan, Truva Savaşı' na katılmış ve Truvalı Prens Paris tarafından sol topuğundan zehirli bir ok ile vurularak öldürülmüştür (bkz Şekil 1-1). İnsan vücudundaki en büyük ve en güçlü tendon olan tendo calcaneusa Aşil' in ismi verilmiştir<sup>9</sup>.



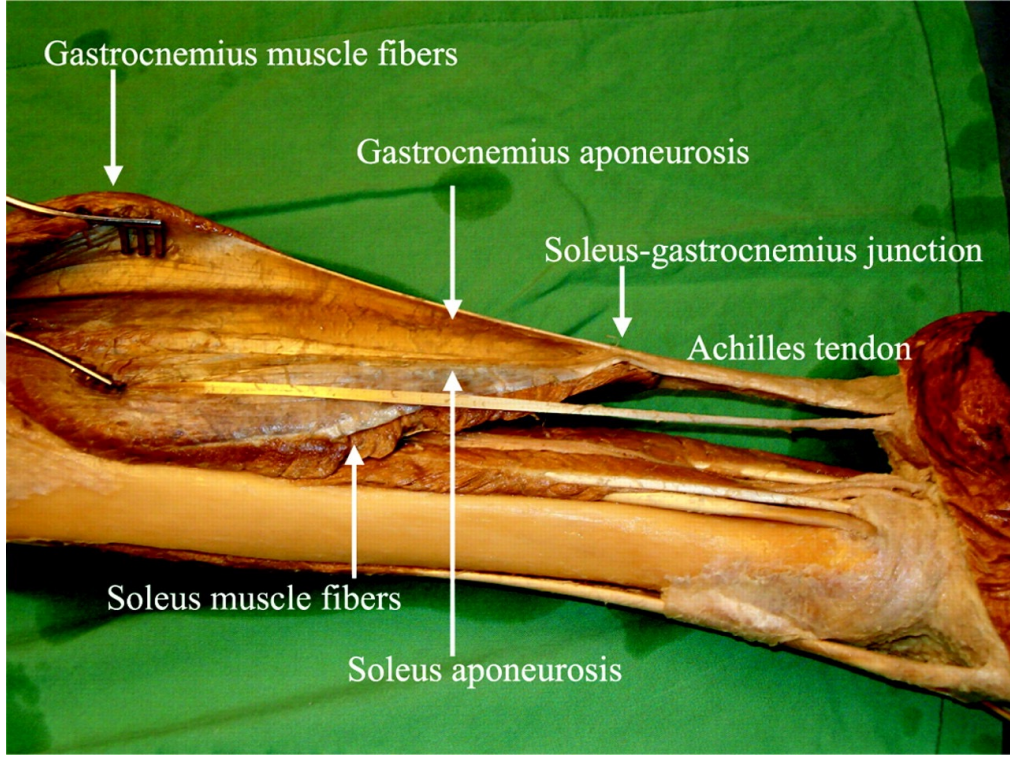
Şekil 1-1: Hollanda Rotterdam' daki Museum Boijmans Van Beuningen' de yer alan Peter Paul Rubens tarafından 1630-1635 yılları arasında yapılmış Aşil' in ölümünü resmeden yağlı boya tablo.

Aşıl tendon yaralanmalarıyla ilgili ilk tanımlamalar Hipokrat tarafından yapılmıştır. Hipokrat “bu tendon, eğer ezilir veya yırtılırsa; akut ateş yapar, zihni bulandırır ve zamanla ölümü getirir” şeklinde bir ifade kullanmıştır. İkinci yüzyılda Galen tendonların onarıldığı zaman ağrıya ve kasılmalara yol açacağını ve onarım işleminden kaçınılması gerektiğini belirtmiştir. Onikinci yüzyılda Guglielmo di Faliceto tendonların onarılması gerektiğini söylemiştir. Onaltıncı yüzyılda Ambroise Pare, yırtılmış aşıl tendonlarının şaraba ve baharata bulanmış bandajlarla sarılmasını tavsiye etmiş, fakat sonuçları başarısız olduğunu söylemiştir. Ondokuzuncu yüzyılda Gustave Palaillon aşıl tendon yırtıklarının operatif tedavisini savunmuştur<sup>6</sup>. 1923 yılında Abrahamson, 1929 yılında da Queru ve Staianovitch’in cerrahi tedavinin başarılı sonuçlarını yayınlamalarıyla beraber cerrahi tedavinin uygulanma sıklığı artmıştır. Arner ve Lindholm’ün 1959 yılındaki yayınından sonra cerrahi tedavi popüler olmuştur<sup>9</sup>.

### 1.3. Anatomi

Aşıl tendonu insan vücudundaki en geniş ve en güçlü tendondur. Bacağın arka yüzeyel kompartmanı içinde bulunur. Ekstrasinovyal bir dokudur. Proksimalde gastroknemius kasına yapışık şekilde başlamakla beraber distalde kalkaneusa yapışır. (bkz Şekil 1.2) Aşıl tendonu ile kalkaneusun düz olan arka kısmı arasında retrokalkaneal bursa; cilt ile tendon arasında ciltaltı bursa mevcuttur. Bu bursalar çevre dokular ve tendon arasındaki sürtünmeyi en aza indirmeyi sağlar. Aşıl, ayak bileğinin en güçlü fleksörüdür. Aşıl tendonu “soleus” ve “gastroknemius” kaslarının tendinöz kısımlarının birleşmesiyle oluşur<sup>9-11</sup>. Aşıl tendon lifleri distale uzanımları sırasında 90 derecelik bir spiral oluştururlar. Proksimal ve medialdeki lifler distale ilerledikçe posteriora yer değiştirirler. Bu sayede tendonda uzama ve kısalma mümkün hale gelir ve depolanan enerji hareketin uygun döneminde serbest kalır<sup>9</sup>. Aşıl tendonunun ortalama uzunluğu 15 cm’dir ve kişilerin boyuyla doğru orantılıdır. Aşıl tendonunun kalınlığı tüm uzunluğu boyunca farklıdır. En kalın ortalama 6.8 cm iken ortalara doğru ortalama 1.8 cm’e kadar düşer. Orta mesafesine kadar yassı olan tendon alt ucuna doğru giderek yuvarlaklaşır ve kalkaneusta insersiyon yerine 4 cm mesafe kala

tamamen yuvarlak bir tendon şeklini alır. Daha sonra tekrar bir miktar genişleyerek ve yassılaşılarak bir delta şeklinde kalkaneusda sonlanır<sup>11-12</sup>.



Şekil 1-2: Kadavra Aşil Tendon Disseksiyonu

Aşil tendonunun en dar yeri kalkaneusa yapışma yerinin 4 cm proksimalidir. Aşil tendonunun distale doğru seyri sırasında kas lifleri 90 derecelik dönüş yaparlar, tendonun proksimalinde medialde olan lifler distalde posteriora yer alırlar<sup>10-17</sup>.

Gastrocnemius kası iki başlı fuziform şekilli bir kastır. Medial başı popliteal bölgede femurun iç epikondili ile adductor tüberkülünden, lateral başı lateral epikondilden başlar. Bu kas baldır bölgesindeki en yüzeysel kas grubu olduğundan bu bölgeye tipik görüntüsünü de verir<sup>13</sup>.

Soleus kası gastrocnemius kasının derininde yerleşmiştir. Adını, düz ve yassı şekilli olması ile benzetildiği dil balığından almıştır<sup>13</sup>. Tibianın 1/3 mediali, tibia-



fibula arasındaki fibroz bant ve fibulanın posterior yüzünde başlar<sup>11-13</sup>. Gastrokne-mius kasıyla beraber “Triceps Suræ” denilen üç başlı kas grubunu oluştururlar.

Aşıl tendonunda kanlanması asıl besleyici arter posterior tibial arterin inen dalıdır ve bu damar temel olarak peritendinöz dokuları besler<sup>14</sup>. Fibuler arterin distal dalları da posterior tibial arter ile anastomoz yaparak aşilin kanlanmasına katkıda bulunur. Tendonun kanlanması tüm tendon boyunca eşit olmamakla beraber en az kanlanan bölgenin orta 1/3'lük bölümü olduğu gösterilmiştir<sup>15</sup>. Çalışmalarda proksimal ve distal 1/3'ün esas kanlanmasını posterior tibial arter sağlarken orta 1/3'ün esas kanlanmasını fibular arter sağlamaktadır. Tendonun daha az kanlanan orta kısmı esas patolojilerin olduğu bölgeye denk gelmektedir<sup>14-16-17</sup>.

Aşıl tendonunun innervasyonu, sural sinirin dallarının yayıldığı üzerini örten yüzeyel yapılardan ve derinde bulunan kas planlarından sağlanır. Sural sinire az da olsa tibial sinir de katkı sağlamaktadır. Sinir ağı kemik-tendon bileşkesinde yoğunlaşmıştır ve 4 tip sinir algılayıcısının yakın komşuluğunda yerleşmiştir. Bunlar; Tip 1 basınç algılayıcı Ruffini cisimciği, Tip 2 hareketi algılayıcı Vater-Pacinian cisimciği, Tip 3 mekanik etki algılayıcısı Golgi cisimciği ve Tip 4 ağrı duyusunu algılayan serbest sinir uçlarıdır<sup>13</sup>.

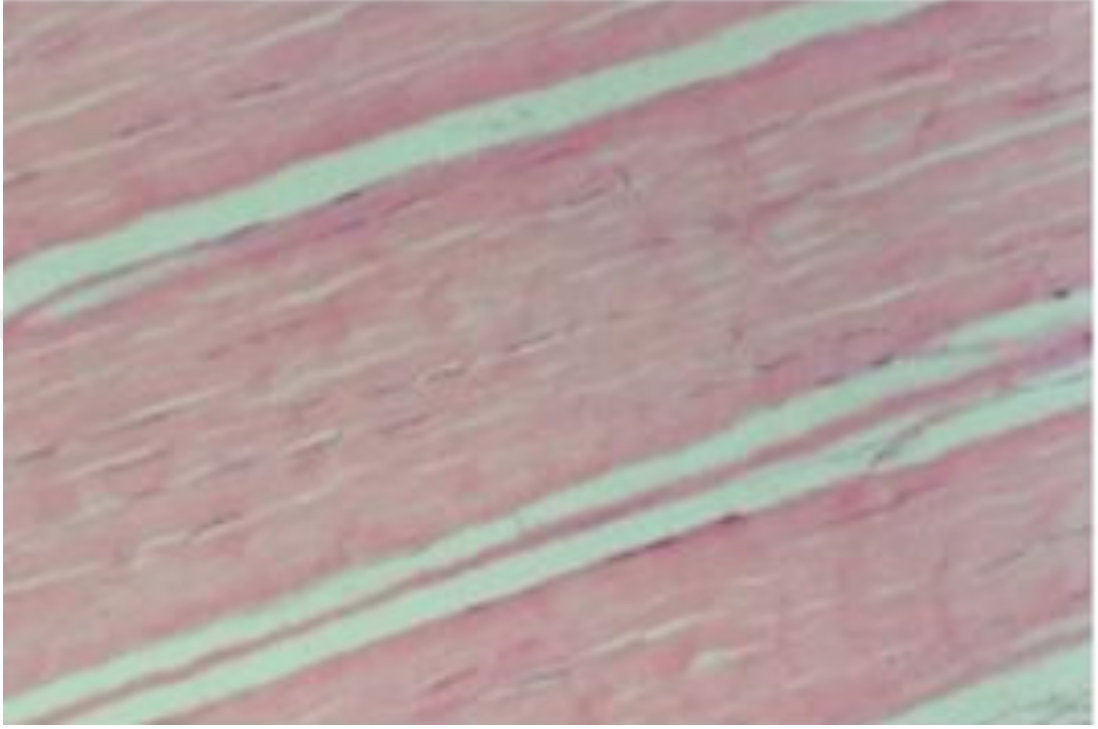
#### 1.4. Histoloji

Makroskopik olarak tendonlar uzun ve beyaz renkli yassı yapılardır. Yüksek oranda kollajen lifi ve az miktarda mukopolisakkaritlerden oluşup zengin amorf madde içinde seyrek hücreli yapı bulunduran sıkı bağ dokusu elemanıdır<sup>18</sup> (bkz. Şekil 1-3).

Özelleşmiş fibroblastlar olan tenositler ve tenoblastlar tendonun hücreli komponentinin %95'ine yakınıni oluştururlar. Ayrıca tenositler hücre dışı madde-nin hem fibriler, hem de proteoglikan elemanlarını üretir ve de kollajen liflerini absorbe ederler. Tenosit ve tenoblastlardan geri kalan kısmı %5-10'luk bir oranla kan hücreleri, sinoviyal hücreler ve düz kas hücreleri oluşturur.

Bir tendonun kuru ağırlığında hücre dışı mesafenin %70'ini kollajen ve %2'lik az bir kısmını elastin oluşturur. Elastinin oran olarak azlığının belli bir amacı

bulunmaktadır. Dinlenim halindeki bir tendonda %2'lik elastin miktarı tendona gereken gevşeyebilme özelliğini kazandırır ancak bu değerlerden daha fazla miktarda elastin daha fazla elastikiyet yaratmadığı gibi kasılması gerektiği sırada da proksimalden gelen gücün kalkaneusa iletilmesinde zorluğa neden olur<sup>13</sup>.

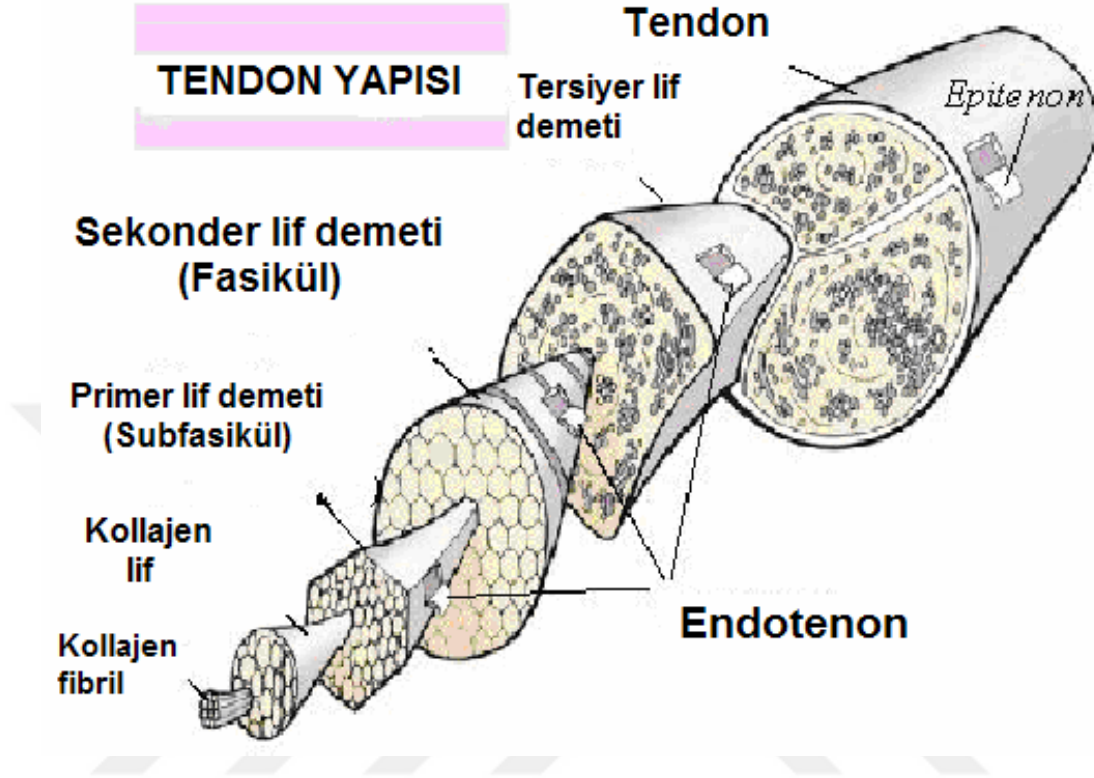


Şekil 1-3: Sağlıklı bir tendonun histolojik görüntüsü  
(Chard, M.D. et al. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 30–34 )

Tendonun yapısı hiyerarşik bir düzen içerir; fasiküller fibrillerden, fibriller mikrofibrillerden ve mikrofibriller tropokollajenlerden oluşmaktadır. Tendonun yapısı incelendiğinde birincil ünite kollajen fibrilleridir. Tendon genel olarak paketlenmiş tip I kollajen fibrillerinden oluşur (bkz. Şekil-4). Belli sayıda kollajen fibrilleri birleşerek primer demetleri (fiberler) oluştururlar ve çıplak gözle de görülebilen bu oluşumlar tendon lifi olarak adlandırılırlar. Fiberler de birleşerek kan, lenfatik damarlar ve sinirleri de içeren fasikülleri oluştururlar.

Endotenon ince gevşek bir bağ dokusudur. Primer lif demetlerinin etrafında kollajen demetlerine paralel olarak yer alır ve tendon fasiküllerini ayırarak sarar. Bu bağ dokusu ile birlikte damar sinir yapıları kollajen lifleri arasında seyrederek<sup>18</sup>. Ten-

don çevresinde epitenon onun da dışında paratenonla çevrilidir. Paratenon gerçek bir sinoviyal kılıf değildir<sup>13</sup>.



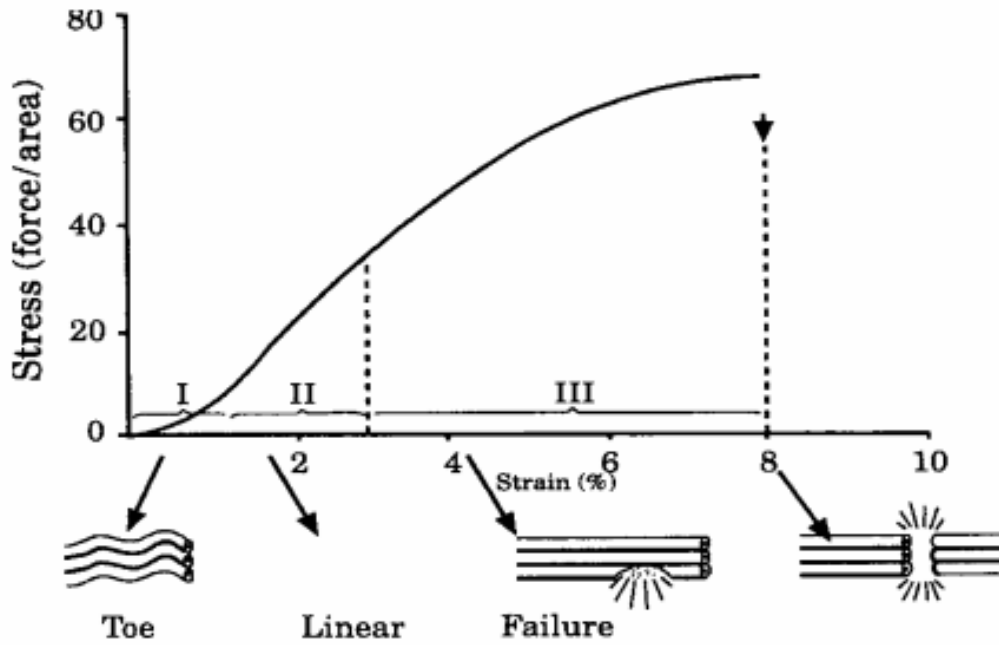
Şekil 1-4: Tendonun histolojik yapısının şematik görünümü

Aşıl tendonunda gerçek anlamda bir kılıf yoktur, içinde elastik liflerin bulunduğu yağlı ve areolar bağ dokusu ile sarıdır. Bu yapıya paratenon denir. Aşıl tendonu paratenonuyla epitenonu arasında kan damarlarını içeren mezotenon vardır.

Sağlıklı bir Aşıl tendonunda kollajenin %90'ından fazlasını Tip 1 kollajen oluşturmaktadır. Ancak rüptürlerden ve tendon zedelenmelerine bağlı değişikliklerden sonra daha çok Tip 3 kollajen üretilir. Bu Tip 1 kollajenin aksine yüklenmelere karşı dirençli değildir ve özellikle tendinopatilerde rüptüre meyilli bir zemin hazırlar. (14)

Tendon orijinal uzunluğunun %4'ü kadar esneyip uzayabilir. Ancak uzunluğunun %8'inden fazla gerilecek olursa kopabilir. Tendon dejenere oldukça tip III kollajen daha baskın hale gelir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte tip I kollajen doğal olarak

azalır ve tendonun çapı ile radyografik yoğunluğu da düşer. Tip I kollajenin azalması, tendonun elastikiyetinin azalması ve rüptüre daha yatkın olması anlamına gelmektedir. Hasar sonrası yeniden sentezlenen kollajen, tip III'dür ve tip I kadar esnek değildir<sup>20</sup>. Tip 3 kollajen germe (tensil) kuvvetlerine karşı daha az dirençlidir, bu da tendonu spontan re-rüptürlere karşı duyarlı hale getirir (bkz. Şekil 1-5)<sup>16</sup>.



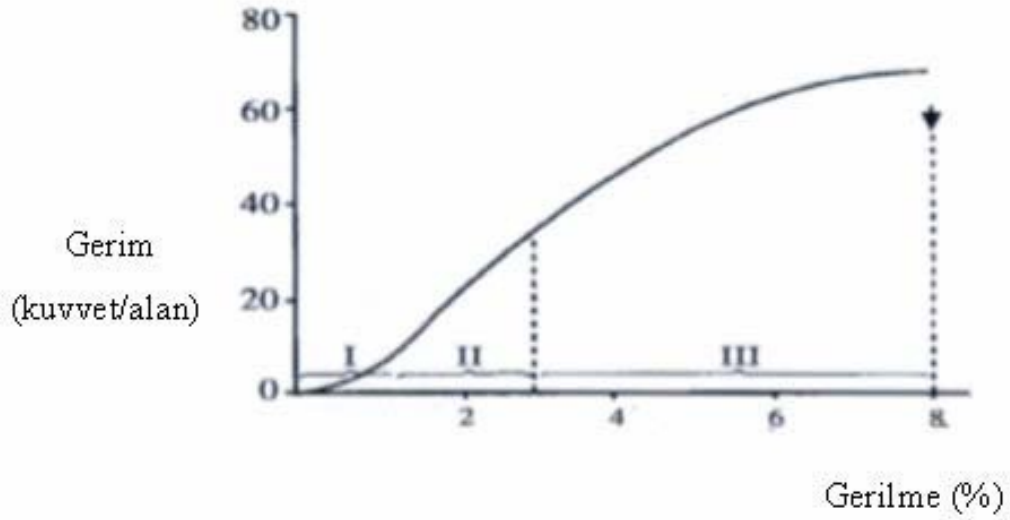
Şekil 1-5: Tendon lifinin artan strese verdiği cevabın grafiksel görünümü

### 1.5. Biyomekanik

Tendonlar kaslardaki gücü kemiklere ileten özelleşmiş yapılardır. Gastrocnemius ve soleus kaslarının tendonları, ayakta durma, postural kontrol, yürüme, koşma ve sıçrama aktiviteleri sırasında aktiftir ve bu hareketler esnasında aşıl tendonu da gastrocnemius ve soleus kasları tarafından yaratılan gerilmeyi kalkaneusa iletir. Tendonlar sadece kasılmış kasların yarattığı gücü kemiklere iletmekle kalmaz,

aynı zamanda deforme olup, daha sonra tekrar orjinal uzunluklarına dönebilme yeteneğindedirler. Tenositlerde bulunan aktin ve miyozin kastan kemiğe yük aktarımında ideal bir mekanik yapı oluşturur.

Kollajenin mekanik davranışı moleküler yapısındaki bağların sayısı ve biçimiyle değişkenlik gösterir. Tendonların etkili bir şekilde çalışabilmesi için yüksek gerici kuvvetlere sınırlı uzama ile karşı koyabilmeleri gerekmektedir. İstirahat halindeki tendonlar, kollajen fibrillerinin kıvrılmasına bağlı olarak, dalgalı bir biçime sahiptirler. Bu dalgalı biçim tendon %2 seviyesinde gerildiği zaman kaybolur. Tendonun gerici kuvvetlere karşı ilk cevabı liflerinin düzleşmesidir. Bu durum temel olarak kollajenin elastik özelliklerine bağlıdır ve kuvvet-deformasyon (stres-strain) eğrisinin başlangıcını oluşturur. Gerilme eğrisi tendonun yük altındaki davranışını açıklamada yardımcı olur. Bu noktanın ötesinde tendonlar kollajen üçlü helikslerinin molekülleri arasındaki bağların kırılmasına bağlı olarak çizgisel bir şekilde deforme olurlar ve kollajen fibrilleri paralel hale gelir. Eğrinin ikinci kısmında, kollajen lifleri deforme olur ve yüke doğrusal olarak cevap verirler; eğer tendondaki gerilme %4'den fazla değilse tendon elastik özellik gösterir ve lifler orjinal durumlarına geri dönerler. %4 ile %8 arasındaki gerilmelerde ise kollajen lifleri birbirleri üzerinde kayar ve çapraz bağlantılar arasında kopmalar başlar, kollajen yapısında mikroskopik düzeyde bozulma başlar. Gerilme seviyesi %8'den fazla olduğunda ise lifler gerici kuvvetlere karşı koyamadığından gözle görülen bir deformasyon vardır, intrafibriler hasar meydana gelir ve makroskopik kopmalar oluşur. Bu seviyeden sonra ani olarak komplet rüptür gerçekleşir ve lifler geri çekilerek düğümlenirler, tomurcuk haline gelirler (bkz. Şekil 1-6)<sup>21</sup>.



Şekil 1-6: Tendonun gerim altında uzama eğrisi

Koşu sırasında aşil tendonu üzerine binen yükün 9000 N'a kadar çıktığı belirlenmiştir<sup>22</sup>. Bu kuvvetler bir tendonun karşılayabileceği kuvvetten yüksek olduğu için yükün uygulanma hızının da tendonun taşıyabileceği maksimum yük miktarı üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir<sup>23</sup>. Tendona uygulanan gerim ne kadar hızlı ve oblik planda ise tendonun kopma riski o kadar yüksektir<sup>24</sup>.

Bir kollajen fibrilinin mekanik gücü, üçlü heliks yapısında oluşturduğu molekül içi bağlarla birlikte çapıyla da ilişkidir. Öyleki fibril çapı arttıkça biyomekanik dayanıklılık da artmaktadır<sup>25</sup>. Dejenerasyona uğramış tendonlarda ve tendon iyileşmesi sürecinde, yoğunluğu artan tip III kollajen fibril çapının tip I'e göre daha küçük ve gerilme kuvvetlerine karşı daha dayanıksız olduğu bilinmektedir<sup>26</sup>.

Steiner çalışmasında sıçanlarda tendon iyileşmesi sırasında, 3. haftada tendon gücünün normalin %50'si, 4. haftada ise %25'i kadar olduğunu göstermiştir<sup>27</sup>. Diğer bir çalışmada da sıçan patellar tendonlarında oluşturulan yaralanma modelinde 28. günde apoptozisin maksimum olduğu gösterilmiştir<sup>28</sup>.

## 1.6. Tendon İyileşmesi

Aşıl tendon yırtıklarının doğru teşhis ve tedavi edilebilmesi için aşıl tendonunun iyileşme sürecinin de eksiksiz bilinmesi gerekir. Uygulanan tedavi seçeneğinin, tedavi sonrası başarıya ulaşmada önemli bir etkisi vardır. Aşıl tendon yırtıklarında konservatif tedavi yöntemlerinin uygulanma ısrarının, aşıl tendonunda rerüptür riskini arttırdığı, tendonun uzayarak iyileşebileceği ve buna bağlı olarak tedavi sonrası ayak bilek plantar fleksiyon gücünde azalma olabileceği unutulmamalıdır<sup>30</sup>. Eğer cerrahi tamir yapılacaksa, uygulanan cerrahi prosedür, kullanılan dikiş tekniği, seçilen dikiş materyali, cerrahinin uygulanma süresi, operasyon esnasında dokulara özenle davranılması, cerrahi sonrası bakım ve rehabilitasyon tedavi sonrasındaki başarıyı doğrudan etkiler. Kanlanmasının dağılımı uzunluğu boyunca eşit şekilde olmayan aşıl tendonu, sonlanma yerinin 2-6 cm proksimalinde yer alan kanlanmasının en zayıf olduğu kısmından yırtılır. Kanlanmasının zayıf olmasının, doğrudan tendonun gerilme gücünü azalttığına ve dolaylı olarak dejenerasyona sebep olup tendonu güçsüz bıraktığı düşünülür. Halihazırda kanlanması zayıf olan aşıl tendonuna ve tendonu çepeçevre saran paratenona karşı, hırpalamadan nazik bir şekilde hareket edilmemesi halinde, tendonun kanlanmasının daha da bozulabileceği, iyileşmesinin gecikebileceği, yırtık uçları arasında boşluk oluşabileceği, uzayarak iyileşebileceği, çevre dokulara yapışabileceği ve tedavi sonrası ayak bilek plantarflexiyon gücünün azalabileceği unutulmamalıdır<sup>7-13-29</sup>.

Tendon yapısı herhangi bir sebeple bozulduğunda iyileşme ve skar oluşturma süreci başlar. Tendon iyileşme süreçleri genel olarak hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar sonucu ortaya konmuştur. Tendon iyileşmesi iki teori üzerinden açıklanmaya çalışılır. İntrensek iyileşme modelinde epitenon ve endotenondaki fibroblastların çoğalması ve bu kılıfların sağladığı kanlanma görev alır. Ekstrensek iyileşme modeli ise tendon iyileşmesi için çevre dokulardan gelen inflamatuvar hücrelerin, tenositlerin ve tendon dışı kanlanmanın gerekli olduğunu savunur<sup>23</sup>. Eğer ekstrensek iyileşme baskın hale geçerse tendon ve etraf dokular arasında yapışıklık daha belirgin olacaktır. Genelde tendonda esas iyileşme intrensek aktivite ile gerçekleşmektedir.

*Ekstrinsik iyileşme*; hücrelerin ve damarların çevre dokulardan migrasyonu ile başlatılan iyileşme mekanizmasıdır. Bu iyileşme türünde periferik yapışıklık oluşur ve buda bu iyileşme çeşitinin olağan bir sürecidir. Bu adezyon oluşumunu; travmanın şiddeti, uygunsuz cerrahi müdahaleler, tendon iskemisi, immobilizasyon ve tendon kılıfının kaybı etkiler. Yapışıklıkta tendon uçlarındaki tenositler pasif kalır ve iyileşmeye katılamazlar. İmmobilize tendonlarda çok uzun süre geçse bile tendon kılıfı oluşumu gecikir yada oluşmaz ve bu adezyon çözülmez. Bu iyileşmede sadece bölgeye invaze olan fibroblastlar proliferere olabilirken, tendonun kendi hücreleri ise sadece proliferere olamadan diferansiye olur ve sadece matriks üretirler.

Ekstrinsik iyileşmede zamanla tendon sinovyal tabakası restore olurken adezyon içindeki kollajen lifleri rezorbe olurlar. Tendon içindeki kollajen olgunlaşıp, boyutları büyür ve çapraz bağlanmalarla güçlenirken, adezyon içindeki kollajen lifleri gevşek ve uzamış halde kalır ve zamanla absorbe edilir. Ancak pratikte bu adezyon harekete engel fibroz bir skar dokusu şeklinde kalmış olarak da karşımıza çıkabilir.

*İntrinsik iyileşme*; tendonun kesilen uçlarında oluşan kendi iyileşme kapasitesi ile oluşturulan tamir mekanizmasıdır. Burada tendon kılıfı bütünlüğünü korumaktadır. Tenositler aktif tenoblastlara dönüşür ve proliferere olurlar. Bu hücreler yeni kollajen üretimi yaparlar. Bu iyileşmede sinovyal sıvı difüzyonu ve intra-tendinöz vaskülarite ana besleyici rolündedir. Tendon yüzeyel tabakasında yapışıklık oluşmadan fibroplazi ve yeni kollajen sentezi yapılmaktadır. Burada tendon kılıfından bağımsız bir şekilde epitenon ve endotenon hücresel aktiviteleri ile iyileşme yürütülmektedir. İntrinsik iyileşmede, damar adventisiyalarındaki çok yüksek diferansiasyon ve proliferasyon kapasiteli immatür mezenşimal hücreler ve yine iyileşmeye katıldığı tahmin edilen ancak henüz kesinleştirilemeyen başka hücreler ve maddelerde bu mekanizmalarda rol almaktadır<sup>30</sup>.

Kaslar tarafından üretilen enerjiyi kemiğe aktaran kas-iskelet sisteminin önemli parçaları tendonlardır. Bundan dolayı patolojilerde ciddi morbidite yaratmaktadırlar. Tendon yaralanmaları akut travmaya bağlı, kronik inflamatuvar sürece bağlı veya aşırı kullanmaya bağlı oluşabilir<sup>31</sup>. Hem cerrahi hem de konservatif tedavinin çeşitli sıkıntıları ve komplikasyonları vardır; yapışıklık, tendonun uzamasına bağlı plantar fleksiyon güç kaybı, yeniden kopma, yara ve cilt problemleri bu komp-



likasyonlardan örnek olarak verilebilir. Cerrahlar hala bu problemler yüzünden tedavi uygularken sıkıntı yaşamaktadır.. Bu nedenle tendon yırtıklarının tedavisi ile ilgili çalışmalar ve yenilikler hiçbir zaman son bulacak gibi gözükmemektedir.

### 1.6.1. Tendon Hasarı ve Tamir Süreci

Tendon iyileşmesi 6-8 hafta devam eder ve üç aşamadan oluşur. (bkz. Tablo 1-1)

Tablo 1-1: Tendon iyileşme evreleri

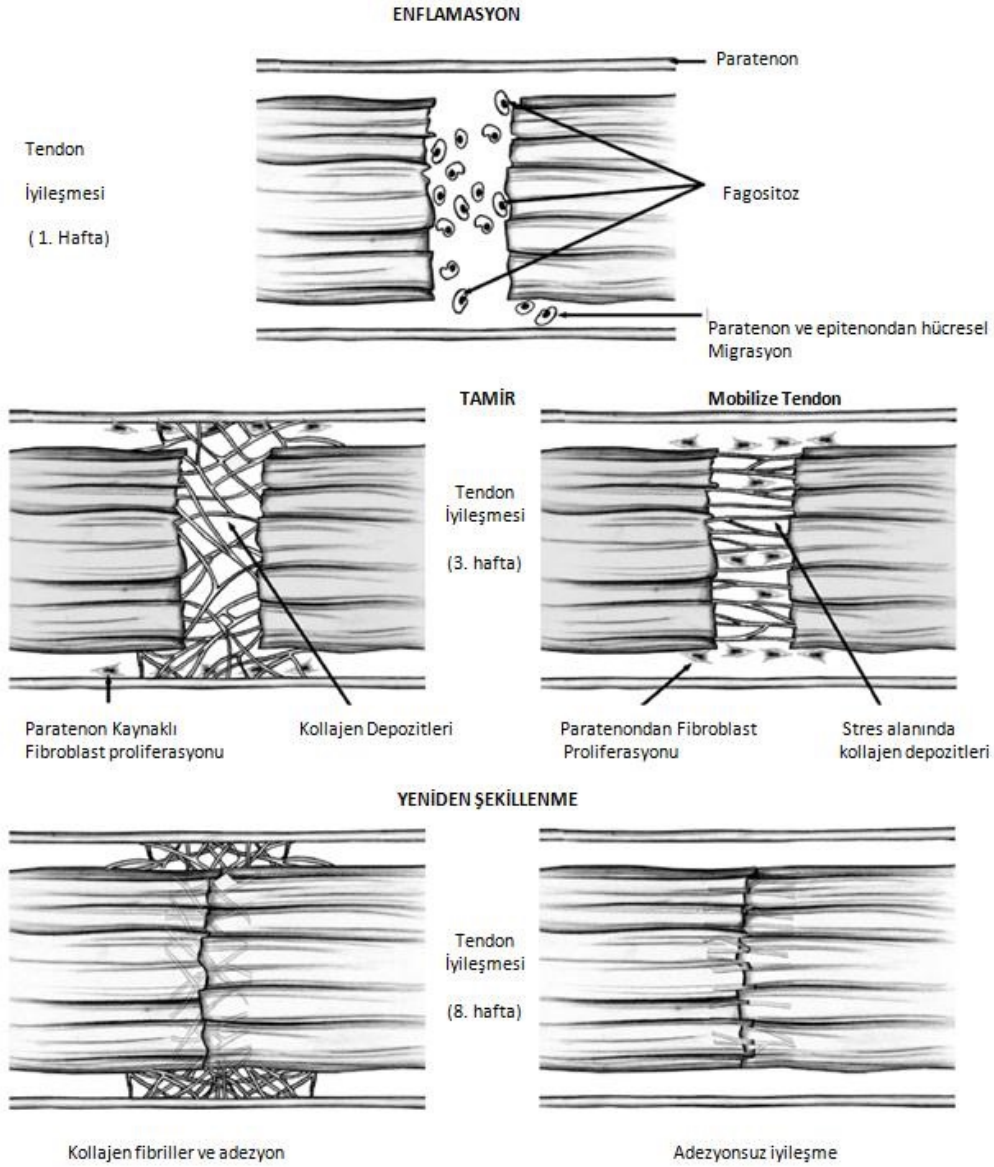
| İyileşme<br>fazı      | Günler | Histoloji                                             | Tensil<br>Kuvvet                                    | Yorumlar                                                          |
|-----------------------|--------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>İnflamatuvar</b>   | 0-5    | Hücrel proliferasyon                                  | Yok                                                 | Neoangiogenez                                                     |
| <b>Fibroblastik</b>   | 5-28   | Fibroblastik proliferasyon, organize olmamış kollajen | Artan                                               | Fibronektin fibroblastları yakalar                                |
| <b>Remodelizasyon</b> | >28    | Lineer kollajen organizasyonu                         | Kontrollü aktif hareketi tolere edebilecek kuvvette | Yüklenmenin etkisiyle stres hattı boyunca kollajen köprüleşmeleri |

*1. İnflamasyon fazı (0-5. gün):* Hasar gören alanda kan akımı artmasıyla kemotaktik faktörlerce stimüle edilen eritrosit ve lökositlerin bölgeye migrasyonu hızlanır<sup>28-32</sup>. İlk 24 saatte monosit ve makrofaj yoğunluğu maksimuma ulaşır ve nekrotik cisimlerin fagositozu olur. Vazoaktif ve kemotaktik faktörlerin salınımı sonucunda vasküler permeabilite artar, anjiogenez başlar, tenositler proliferasyon yönünde uyarılırlar ve inflamatuvar hücrelerin alana migrasyonu artarak devam eder. Teno-

sitler yara yerine göç eder, tip III kollajen sentezi başlar ve daha sonra onarım dokusunun yeniden şekillenmesini tendon eski yapı ve fonksiyonunu kazanana kadar yönlendirir<sup>23-28-31</sup>.

2. Kollajen sentez (proliferatif) fazı (5–28. gün): Tip III kollajen üretiminin en fazla olduğu evredir. Dördüncü haftaya kadar devam eder. İlk oluşan matriksin belirgin bir kollajen fibril yönelimi ve oluşturulan tropokollajende çapraz bağlanmalar yoktur. Tropokollajen molekülündeki hidrojen bağlarının yerini güçlü çapraz bağların alması ile kollajen lifleri şekillenir ve gerilme kuvvetinde artış görülür. Zedelenmeyi izleyen ilk üç haftada fibroblast konsantrasyonu gittikçe artar ve üçüncü haftanın sonunda bölge belirgin bir granülasyon dokusuyla çevrelenir. Tendonun onarım safhasındaki dayanıklılığı oluşturulan kollajenin miktarı ve yönelimine bağlıdır. Dördüncü haftadan itibaren yeni kollajen tendon aksına paralel yönelim kazanmaya başlar. Tenositlerin sayısı bundan sonra giderek azalır (30).

3. Yeniden şekillenme fazı: İyileşmenin ilk haftalarında kollajen yapımı yıkımdan fazladır. Yeniden şekillenme yani remodelasyon fazında kollajen sentez hızı azalmasına rağmen gerilme ve kırılma kuvveti artmaya devam eder<sup>22-23</sup>. Remodelasyon fazı konsolidasyon ve matürasyon olarak iki bölüme ayrılabilir. Konsolidasyon 6. haftada başlar ve 10. haftaya kadar sürer. Tamir dokusu sellüler bir halden fibröz bir hale döner. Tenosit metabolizmasındaki artış devam eder. Tenositler ve kollajen lifleri, yük eksenini doğrultusunda dizilirler. Bu dönemde yüksek oranda tip I kollajen sentezi olur. Onuncu hafta sonunda matürasyon başlar ve fibröz doku, skar benzeri tendon dokusuna dönmeye başlar. Kollajen matürasyonu sırasında kollajen molekülleri arasındaki çapraz bağların sayısı ve kalitesi artar<sup>22-23</sup>. Bu dönem yaklaşık bir yıl sürer. Dönemin ikinci yarısında, tenosit metabolizması ve tendon vaskülaritesi azalır(bkz. Şekil-1.7)<sup>23-28-32</sup>.



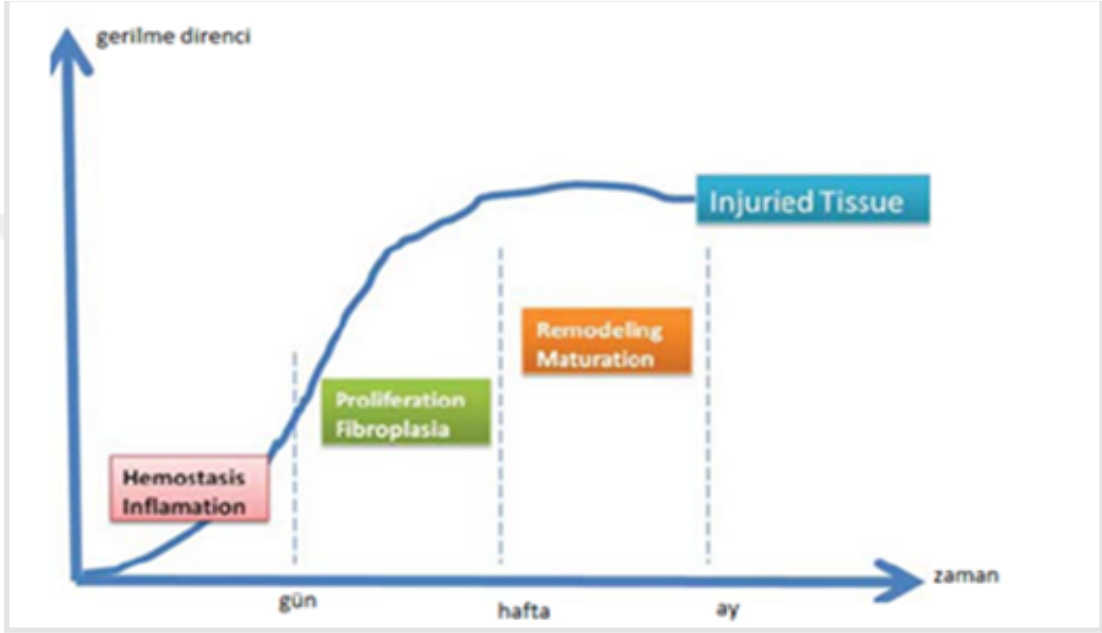
Şekil-1.7: Tendon iyileşmesinin evreleri

### 1.6.2. Biyomekanik Açıdan Tendon İyileşme Süreci

Tendonun tam rüptürü için gerekli olan minimal kuvvete “tendon kırılma kuvveti” denir. “Gerilme kuvveti” ise her birim kesit alanının gösterdiği dirençtir. Tendon kırılma kuvveti kollajen sentezinin başladığı 5–21. günlerde artmaya başlar ve kollajen sentezinin sürdüğü 6–12 ay süresince artmaya devam eder.

Gerilme kuvveti kollajen miktarından çok, kollajenin organizasyonu ve moleküller arasındaki çapraz bağların varlığı ile doğru orantılı olarak artar. Yaraya uy-

gülenen mekanik stresler kollajen organizasyonunu sağlayacağından stres uygulanması gerilme kuvvetini de artırır. Kollajen fibrilleri ortalama 4. haftada longitudinal olarak yerleşirler ve 2–3 ay sonra normal dokuya benzer şekilde reorganize olmaya başlarlar. Tendonun gerilme kuvveti, eksüdasyon fazında yaradaki ödeme bağlı olarak azalmıştır(bkz. Şekil-1.8)<sup>34</sup>.



Şekil 1. 8: Tendon iyileşmesinin biyomekanik süreci. (Kafkas Üniversitesi Vet. Fakültesi Dergisi 19 suppl-A243-248, 2013)

Tendon iyileşmesi sırasında tendon matriksinde kaçınılmaz biyokimyasal ve biyomekanik değişiklikler olmaktadır. Gereğinden uzun immobilizasyon tendon matriks materyalinin % 20- 40 kaybına neden olmaktadır. Erken kontrollü hareket yapışıklıkları azaltır, kollajen sentezini artırır, kollajen fibril sayı ve boyutunu olumlu etkiler ve metabolik enzim konsantrasyonlarını artırarak tendonun normal biyolojisine dönmesini kolaylaştırır. Ancak fazla yüklenmenin oluşmuş iyileşme dokusunu bozabileceği ve iyileşmeyi kötü etkileyeceği unutulmamalıdır<sup>29</sup>.

## 1.7. Aşil Tendon Rüptürü

### 1.7.1. Etiyoloji, Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

Aşil tendon rüptürü, rotator manşet ve quadrisepts tendon yırtıklarından sonra görülen en sık tendon yaralanmasıdır. Aşil tendon kopmaları   o  n  lukla (%44-%83 ) sportif aktiviteler sırasında meydana gelir ve erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülür(1.7:1- 12:1). Sol aşil tendon yırtığı sa   aşil tendonu yırtığına göre daha sıktır<sup>29-35</sup>.

  ne sürülen çeşitli teoriler vardır. Bunlardan biri olan dejenerasyon teorisine göre; tendonda meydana gelen kronik dejenerasyon, aşırı yüklenmeler olmaksızın tendonun kopmasına yol a  abilir<sup>36</sup>. Tekrarlayan küçük travmalar, yaşılanma ve tendonun belli alanlarındaki damarlanma azlığı ş    helenilen yatkınlık faktörleridir. Dejenerasyon teorisi, anjiyografik ve histolojik bulgularla desteklenmişt  r<sup>37-38</sup>. Tendon- dan alınan biopsilerde mukoid ve ödematöz değişiklikler ve yer yer iyileşme alanları görülmüş ve bunun olayın kronik gidişatını desteklediği   ne sürülmüştür<sup>39</sup>. Tendon kopmaları Lagergren ve Lindolm'  n anjiyografik çalışmalarda gösterdiği gibi göreceli olarak damarlanması az bölge olan kalkaneal yapışma yerinin 2–6 cm üstünde olur<sup>40</sup>.

Aşil tendon yırtıkları romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve gut hastalarında görülebilir. Ehlers Danlos sendromu ile osteogenezis imperfekta gibi kolla- jen sentezinde ve yapısında defektlerle karakterize kalıtsal hastalıklar sonucunda da aşil tendon yırtıkları meydana gelebilir<sup>41</sup>. Kinolon grubu antibiyotiklerin kullanımı, kortikosteroidlerin enteral ve parenteral gibi sistemik uygulamaları ile perkütan ve intratendinöz gibi lokal uygulamaları aşil tendon yırtıklarına neden olabilir.<sup>42</sup>.

### Aşil Tendon Rüptürü Risk Faktörleri

#### *  ntrinsik Faktörler:*

- 1-Subtalar hiperpronasyon
- 2-Aşırı   n ve arka ayak varus/valgusu
- 3-Femoral anteversiyon artışı
- 4-Ekstremite uzunluk eşitsizliği
- 5-Kas güçsüzlüğü/  mbalansı

6-Yüksek beden kitle indeksi

7-Yaşlılık

Ekstrinsik Faktörler:

1-Aşırı kullanma

2-Uygun olmayan koşu parkurları

3-İlaçlar: Florokinolonlar, kortikosteroidler

### **1.7.2. Klinik Bulgular ve Tanı**

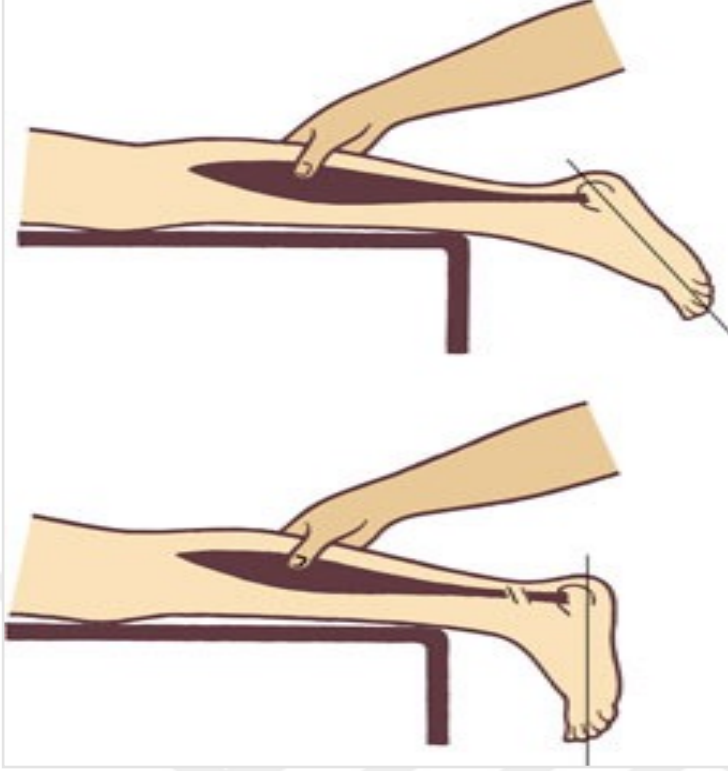
Aşil tendon rüptürü olan hastalar genellikle orta yaş erkeklerde sportif aktivite sonrası acil servise ayak bileği arkasında şiddetli ağrı nedeni ile başvururlar. Hastalar sportif faaliyette sırasındaki travma anında kopma sesi (pat) duyduklarını ve ardından ayak üzerine basamadıklarını ifade ederler. Kronik aşil tendon dejenerasyonu olan hastalarda günlük aktiviteler sırasında aşil tendon rüptürü ile başvururlar<sup>1-43</sup>.

Fizik muayenede tendon boyunca lokal hassasiyet, şişlik, kızarıklık ve aşil tendon bölgesinde bir basamaklanma ve boşluk(gap) vardır. Aşil tendon rüptürünün en güvenilir fizik muayene bulguları, tendon üzerinde basamaklanmanın palpe edilmesi ve hastanın ayak parmak ucunda kalkamamasıdır<sup>1</sup>.

*Muayene yöntemleri*

Thompson Baldır Sıkıştırma Testi

Hasta yüzüstü pozisyonda yatarken baldırın en kaslı bölgesinin distali sıkıldığında gastroknemiusun sıkıştırılması sonucu ayak plantar fleksiyona gelir. Aşil tendon rüptüründe ayakta plantar fleksiyon olmaz. Bu bulgu tam kopmalarda %100 güvenilirdir(bkz. Şekil 1-9)<sup>1-43</sup>.



Şekil 1-9: Üstte intakt tendon ve altta rüptüre tendonda Thompson testi uygulaması

#### O'Brian İğne Testi

Aşil tendonunun üst ucuna yani yapışma yerinin 10 cm proksimaline, tendon içine iğne batırıldıktan sonra ayak pasif hareket sınırları boyunca hareket ettirilir. Normalde iğne aşağı yukarı hareket eder. Eğer rüptür varsa iğnede hareket gözlenmez<sup>1-43</sup>.

#### Diz Fleksiyon Testi

Hasta prone pozisyonda iken dizini aktif olarak 90° flexiona getirmesi istenir ve bunu yaparken ayak nötral ya da dorsifleksiyona gitme eğilimi gösterirse tendon rüptürü vardır anlamına gelir<sup>1</sup>.

## *Görüntüleme Yöntemleri*

### Direkt Grafi

Karger Üçgeni: Ayak bileği lateral direkt grafisinde, tibia posterioru, kalkaneus süperioru ve aşıl tendonunun anteriorunda kalan bölge, yağ dokusuyla kaplı üçgen bir yapı oluşturur. Aşıl tendon rüptüründe bu görüntü kaybolur <sup>1</sup>.

Toygar İşareti: Direkt lateral grafide, aşıl tendon rüptürü sonrası oluşan basamaklanmanın görülmesidir<sup>1</sup>.

### Ultrasonografi-Magnetik Rezonans

Aşıl tendon rüptürü tanısında klinik muayene, şüphede kalındığı durumlarda ultrasonografi, gecikmiş vakalarda MR görüntülemelerinden faydalanabiliriz. Ultrasonografide, tendon devamlılığının bozulması, basamaklanma ve boşluk içine kanama görüntülenebilir. Manyetik rezonans görüntülemesinde ise, intratendinöz sinyal intensitesi artış bir tendon patolojisini düşündürür. T-1 ağırlıklı kesitlerde komplet rüptür, T-2 ağırlıklı kesitlerde ise ödem, hemoraji saptanarak akut rüptür tanısı konulabilir<sup>1</sup>.

## **1.8. Tedavi**

### **1.8.1. Akut Aşıl Tendon Yırtıklarının Tedavisi**

Aşıl tendon yırtığında tedavinin amacı tendonun uzunluğu ve gerginliğinin korunması ile gastrosoleus kas kompleksinin güç ve kuvvetini en iyi şekilde devam ettirmektir<sup>55</sup>. Aşıl tendon tedavileri üç ana başlıkta toplanabilir; konservatif tedavi, açık cerrahi, perkütan cerrahi. Cerrahların üzerinde mutabık olduğu bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavi cerrahın ve hastanın tercihinine göre şekillenmektedir. Lea ve Smith<sup>44</sup> hareket sınırları, kuvvet, güç ve fonksiyonel seviye açısından karşılaştırıldığında konservatif ve cerrahi uygulamanın benzer sonucu verdiğini be-



lirtmişlerdir. Inglis ve Sculco, Beskin ve ark., Jacobs ve ark. sporcularda konservatif tedavinin re-rüptür oranının ciddi seviyede (%10-30) olmasına karşın cerrahideki %2-3 re-rüptür oranı, artmış güç ve uygun teknik kullanıldığında düşük infeksiyon oranları nedenleri ile cerrahi tedaviyi önermektedir<sup>45-46</sup>. Konservatif tedavideki başarısızlığın, yüksek re-rüptür oranlarının en önemli nedeni immobilizasyonun gereğinden kısa ve yetersiz yapılmasıdır. Carden ve ark alçının 48 saatten önce yapılmasının cerrahiye yakın başarı oranları ile sonuçlandığını belirtmiştir. Bir haftadan sonra yapılan alçılarda re-rüptür oranı ve plantar fleksiyonda güç kaybının daha fazla olduğunu bulmuşlardır<sup>47</sup>.

#### 1.8.1.1. Açık Cerrahi Tamir

Açık cerrahi tamir basit uç-uca dikişten, tendon greftleri ya da fasya takviyelerinin kullanıldığı daha kompleks tamirler şeklinde olabilir. Cerrahi müdahalenin temel amacı yırtılmış olan tendon uçlarını uç-uca getirmektir ve çoğu zaman bu basit tekniklerle sağlanabilir<sup>48</sup>. Cerrahi tedavi yöntemiyle aşıl tendon yırtıklarının onarımında başarılı olabilmek için aşağıdaki üç olayın gerçekleşmesi gerekir:

—Tedaviden sonra tendon dayanıklılık, güç ve gerginlik bakımından yeterli düzeyde olmalıdır. Üzerine binen gerilim ve diğer yüklenmelere karşı koyabilmelidir.

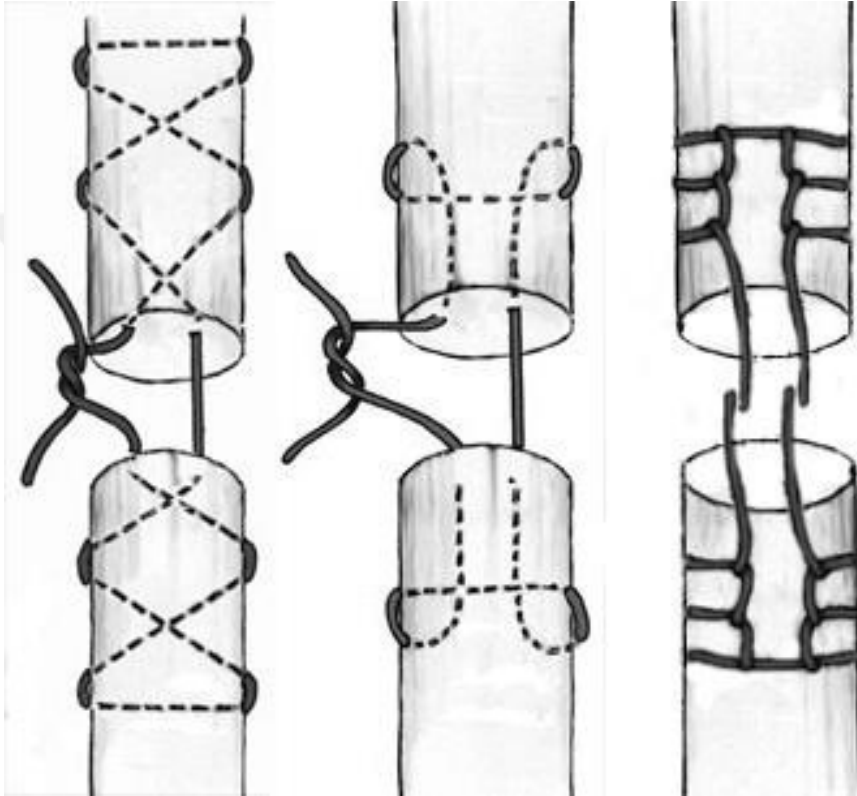
—Aşıl tendonu üzerindeki tabaka tendonu örtecek kadar kalın fakat ayakkabı vb. kullanımlarda kişiyi rahatsız etmeyecek kadar ince olmalıdır.

—Operasyondan sonra ciltte ortaya çıkan nedbe dokusu tekrarlayan travmalara ve sürtünmelere karşı koyabilecek kadar güçlü olmalıdır<sup>49</sup>.

Aşıl tendon rüptürlerinin cerrahi tedavisini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Zedelenen bölgenin büyüklüğü, kopuk uçlar arasındaki mesafenin fazlalığı, tendon ve çevre dokuların kanlanması bozan özellikle ezilme şeklindeki zedelenmeler, hiperparatiroidizm, hiperbetalipoproteinemi, kronik renal yetmezlik gibi tendon biyolojisini etkileyen faktörler bunlardan bazılarıdır. Ayrıca hastanın yaşı, cinsiyeti, hormonal durumu, sistemik hastalığa sahip olup olmaması, uzun süreli ilaç kullanımı da

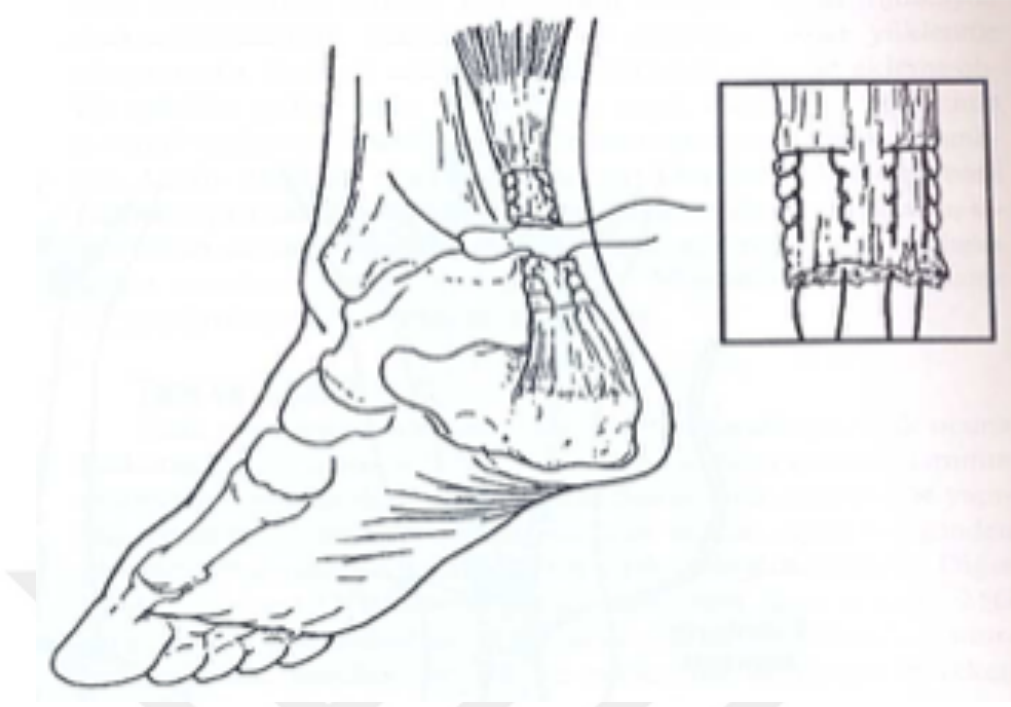
başarıyı etkileyen faktörler içindedir. Cerrahide kullanılan malzeme, teknik ve ameliyat sonrası takibin de iyileşme üzerinde etkisi vardır<sup>52</sup>.

Aşil tendon yırtıklarının erken dönem tamirinde en sık kullanılan operatif yöntem, tendon uçlarının primer olarak uç-uca dikilmesidir. Literatürde bu amaçla en sık Kessler, Bunnel ve Krackow teknikleri kullanılmaktadır<sup>50-51</sup>.



Şekil 1-10: Kessler, Bunnel ve Krackow teknikleri

Krackow tekniğinde hasta yüzüstü yatırılır. Tendonun 1cm medialinden ayakkabının topuğa değdiği yerden proksimale doğru 10 cm longitudinal insizyon yapılır. Cilt ve ciltaltı dokular ve tendon kılıfı keskin disseksiyon ile ayrılır. Subkutan disseksiyon yapmadan tendon kılıfı cilt altı doku ile birlikte kaldırılır. Yırtık kenarlar 2/0 erimeyen dikişlerle yaklaştırılır. Uçlar bağlandıktan sonra sağlamlık kontrol edilerek peritenon ve ciltaltı 4/0 emilebilir dikişlerle kapatılır(bkz. Şekil 1-11). Cilt dikilip steril olarak kapatılır. Posterior atel veya kısa bacak alçı sarılır.



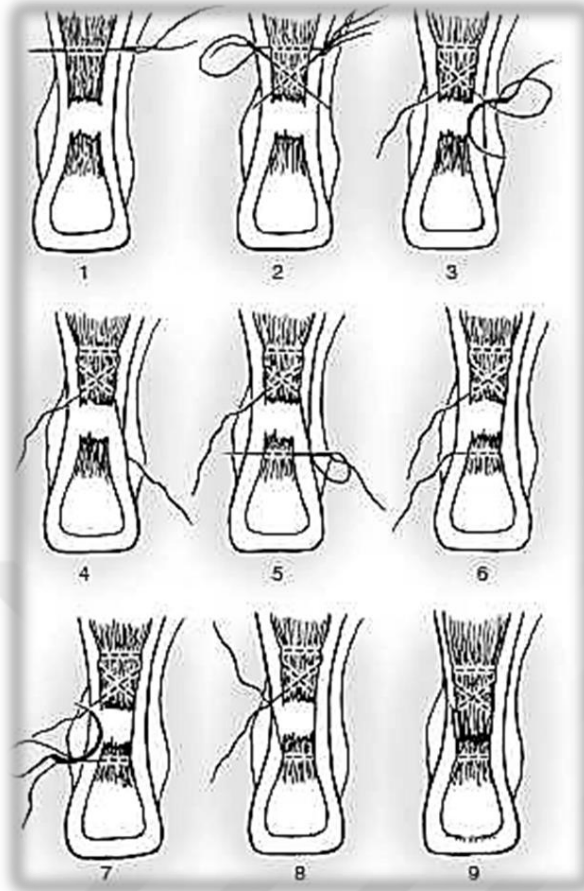
Şekil 1-11: Krackow dikiş tekniği

Longitudinal cilt kesileri en sık kullanılan kesilerdir. Fakat iyi sonuçların alındığı, düşük komplikasyon oranına sahip transvers kesiler de bildirilmiştir. Genellikle düz olan longitudinal kesi, aşil tendonun medialinden, lateralinden, veya tam üzerinden yapılabilir. Cilt kesisini, genellikle aynı hatta yapılan, fasya (yüzeyel ve derin krural fasyalar) kesisi takip eder. Aşil tendonu saran gerçek bir paratenon yoktur, bunun yerine yüzeyel ve derin krural fasyalar tendonu çevreler ve bunların operasyon sonrası dikkatli bir şekilde kapatılmalan gerekir. Genel olarak, daha kısa ve tendona göre medial yerleşimli cilt kesilerinin tercih edilmesi yönünde bir eğilim vardır, çünkü lateral kesileri takiben sural sinir yaralanmaları ve geniş kesiler sonrası yara problemleri sıklıkla rapor edilmiştir<sup>53</sup>.

Açık cerrahi sonrası çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonları minör ve major olarak sınıflandırabiliriz. Major komplikasyonlar; yara yeri problemleri, derin enfeksiyon, kronik fistülizasyon, derin ven trombozu , tendon uzaması, ölümdür. Minör komplikasyonlar ise yara yeri problemleri, yüzeyel enfeksiyon, hematoma, gecikmiş yara iyileşmesi, yapışıklık ve skar, granülom, cilt nekrozu, ağrı ve re-rüptürdür<sup>50</sup>.

#### 1.8.1.2. Perkütan Cerrahi Tamir

Perkütan cerrahi tamir tekniği Ma ve Griffith tarafından tanımlanmıştır. Araştırmacılar aşıl tendon yırtıklarının tamirinde açık cerrahi tamir ve konservatif tedavi arasında kalan bir yöntemi, tendon kopma bölgesi açılmadan yapılan perkütan tamiri geliştirmişlerdir (bkz. Şekil 1-12). Perkütan tamirde, tendonun lateral ve medial kenarı boyunca altı adet küçük mini kesi yapılmasını ve dikiş materyalinin bu kesiler yardımıyla tendondan geçirilmesi yer almaktadır. Araştırmacılar, 18 hastadan oluşan kendi serilerinde sadece iki minör cilt komplikasyonu (enfeksiyöz olmayan) bildirmiş, hiçbir hastada tekrar rüptür ile karşılaşmadıklarını rapor etmişlerdir. Rowley ve Scotland, akut aşıl 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 kazanıldığını belirtmişlerdir<sup>53</sup>. Bu çalışmada, bir hastada görülen sural sinir sıkışması dışında başka bir komplikasyonla karşılaşmamıştır. Daha sonraları yapılan çalışmalarda ise, perkütan teknikle ilgili olarak daha düşük başarı ve daha yüksek komplikasyon oranları bildirilmiştir. Klein ve ark., perkütan teknikle opere ettikleri 38 hastanın %13'ünde sural sinir sıkışması geliştiğini rapor etmişlerdir.<sup>55</sup> Hockenbury ve Johns, taze donmuş kadavra aşıl tendonlarında yaptıkları in-vitro çalışmada açık (Bunnell dikiş tekniğiyle) ve perkütan tamir uyguladıkları örnekleri iki eşit gruba (n=5) ayırmışlar, ve açık yöntemin perkütan tekniğe kıyasla iki kat daha fazla tamir gücü sağladığını ortaya koymuşlardır.<sup>56</sup> Yazarlar ayrıca, perkütan tekniğin uygulandığı tendonlarda sural sinir sıkışması (%60) ve tendon uçlarında dizilim bozukluğu (%80) geliştiğini de bildirmişlerdir. 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. Bu çalışmalarda sural sinir sıkışması da genellikle yüksek oranlarda rapor edilmiştir<sup>6</sup>.



Şekil 1-12: Ma ve Griffith tarafından tanımlanmış perkütan tendon tamir tekniği

#### 1.8.1.3. Konservatif Tedavi

USG ve MRG incelemeleri, Konservatif endikasyon koymak için yapılan aşıl tendonu değerlendirmesinde preoperatif planlamada, cerraha yardımcı olur. USG ve MRG incelemeleri, ayak bileği 20° plantarfleksiyonda iken aşıl tendonunun yırtık uçlarının karşılıklı gelerek uç uca birleşebileceğini göstermelidir. Eğer tamamen gelmiyorsa konservatif tedavinin başarısız olacağı öngörülür<sup>60</sup>.

Konservatif tedavi endikasyonları genellikle sedanter bir yaşantı süren ve cerrahi tamirden herhangi bir fayda sağlamayacak, yaşlı hastaların tedavileriyle sınırlı kalmıştır. Fakat halen konservatif tedavi sonrası, cerrahi tedavilerle elde edilen fonksiyonel sonuçlara yakın sonuçların alınabileceğini savunan cerrahlar da vardır<sup>57</sup>. Konservatif tedavinin en sık uygulanan formu ayak bileğinin, genellikle alçı içinde,

değişen derecelerde plantar fleksiyonda veya nötral pozisyonda immobilizasyonudur. Alçı tedavisi genellikle üç ila beş hafta sonra ayak bileği daha az plantar fleksiyona getirilerek modifiye edilir. Alçı içinde geçen süre genellikle altı ila sekiz hafta arasındadır<sup>29</sup>. Alçı tedavisi, ayak bilek ve diz eklemine içine alan uzun-bacak alçısı şeklinde olabileceği gibi, sadece ayak bileğini immobilize eden kısa-bacak alçısı şeklinde de olabilir. Bazı yazarlar birkaç haftalık uzun bacak alçısı uygulamasını takiben kısa bacak alçısına geçerek tedaviyi bu şekilde sonlandırırlar. Ayak bilek dorsifleksiyonunu kısıtlayan ve topuğa artmış yükseklik sağlayan çeşitli orteizlerin kullanımı da tarif edilmiştir.

Aşil tendonu yırtıldığı zaman paratenon genellikle intakt kalır. Operasyon sırasında paratenonun sıyrılması, yaralanma yerinde daha sonra oluşacak reaktif dokunun miktarının azalmasına sebep olur<sup>58</sup>. Yapılan son çalışmaların geneline bakıldığında görülmektedir ki, konservatif tedavi sonrası fonksiyon iyi olmakla birlikte, re-rüptür oranları kabul edilemez düzeyde yüksektir<sup>59</sup>. Ayrıca Aşil tendon yırtıklarında tedavinin primer amacı olan, tendon uzamasının engellenmesi ve plantar fleksiyon gücünün korunması konservatif tedavi ile sağlanamaz.

### **1.8.2. Gecikmiş Aşil Tendon Yırtıklarının Tedavisi**

Bu tip yırtıklar yaralanmadan 4 hafta veya daha fazla geçmiş tedavi edilmemiş aşil tendon rüptürlerini içerir. Bu hastalar tüm aşil tendon rüptürlü hastaların %20'sidir.

Yırtık olduktan bir hafta sonra tendon uçları arasındaki boşluk skar dokusu ile dolar. Tedavi edilmeden bırakılırsa tendon uzar, yürüme sırasında parmak ucu ile itmeyi zorlaştıracak şekilde iyileşir. Üç ay veya daha uzun süreli yırtıklarda tedavi hastanın fizyolojik yaşına, aktivite seviyesine ve fonksiyonel yetmezliğin derecesine bağlıdır. Eğer tendon uçlarında aşırı bir gerginlik oluşmadan olabiliyorsa primer uç-uca yaklaştırma uygulanır eğer bu sağlanamıyorsa boşluk gastrokinemus fasyası devrilerle tek santral veya çift medial-lateral flep ile köprülenir.<sup>(69)</sup> Eğer varsa plantaris longus tendonu ile augmente edilebilir ancak insanların %7'sinde bu tendon bulun-

mayabilir. Yapay tendon implantları da tendon uçlarının bir araya getirilemediği olgularda kullanılabilir<sup>61</sup>.

### 1.8.3. Ameliyat Sonrası Bakım

Ameliyat sonrası birinci gün hastalar genelde taburcu edilirler, cerrahi alanda ödem oluşmasını engellemek için ilk beş-yedi gün ekstremitenin elevasyonda tutulması istenir. Ameliyat sonrası ekin pozisyonunda alçı yapılırken, birinci ayın sonunda da ayak bileği nötralde olacak şekilde alçı yenilenmesi için kontrollere çağrılırlar. Alçı atel ameliyattan 6 hafta sonra tamamen çıkartılır. Alçı atelin çıkarılmasını takiben hastanın tolere edebildiği ölçüde parsiyel yük verme, germe ve güçlendirme egzersizlerine başlanır. Alçı atel içerisindeki süre içinde hastalara gastroknemius-soleus kas kompleksine yönelik izometrik egzersizler tarif edilir ve yapması teşvik edilir. Ayak bileği hareket açıklık egzersizlerine alçı atel çıkarıldıktan hemen sonra başlanır ve derecesi giderek arttırılır<sup>6</sup>.

## 1.9. ACS NEDİR?

Ortopedik hastalıklarda önemli bir role sahip olan biyomekanikal faktörlere ek olarak; sitokin mekanizmasında aktive edilen beraberindeki biyolojik faktörler de önemlidir. 1970'lerin sonunda ve 1980'lerin başında sitokin inhibitörlerin ve büyüme faktörlerini kullanılması önerilmiştir. Büyüme faktörleri hasar görmüş dokuyu canlandırarak, ortopedik hastalıkların tedavisinde önemli rol oynamaktadır<sup>62-67</sup>.

ACS (autologue conditioned serum-otolog konsantre serum) ilk olarak 1990'ların ortasında endojen IL-1 Ra'dan zengin enjekte edilebilir bir madde oluşturup, osteoartrit ve benzeri inflamatuvar hastalıkların tedavisinde bir yöntem olarak kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Meijer ve ark.'larının<sup>62</sup> küçük cam kürelere temasın IL-1Ra dahil çok sayıda anti-inflamatuvar sitokin sentezinde hızlı ve güçlü bir artış sağladığını belirtmiştir. Bu gözlem ACS'nin üretilmesi için temel olmuştur. Bu tedavi şu anda çok sayıda ülkede osteoartrit ve benzeri inflamatuvar hastalıkların

tedavisinde insanlar için mevcut olup, ayrıca atların OA tedavisi gibi veteriner uygulamalarında da dünya çapında yaygındır. ACS'nin atlarda klinik olarak anlamlı düzeyde topallığı azalttığı ve kıkırdak dejenerasyonundan koruduğu bilinmektedir<sup>63</sup>. İnsanlarda yapılan geniş, kör olmayan, gözlemsel bir çalışmanın ön sonuçları da bu bulguları desteklemektedir.

Aşıl tendon rüptürü iyileşmesinde son geliştirilen tedavilerde biyolojik yaklaşımlar yaygın bir yer almaktadır. Tendon iyileşmesinde otolog büyüme faktörlerinin (BF) yararı çeşitli hayvan çalışmasında gösterilmiştir. Bu BF'ler arasında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), TGF-  $\beta$ 1, PDGF, insülin benzeri büyüme faktörü-1, FGF-2, BMP-12 ve BMP-13 vardır. Ek olarak bFGF uygulanmasıyla angiogenetik etki gözlenmiştir<sup>64</sup>. Bu bilgilerle beraber, VEGF'nin angiogenetik etkisi diğer tüm büyüme faktörleri içinde en güçlü olanıdır. Tendon dokusunun embriogeneğinde BMP-12 ve BMP-13 temel olmak üzere BMP'lerin elastin ve kollajen tip 1 üretiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hayvan çalışmalarında BMP-12'nin patellar tendon iyileşmesini uyardığı bulunmuştur<sup>65</sup>. Tendon iyileşmesinde etkili tüm GF'ler arasında kritik öneme sahip olan TGF-  $\beta$ 1 kollajen tip 1 ve fibronektin sentezine mRNA ekspresyonu aracılığıyla sağlar. Optimal tendon iyileşmesinde yüksek kollajen tip-1 oranı olması gerekir. İyileşme ilerledikçe, iyileşmenin erken evrelerinde görülen kollajen tip3'ten daha fazla mekanik kuvvet sağlayan kollajen tip 1'e dönüşüm olur. Yeni kollajen sentezlendikten sonra kollajen lifleri arasındaki stabilizasyonu arttırmak için ve crooss-link oluşması için lizil oksidaz enzimi lizin ve hidrok-silizin gruplarını aldehite çevirir<sup>66</sup>.

BF'lerin tendon iyileşmesindeki etkileri etkileyici olmalarına rağmen ayrı ayrı BF'lerin kendi başlarına tendon tamirinde belirgin etkileri yoktur. Toplu olarak tendon iyileşmesine daha güçlü ve kapsamlı etki sağlarlar. Bu hipoteze dayanarak, yaralı aşıl tendonu hematoma enjekte edilen BF'lerden zengin trombosit konsantrasyonu sıçan tendonundaki gücü ve gerginliği arttırdı. Ama TGF-  $\beta$ 1 veya FGF 2 enjekte edilenlerde değişiklik gösterilemedi<sup>64</sup>. ACS preparatları çeşitli büyüme faktörlerinin doğal kaynağıdır. Tam kanın cam kürelerle teması sonucu ortaya çıkan, interlekinler(IL-4, IL-10, IL-13) ve interlekin-1 reseptör antagonistleri gibi anti inflamatuvar sitokinlerden zengin ayrıca FGF-2, hepatosit büyüme faktörü ve TGF-  $\beta$ 1 yük-



sek konsantrasyon içeren bir sıvıdır. Klinik çalışmalarda ve hayvan çalışmalarında osteoartrit tedavisinde, kas hasarında, lomber radiküler kompresyonunda ve tendon iyileşmesinde yararı gösterilmiştir<sup>64-66</sup>.

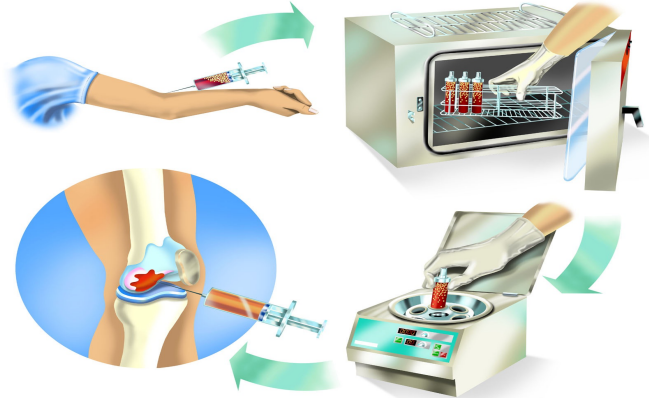
ACS; osteoartrit patolojisinde IL-1 in intraartiküler etkilerini antagonize eden tedavilerden örnek biridir. Son zamanlarda Orthokin® (Orthogen, Düsseldorf, Germany) ve Onocomed® (Plasmaconcept AG, Bonn, Germany) isimli iki farklı piyasa ismi bulunmaktadır. Hem orthokine hem de onocomed; cam küre varlığında monosit aktivasyonunu başlatmak üzere inkübe edilen venöz kandan hazırlanır. Elde edilen konsantre serum; IL-1 Ra , IL-4 ve IL-10 gibi çeşitli anti inflamatuvar sitokinlerden yüksek seviyelerde içerir. Hayvan modellerinin olumlu sonuçlarına dayanarak; prospektif randomize kontrollü çift kör çalışmada; diz osteoartrit tedavisinde ve ortopedik hastalıklarda ACS'nin plasebodan ve/veya HA'dan daha etkili olduğu gösterilmiştir<sup>68</sup>.

ACS ile ilgili bir problem ise; sitokin ve büyüme faktörlerinin kombinasyonunu içermesi ve bu vesileyle etkili olduğu mekanizmanın tam olarak anlaşılamamış olmasıdır. Bazı yazarlar; hastalığın seyrine olan net etkilerini belirlemek için; IL-1 gibi seçilmiş sitokinleri antagonize etmeyi denemişlerdir. Örneğin; rekombinant IL-1Ra (rRAP) romatoid artrit tedavisinde halihazırda kullanılmaktadır. Ek olarak, rRAP'ın faydaları osteoartrit modellerinde gösterilmiş; insan dizi OA ve eroziv el osteoartrit hastalarında tatmin edici sonuçlar vermemiştir. Kısa yarı ömrü sebebiyle; düşük dozlarda verildiğinde insan osteoartrit tedavisinde fayda gösterilememiş olup buradan yola çıkılarak tedavi etkisinde dozun önemli olduğu görülmüştür. Yayınlanmış çalışmalar IL-1'in etkilerini engellemek ve reseptörlerini bloke etmek için IL-1 Ra konsantrasyonlarının IL-1'in çok üzerinde olması gerektiğini göstermiştir<sup>69</sup>.

### **1.9.1. ACS'nin Hazırlanışı**

ACS hazırlanırken antiinflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin selektif artmış bir şekilde üretimi için insan kanı kullanılır. Hastadan özel hazırlanmış cam küre içeren enjektörlerle venöz kan alınır(bkz. Şekil 1-13, Şekil 1-14). Cam küreler

ortamda istenen maddelerinin oluşumunu hızlandırmak için konulan kimyasal olmayan aktivatörlerdir. Böylelikle antiinflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri hızlı ve kimyasal etkiye uğramadan ortaya çıkmaktadır. ACS 6-9 saat inkübasyon süresi sonrasında üretilmiş olur. ACS santrifüj ve hazırlanışından sonra -20 C derecede uygulamaya kadar bekletilir<sup>70</sup>.



Şekil 1-13/14: ACS enjektörünün içinde bulunan cam küreler ve ACS hazırlanışının ve diz osteoartriti amacıyla diz içi enjeksiyon uygulamasının şematik çizimi

Böylelikle IL-1Ra normal serumdan 140 kat, PDGF 144 kat, VEGF 12 kat, IGF-1 2 kat, FGF-2 7,5 kat, TGF-  $\beta$ 1 80 kat, HGF 3 kat fazla şekilde sağlanmış olur.

### 1.9.2. ACS'nin Hastalıklara Göre Kullanım Dozları

Tablo 1-2: ACS'nin çeşitli hastalıklara göre önerilen kullanım dozları

| <b>Eklemler</b>                                      | <b>Endikasyonlar</b>                                                                                                          | <b>Enjeksiyon sayısı</b> | <b>Enjeksiyon başına düşen önerilen doz</b>      | <b>Önerilen uygulama aralığı</b> |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------|
| Geniş eklemler:<br>Diz, kalça, omuz, ayak bileği ... | Osteoartrit, artroskopi sonrası, tendon ameliyatı sonrası, donuk omuz, rotator cuff ameliyatı sonrası, travmatik yaralanmalar | 6-8                      | 2-4                                              | 1-3/hafta                        |
| Küçük Eklemler                                       | Osteoartrit<br>Travmatik yaralanmalar                                                                                         | 6-8                      | 0.5-2.5                                          | 1-3/hafta                        |
| <b>Lomber</b>                                        |                                                                                                                               |                          |                                                  |                                  |
| Periartiküler, faset eklem, tetik nokta, sinir kökü  | Stenoz, siyaltalji, disk hernisi, faset eklem osteoartriti, radikülopati                                                      | 3-6                      | 2-4<br>0.5-1 / faset eklem<br>0.5-2 / sinir kökü | 1-3/hafta                        |
| <b>Spor yaralanmaları</b>                            |                                                                                                                               |                          |                                                  |                                  |
| Kas yaralanmaları                                    | Lif yırtıkları, kontüzyonlar                                                                                                  | 3-6                      | 2.5-5                                            | 2-3/hafta                        |
| Tendon yaralanmaları                                 | Kronik tendinitler, post-op, aşilodynia, kalkaneal spur                                                                       | 3-6                      | 2-4                                              | 2-3/hafta                        |

### **1.9.2. ACS'nin Aşıl Tendonu Hastalıklarında Kullanımı**

Aşıl tendon rüptürü ve tamirinden sonra yaygın görülen komplikasyonlardan dolayı hastalar çeşitli sıkıntılar çekmektedir. Tamir sonrası hastalar semptomatik kalabilir veya işe ve spora dönme süreleri uzayabilir. Cerrahi sonuçları iyileştirmek, komplikasyonları azaltmak ve sonuçları daha başarılı hale getirmek için yeni biyolojik yaklaşımlar tedavi protokölünde yaygın bir yer almaktadır. Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan biyolojik yöntemlerden bir tanesi de ACS tedavisidir. Majewski ve ark.'nın<sup>64</sup> sıçanlara yaptığı deneysel çalışmasında tamir dokusundaki organizasyonu arttırdığı, kollajen lif maturasyonunu hızlandırdığını saptamıştır. Ayrıca tendon rejenarasyonunda mekanik güce anlamlı bir pozitif etki olduğunu göstermiştir.

Çeşitli deneysel çalışmalara rağmen aşıl tendonu patolojilerinde ACS tedavinin etkinliğini gösteren klinik çalışması kısıtlıdır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. ACS hazırlanması

Çalışmamızda öncelikle donör gruptan 5 adet ratı yüksek doz anestezi altında ortalama 5-6 cc kan alındı ve dekapite edildiler. Alınan kan 37 C derecede içinde yüzey alanı 21 mm<sup>2</sup> cam küre içeren özel Orthokine enjektörlerine (Orthogen AG, Düsseldorf, Almanya) alındı. İnkübasyon sonrası numuneler 3500 rpm hızında 10 dakika santrifüj cihazına konularak (Megafuge, Kendro, Almanya) santrifüje edildi ve konsantre serum toplanarak 0.2ml miktarlarda -20 C derecede bekletildi. (bkz. Şekil 2-1, Şekil2-2)



Şekil 2-1: ACS için kullanılan özel enjektör



Şekil 2-2: ACS hazırlanışında kullanılan santrifüj cihazı

Enjeksiyon yapılmak için numuneler oda sıcaklığına ulaşılan kadar eritildi ve 1-mL insulin enjektörü ile 170uL birim olacak şekilde aşıl tendonun cerrahi bölgesine enjekte edildi. Bu doz çalışmamızda kullandığımız ratların ağırlığı baz alınarak önceden yapılmış fare kullanılmış deneysel çalışmadaki doza göre hesaplanmıştır. Enjekte edilecek yara bölgesi dikiş atılma bölgelerine göre tespit edildi. Yara bölgesi 4 dikişle kapatıldı ve her yapılacak doz her sıçanda 2.-3. dikiş bölgesine yapıldı.

## 2.2. Cerrahi yöntem ve prosedür

Çalışmaya başlamadan önce BADABEM (Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma ve Beceri Geliştirme Merkezi)'den 08.06.2015 tarih ve 2015/26 sayılı deney hayvanları yerel etik kurul onayı alındı. Çalışmada 40 adet erişkin, 12 aylık, erkek, Sprague-Dawley cinsi, ortalama ağırlığı 400-450gr olan ratlar kullanıldı. Her kafeste 5 adet rat olacak şekilde, 22 C<sup>0</sup> sıcaklıkta ve 12 saat karanlık ortam sağlanarak, limitsiz musluk suyu (ad libitum) ve standart kemirgen yemi ile beslendi. Ratların her biri cerrahi işlem sonrası 24 saat süre ile kafeste tek başlarına takip edilip 24 saatin ardından pansuman ve yara takibi yapıldıktan sonra kafesler her kafeste 5 rat olacak şekilde rastgele birleştirildi. 5 adet rat ACS için donör olarak kullanıldı, diğer 40 rat randomize olarak 2 gruba ayrıldı. 1.grup (n:20 kontrol) ve 2. gruptaki (n:20 ACS) ratlara %4 izofluran (Forane<sup>R</sup>) indüksiyon dozunda başlanıp %2 idamede devam edecek şekilde inhale anestezi altında steril şartlarda cerrahi uygulandı.(Tablo 2.1)

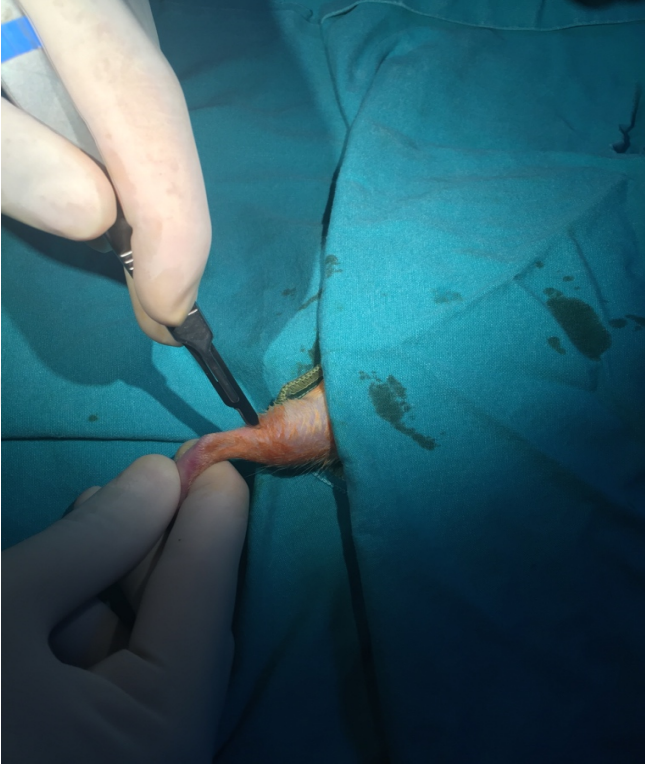
Tablo 2.1: Çalışma Grupları

| Grup   | Grup Adı      | N    |
|--------|---------------|------|
| Grup 1 | Kontrol grubu | N:20 |
| Grup 2 | ACS grubu     | N:20 |
| Grup 3 | Donör grubu   | N:5  |

Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından uygulandı. Cerrahiye başlamadan 30 dk önce 8mg/kg subkutan gentamisin ile antibiyotik profilaksisi uygulandı. Cerrahiden sonraki ilk 24 saat, 12 saat ara ile karprofen 3-5 mg/kg subkutan uygulanarak ağrı kontrolü sağlandı. Ratların sağ kruris posterioru traş edildikten ve povidon iyodür (Batticon<sup>R</sup>, Adeka/ Türkiye) ile aseptik cerrahi koşullarda boyanıp steril yeşil örtü



ile örtüldükten sonra aşıl tendonu üzerine standart yaklaşık 2 cm uzunluğunda posterior longitudinal insizyon yapılıp aşıl tendonu açığa çıkarıldı. (bkz. şekil 2.3)



şekil 2. 3: 3cm'lik longitudinal insizyon uygulanması



şekil 2. 4: Aşıl tendon eksplorasyonu



Tüm gruplara aşı tendonunun kalkaneusa yapışma yerinin 4-5 mm proksimalinden no:11 bisturi (Plusmed/Türkiye) ile tam kat transvers kesi yapıldı.

Kesik olan aşı tendonunun uçları modifiye Kessler81 yöntemi ile atravmatik PDO II 4/0 (BOZ, Ankara/Türkiye) ile tekrar dikildi. Yara steril şartlarda 3/0 propilen (Doğsan, Trabzon/Türkiye) ile eşit aralıklarla 4 adet sütür atılarak povidon iodür (BatticonR, Adeka/ Türkiye) ile pansuman yapıldı.Cerrahi sonunda tek doz intraperitoneal 40mg/kg sefazolin sodyum (İespor® Mustafa Nevzat) uygulandı. Postoperatif dönemde sıçanlara immobilizasyon yöntemi uygulanmadı.



Şekil 2.5:Aşı tendonunun 4/0 PDO ile dikilmesi



Şekil 2. 6: Yara bölgesinin sutureasyonu

Kontrol grubundaki ratların tamir bölgesine 24., 48. ve 72. saatlerde olmak üzere üç doz, doz başına 170µL serum fizyolojik, ACS grubundaki ratların tamir bölgesine 1ml insülin enjektörü yardımı ile eşit miktarda (170µL) ACS enjekte edildi.

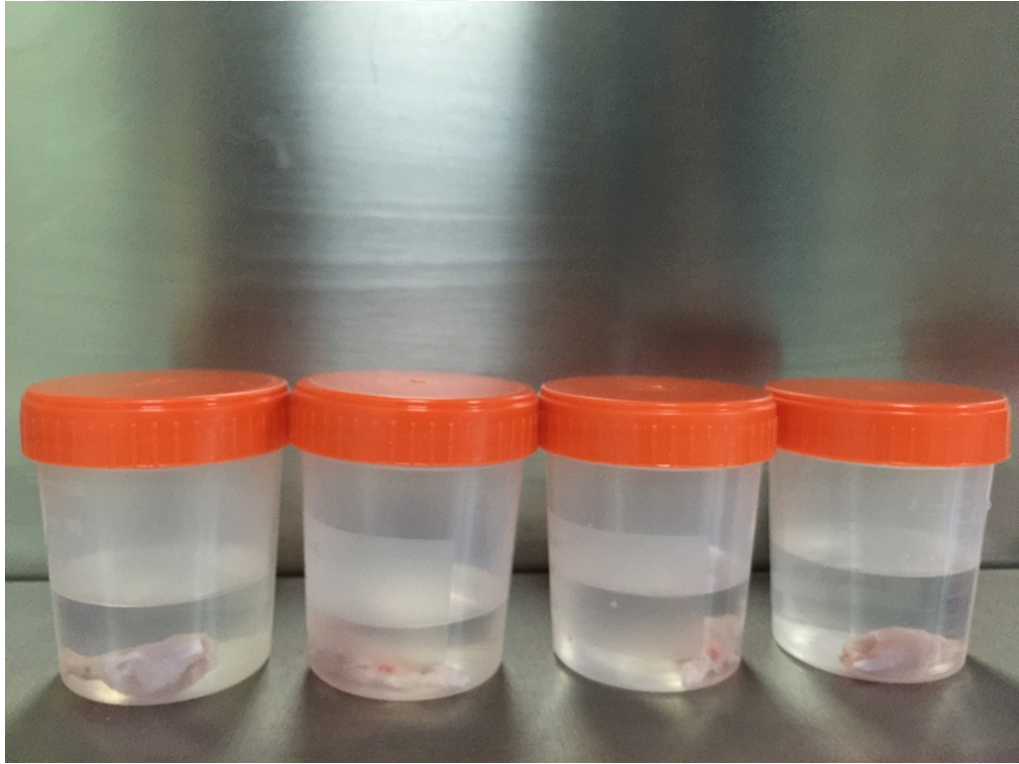


Şekil 2.7:ACS uygulaması

Postoperatif immobilizasyon uygulanmadı. Ratlar ilk 24 saatte tek kişilik kafeslerde sonraki günlerde her kafeste 5 rat olacak şekilde günlük yara yeri ve genel durum ve fiziksel aktivite bakımlarından takip edildiler. Çalışma bitiminde ratlara yüksek doz anestezi altında, 10 mg/kg ksilazine ve 90 mg/kg ketamin-HCl ile ötenazi uygulandı. Her 2 gruptan da randomize seçilen 5'er rat 15. gün, geriye kalan diğer ratlar 30. gün yüksek doz anestezi ile sakrifiye edilip tamir edilen sağ aşıl tendonları kalkaneusa ve femur kondillerine yapışma yerlerinden kesilip çıkarıldılar. Biyomekanik ölçümleri etkilememesi için plantaris tendonunun aşıl tendonu ile birlikte çıkarılmamasına özen gösterildi. Biyomekanik çalışma için kontrol ve ACS grubundaki tüm ratların sağlam olan sol aşıl tendonları da aynı şekilde çıkarıldılar.

Tablo 2. 2:Çalışma planı

|        | Grup1<br>sakrifikasyon | Grup 1<br>histopatoloji<br>inceleme | Grup 1<br>Biyomekanik<br>inceleme | Grup2<br>sakrifikasyon | Grup 2<br>histopatoloji<br>inceleme | Grup 2<br>Biyomekanik<br>inceleme |
|--------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 15.gün | N:10                   | N:5                                 | N:5                               | N:10                   | N:5                                 | N:5                               |
| 30.gün | N:10                   | N:5                                 | N:5                               | N:10                   | N:5                                 | N:5                               |
| Toplam | N:20                   | N:10                                | N:10                              | N:20                   | N:10                                | N:10                              |

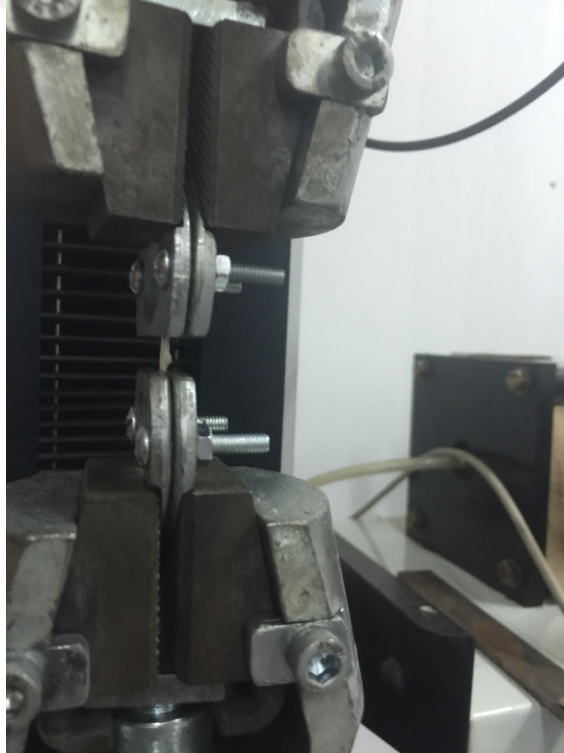


Şekil 2-8: Histopatolojik inceleme yapılacak aşıl tendonlarının %10 'luk formaldehit içerisinde fiksasyonu

Biyomekanik çalışma için kullanılacak örnekler serum ile ıslatılmış gazlara sarılıp -20 C<sup>0</sup> de dondurularak ölçümlerin yapılacağı güne kadar dondurucuda saklandı. Biyomekanik çalışmada cerrahi öncesi verileri değerlendirebilmek için aynı deneklerin sağlam aşil tendonları da çıkarılarak aynı koşullarda saklandı ve ölçüm yapıldı. Histopatolojik açıdan incelenecek örnekler %10'luk formaldehit içeren steril kaplara alınıp fikse edildikten sonra parafine gömülüp kesitler alınarak histopatolojik olarak değerlendirildiler.

### 2.3. Biyomekanik test

Aşil tendon örnekleri -20C<sup>0</sup> de saklanarak çalışma günü oda sıcaklığında çözüldü ve aşil tendonlarının origo ve insersiolarından aşağıda tanıtılan ölçüm cihazına bağlanarak ölçümler yapıldı. Örneklerin oda sıcaklığına getirildikten sonra longitudinal eksen dayanımının ölçülmesi için uygulanan çekme testi Mecmesin Multitest 5-i (Mecmesin, Slinfold, West Sussex, United Kingdom) mekanik test cihazı ve bağlı olduğu bilgisayarda kullanılan mekanik test yazılımı (Emperor, Mecmesin, United Kingdom) aracılığıyla gerçekleştirildi (bkz şekil 2.9).



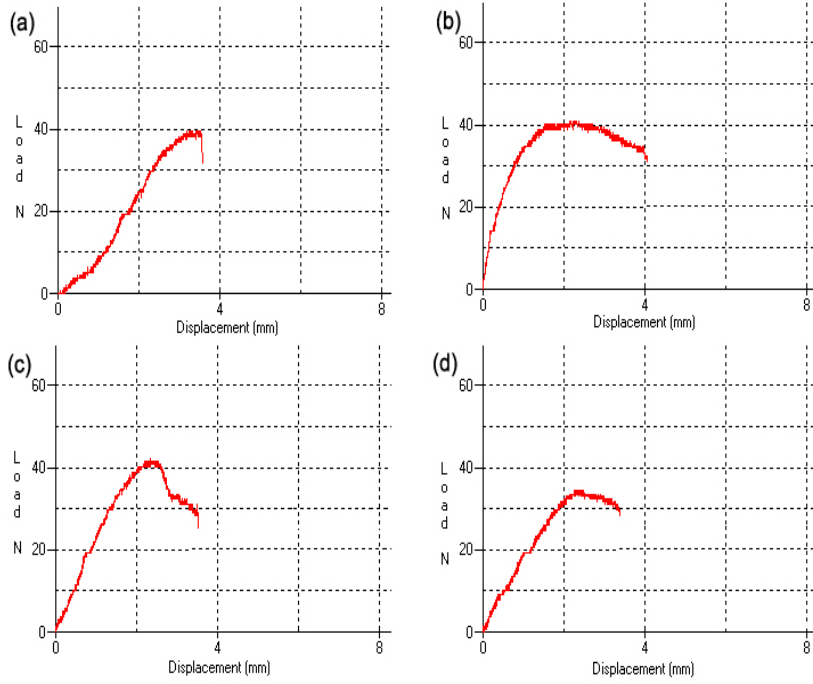
Şekil 2-9: Mecmesin, Slinfold, West Sussex, United Kingdom mekanik test cihazı ile çekme testi



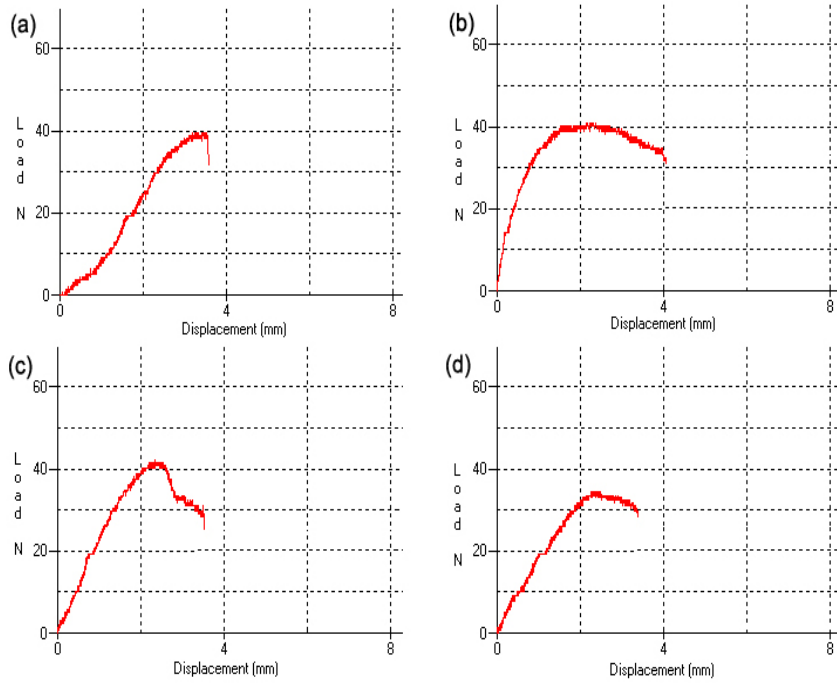
Şekilde gösterilen düşük yük kapasiteli çentiksiz çeneler Yıldız Teknik Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümü Malzeme Bilimleri Laboratuvarı tarafından tasarlanıp üretilmiş olup, dokuları klempleme esnasında oluşabilecek hasarlardan korumak için kullanılmaktadır. Her bir test yük hücre hassasiyeti %0.1 olmak üzere 10 ml/dk test hızında gerçekleştirilmiştir. Her örnek grubu için uygun sonuçlar veren 3 örnek kullanılmıştır. Biyomekanik test sürecinin sonucunda örneklerin en büyük çekim kuvveti ( $F_{max}$ ) değerleri elde edilmiş ve tabloda sunulmuştur. Ek olarak, tendonların esnekliğini değerlendirmek amacıyla en büyük çekme kuvveti elde edildiğine kadar olan yer değiştirme değerleri de eklenmiştir. Özel olarak tasarlanıp imal edilmiş olan, düşük yük kapasiteli çentiksiz kavrayıcı çeneler kullanıldı (bkz şekil 2.11). Her bir deney grubu için 3'er numune çekme testine tabii tutuldu. Testler, her bir numune için 10 mm/min çekme hızı ile gerçekleştirildi. Cihazın yük hücresi (load cell) ile % 0.1 hassasiyetle ölçülen yükleme değerleri bilgisayar yazılımına (Emperor™) aktarılarak (bkz. şekil 2.8) kuvvet  $F$  değerleri elde edilmiş, testler kuvvet düşüşü ve numunenin kopması gözle görüldükten sonra sonlandırıldı. Elde edilen veriler içerisinde en yüksek kuvvet değeri, azami dayanım değeri  $F_{max}$  olarak belirlendi.



Şekil 2. 10:Cihazın elde ettiği değerlerin bilgisayara aktarılması



**Şekil 2. 11: 15. gün Fmax eğrisi (a) Kontrol grubu sağlam tendon, (b) Kontrol grubu opere tendon, (c) ACS grubu sağlam tendon, (d) ACS grubu opere tendon**



**Şekil 2. 12: 30. gün Fmax eğrisi (a) Kontrol grubu sağlam tendon, (b) Kontrol grubu opere tendon, (c) ACS grubu sağlam tendon, (d) ACS grubu opere tendon**



Şekil 2. 13: Çekme cihazı için özel üretilmiş çentiksiz kavrayıcı çeneler

#### 2.4. Histopatolojik analiz

Tüm tendon dokuları 24 saat 20 mL %10'luk formalinde fikse edildikten sonra makroskopik olarak kasetlere alındı, sonra kapalı sistem doku takip cihazında alkol, aseton, ksilen, parafin aşamalarından geçerek dehidrate edildi. Ardından parafin bloklama yapıldı. 4µm'lik kesitler alınarak her bloğa hematoksilen-eozin( H,E), mason trikrom (M,T), alcian blue (pH 2,5) boyama uygulandı. Boyalı lamalara kapama solüsyonu damlatılıp, lamelle kapatıldı.

İncelemede Olympus BX51 ışık mikroskopi kullanıldı. Değerlendirmelerde Movin'in semikantitatif derecelendirme skalası ve semikantitatif Bonar skoru kullanıldı.

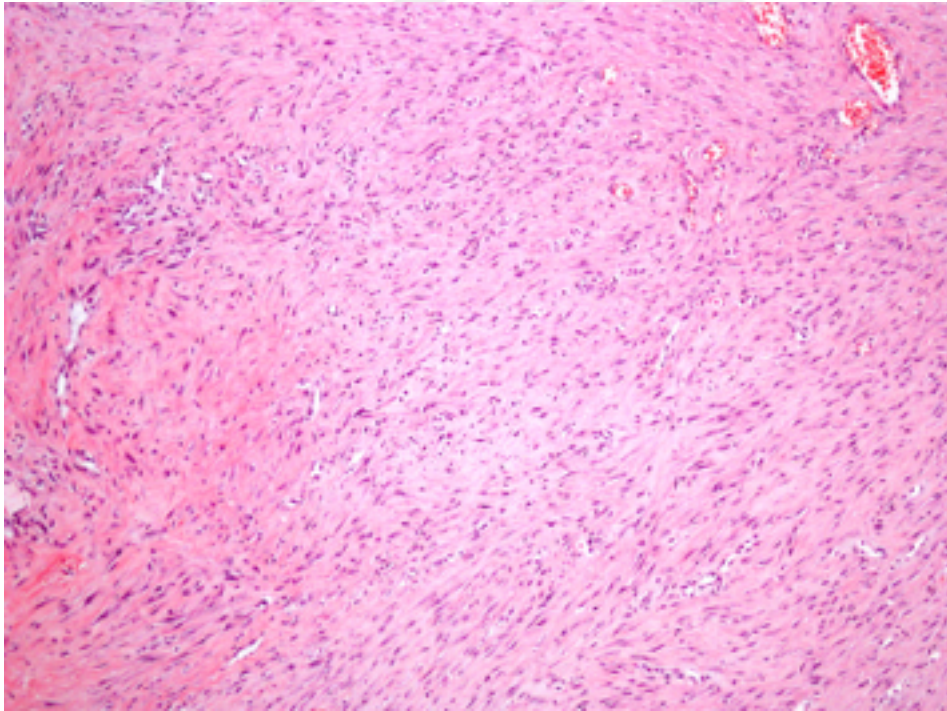
İmmünohistokimyasal olarak uygulanan Tip 3 kollojen boyamanın değerlendirilmesi Olympus BX51 ışık mikroskopunda, x400 büyütmede yapıldı.

Histokimyasal olarak uygulanan Sirius Red ile tip 1/tip 3 kollojen boyanma patterni değerlendirilmesi Olympus BX51 polarize ışık mikroskopunda, x400 büyütmede yapıldı. Tip 1 kollojen lifleri daha kalın, turuncu- kırmızı renkli, tip 3 kollojen lifleri daha ince mat yeşil renkli izlendi.

**Movin'in semikantitatif Skalasında** 1) Lif yapısı, 2) Lif dizilimi, 3) Nükleusların yuvarlaklığı, 4) Hücresellüğün bölgesel varyasyonu, 5) Vaskülaritenin artışı, 6) Kollajen boyanabilirliğinin azalması, 7) Hyalinizasyon, 8) Glikozaminoglikan (GAG) içeriği olmak üzere 8 değişken incelendi. İlk 7 değişken H.E. boyalı lamlarla, 8. değişken olan GAG içeriği ise Alcian Blue (pH 2,5) boyalı lamlarla değerlendirildi.

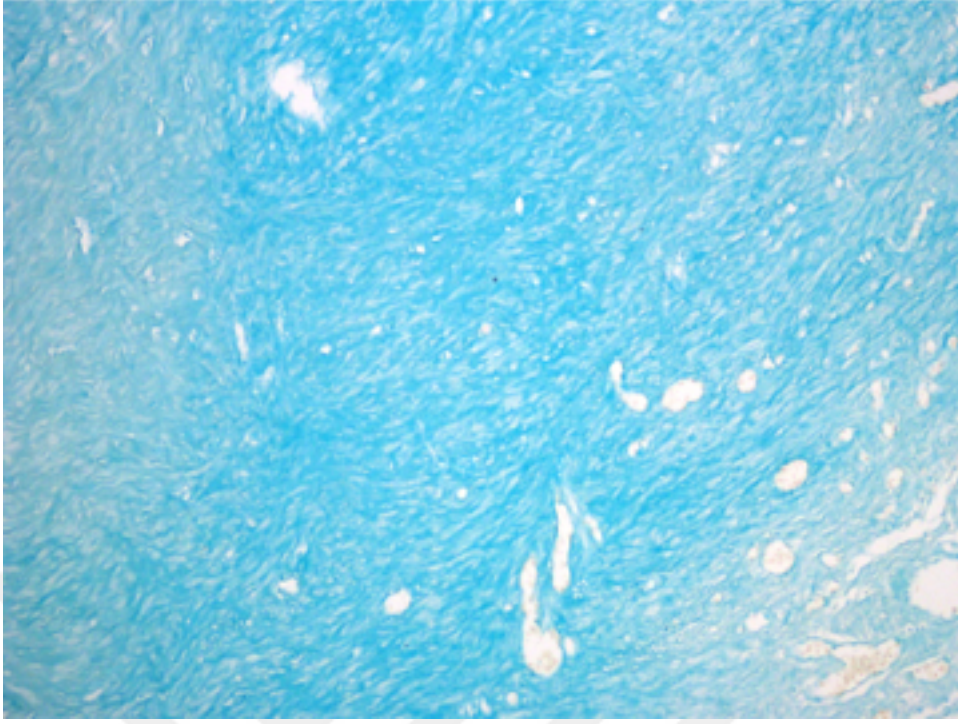
Her bir değişken 0 ile 3 arasında skorlandı. 0: Normal, 1: Hafif anormal, 2: Anormal, 3: Belirgin anormal. Total semikantitatif histolojik skor 0 (normal tendon) ile 24 (en ağır anormallik) arasında verildi<sup>74</sup>.

**Bonar Skorlamasında** 1) Tenositler, 2) Zemin maddesi, 3) Kollajen, 4) Vaskülarite olmak üzere 4 değişken incelendi. 0: Normal → 3: Belirgin anormal görünüm arasında puan verildi. Total skor 0 (normal tendon) ile 12 (en ağır anormallik) arasında verildi<sup>74</sup>.

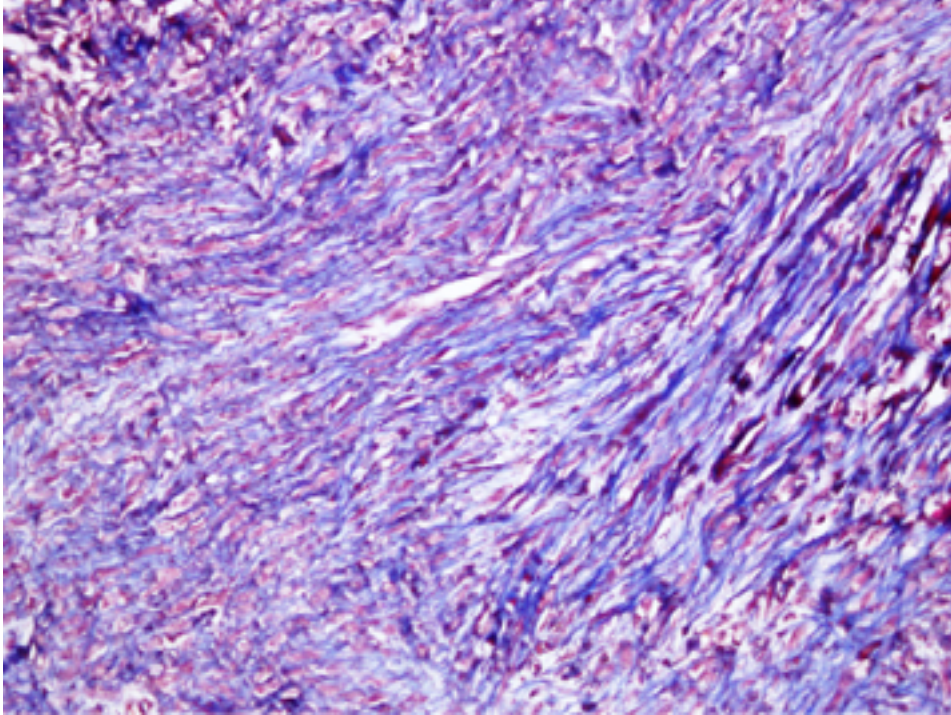


**Şekil 2. 14:** Tenositlerde nükleus yuvarlak ve hafifçe irileşmiş olup sitoplazma az miktarda seçilebilmektedir, her bir 10 büyük büyütme alanında 2'den fazla kapiller küme gözlenmektedir, kollojen liflerinde belirgin ayrışma ve düzenin total kaybı izlenmektedir. Kontrol 5, 15. gün, x100, Hematoksilen& Eozin



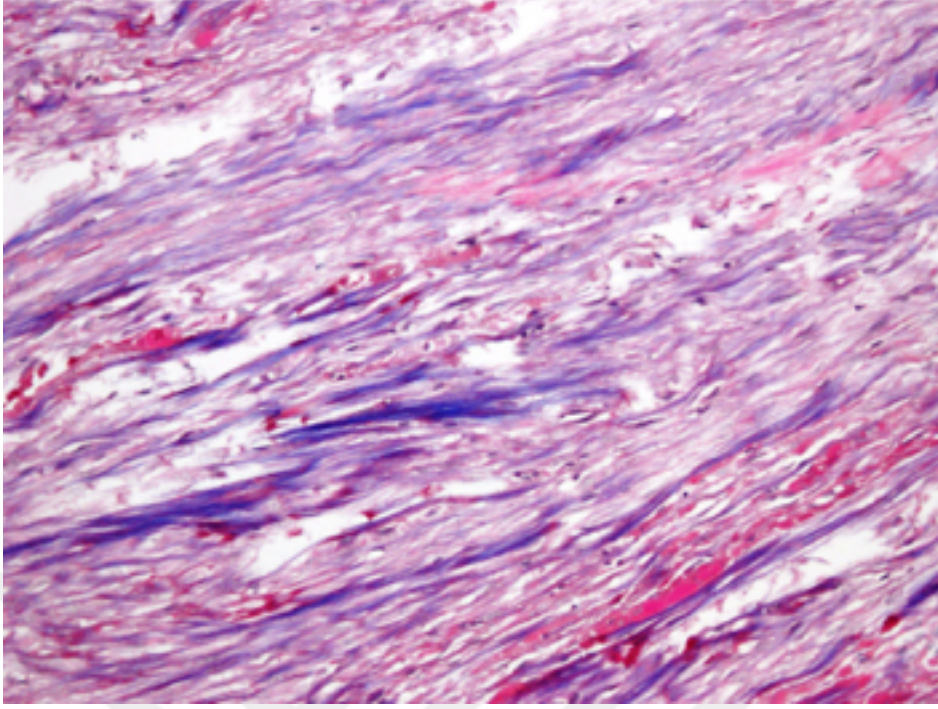


**Şekil 2. 15: Abondan müsin varlığı dikkati çekmekte. Kontrol 5, 15. gün, x100, Alcian Blue pH 2,5**



**Şekil 2. 16: Kollojen lif demetlerinin sınırının kaybı ve liflerin ayrışması izlenmektedir. ACS 5, 15. gün, x200, Masson Trikrom**



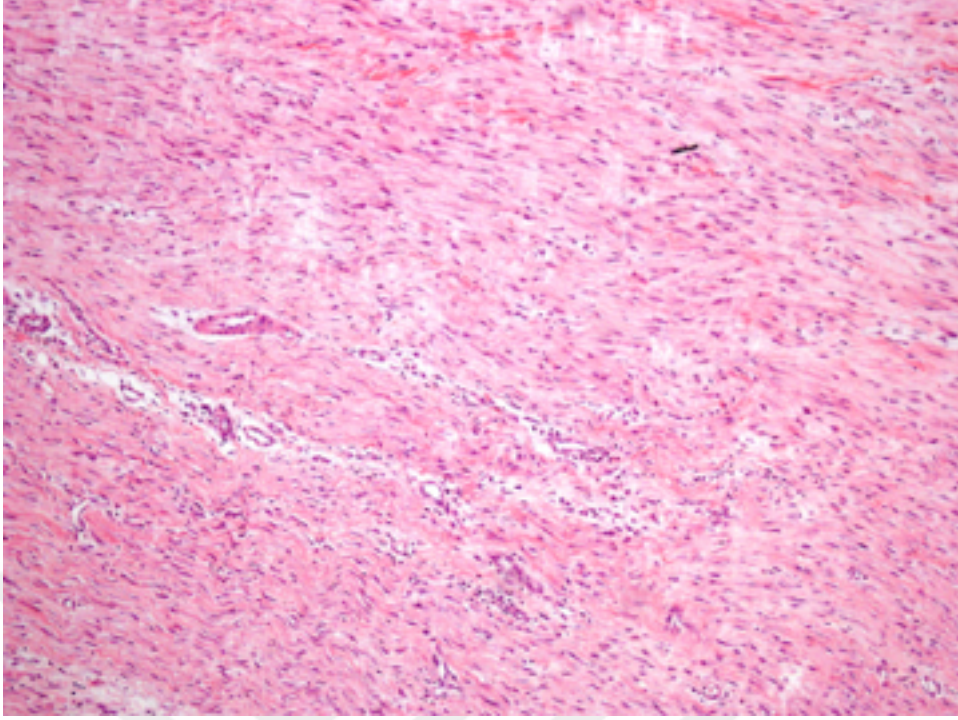


Şekil 2. 17: Kollojen liflerinde belirgin ayrışma ve düzenin total kaybı izlenmektedir. Kontrol 1, 15. gün, x200, Masson Trikrom

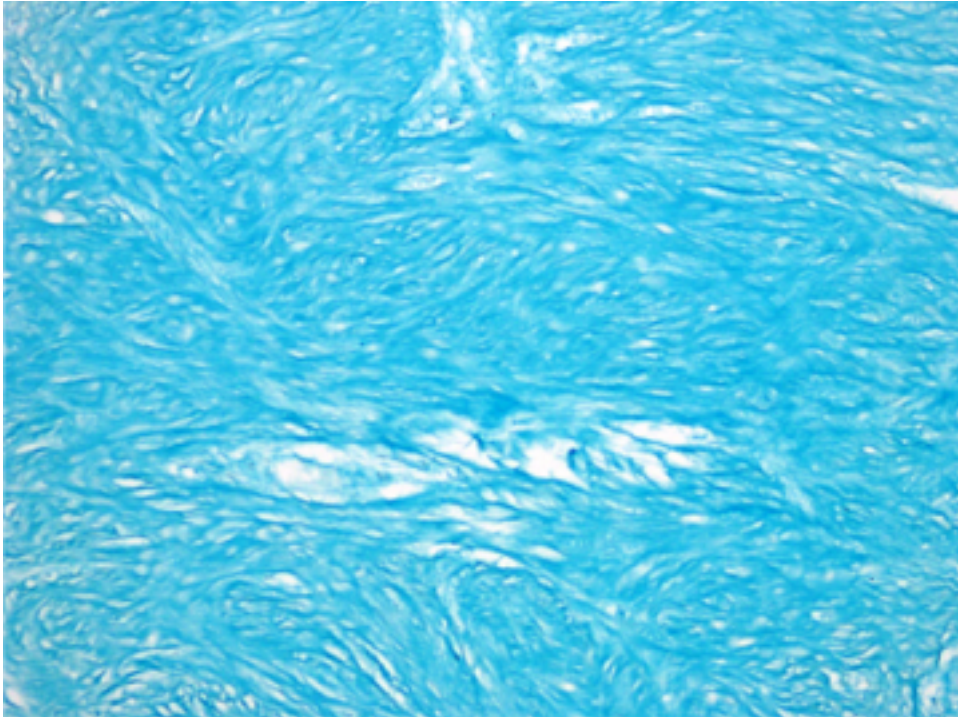


Şekil 2. 18: İmmünohistokimyasal boyamada tip 3 kollojen ile boyanma patterni izlenmektedir, Kontrol 2, 15. Gün, tip 3 kollojen, x200



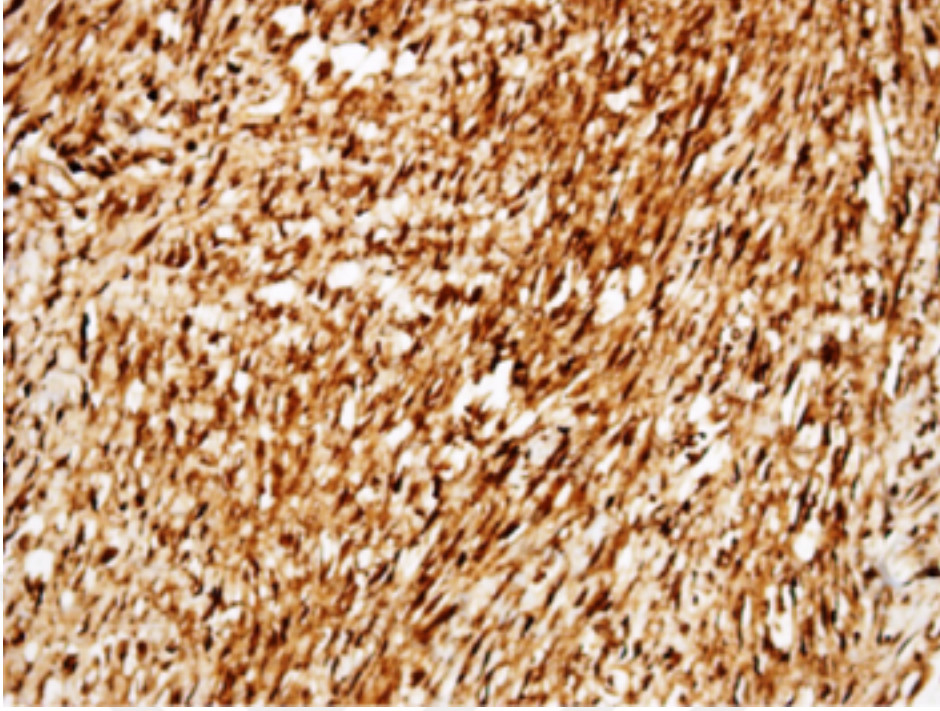


**Şekil 2. 19: Tenositlerde nükleus yuvarlak ve hafifçe irileşmiş olup sitoplazma az miktarda seçilebilmektedir, her bir 10 büyük büyütme alanında 2’den fazla kapiller küme gözlenmektedir, kollojen lif demetlerinin sınırının kaybı ve liflerin ayrışması izlenmektedir. ACS 4, 15. gün, x100, Hematoksilen& Eozin**

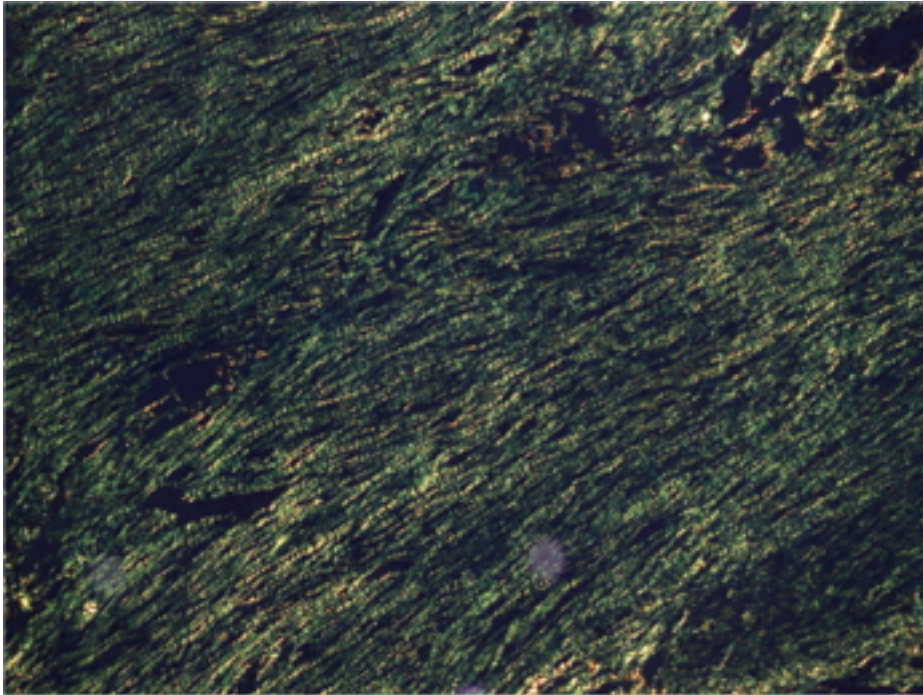


**Şekil 2. 20: Abondan müsin varlığı dikkati çekmekte. ACS 5, 15. gün, x200, Alcian Blue pH 2,5**



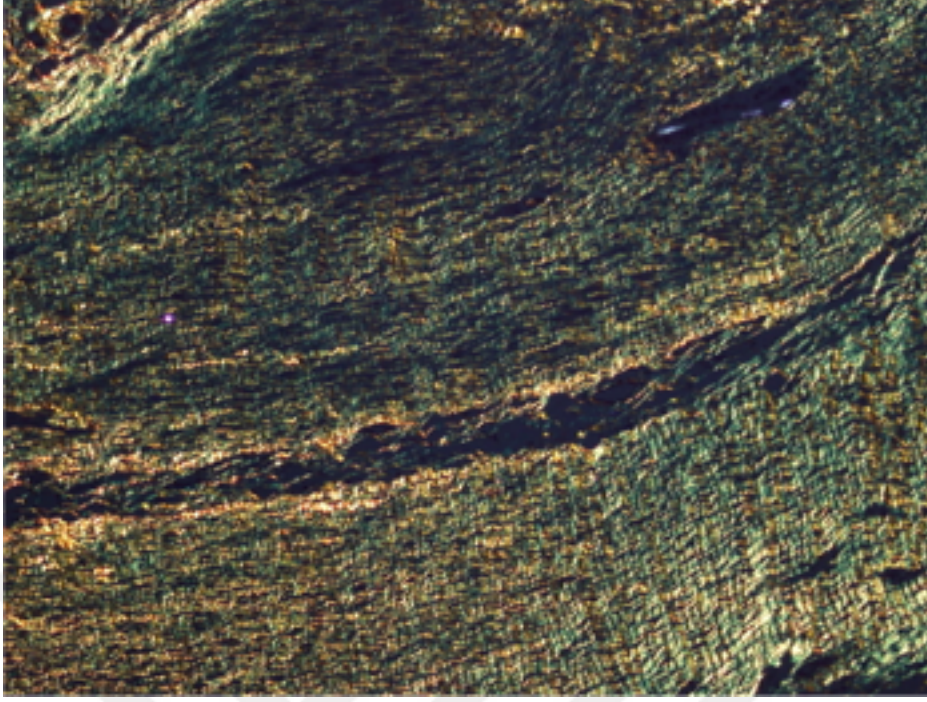


Şekil 2. 21: İmmünohistokimyasal boyamada tip 3 kollojen ile boyanma patterni izlenmektedir, ACS 5, 15. Gün, tip 3 kollojen, x200

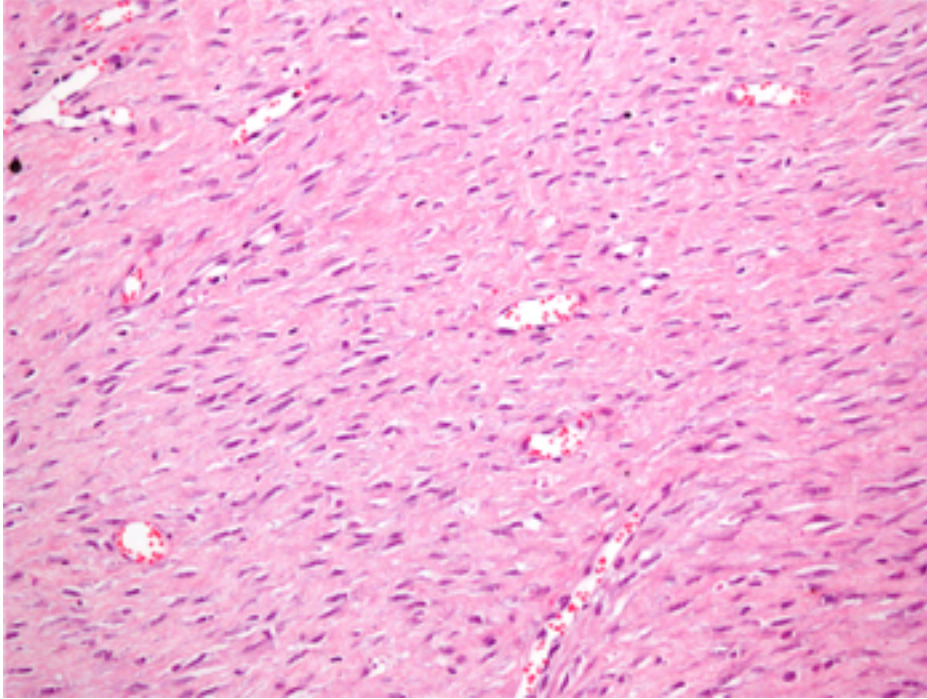


Şekil 2. 22: Histokimyasal boyamada Sirius Red ile tip 1/tip 3 kollojen boyanma patterni ( tip 1 kollojen lifleri daha kalın, turuncu- kırmızı renkli, tip 3 kollojen lifleri daha ince mat yeşil renkli izlenmektedir), Kontrol 4, 15. Gün, x100, Sirius Red





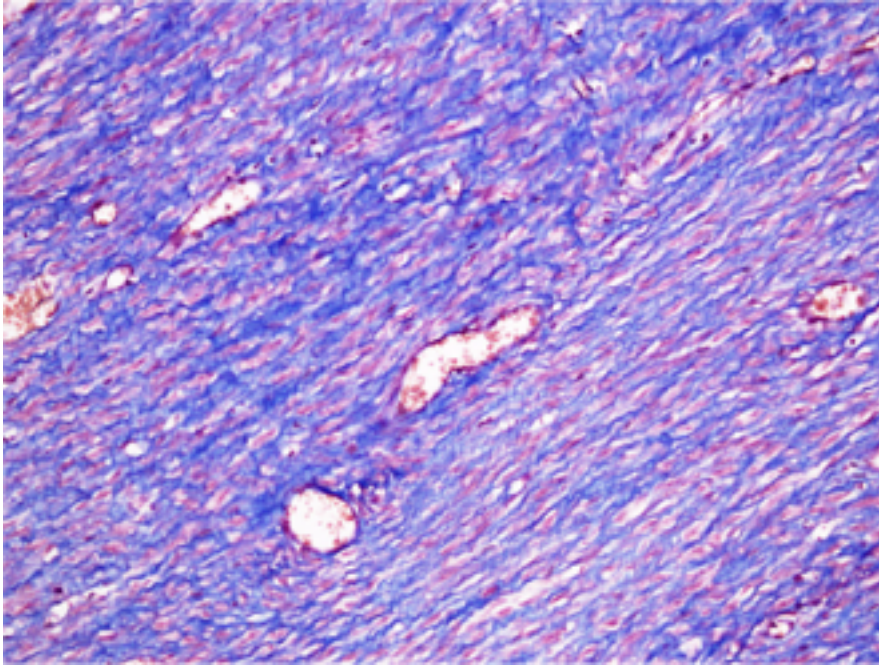
**Şekil 2. 23: Histokimyasal boyamada Sirius Red ile tip 1/tip 3 kollojen boyanma patterni ( tip 1 kollojen lifleri daha kalın, turuncu- kırmızı renkli, tip 3 kollojen lifleri daha ince mat yeşil renkli izlenmektedir), ACS 5, 15. Gün, x100, Sirius Red**



**Şekil 2. 24: Tenositlerde nükleus daha ovoid izlenmekte olup sitoplazma seçilememektedir, her bir 10 büyük büyütme alanında 1-2 kapiller küme gözlenmektedir, kollojen lif demetlerinin sınırının kaybı ve liflerin ayrışması izlenmektedir. Kontrol 3, 30. gün, x200, Hematoksilen& Eozin**

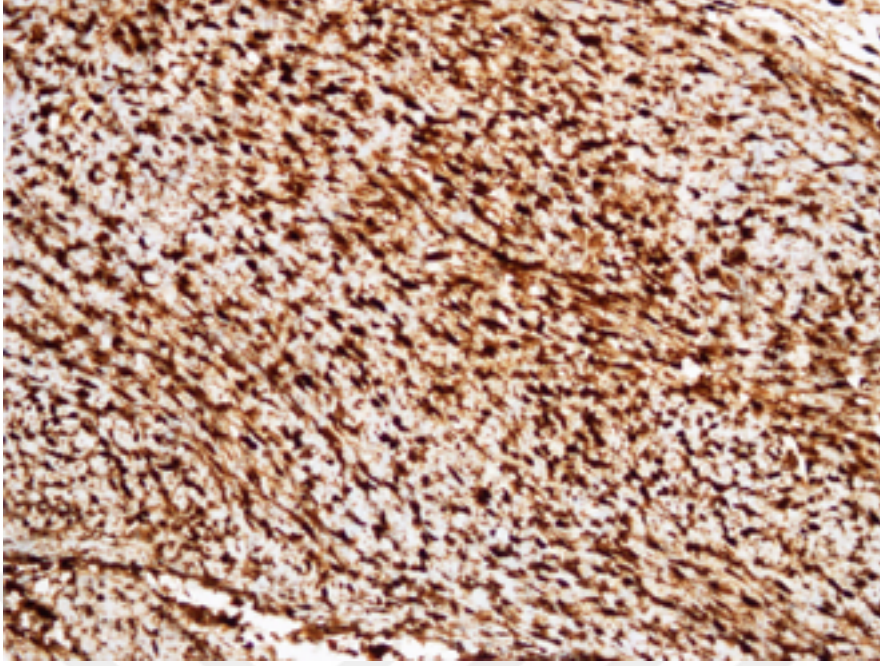


**Şekil 2. 25: Lifler arasında müsin boyama izlenmekte olup demetlerin belirgin sınırı yoktur. Kontrol 4, 30. Gün, x100, Alcian Blue pH 2,5**

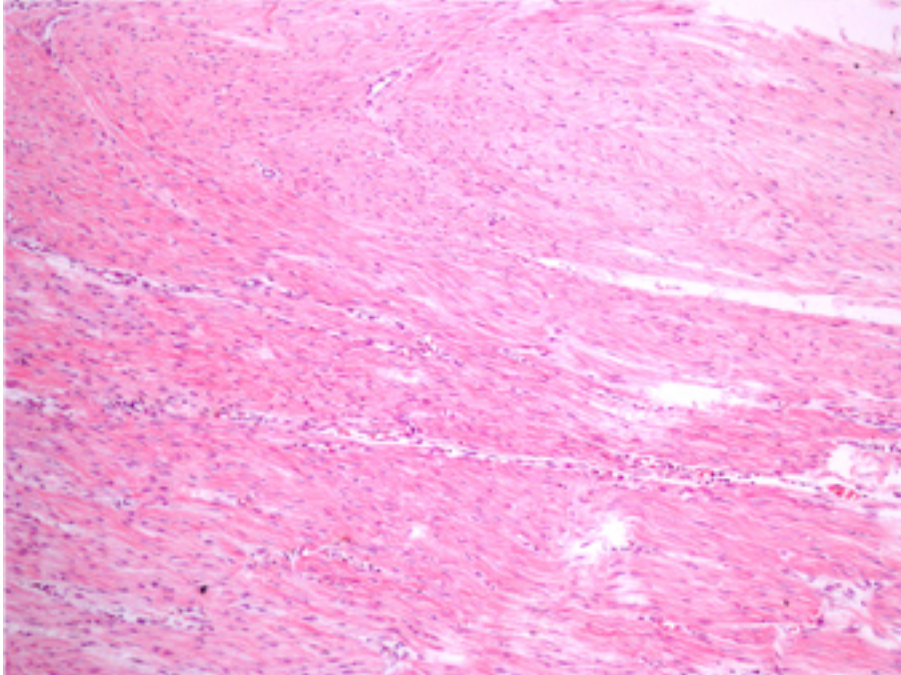


**Şekil 2. 26: Kollojen lif demetlerinin sınırının kaybı ve liflerin ayrışması izlenmektedir. Kontrol 3, 30. gün, x200, Masson Trikrom**





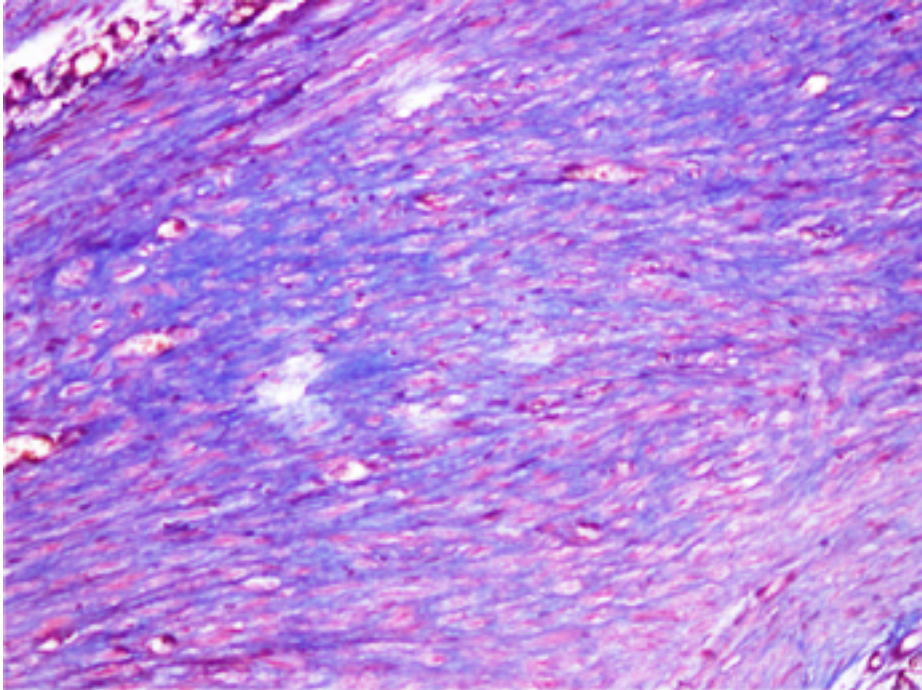
**Şekil 2. 27: İmmünohistokimyasal boyamada tip 3 kollojen ile boyanma patterni izlenmektedir, Kontrol 2, 30. Gün, tip 3 kollojen, x200**



**Şekil 2. 28: Tenositlerde nükleus daha ovoid izlenmekte olup sitoplazma seçilememektedir, her bir 10 büyük büyütme alanında 1-2 kapiller küme gözlenmektedir, kollojen lif demetlerinin sınırının kaybı ve liflerin ayrışması izlenmektedir. ACS 5, 30. Gün, x100, Hematoksilen& Eozin**

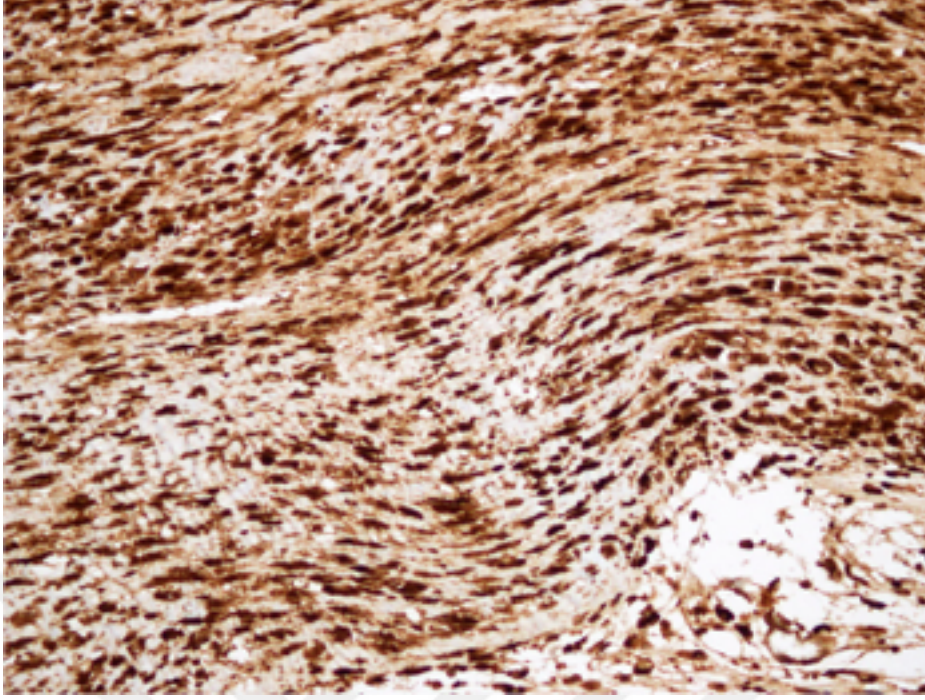


**Şekil 2. 29: Lifler arasında müsin boyama izlenmekte olup demetler yine ayrık görünümündedir. ACS 5, 30. Gün, x100, Alcian Blue, pH 2,5**

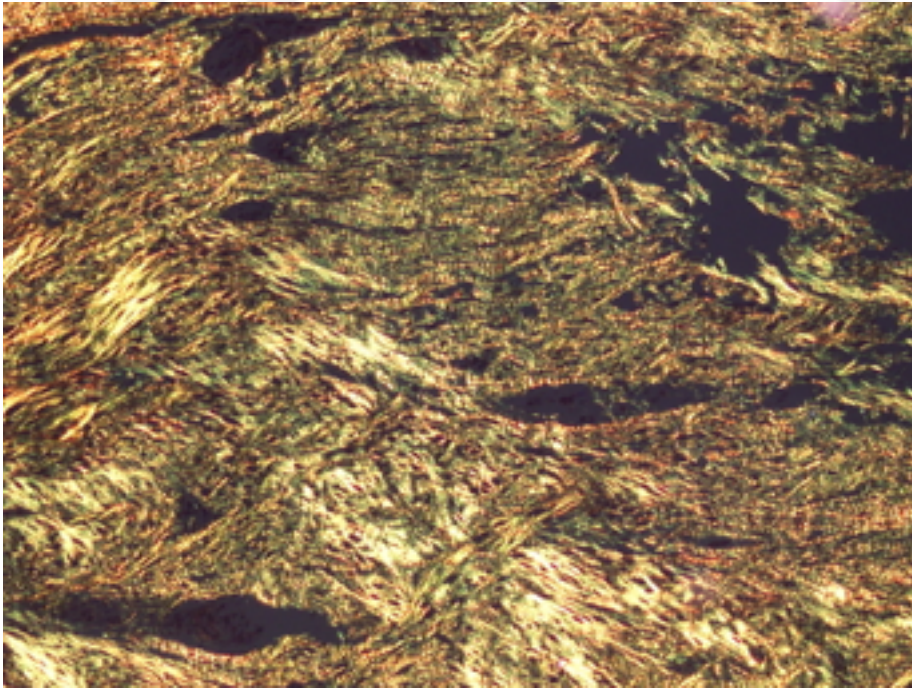


**Şekil 2. 30: Her bir kollojen lif ayrılmış izlenmektedir, ACS 1, 30. Gün, x200, Masson Trikrom**

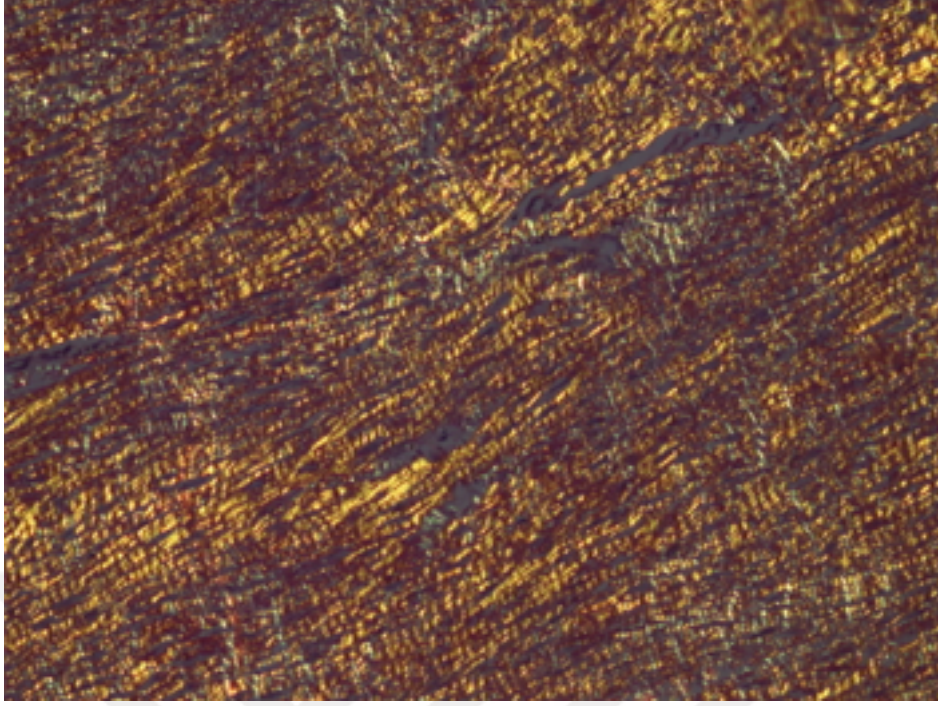




**Şekil 2.31:İmmünohistokimyasal boyamada tip 3 kollajen ile boyama paterni izlenmektedir. ACS 1 30. gün, tip 3 kollajen, x200**



**Şekil 2.32:Histokimyasal boyamada Sirius Red ile tip 1/tip 3 kollojen boyanma paterni ( tip 1 kollojen lifleri daha kalın, turuncu- kırmızı renkli, tip 3 kollojen lifleri daha ince mat yeşil renkli izlenmektedir), Kontrol 4, 30. Gün, x100, Sirius Red**



**Şekil 2.33:**Histokimyasal boyamada Sirius Red ile tip 1/tip 3 kollojen boyanma patterni ( tip 1 kollojen lifleri daha kalın, turuncu- kırmızı renkli, tip 3 kollojen lifleri daha ince mat yeşil renkli izlenmektedir), ACS 3, 30. Gün, x200, Sirius Red

## **2.5. İstatistiksel analiz**

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Histopatolojik Bulgular

**Bonar Skorlamasında** 1) tenositler, 2) Zemin maddesi, 3) Kollajen, 4) Vaskülerite olmak üzere 4 değişken incelendi. 0: Normal → 3: Belirgin anormal görünüm arasında puan verildi. Total skor 0 (normal tendon) ila 12 (en ağır anormallik) arasında verildi. (Bkz: Tablolar 3.1-3.4)

#### Bonar Skalası

Tablo 3. 1: ACS grubu 15. gün tamir

|              | Tenositler | Zemin madde-si | Kollajen | Vaskülerite | Total Puan |
|--------------|------------|----------------|----------|-------------|------------|
| <b>ACS1</b>  | 2          | 3              | 2        | 3           | 10         |
| <b>ACS 2</b> | 2          | 3              | 2        | 3           | 10         |
| <b>ACS3</b>  | 2          | 3              | 2        | 3           | 10         |
| <b>ACS4</b>  | 2          | 3              | 2        | 3           | 10         |
| <b>ACS5</b>  | 2          | 3              | 2        | 3           | 10         |

**Tablo 3. 2:Kontrol grubu 15. gün tamir**

|                 | Tenositler | Zemin maddesi | Kollajen | Vaskülerite | Total Puan |
|-----------------|------------|---------------|----------|-------------|------------|
| <b>Kontrol1</b> | 2          | 3             | 3        | 3           | 11         |
| <b>Kontrol2</b> | 2          | 3             | 3        | 3           | 11         |
| <b>Kontrol3</b> | 2          | 3             | 3        | 3           | 11         |
| <b>Kontrol4</b> | 2          | 3             | 3        | 3           | 11         |
| <b>Kontrol5</b> | 2          | 3             | 3        | 3           | 11         |

**Tablo 3. 3:ACS grubu 30. gün tamir**

|              | Tenositler | Zemin maddesi | Kollajen | Vaskülerite | Total Puan |
|--------------|------------|---------------|----------|-------------|------------|
| <b>ACS1</b>  | 1          | 1             | 2        | 2           | 6          |
| <b>ACS 2</b> | 1          | 1             | 2        | 1           | 5          |
| <b>ACS3</b>  | 1          | 1             | 2        | 1           | 5          |
| <b>ACS4</b>  | 1          | 1             | 2        | 2           | 6          |
| <b>ACS5</b>  | 1          | 1             | 2        | 2           | 6          |

**Tablo 3. 4:Kontrol grubu 30. gün tamir**

|                 | Tenositler | Zemin maddesi | Kollajen | Vaskülerite | Total Puan |
|-----------------|------------|---------------|----------|-------------|------------|
| <b>Kontrol1</b> | 1          | 2             | 2        | 2           | 7          |
| <b>Kontrol2</b> | 1          | 2             | 2        | 2           | 7          |
| <b>Kontrol3</b> | 1          | 2             | 2        | 2           | 7          |
| <b>Kontrol4</b> | 1          | 2             | 2        | 2           | 7          |
| <b>Kontrol5</b> | 1          | 2             | 2        | 2           | 7          |

0: Normal 1: Hafif anormal 2: Anormal 3: Belirgin anormal

0: Normal Tendon → 12: En ağır anormallik varlığı

### **Movin Skalası**

Her bir değişken 0 ile 3 arasında skorlandı. 0: Normal, 1: Hafif anormal, 2: Anormal, 3: Belirgin anormal. Total semikantitatif histolojik skor 0 (normal tendon) ile 24 (en ağır anormallik) arasında verildi. ( bkz tablo 3.5-3.8)

**Tablo 3. 5:ACS grubu 15. gün tamir**

|      | Lif yapısı | Lif dizili-mi | Nükleus yuvar-laklığı | Hücre-selliğin bölge-sel varyas-yonu | Vasküla-rite artışı | Kollajen boya na-bilirliğinin azalması | Hyali-nizasyon | GAG içeriği | Total puan |
|------|------------|---------------|-----------------------|--------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|----------------|-------------|------------|
| ACS1 | 2          | 2             | 2                     | 2                                    | 3                   | 2                                      | 2              | 3           | 18         |
| ACS2 | 2          | 2             | 2                     | 2                                    | 3                   | 2                                      | 2              | 3           | 18         |
| ACS3 | 2          | 2             | 2                     | 2                                    | 3                   | 2                                      | 2              | 3           | 18         |
| ACS4 | 2          | 2             | 2                     | 2                                    | 3                   | 2                                      | 2              | 3           | 18         |
| ACS5 | 2          | 2             | 2                     | 2                                    | 3                   | 2                                      | 2              | 3           | 18         |

**Tablo 3. 6:Kontrol grubu 15. gün tamir**

|          | Lif yapısı | Lif dizili-mi | Nük-leus yuvar-laklığı | Hücre-selliğin bölgesel varyas-yonu | Vasküla-rite artışı | Kollajen boyana-bilirliği-nin azalması | Hyalini-zasyon | GAG içeriği | Total puan |
|----------|------------|---------------|------------------------|-------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|----------------|-------------|------------|
| Kontrol1 | 2          | 2             | 2                      | 2                                   | 3                   | 3                                      | 3              | 3           | 20         |
| Kontrol2 | 2          | 2             | 2                      | 2                                   | 3                   | 3                                      | 3              | 3           | 20         |
| Kontrol3 | 2          | 2             | 2                      | 2                                   | 3                   | 3                                      | 3              | 3           | 20         |
| Kontrol4 | 2          | 2             | 2                      | 2                                   | 3                   | 3                                      | 3              | 3           | 20         |
| Kontrol5 | 2          | 2             | 2                      | 2                                   | 3                   | 3                                      | 3              | 3           | 20         |



**Tablo 3. 7:ACS grubu 30. gün tamir**

|       | Lif yapısı | Lif dizilimi | Nükleus yuvarlaklığı | Hücresellüğün bölgesel varyasyonu | Vaskülarite artışı | Kollajen boyanabilirliğinin azalması | Hyalinizasyon | GAG içeriği | Total puan |
|-------|------------|--------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------------------------|---------------|-------------|------------|
| ACS1  | 1          | 1            | 1                    | 1                                 | 2                  | 2                                    | 2             | 1           | 11         |
| ACS 2 | 1          | 1            | 1                    | 2                                 | 1                  | 2                                    | 2             | 1           | 11         |
| ACS3  | 1          | 1            | 1                    | 2                                 | 1                  | 2                                    | 2             | 1           | 11         |
| ACS4  | 1          | 1            | 1                    | 2                                 | 2                  | 2                                    | 2             | 1           | 12         |
| ACS5  | 1          | 1            | 1                    | 1                                 | 2                  | 2                                    | 2             | 1           | 11         |

**Tablo 3. 8:Kontrol grubu 30. gün tamir**

|     | Lif yapısı | Lif dizilimi | Nükleus yuvarlaklığı | Hücresellüğün bölgesel varyasyonu | Vaskülarite artışı | Kollajen boyanabilirliğinin azalması | Hyalinizasyon | GAG içeriği | Total puan |
|-----|------------|--------------|----------------------|-----------------------------------|--------------------|--------------------------------------|---------------|-------------|------------|
| K 1 | 2          | 2            | 2                    | 1                                 | 2                  | 2                                    | 1             | 2           | 14         |
| K 2 | 2          | 2            | 2                    | 1                                 | 2                  | 2                                    | 1             | 2           | 14         |

Total semikantitatif histolojik skor 0 (normal tendon) ila 24 (en ağır anormallik) arasında verildi.

**Tablo 3. 9:ACS grubu 15. gün, İmmünohistokimyasal inceleme tip 3 kollajen % boyanma oranı**

|       | <i>Tip III kol-<br/>lojen %</i> |
|-------|---------------------------------|
| ACS1  | 70                              |
| ACS 2 | 80                              |
| ACS3  | 80                              |
| ACS4  | 80                              |
| ACS5  | 80                              |

**Tablo 3. 10:Kontrol grubu 15. gün, İmmünohistokimyasal inceleme tip 3 kollajen % boyanma oranı**

|          | <i>Tip III<br/>kollojen %</i> |
|----------|-------------------------------|
| Kontrol1 | 70                            |
| Kontrol2 | 80                            |
| Kontrol3 | 80                            |
| Kontrol4 | 80                            |
| Kontrol5 | 80                            |

**Tablo 3. 11:ACS grubu 30. gün, İmmünohistokimyasal inceleme tip 3 kollajen % boyanma oranı**

|       | <i>Tip III kol-<br/>lojen %</i> |
|-------|---------------------------------|
| ACS1  | 40                              |
| ACS 2 | 40                              |
| ACS3  | 40                              |
| ACS4  | 40                              |
| ACS5  | 30                              |

**Tablo 3. 12:Kontrol grubu 30. gün, İmmünohistokimyasal inceleme tip 3 kollajen % boyanma oranı**

|                 | <i>Tip III kol-<br/>lojen %</i> |
|-----------------|---------------------------------|
| <i>Kontrol1</i> | 50                              |
| <i>Kontrol2</i> | 60                              |
| <i>Kontrol3</i> | 60                              |
| <i>Kontrol4</i> | 60                              |
| <i>Kontrol5</i> | 40                              |

**Tablo 3. 13:ACS grubu 15. gün, Sirius red boyama tip 1 ve tip 3 kollajen boyanma oranı**

|              | <i>Tip I kol-<br/>lojen %</i> | <i>Tip III kol-<br/>lojen %</i> |
|--------------|-------------------------------|---------------------------------|
| <i>ACS1</i>  | 30                            | 70                              |
| <i>ACS 2</i> | 25                            | 75                              |
| <i>ACS3</i>  | 20                            | 80                              |
| <i>ACS4</i>  | 20                            | 80                              |
| <i>ACS5</i>  | 20                            | 80                              |

**Tablo 3. 14:Kontrol grubu 15. gün, Sirius red boyama tip 1 ve tip 3 kollajen boyanma oranı**

|                 | <i>Tip I kol-<br/>lojen %</i> | <i>Tip III kol-<br/>lojen %</i> |
|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|
| <i>Kontrol1</i> | 30                            | 70                              |
| <i>Kontrol2</i> | 20                            | 80                              |
| <i>Kontrol3</i> | 20                            | 80                              |
| <i>Kontrol4</i> | 10                            | 90                              |
| <i>Kontrol5</i> | 30                            | 70                              |

**Tablo 3. 15:ACS grubu 30. gün, Sirius red boyama tip 1 ve tip 3 kollajen boyanma oranı**

|       | <i>Tip I kol-<br/>lojen %</i> | <i>Tip III kol-<br/>lojen %</i> |
|-------|-------------------------------|---------------------------------|
| ACS1  | 80                            | 20                              |
| ACS 2 | 70                            | 30                              |
| ACS3  | 60                            | 40                              |
| ACS4  | 50                            | 50                              |
| ACS5  | 70                            | 30                              |

**Tablo 3. 16:ACS grubu 30. gün, Sirius red boyama tip 1 ve tip 3 kollajen boyanma oranı**

|          | <i>Tip I kol-<br/>lojen %</i> | <i>Tip III kol-<br/>lojen %</i> |
|----------|-------------------------------|---------------------------------|
| Kontrol1 | 60                            | 40                              |
| Kontrol2 | 50                            | 50                              |
| Kontrol3 | 50                            | 50                              |
| Kontrol4 | 40                            | 60                              |
| Kontrol5 | 70                            | 30                              |

### 3.2 Biyomekanik Bulgular

Mecmesin Multitest 5-i (Mecmesin, Slinfold, West Sussex, United Kingdom) cihazı ile yapılan testler sonucunda elde edilen  $F_{max}$  değerleri (bkz tablo 3.17) gösterilmiştir. Buna göre 15. günde kontrol grubundaki ratların sağlam tendonlarının  $F_{max}$  ortalaması: 58.13 N, kontrol grubundaki ratların tamir edilen tendonlarının  $F_{max}$  ortalaması: 21.38 N, 30. gün kontrol grubundaki ratların sağlam tendonlarının  $F_{max}$  ortalaması: 49.34 N, 30. gün kontrol grubundaki ratların tamir edilen tendonlarının  $F_{max}$  Ort: 31.97 N bulundu. ACS grubundaki ratların sağlam tendonlarının 15. gün  $F_{max}$  Ort: 53.02 N, ACS grubunda cerrahi tamir yapılan ratların 15. gün  $F_{max}$  Ort: 36.07 N,

30. günde ACS grubundaki ratların sağlam tendonlarının  $F_{\max}$  Ort: 46.05 N ve 30. Günde ACS grubunda cerrahi tamir yapılan tendonların  $F_{\max}$  Ort: 33.78 N bulundu.

**Tablo 3. 17: Sağlam ve tamir edilmiş numunelerden alınmış olan azami dayanım  $F_{\max}$  değerleri. (s: sağlam tendonu, t: tamir edilmiş tendonu göstermektedir.)**

| Sample            | $F_{S1}$ (N) | $\Delta l_{F_{\max}S1}$<br>(mm) | $F_{S2}$ (N) | $\Delta l_{F_{\max}S2}$<br>(mm) | $F_{S3}$ (N) | $\Delta l_{F_{\max}S3}$<br>(mm) | Mean<br>$F_{\max}$<br>(N) | Std.<br>Dev | Mean<br>$\Delta l_{F_{\max}}$<br>(mm) | Std. Dev. |
|-------------------|--------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|---------------------------|-------------|---------------------------------------|-----------|
| Kontrol Sağlam 15 | 58.32        | 4.91                            | 60.91        | 5.09                            | 56.37        | 4.75                            | 58.53                     | 2.28        | 4.92                                  | 0.17      |
| Kontrol Opere 15  | 19.44        | 3.22                            | 21.36        | 4.82                            | 23.33        | 3.00                            | 21.38                     | 1.95        | 3.68                                  | 0.99      |
| ACS Sağlam 15     | 46.94        | 3.47                            | 55.73        | 2.08                            | 56.38        | 2.70                            | 53.02                     | 5.27        | 2.75                                  | 0.70      |
| ACS Opere 15      | 44.71        | 3.67                            | 27.21        | 3.66                            | 36.28        | 5.69                            | 36.07                     | 8.75        | 4.34                                  | 1.17      |
| Sample            | $F_{S1}$ (N) | $\Delta l_{F_{\max}S1}$<br>(mm) | $F_{S2}$ (N) | $\Delta l_{F_{\max}S2}$<br>(mm) | $F_{S3}$ (N) | $\Delta l_{F_{\max}S3}$<br>(mm) | Mean<br>$F_{\max}$<br>(N) | Std.<br>Dev | Mean<br>$\Delta l_{F_{\max}}$<br>(mm) | Std. Dev. |
| Kontrol Sağlam 30 | 49.52        | 3.55                            | 47.30        | 3.98                            | 51.19        | 3.22                            | 49.34                     | 1.95        | 3.58                                  | 0.38      |
| Kontrol Opere 30  | 39.53        | 3.04                            | 33.05        | 4.66                            | 23.33        | 4.53                            | 31.97                     | 8.15        | 4.08                                  | 0.90      |
| ACS Sağlam 30     | 41.47        | 2.56                            | 48.6         | 3.21                            | 48.08        | 3.28                            | 46.05                     | 3.97        | 3.02                                  | 0.40      |
| ACS Opere 30      | 34.34        | 2.78                            | 30.73        | 2.31                            | 36.28        | 3.18                            | 33.78                     | 2.82        | 2.76                                  | 0.44      |

### 3.3 İstatistiksel Bulgular

ACS grubu 15.Gün Bonar scale Collogen ve toplam skoru kontrol grubu 15.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha düşüktü. (Tablo 1)

ACS grubu 15.Gün movin scale decreased C.Stainability, hyalinizasyon ve toplam skoru kontrol grubu 15.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha düşüktü. (bkz. Tablo 3-18)

ACS grubu 15.Gün immünhist kimyasal tip III kollojen boyanma oranı kontrol grubu 15.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi. ACS grubu 15.Gün sirus red boyama tip I ve tip III kollojen boyanma oranı kontrol grubu 15.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi. (bkz.Tablo 3-18)

Tablo 3-18: 15. Gün Histopatolojik marker değerlerimiz

|                                  | ACS Grubu 15. Gün |              |         | Kontrol Grubu 15. Gün |              |         | p            |
|----------------------------------|-------------------|--------------|---------|-----------------------|--------------|---------|--------------|
|                                  | Ort.±s.s.         | Med(Min-Mak) |         | Ort.±s.s.             | Med(Min-Mak) |         |              |
| <b><i>Bonar Scale</i></b>        |                   |              |         |                       |              |         |              |
| Tenocytes                        | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.000        |
| Graund Substance                 | 3.0 ± 0.0         | 3            | 3 - 3   | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | 1.000        |
| Collogen                         | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | <b>0.003</b> |
| Vascularity                      | 3.0 ± 0.0         | 3            | 3 - 3   | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | 1.000        |
| Total Score                      | 10.0 ± 0.0        | 10           | 10 - 10 | 11.0 ± 0.0            | 11           | 11 - 11 | <b>0.003</b> |
| <b><i>Movin Scale</i></b>        |                   |              |         |                       |              |         |              |
| Fiber structure                  | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.000        |
| Fiber arrangment                 | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.000        |
| Rounding of nuclei               | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.000        |
| R. variation in cellülarıty      | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.000        |
| İncreased vascularity            | 3.0 ± 0.0         | 3            | 3 - 3   | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | 1.000        |
| Decreased C. stainability        | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | <b>0.003</b> |
| Hyalinizasyon                    | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | <b>0.003</b> |
| GAG content                      | 3.0 ± 0.0         | 3            | 3 - 3   | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | 1.000        |
| Total score                      | 18.0 ± 0.0        | 18           | 18 - 18 | 20.0 ± 0.0            | 20           | 20 - 20 | <b>0.003</b> |
| <b><i>İmmünhist Kimyasal</i></b> |                   |              |         |                       |              |         |              |
| Tip III kollojen %               | 78.0 ± 4.5        | 80           | 70 - 80 | 78.0 ± 4.5            | 80           | 70 - 80 | 1.000        |
| <b><i>Sirus red boyama</i></b>   |                   |              |         |                       |              |         |              |
| Tip I kollojen %                 | 23.0 ± 4.5        | 20           | 20 - 30 | 22.0 ± 8.4            | 20           | 10 - 30 | 0.910        |
| Tip III kollojen %               | 77.0 ± 4.5        | 80           | 70 - 80 | 78.0 ± 8.4            | 80           | 70 - 90 | 0.910        |

Mann-whitney u test

ACS grubu 30.gün Bonar scale tenocytes, Collogen, vascularity skoru kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi. ACS grubu 30.gün Bonar scale graud substance ve toplam skoru kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha düşüktü. (bkz.Tablo 3-19)



ACS grubu 30.gün movin scale fiber structure, fiber arrangement, rounding of nuclei, R.variation in cellularity, increased vascularity, decreased C.Stainability, hyalinizasyon skoru kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi. ACS grubu 30.gün movin scale GAG content ve toplam skoru kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha düşüktü (bkz. Tablo 3-19).

ACS grubu 30.gün immünohist kimyasal tip III kollojen boyanma oranı kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha düşüktü. ACS grubu 30.gün sirus red boyama tip I ve tip III kollojen boyanma oranı kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi (bkz. Tablo3-19).

Tablo: 3-19: 30. Gün Histopatolojik marker değerlerimiz

|                                  | ACS Grubu 30. Gün |              |         | Kontrol Grubu 30. Gün |              |         | p            |
|----------------------------------|-------------------|--------------|---------|-----------------------|--------------|---------|--------------|
|                                  | Ort.±s.s.         | Med(Min-Mak) |         | Ort.±s.s.             | Med(Min-Mak) |         |              |
| <b><i>Bonar Scale</i></b>        |                   |              |         |                       |              |         |              |
| Tenocytes                        | 1.0 ± 0.0         | 1            | 1 - 1   | 1.0 ± 0.0             | 1            | 1 - 1   | 1.000        |
| Graund Substance                 | 1.0 ± 0.0         | 1            | 1 - 1   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | <b>0.003</b> |
| Collogen                         | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.000        |
| Vascularity                      | 1.6 ± 0.5         | 2            | 1 - 2   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 0.134        |
| Total Score                      | 5.6 ± 0.5         | 6            | 5 - 6   | 7.0 ± 0.0             | 7            | 7 - 7   | <b>0.005</b> |
| <b><i>Movin Scale</i></b>        |                   |              |         |                       |              |         |              |
| Fiber structure                  | 1.0 ± 0.0         | 1            | 1 - 1   | 1.0 ± 0.0             | 1            | 1 - 1   | 1.000        |
| Fiber arrangment                 | 1.0 ± 0.0         | 1            | 1 - 1   | 1.0 ± 0.0             | 1            | 1 - 1   | 1.000        |
| Rounding of nuclei               | 1.0 ± 0.0         | 1            | 1 - 1   | 1.0 ± 0.0             | 1            | 1 - 1   | 1.000        |
| R. variation in cellülarıty      | 1.6 ± 0.5         | 2            | 1 - 2   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 0.134        |
| İncreased vascularity            | 1.6 ± 0.5         | 2            | 1 - 2   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 0.134        |
| Decreased C. stainability        | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.000        |
| Hyalinizasyon                    | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.000        |
| GAG content                      | 1.0 ± 0.0         | 1            | 1 - 1   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | <b>0.003</b> |
| Total score                      | 11.2 ± 0.4        | 11           | 11 - 12 | 13.0 ± 0.0            | 13           | 13 - 13 | <b>0.004</b> |
| <b><i>İmmünhist Kimyasal</i></b> |                   |              |         |                       |              |         |              |
| Tip III kollojen %               | 38.0 ± 4.5        | 40           | 30 - 40 | 54.0 ± 8.9            | 60           | 40 - 60 | <b>0.018</b> |
| <b><i>Sirus red boyama</i></b>   |                   |              |         |                       |              |         |              |
| Tip I kollojen %                 | 66.0 ± 11.4       | 70           | 50 - 80 | 54.0 ± 11.4           | 50           | 40 - 70 | 0.133        |
| Tip III kollojen %               | 34.0 ± 11.4       | 30           | 20 - 50 | 46.0 ± 11.4           | 50           | 30 - 60 | 0.133        |

Mann-whitney u test

ACS grubu 15.Gün Bonar scale Collogen skoru ACS grubu 30.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi. ACS grubu 15.Gün Bonar scale tenocytes, graud substance, vascularity ve toplam skoru ACS grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 3-20).

ACS grubu 15.Gün movin scale R.variation in cellürlarity, decreased C.Stainability, hyalinizasyon skoru ACS grubu 30.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi. ACS grubu 15.Gün movin scale fiber structure, fiber arrangement, rounding of nuclei, increased vascularity, GAG content, ve toplam skoru ACS grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 3-20).

ACS grubu 15.Gün immünhist kimyasal tip III kollojen boyanma oranı ACS grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. ACS grubu 15.Gün sirus red boyama tip I kollojen boyanma oranı ACS grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha düşüktü. ACS grubu 15.Gün sirus red boyama tip III kollojen boyanma oranı ACS grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti (Tablo 3-20).

Tablo 3-20: 15. ve 30 .gün ACS grubu Histopatolojik marker değerlerimiz

|                              | ACS Grubu 15. Gün |              |         | ACS Grubu 30. Gün |              |         | p            |
|------------------------------|-------------------|--------------|---------|-------------------|--------------|---------|--------------|
|                              | Ort.±s.s.         | Med(Min-Mak) |         | Ort.±s.s.         | Med(Min-Mak) |         |              |
| <b>Bonar Scale</b>           |                   |              |         |                   |              |         |              |
| Tenocytes                    | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 1.0 ± 0.0         | 1            | 1 - 1   | <b>0.003</b> |
| Graund Substance             | 3.0 ± 0.0         | 3            | 3 - 3   | 1.0 ± 0.0         | 1            | 1 - 1   | <b>0.003</b> |
| Collogen                     | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 1.000        |
| Vascularity                  | 3.0 ± 0.0         | 3            | 3 - 3   | 1.6 ± 0.5         | 2            | 1 - 2   | <b>0.005</b> |
| Total Score                  | 10.0 ± 0.0        | 10           | 10 - 10 | 5.6 ± 0.5         | 6            | 5 - 6   | <b>0.005</b> |
| <b>Movin Scale</b>           |                   |              |         |                   |              |         |              |
| Fiber structure              | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 1.0 ± 0.0         | 1            | 1 - 1   | <b>0.003</b> |
| Fiber arrangment             | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 1.0 ± 0.0         | 1            | 1 - 1   | <b>0.003</b> |
| Rounding of nuclei           | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 1.0 ± 0.0         | 1            | 1 - 1   | <b>0.003</b> |
| R. variation in cellürlarity | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 1.6 ± 0.5         | 2            | 1 - 2   | 0.134        |
| İncreased vascularity        | 3.0 ± 0.0         | 3            | 3 - 3   | 1.6 ± 0.5         | 2            | 1 - 2   | <b>0.005</b> |
| Decreased C. stainability    | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 1.000        |
| Hyalinizasyon                | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 2.0 ± 0.0         | 2            | 2 - 2   | 1.000        |
| GAG content                  | 3.0 ± 0.0         | 3            | 3 - 3   | 1.0 ± 0.0         | 1            | 1 - 1   | <b>0.003</b> |
| Total score                  | 18.0 ± 0.0        | 18           | 18 - 18 | 11.2 ± 0.4        | 11           | 11 - 12 | <b>0.004</b> |
| <b>İmmünhist Kimyasal</b>    |                   |              |         |                   |              |         |              |
| Tip III kollojen %           | 78.0 ± 4.5        | 80           | 70 - 80 | 38.0 ± 4.5        | 40           | 30 - 40 | <b>0.005</b> |
| <b>Sirus red boyama</b>      |                   |              |         |                   |              |         |              |
| Tip I kollojen %             | 23.0 ± 4.5        | 20           | 20 - 30 | 66.0 ± 11.4       | 70           | 50 - 80 | <b>0.008</b> |
| Tip III kollojen %           | 77.0 ± 4.5        | 80           | 70 - 80 | 34.0 ± 11.4       | 30           | 20 - 50 | <b>0.008</b> |

Mann-whitney u test

Kontrol grubu 15.Gün Bonar scale tenocytes, graud substance, Collogen, vascularity ve toplam skoru Kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti(bkz. Tablo 3-21).

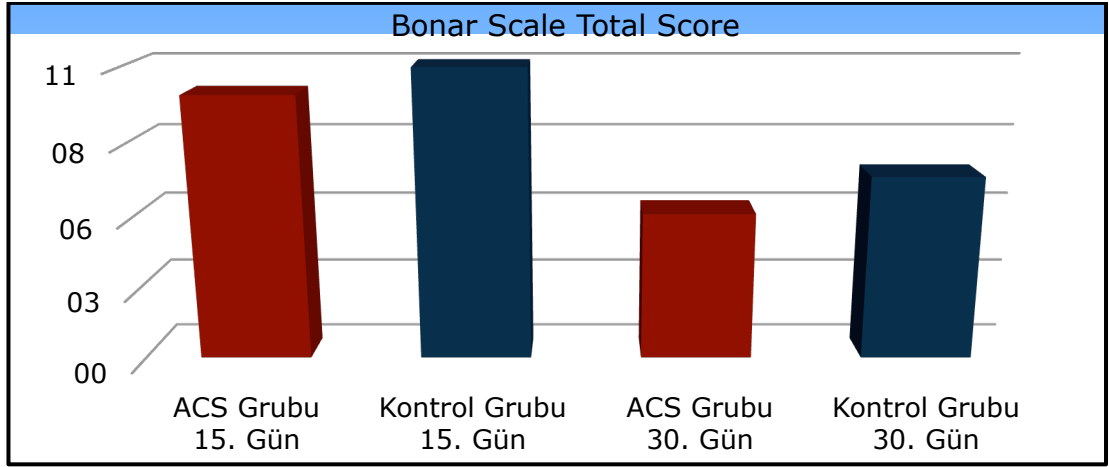
Kontrol grubu 15.Gün movin scale R.variation in cellürlarity skoru Kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi. Kontrol grubu 15.Gün movin scale fiber structure, fiber arrangement, rouding odf nuclei, increased vascularity, decreased C.Stainability, hyalinizasyon, GAG content, ve toplam skoru Kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti (bkz.Tablo 3-21).

Kontrol grubu 15.Gün immünhist kimyasal tip III kollojen boyanma oranı Kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu 15.Gün sirus red boyama tip I kollojen boyanma oranı Kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha düşüktü. Kontrol grubu 15.Gün sirus red boyama tip III kollojen boyanma oranı Kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti (bkz.Tablo 3-21)

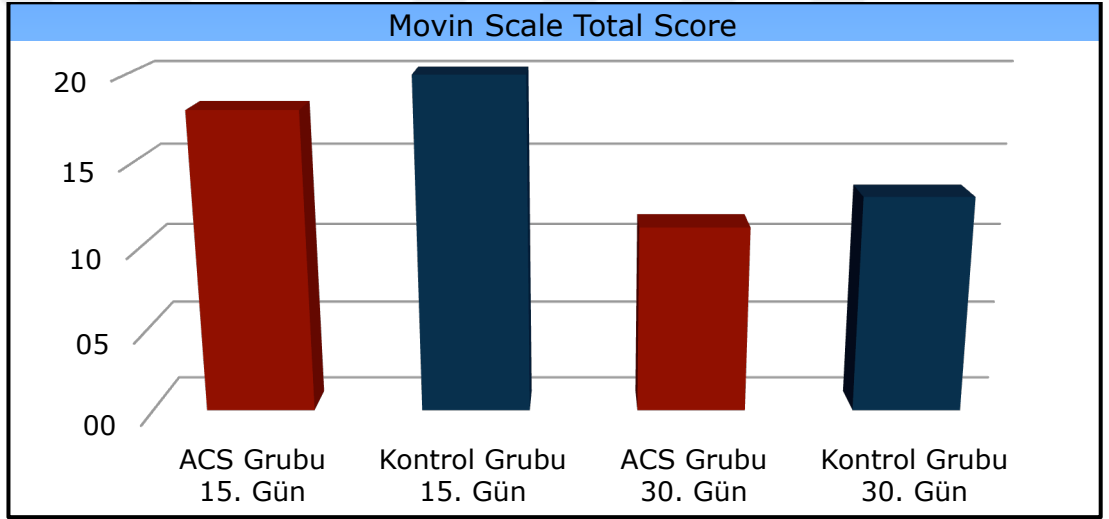
Tablo 3-21: 15.ve 30. gün Kontrol gruub histopatolojik marker değerlerimiz

|                              | Kontrol Grubu 15. Gün |              |         | Kontrol Grubu 30. Gün |              |         | p            |
|------------------------------|-----------------------|--------------|---------|-----------------------|--------------|---------|--------------|
|                              | Ort.±s.s.             | Med(Min-Mak) |         | Ort.±s.s.             | Med(Min-Mak) |         |              |
| <b>Bonar Scale</b>           |                       |              |         |                       |              |         |              |
| Tenocytes                    | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.0 ± 0.0             | 1            | 1 - 1   | <b>0.003</b> |
| Graund Substance             | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | <b>0.003</b> |
| Collogen                     | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | <b>0.003</b> |
| Vascularity                  | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | <b>0.003</b> |
| Total Score                  | 11.0 ± 0.0            | 11           | 11 - 11 | 7.0 ± 0.0             | 7            | 7 - 7   | <b>0.003</b> |
| <b>Movin Scale</b>           |                       |              |         |                       |              |         |              |
| Fiber structure              | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.0 ± 0.0             | 1            | 1 - 1   | <b>0.003</b> |
| Fiber arrangment             | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.0 ± 0.0             | 1            | 1 - 1   | <b>0.003</b> |
| Rounding of nuclei           | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.0 ± 0.0             | 1            | 1 - 1   | <b>0.003</b> |
| R. variation in cellürlarity | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | 1.000        |
| İncreased vascularity        | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | <b>0.003</b> |
| Decreased C. stainability    | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | <b>0.003</b> |
| Hyalinizasyon                | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | <b>0.003</b> |
| GAG content                  | 3.0 ± 0.0             | 3            | 3 - 3   | 2.0 ± 0.0             | 2            | 2 - 2   | <b>0.003</b> |
| Total score                  | 20.0 ± 0.0            | 20           | 20 - 20 | 13.0 ± 0.0            | 13           | 13 - 13 | <b>0.003</b> |
| <b>İmmünhist Kimyasal</b>    |                       |              |         |                       |              |         |              |
| Tip III kollojen %           | 78.0 ± 4.5            | 80           | 70 - 80 | 54.0 ± 8.9            | 60           | 40 - 60 | <b>0.006</b> |
| <b>Sirus red boyama</b>      |                       |              |         |                       |              |         |              |
| Tip I kollojen %             | 22.0 ± 8.4            | 20           | 10 - 30 | 54.0 ± 11.4           | 50           | 40 - 70 | <b>0.008</b> |
| Tip III kollojen %           | 78.0 ± 8.4            | 80           | 70 - 90 | 46.0 ± 11.4           | 50           | 30 - 60 | <b>0.008</b> |

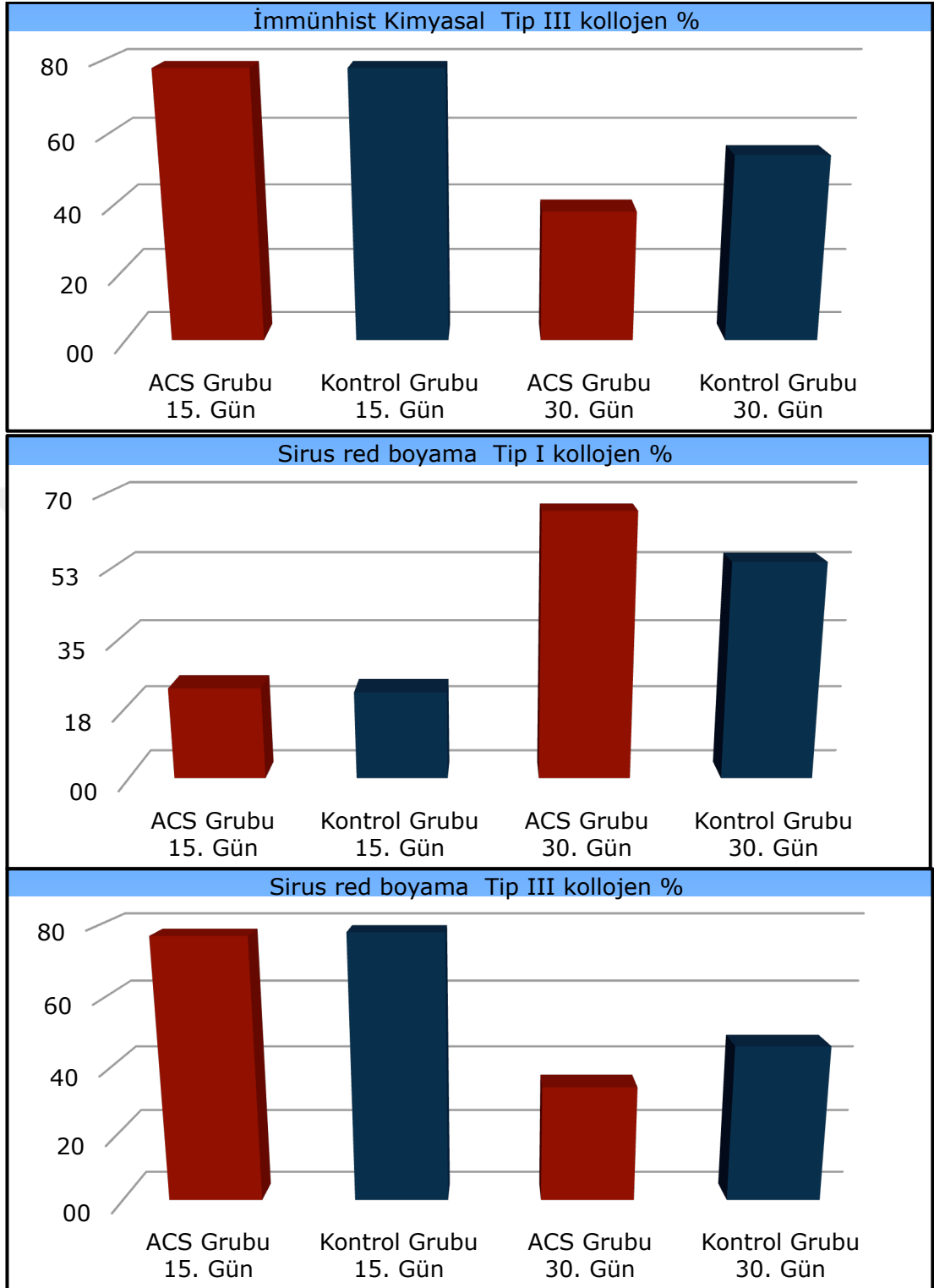
Mann-whitney u test



Şekil 3-1: Bonar skalası değerlerinin grafik şeması



Şekil 3-2: Movin skalası değerlerinin grafik şeması



Şekil 3-3: Sirius boyama ve immün boyama sonuçlarının grafik şemaları

Sağlam ACS grubu 15.Gün FS1(N) değeri sağlam kontrol grubu 15.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi. Sağlam ACS grubu 15.Gün  $\Delta F_{maxS1}$  değeri sağlam kontrol grubu 15.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha düşüktü(bkz.Tablo 3-22).

Tablo 3-22: ACS ve Kontrol grubu 15.gün biyomekanik sonuçları

|          | ACS Grubu Sağlam 15. Gün |              |         | Kontrol Grubu Sağlam 15. Gün |              |         | p            |
|----------|--------------------------|--------------|---------|------------------------------|--------------|---------|--------------|
|          | Ort.±s.s.                | Med(Min-Mak) |         | Ort.±s.s.                    | Med(Min-Mak) |         |              |
| FS1 (N)  | 53.0 ± 5.3               | 56           | 47 - 56 | 58.5 ± 2.3                   | 58           | 56 - 61 | 0.127        |
| ΔIFmaxS1 | 2.8 ± 0.7                | 3            | 2 - 3   | 4.9 ± 0.2                    | 5            | 5 - 5   | <b>0.049</b> |

Mann-whitney u test

Sağlam ACS grubu 30.gün FS1(N) değeri sağlam kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi. Sağlam ACS grubu 30.gün ΔIFmaxS1 değeri sağlam kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi (bkz. Tablo 3-23).

Tablo 3-23: ACS ve Kontrol grubu 30.gün biyomekanik sonuçları

|          | ACS Grubu Sağlam 30. Gün |              |         | Kontrol Grubu Sağlam 30. Gün |              |         | p     |
|----------|--------------------------|--------------|---------|------------------------------|--------------|---------|-------|
|          | Ort.±s.s.                | Med(Min-Mak) |         | Ort.±s.s.                    | Med(Min-Mak) |         |       |
| FS1 (N)  | 46.1 ± 4.0               | 48           | 41 - 49 | 49.3 ± 2.0                   | 50           | 47 - 51 | 0.275 |
| ΔIFmaxS1 | 3.0 ± 0.4                | 3            | 3 - 3   | 3.6 ± 0.4                    | 4            | 3 - 4   | 0.127 |

Mann-whitney u test

Sağlam ACS grubu 15.Gün FS1(N) değeri opere ACS grubu 15.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Sağlam ACS grubu 15.Gün ΔIFmaxS1 değeri opere ACS grubu 15.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha düşüktü (bkz.Tablo3-24).

Tablo 3-24: ACS sağlam ve opere grubu 15.gün biyomekanik sonuçları

|          | ACS Grubu Sağlam 15. Gün |              |         | ACS Grubu Opere 15. Gün |              |             | p            |
|----------|--------------------------|--------------|---------|-------------------------|--------------|-------------|--------------|
|          | Ort.±s.s.                | Med(Min-Mak) |         | Ort.±s.s.               | Med(Min-Mak) |             |              |
| FS1 (N)  | 53.0 ± 5.3               | 56           | 47 - 56 | 36.1 ± 8.8              | 36.3         | 27.2 - 44.7 | <b>0.049</b> |
| ΔIFmaxS1 | 2.8 ± 0.7                | 3            | 2 - 3   | 4.3 ± 1.2               | 3.7          | 3.7 - 5.7   | <b>0.049</b> |

Mann-whitney u test

Sağlam ACS grubu 30.gün FS1(N) değeri sağlam opere ACS grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Sağlam ACS grubu 30.gün  $\Delta F_{maxS1}$  değeri opere ACS grubu 30.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi(bkz.Tablo 3-25).

Tablo 3-25: ACS grubu sağlam ve opere 30.gün biyomekanik sonuçları

|                    | ACS Grubu Sağlam 30. Gün |              |  | ACS Grubu Opere 30. Gün |                  |  | p            |
|--------------------|--------------------------|--------------|--|-------------------------|------------------|--|--------------|
|                    | Ort. $\pm$ s.s.          | Med(Min-Mak) |  | Ort. $\pm$ s.s.         | Med(Min-Mak)     |  |              |
| FS1 (N)            | 46.1 $\pm$ 4.0           | 48 41 - 49   |  | 33.8 $\pm$ 2.8          | 34.3 30.7 - 36.3 |  | <b>0.049</b> |
| $\Delta F_{maxS1}$ | 3.0 $\pm$ 0.4            | 3 3 - 3      |  | 2.8 $\pm$ 0.4           | 2.8 2.3 - 3.2    |  | 0.275        |

Mann-whitney u test

Sağlam kontrol grubu 15.gün FS1(N) değeri sağlam opere kontrol grubu 15.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Sağlam kontrol L grubu 15.gün  $\Delta F_{maxS1}$  değeri opere kontrol grubu 15.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi(Tablo 3-26).

Tablo 3-26: ACS ve Kontrol grubu 15.gün biyomekanik sonuçları

|                    | Kontrol Grubu Sağlam 15. |              |  | Kontrol Grubu Opere 15. Gün |                  |  | p            |
|--------------------|--------------------------|--------------|--|-----------------------------|------------------|--|--------------|
|                    | Ort. $\pm$ s.s.          | Med(Min-Mak) |  | Ort. $\pm$ s.s.             | Med(Min-Mak)     |  |              |
| FS1 (N)            | 58.5 $\pm$ 2.3           | 58 56 - 61   |  | 21.4 $\pm$ 1.9              | 21.4 19.4 - 23.3 |  | <b>0.049</b> |
| $\Delta F_{maxS1}$ | 4.9 $\pm$ 0.2            | 5 5 - 5      |  | 3.7 $\pm$ 1.0               | 3.2 3.0 - 4.8    |  | 0.127        |

Mann-whitney u test

Sağlam kontrol grubu 30.gün FS1(N) değeri sağlam opere kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Sağlam kontrol L grubu 30.gün  $\Delta F_{maxS1}$  değeri opere kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi(Tablo 3-27)

Tablo 3-27: Kontrol grubu sağlam ve opere 30.gün biyomekanik sonuçları

|                    | Kontrol Grubu Sağlam 30. |              |  | Kontrol Grubu Opere 30. Gün |                  |  | p            |
|--------------------|--------------------------|--------------|--|-----------------------------|------------------|--|--------------|
|                    | Ort. $\pm$ s.s.          | Med(Min-Mak) |  | Ort. $\pm$ s.s.             | Med(Min-Mak)     |  |              |
| FS1 (N)            | 49.3 $\pm$ 2.0           | 50 47 - 51   |  | 32.0 $\pm$ 8.2              | 33.1 23.3 - 39.5 |  | <b>0.049</b> |
| $\Delta F_{maxS1}$ | 3.6 $\pm$ 0.4            | 4 3 - 4      |  | 4.1 $\pm$ 0.9               | 4.5 3.0 - 4.7    |  | 0.513        |

Mann-whitney u test

Opere ACS grubu 15.gün FS1(N) değeri opere kontrol grubu 15.günden anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Opere ACS grubu 15.gün  $\Delta F_{maxS1}$  değeri opere kontrol grubu 15.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi (bkz.Tablo 3-28).



Tablo 3-28: ACS ve Kontrol grubu opere 15.gün biyomekanik sonuçları

|         | ACS Grubu Opere 15. Gün |              |             | Kontrol Grubu Opere 15. Gün |              |             | p            |
|---------|-------------------------|--------------|-------------|-----------------------------|--------------|-------------|--------------|
|         | Ort.±s.s.               | Med(Min-Mak) |             | Ort.±s.s.                   | Med(Min-Mak) |             |              |
| FS1 (N) | 36.1 ± 8.8              | 36.3         | 27.2 - 44.7 | 21.4 ± 1.9                  | 21.4         | 19.4 - 23.3 | <b>0.049</b> |
| ΔFmaxS1 | 4.3 ± 1.2               | 3.7          | 3.7 - 5.7   | 3.7 ± 1.0                   | 3.2          | 3.0 - 4.8   | 0.275        |

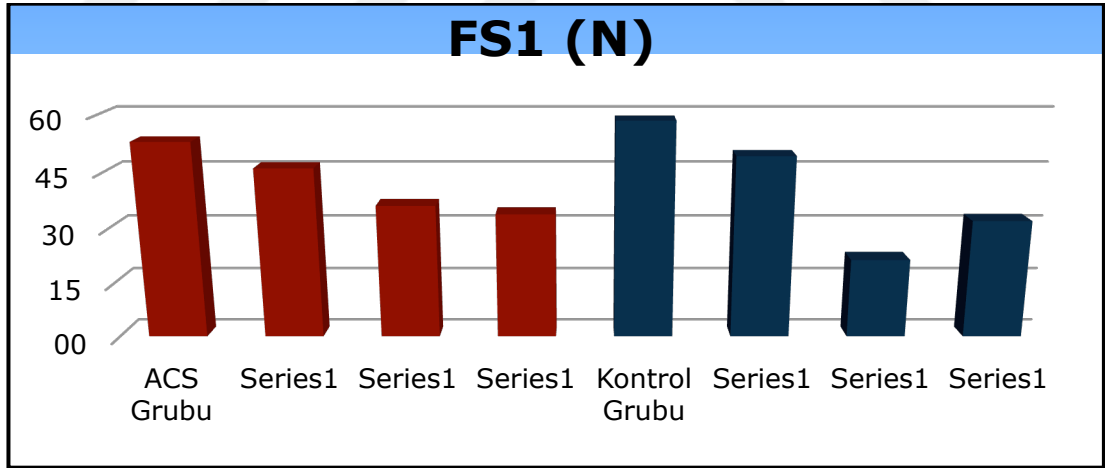
Mann-whitney u test

Opere ACS grubu 30.gün FS1(N) değeri opere kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi. Opere ACS grubu 30.gün ΔFmaxS1 değeri opere kontrol grubu 30.günden anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi (bkz.Tablo 3-29).

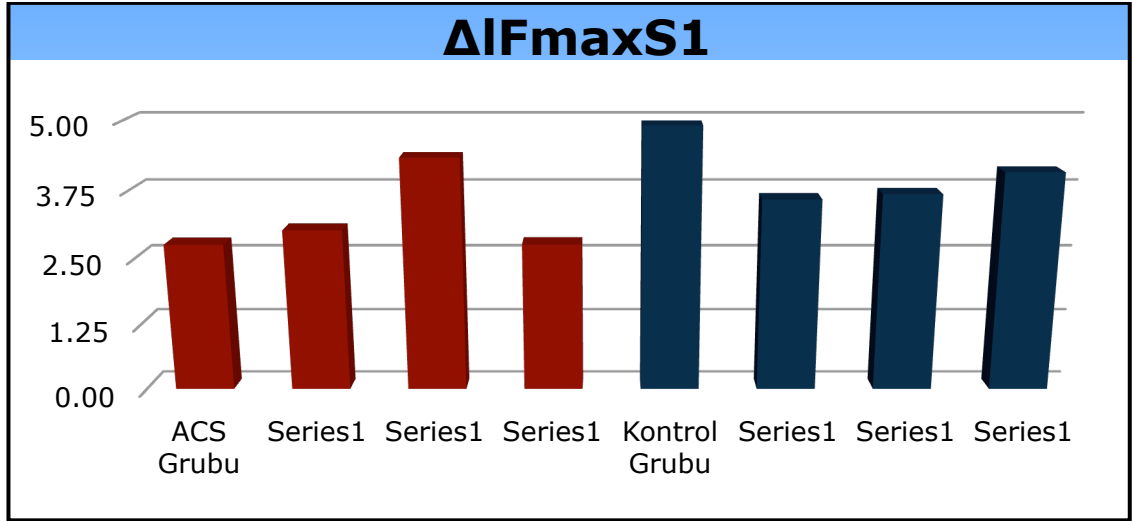
Tablo 3-29: ACS ve Kontrol grubu opere 30.gün biyomekanik sonuçları

|         | ACS Grubu Opere 30. Gün |              |             | Kontrol Grubu Opere 30. Gün |              |             | p     |
|---------|-------------------------|--------------|-------------|-----------------------------|--------------|-------------|-------|
|         | Ort.±s.s.               | Med(Min-Mak) |             | Ort.±s.s.                   | Med(Min-Mak) |             |       |
| FS1 (N) | 33.8 ± 2.8              | 34.3         | 30.7 - 36.3 | 32.0 ± 8.2                  | 33.1         | 23.3 - 39.5 | 0.827 |
| ΔFmaxS1 | 2.8 ± 0.4               | 2.8          | 2.3 - 3.2   | 4.1 ± 0.9                   | 4.5          | 3.0 - 4.7   | 0.127 |

Mann-whitney u test



Şekil 2-33: Fmax değerlerinin grafik şeması



Şekil 2-34:  $\Delta F_{max}$  değerlerinin grafik şeması

#### 4. TARTIŞMA

Aşıl tendon rüptürlerinde ve tamirleri sonrasında hastalara sıkıntı veren komplikasyonlar sıklıkla görülmektedir. Endojen tamirin kusursuz olmamasından dolayı sıklıkla hastalarda semptomlar kalabilir veya spora dönüş süresi gecikebilir. Cerrahi tedaviler ve tedavi sonrası rejimin düzenlenmesi zaten oldukça gelişmiştir, bu nedenle aşıl tendonları tedavisi konusundaki gelişmeler uygun büyüme faktörlerinin kullanılması gibi biyolojik yöntemlerle gelecektir<sup>64</sup>.

Büyüme faktörlerini içeren biyolojik yöntemlerin tedavide kullanılması git-tikçe yaygınlaşmaktadır. Yuksel ve ark.'nın(2015) ratlar ile yaptığı deneysel çalışmasında trombositten zengin plazmanın(TZP) aşıl tendonu cerrahisi sonrası uygulanmasında, TZP uygulanan grubun kontrol grubundan histokimyasal olarak anlamlı biyomekanik olarak anlamlı düzeyde olmasa da pozitif etkisini göstermişlerdir<sup>75</sup>. Lopez-Najera ve ark.'nın (2015) büyüme faktöründen zengin plazma (PRGF) uyguladıkları koyun modeli deneysel çalışmasında, 2-8 hafta arasında biyomekanik ve histokimyasal olarak aşıl tendonu tamirinde PRGF'nin pozitif etkisini göstermişlerdir<sup>76</sup>. Majewsky ve ark. (2009) ise ACS'nin aşıl tendon tamirindeki yararlı etkisini 80 rat içeren deneysel çalışmasında biyomekanik, histokimyasal ve immünohistokimyasal olarak açığa çıkarmıştır<sup>64</sup>.

Büyüme faktörleri içeren otolog yöntemler arasında ACS'nin çeşitli kullanım alanları vardır. Bu kullanımlar arasında diz, kalça ve temporandibuler eklem osteoartriti, lomber radiküler kompresyonu, kas yaralanmaları ve aşıl tendon tamiri sonrasında uygulamalar yer almaktadır<sup>62-64-70</sup>.

ACS uygulamasının çeşitli ortopedik hastalıklarda etkinliğini araştıran çalışmalar deneysel ve klinik çalışmalar olarak ikiye ayrılarak incelenebilir.

Wright-Carpenter ve ark.(2004) farelerle yaptığı deneysel çalışmasında kas yaralanmalarında ACS'nin lokal etkisini araştırmıştır. 108 fare ile yaptığı çalışmasında gastroknemius kasında kontüzyon modeli oluşturulmuş sonrasında 3 doz ACS uygulaması yapılmıştır. ACS uygulanan grupta iyileşmenin biyomekanik ve immünohistokimyasal olarak anlamlı şekilde yararını göstermişlerdir. ELI-

SA sonuçlarında FGF-2 seviyesi %460 ve TGF- $\beta$ 1 seviyesi %82 artmış olarak saptanmıştır. Tedavinin iyileşmeye pozitif katkısını yüksek seviyedeki büyüme faktörlerinin doğal rejenarasyon sürecine olumlu etkisine bağlamışlardır<sup>83</sup>.

Frisbie ve ark.(2007) ACS'nin diz osteoartritindeki etkisini atlarla yaptığı çalışmada araştırmıştır. 16 at içeren çalışmada 8 deneği içeren grupta osteoartrozlu dize ACS tedavisi uygulanmış, 8 denek içeren diğer gruba salin enjeksiyonu uygulanmıştır. ACS uygulanan grupta kontrol grubuna göre belirgin bir başarı bulunmuştur. Çalışmada ACS tedavisi uygulanan grupta; tedavi uygulanmış ve uygulanmamış eklemlerdeki sinovyal sıvı incelendiğinde IL-1 Ra düzeyi kontrol grubunun eklemlerindeki sinovyal sıvı değerlerine göre belirgin derecede daha yüksektir. Burada dikkat çeken bulgu ACS'nin lokal sinovyal etkisinin yanısıra sistemik etkisinin de gösterildiğidir<sup>84</sup>. Biz çalışmamızda diğer aşıl tendonuna herhangi bir cerrahi müdahalede bulunmadığımız ve hisolojik olarak incelemediğimiz için operasyon sonrası aşıl tendonunun iyileşmesinde ACS'nin sistemik etkisini araştıramadık..

Geburek ve ark.(2015) tek doz ACS uygulanmış atlarda ACS'nin tendon iyileşmesine olan etkisini araştırmıştır. 190 gün takipli 15 at içeren 17 tendinopati olgusunda, ACS grubuna(n=10) tek doz intralezyonel ACS uygulanmış, kontrol grubuna(n=7) ise tek doz saline uygulanmıştır. Periyodik olarak ultrasonografi kontrolü ile tendon iyileşme takibi dışında uygulama öncesinde, 36. günde ve 190. günde yapılan iğne biyopsisi ile tip 1 ve tip 3'ün kollajen miktarını immünohistokimyasal olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda superfisyal digital fleksör tendon tendinopatisinde tek doz intralezyonel ACS enjeksiyonun daha erken ve kalıcı bir iyileşme sağladığı gösterilmiştir. ACS tedavisi alan tendonda tenosit çekirdeğinin geçici düzleşmiş morfolojisi ve kollajen Tip 1 eksplorasyonundaki artış; bu hücre tipinde azalmış proliferasyon ve artmış farklılaşma göstergesidir. Ayrıca ACS tedavisinin iyileştirici etkisi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında topallamanın daha erken sürede azalmasıyla açıklanmıştır<sup>85</sup>.

Balzter ve ark.(2009) 376 hastada diz osteoartrozunda ACS uygulamasının hyalüronik asit tedavisiyle karşılaştırmalı sonuçlarını değerlendirmiştir. Çift kör, randomize ve placebo kontrollü çalışmada, hastalar 2 yıl takip edilmiş, ACS uygulamasının hyalüronik asit uygulamasına göre belirgin bir şekilde semptomları ve klinik

bulguları azalttığı gösterilmiştir. Hastalarda fonksiyonlar ve mobilite artışı sağlanmış olup gözlem süresince klinik olarak ciddi bir yan etki görünmemiştir<sup>77</sup>.

Yang ve ark.(2008) 167 hasta içeren çift kör, plasebo karşılaştırmalı, prospektif çalışmada ACS'nin diz osteoartritindeki etkisini araştırmıştır. 3. ayda, 6. ayda, 9. ayda ve 12. ayda hastalar kontrol edilmiştir WOMAC<sup>79</sup> osteoartrit skalasına göre değerlendirilmiştir. ACS tedavisinin non-steroid anti inflamautar tedavisine ve plaseboya göre diz osteoartritinde tüm kontrollerde belirgin etkisi gösterilmiştir. Bununla beraber ACS intra-artiküler uygulamasının non-steroid anti inflamatuvar oral tedavisiyle kombine düzenlenmesinin tek başına ACS uygulamasına göre daha etkili olduğu belirtilmiştir<sup>78</sup>.

Baltzer ve ark.(2013) 119 kalça osteartrozlu hastada ACS tedavisi 14 ay takip etmiştir. Çalışmada ACS'nin tek başına, kortizon tedavisiyle beraber veya kortizon ve rekombinant interlökin reseptör antagonisti ile kombine olarak uygulamasını karşılaştırmıştır. Bu çalışma kalça osteoartrozu tedavisinde ACS'nin tek başına veya kortizon ve/veya rekombinant interlökin reseptör antagonisti ile kombine uygulamasının başarılı bir tedavi olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ağrıyı azalttığını göstermiştir. Bu tedavinin sadece hafif veya orta düzeydeki osteoartrit tedavisinde değil ağır osteoartroz tedavisinde de yararı olduğunu göstermiştir<sup>80</sup>.

Becker ve ark.(2007) lomber radiküler kompresyon tedavisinde ACS'nin etkinliğini araştırmıştır. 84 hastayı içeren prospektif, randomize, çift körlü, referans kontrollü tek merkezli çalışmada magnetik rezonans veya bilgisayarlı tomografi ile tanısı konulmuştur. Hastalara üç hafta sürecek şekilde haftalık epidural perinöral ACS enjeksiyonu uygulanmıştır. Takip süresi 6 ay belirlenmiş ve takip süresinin sonunda ACS tedavisi; steroid tedavisi almış veya tedavi almamış hastalara göre ağrıyı ve güçsüzlüğü belirgin şekilde azalmıştır<sup>81</sup>.

Wright-Carpenter ve ark. (2004) profesyonel sporcuların kas yaralanmalarında ACS tedavisi etkinliği araştırılmış, 29 hastayı içeren çalışma sonucunda klasik tedaviyle karşılaştırıldığında spora dönüş süresini belirgin bir şekilde azalttığını göstermiştir. Ayrıca çalışmada ACS uygulamasının kas lezyonun düzelme seyrine olan belirgin etkisi MR görüntülemesiyle de desteklenmiştir<sup>82</sup>.

ACS tedavisinin aşıl tendonu iyileşmesi üzerine etkilerini araştıran herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır. Deneysel alışmalar da kısıtlı sayıda bulunmaktadır.

Majewski ve ark.(2009) aşıl tendon cerrahisi sonrası uygulanan ACS tedavisinin etkisinin sonuçlarını biyomekanik, histolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirmiştir. 80 rat ile yaptığı deneysel çalışmada, ACS uygulamasının tendon rejenasyonunun kollajen kompozisyonunda, histolojik görünüşünde ve mekanik gücünde yararlı etkisini göstermiştir. ACS tedavisi alan grupta tip 1 kollajen seviyesi artışını ve tip 3 kollajen sayısındaki azalmayı sonuçlarında belirtmişlerdir. alışmalarında kollajen mRNA ekspresyonunda, tendon direncinde etkisi olan kollajen birikiminde, kollajen lif maturasyonunda ACS tedavisinin etkisini anlamlı bulmuşlardır. Ayrıca tendon sertliğine anlamlı etkisinin dördüncü haftaya kadar gerçekleşmediğini ve sirius boyamada 4. haftada anlamlı fark olmamakla beraber 8. haftada anlamlı fark olduğunu raporlamışlardır<sup>64</sup>. Biz alışmamızda sirius boyamada ACS grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark göremedik. Çalışmamızı 4 haftada sonlandırdığımız için daha uzun dönemde anlamlı sonuç çıkacağı kanaatindeyiz. Ayrıca biz çalışmamızda biyomekanik olarak hem 15. günde hem 30. günde anlamlı bir fark göremedik. Biyomekanik olarak ise 30. günde anlamlı sonuç görülmemesine karşın 15. günde istatistiksel olarak etkisini gösterdik.

H, E boyamada daha hızlı ve anlamlı sonuçlar aldık. Hem 15. gün hem de 30. günde ACS tedavisi gören grupta kontrol grubuna göre Bonar ve Movin skorlamasında anlamlı olarak daha iyi sonuçlar gösterdik.

 mm nohistokimyasal olarak kollajen III yoğunluğunun 15. günde fark görememekle beraber 30. gün sonuçlarımızda kollajen I yoğunluğunun anlamlı olarak düşük saptadık. Bu sonucu ACS'nin kollajen remodelasyonuna etkisi olduğunu ama geç evre olan remodelasyonun sonuçlarının 4. hafta ve sonraki haftalarda belirgin olduğu kanaatindeyiz.

Heisterbach ve ark.(2011) yaptıkları hayvan çalışmasında çeşitli BF'lerin ayrı ayrı tendon tamir bölgesine verilmesinin etkili olduğunu ancak çeşitli BF'lerinin beraber verilmesinin daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Ratlarla yaptıkları

alışmalarında TGF-β, BMP-12 ve ACS farklı gruplara verilmiş, kontrol grubuna kıyasla daha iyi sonuç almakla beraber ACS'nin sonuçlarının tüm gruplardaki sonuçlardan anlamlı düzeyde daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada iyileşme bölgesine ACS verilmesinin endojen büyüme faktörü salınımını da arttırdığı saptanmıştır<sup>86</sup>.

Çalışmamızın deneysel çalışması olması ve bu sebeple klinik ve fonksiyonel sonuçların saptanamamış olması çalışmamızın eksiklikleri olarak görülebilir. İnsanlarda dejenerasyon zemininde yırtık oluşma oranı da önemli bir oran olarak kabul edilmektedir ancak bizim çalışmamızda aşıl yırtığı iatrojenik olarak gerçekleştirilmiştir.

ACS kullanımının çoğu ortopedik hastalıkta giderek yaygınlaşmasına rağmen deneysel ve klinik çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Ayrıca ideal miktar ve yöntem sadece pilot çalışmalarda gösterilmiş olup bu bilgiler için de ayrıca çalışma bulunmamaktadır.



## 5. ÇIKARIMLAR

Bu çalışmada ACS grubu ve kontrol grubu arasında 15. ve 30. günlerde histopatolojik Movin ve Bonar skala sistemine göre istatistiksel olarak düşük skorlar elde edilirken, sirius boyama da hem 15. hem de 30. gün anlamlı fark gözlenmedi. İmmünohistokimyasal araştırmada da ise kollajen III oranı kollajen I'e göre 15. günde anlamlı olmazken 30. günde anlamlı olarak düşük çıktı. Bu sonuçlara dayanarak opere aşıl tedavisinde ACS'nin etkisi ilk 2 haftada başlamakla beraber etkisi 30. güne kadar artmaktadır.

Biyomekanik açıdan ise ACS grubu ile kontrol grubunda 30. günde  $F_{max}$  değerlerinde anlamlı fark bulunmamasına karşın 15. günde anlamlı olarak etkisini göstermiştir. Elde edilen veriler ile ACS; ilk iki haftada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin etkisini göstermektedir.

ACS tedavisi, uygun dozu, etki mekanizması hakkında kısıtlı çalışmalara ek deneysel ve klinik çalışmalar yapılması konu hakkında daha detaylı bilgiye kavuşulmasına yardımcı olacaktır.

Yaptığımız çalışmaya dayanarak insan aşıl tendon yaralanmaları ve tendinopatilerinde ACS kullanımının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

## 6.KAYNAKLAR

1. **Mafulli N.** Rupture of Achilles Tendon. J.Bone and Joint Surgery 1999; 81A(7) 1019-1035
2. **Oner AD,** Limscomb PR: Rupture of muscles and tendons. Minn Med 39:731,1956
3. **Aspenberg P, Virchenko O.** Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand.* 2004;75:93-99
4. **Brink HE, Miller GJ, Beredjiklian PK, Nicoll SB.** Serum-dependent effects on adult and fetal tendon fibroblast migration and collagen expression. *Wound Repair Regen.* 2006;14:179-186.
5. **Hatstrup SJ, Johnson KA.** A review of ruptures of the Achille tendon. Foot and Ankle 1985, 6(1): 34-8
6. **Cetti R, Christensen SE, Ejsted R, Jensen NM, Jorgensen U.** Operative versus nonoperative treatment of Achilles tendonrupture. A prospective randomized study and review of theliterature. Am J Sports Med. 1993;21:791-799.
7. **Öçgüder DA, Doğan M, Bektaşer SB, et al.** Comparison of the open primary repair with augmentation and without augmentation in acute achilles tendon ruptur. Turk J Med Sci 2011;41:639-646.
8. **Rickert M, Jung M, Adiyaman M, Richter W, Simank HG.** A growth anddifferentiation factor-5 (GDF-5)-coated suture stimulates tendon healingin an Achilles tendon model in rats. Growth Factors. 2001;19:115-126.
9. **O'Brien M.** The anatomy of achilles tendon. Foot Ankle Clinics. 2005;10: 225-38.
10. **Alexander RM, Bennet-Clark HC.** Storage of elastic strain energy in muscle and other tissues. Nature 1977; 265:114-7.
11. **Agur AM,** Dalley 2nd AF. Lower limb. In: Agur AM, Dalley 2nd AF, editors. Grant's atlas of anatomy. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 353-475.
12. **Williams A.** Pelvic girdle and lower limb. In: Standring S, editor. Gray's anatomy. 40th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2009. p. 1503-5.
13. **Doral MN, Alam M:** Functional anatomy of the Achilles tendon. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2010; 18:638–643

14. **Carr AJ, Norris SH.** The blood supply of the calcaneal tendon. *J Bone Joint Surg [Br]* 1989;71:100-1.
15. **Morel M, Boutry N, Demondion X, Legroux-Gerot I, Cotten H, Cotten A.** Normal anatomy of the heel entheses: anatomical and ultrasonographic study of their blood supply. *Surg Radiol Anat* 2005;27:176-83.
16. **Chen TM, Rozen WM, Pan WR, Ashton MW, Richardson MD, Taylor GI.** The arterial anatomy of the Achilles tendon: anatomical study and clinical implications. *Clin Anat* 2009;22:377-85.
17. **Aspenberg P, Virchenko O.** Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand.* 2004;75:93–99.
18. **Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO.** Basic Histology, 7th edition, Appleton & Lange Türkçe çeviri. Barış Kitabevi, İstanbul. 1992;231-245
19. **Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP.** The vasculature and its role in the damaged and healing tendon. *Arthritis Res.* 2002;4:252-260
20. **Whittaker P, Canham PB.** Demonstration of quantitative fabric analysis of tendon collagen using two-dimensional polarized light microscopy. *Matrix* 1991;11:56-62.
21. **Sharma P, Maffulli N.** Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg (Am).* 2005;87(1):187-202
22. **Woo SL, Hildebrand K, Watanabe N, Fenwick JA, Papageorgiou CD, Wang JH.** Tissue engineering of ligament and tendon healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Oct;(367 Suppl):312-23.
23. **Komi PV, Fukashiro S, Jarvinen M.** Biomechanical loading of Achilles tendon during normal locomotion. *Clin Sports Med.* 1992 Jul;11(3):521-31.
24. **Fyfe I, Stanish WD.** The use of eccentric training and stretching in the treatment and prevention of tendon injuries. *Clin Sports Med.* 1992 Jul;11(3):601-24.
25. **Jarvinen TA, Jarvinen TL, Kannus P, Jozsa L, Jarvinen M.** Collagen fibres of the spontaneously ruptured human tendons display decreased thickness and crimp angle. *J Orthop Res.* 2004 Nov;22(6):1303-9.

26. **Maffulli N, Ewen SW, Waterston SW, Reaper J, Barrass V.** Tenocytes from ruptured and tendinopathic achilles tendons produce greater quantities of type III collagen than tenocytes from normal achilles tendons. An in vitro model of human tendon healing. *Am J Sports Med.* 2000 Jul-Aug;28(4):499-505.
27. **Steiner M.** Biomechanics of tendon healing. *J Biomech.* 1982;15(12):951-8.
28. **Lui PP, Cheuk YC, Hung LK, Fu SC, Chan KM.** Increased apoptosis at the late stage of tendon healings. *Wound Repair Regen.* 2007 Sep-Oct;15(5):702- 7.
29. **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):791-9.
30. **Spindler KP, Wright RW:** Soft-Tissue Physiology and Repair. Orthopaedic Knowledge Update 7. Koval KJ(ed).Rosemont, USA, 2002. Ch. 1; p:3 - 18.
31. **Puddu G, Ippolito E, Postacchini F.** A classification of Achilles tendon disease. *Am J Sports Med.* 1976;4:145-150.
32. **Mark D. Miller, MD.** Review of Orthopaedics. Fourth Edition. Elsevier(USA) 46. Skinner HB. Current Diagnosis & Treatment in Orthopedics, Lange. Türkçe çeviri 2005; 12-23.Philadelphia, Pennsylvania. Türkçe çevirisi , Akademi Doktorlar Yayınevi 2006; 67-69, 81-82.
33. **Adam Ajis,Nicola Mafulli.**Managment of acute tendo Achilles ruptures.Foot and ankle surgery2007(13):132-135.
34. **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
35. **Komi P:** Relevance of in-vivo force measurements to human biomechanics. *J Biomechanics* 1990, 23(Suppl 1): 23-34.
36. **Khan RJ, Fick D, Keogh A, Crawford J.** Treatment of acute achilles tendon ruptures. A meta-analysis of randomized,controlled trials.*J.Bone Joint surg Am*2005Oct;87(10):2202-10.

37. **Carr A, Norris S:** The blood supply of the calcaneal tendon. J Bone Joint Surg 1989, 71-B(1): 100-1.
38. **Kannus P, Josza L:** Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. J Bone Joint Surg 1991, 73-A(10): 1507-25.
39. **Young SJ,** Etiology and Epidemiology of Achilles Tendon Problems The Achilles Tendon, Mafulli N, Almekinders CL, Springer, Verlag-London, 39-49,2007.
40. **DiStefano VJ, Nixon JE:** Achilles tendon rupture: Pathogenesis, diagnosis, and treatment by a modified pullout wire technique. J Trauma 1972, 12(8): 671-7.
41. **Best T, Garrett W.** Basic science of soft tissue: Muscle and tendon. In: DeLee J, Drez D, editors. Orthopaedic Sports Medicine., Philadelphia: WB Saunders; 1994, 1-45.
42. **Moller M.** On the treatment of Achilles tendon rupture: a prospective randomised study of the results after surgical and nonsurgical treatment. Phd Thesis, Institute of Surgical Sciences, *Gothenburg*, Sweden. 2001.
43. **Frederick M. Azar. Traumatic Disorders,** In Campbell's Operative Orthopaedics 9. edition, S.Terry Canale editor. Mosby-Year Book, 1998; Vol 2; 1413-1428
44. **Lea RB, Smit L:** Non surgical treatment of the tendo Achilles rupture; J Bone Joint Surg. 54A: 1398, 1972
45. **Inglis AE., Scott WN, Sculco TP, Patterson AH;** Ruptures of the Achilles: an objective assessment of surgical and non surgical management, J. Bone Joint Surg, 58A: 990, 1976
46. **Azar F.M.;** Travmatik bozukluklar, Campbell's Operative Orthopaedics 3. 2483-2493.
47. **Lea RB, Smit L.** Non surgical treatment of the tendo Achilles rupture. J Bone Joint Surg. 1972;54A:1398.
48. **Inglis AE, Sculco TP.** Surgical repair of ruptures of the tendo Achillis. Clin Orthop. 1981;156:16-169..

49. **Ronel DN**, Management of Complications , The Achilles Tendon, Mafulli N, Almekinders CL, Springer,Verlag-London, 208-218,2007.
50. **Krackow K, Thomas S, Jones L**. A new stitch for ligamenttendonfixation. J Bone Joint Surg. 1986;68-A:764-766.
51. **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. FootAnkle Int. 2000; 21:14-17.
52. **Buckwalter J.A**. Healing of the musculoskeletal tissues, In: Fractures in adults.Vol 1.3rd ed. C A Rockwood Jr editor,J B Lippincott Co,New York 1991:203-232.
53. **Aldam C**: Repair of calcaneal tendon ruptures. A safe tech- nique. J Bone Joint Surg 1989, 71-B(3): 486-8.
54. **Rowley DI, Scotland TR**. Rupture of the Achilles tendontreated by a simple operative procedure. Injury. 1982;14:252-254.
55. **Klein W, Lang DM, Saleh M**. The use of the Ma-Griffith techniquefor percutaneous repair of fresh ruptured tendoAchillis. Chir Organi Mov. 1991;76:223-228.
56. **Hockenbury RT, Johns JC**. A biomechanical in vitro comparisonof open versus percutaneous repair of tendon Achilles. Foot Ankle. 1990;11:67-72.
57. **Lagergren C, Lindholm A**. Vascular distribution in theAchilles tendon. An angiographic and microangiographicstudy. Acta Chir Scandinavica. 1959; 116:491-496.
58. **Persson A, Wredmark T**: The treatment of total ruptures of the Achilles tendon by plaster immobilisation. Int Orthop 1979, 3(2): 149-52
59. **Gilliess H, Chalmers J**: The management of fresh ruptures of the tendo Ac- hillis. J Bone Joint Surg 1970, 52-A(2): 337-43.
60. **Lindholm A**. A new method of operation in subcutaneousrupture of the Ac- hilles tendon. Acta Chir Scandinavica. 1959;117: 261-270.
61. **O'Brien M**. Functional anatomy and physiology of tendons. Clin Sports Med. 1992;11:505-520.

62. **Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P.** The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res* 2003;52(10):404e7.
63. **Frisbie DD, Kawcak CE, Werpy NM, Park RD, McIlwraith CW.** Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2007;68(3):290e6.
64. **Majewski M, Ochsner PE, Liu F, Flückiger R, Evans CH (2009)** Accelerated healing of the rat Achilles tendon in response to autologous conditioned serum. *Am J Sports Med* 37(11):2117–2125
65. **Enzura Y, Rosen V, Nifuji A.** Introduction of hypertrophy in healing patella tendon by implantation of human recombinant BMP12. *J Bone Min Res.* 1996;11:401.
66. **Liu SH, Yang RS, al Shaikh R, Lane JM.** Collagen in tendon, ligament, and bone healing: a current review. *Clin Orthop Relat Res.* 1995; 318:265-278.
67. **Fukui N, Purple CR, Sandell LJ.** Cell biology of osteoarthritis: the chondrocyte's response to injury. *Curr Rheumatol Rep* 2001 Dec; 3 (6): 496-505
68. **Rutgers M, Saris DBF, Dhert WJA, Creemers LB.** Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R114.
69. **Wehling P, Reinecke J, Baltzer A, et al.** Clinical responses to gene therapy in joints of two subjects with rheumatoid arthritis. *Hum Gene Ther* 2009;20:97-101.
70. **Meijer H, Reinecke J, Becker C, et al.** The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res* 2003 Oct; 52 (10): 404-7
71. **Marx RE.** Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:489-496.



72. **De Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, Tol JL.** Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:144–149.
73. **Gaweda K, Tarczyska M, Krzyzanowski W.** Treatment of Achillestendinopathy with platelet-rich plasma. *Int J Sports Med*. 2010;31:577–583.
74. **Maffulli N.** Current concept: Rupture of the achilles tendon. *J Bone Joint Surg*. 1999;81:1019 -1035.
75. **Serdar Y, Oktay A, M Zeki G, Aysel C, Bedri Onur K, Ender A, MA Gu-  
lec,** Effect of platelet-rich plasma for treatment of Achilles tendons in free-moving rats after surgical incision and treatment *ACTA Orthop Traumatol Turc*, Vol 49, No 5 (2015)
76. **Lopez-Najera D, Rubio-Zaragoza M, Sopena-juncosa et al,** Effects of plasma rich in growth factors(PRGF) on biomechanical properties of Achilles tendon repair, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015 Aug 14
77. **Baltzer A, Moser C, Jansen S, Krauspe R.** Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:152-60.
78. **Yang K, Raijmakers NJ, van Arkel ER, et al.** Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:498-505
79. **Bellamy N.** WOMAC: a 20-year experiential review of a patient-centered self- reported health status questionnaire. *J Rheumatol* 2002;29(12):2473e6.
80. **Baltzer AWA, Martin SO, Daniel S, Florian S, Markus G** A new treatment for hip osteoarthritis: Clinical evidence for the efficacy of autologous conditioned serum, *Orthopaedic Reviews* 2013, Volume 5 e:13 s:59-64.
81. **Theodoridis T, Kramer J.** Interleukin-1 Rezeptorantagonist-Protein in “Injektion- stherapie an der Wirbelsaule”. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006: 37-40
82. **Wright-Carpenter T, Klein P, Schaferhoff P, et al.** Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: a pilot study on sportsmen with muscle strains. *Int J Sports Med* 2004 Nov; 25 (8): 588-93

83. **Wright-Carpenter T, Opolon P, Appell HJ, et al.** Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: animal experiments using a muscle contusion model. *Int J Sports Med* 2004 Nov; 25 (8): 582-7
84. **Frisbie DD, Kawcak CE, Werpy NM, et al.** Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2007; 68: 290-6
85. **Geburek F, Lietzau M, Andreas B, Karl R, Peter MS;** Effect of a single injection of autologous conditioned serum(ACS) on tendon healing in equine naturally occurring tendinopathies *Stem Cell Research&Therapy* (2015) 6:126
86. **Heisterbach PE, Todoroc A, Fluckiger R, Evans CH, Majewski M.** Effect of BMP-12, TGF- $\beta$ 1 and autologous conditioned serum on growth factor expression in Achilles tendon healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012 Oct,20(10):1907-14.