



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

**Eğitim ve İdari Sorumlusu:**

**Prof.Dr. M.Akif GÜLEÇ**

**DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİN İLE RİVAROXABAN**  
**KULLANIMININ AŞİL TENDONUNUN İYİLEŞMESİ ÜZERİNE**  
**ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOMEKANİK**  
**AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI**  
**(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Yılmaz EREN**

**Uzmanlık Tezi**

**İstanbul, 2016**

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

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

**DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİN İLE RİVAROXABAN**  
**KULLANIMININ AŞİL TENDONUNUN İYİLEŞMESİ ÜZERİNE**  
**ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK VE BİYOMEKANİK**  
**AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI**  
**(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Yılmaz EREN**  
**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı:**  
**Op. Dr. Oktay ADANIR**

## **TEŞEKKÜR**

*Asistanlık eğitimim boyunca tıbbi ve sosyo-kültürel bilgilerinden faydalandığım, bu bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, mesleki ve ahlaki değerlere bağlı ve saygılı bir hekim olarak yetişmemiz için çaba gösteren, değerli hocam sn. Prof. Dr. M. Akif Güleç'e;*

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

*Mesleki bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen, öncelikle iyi bir hekim ve ortopedist olarak yetişmem için bana yol gösteren, her konuda destek olan, tez danışmanım Başasistan sn. Dr. Oktay Adanır'a, yine birlikte çalıştığım süre boyunca maddi-manevi tüm birikimlerini benimle paylaşan, eğitime katkı sağlayan, tanımak ve bir arada çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum, kliniğimiz uzmanlarından sn. Dr. Mehmet Şat, sn. Dr. Mehmet Ali Baran, sn. Dr. Kahraman Demiryontar, sn. Dr. Sever Çağlar, sn. Dr. Ender Alagöz, sn. Dr. Ozan Beytemur, sn. Dr.A. Utku Gürün'e, histopatolojik değerlendirmeleri yapan sn. Dr. Aysel Çağlar'a, biyomekanik ölçümleri yapan İstanbul Üniversitesi Makine Mühendisliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sn. Doç. Yunus Ziya Arslan'a,*

*Asistanlık eğitimime birlikte başladığım, çalıştığım süre boyunca her türlü sıkıntı ve mutluluğu paylaştığım, başta tez çalışmam olmak üzere her konuda bana maddi-manevi destek olan, kıymetli kardeşim sn. Dr. Erdinç Genç'e, benden önce kliniğimize başlayıp asistanlık eğitimlerini tamamlayan, birçok şeyi ilk defa onlardan öğrendiğim, tanımaktan dolayı gurur ve mutluluk duyduğum, sn.Dr. Serdar Yüksel'e, sn.Dr. Zeki Gültekin'e, sn.Dr.Y.Mahsut Dinçel'e, sn.Dr.Cem Albay'a ve halen asistanlık eğitimleri devam eden, acı tatlı günler yaşadığımız, hepsi birbirinden değerli, güzel insanlar; sn.Dr.Erdal Eren, sn.Dr.Tolgahan Atçı, sn.Dr.Abdurrahman Acar, sn.Dr.Hakan Özbay, sn.Dr.M. Fatih Daşcı, sn.Dr. Onur Yılmaz'a,*

*Başladığım günden itibaren birlikte çalışmaktan gurur duyduğum, bütün bilgi ve tecrübesini bizimle paylaşan, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği ameliyathane sorumlu hemşiresi, değerli insan, Semra Tetik Gümüşsoy başta olmak üzere diğer ameliyathane ekibine, yine aynı duyguları beslediğim kliniğimizin diğer değerli çalışanlarına,*

*Ameliyat masalarımızın sorumlu anestezi uzmanı olarak görev yapan, tanıdığım günden itibaren mesleki ve ahlaki kazanımlarım açısından çok katkısı olduğuna inandığım, gönül dostu, kıymetli insan, sn.Dr. Mevlüt Çömlekçi'ye,*

*Hayatımın her aşamasında yanımda olan, her türlü sıkıntıya göğüs geren, maddi-manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, fedakarlıklarının karşılığı bulunmayan, canım anneme, babama, ablama ve kardeşime,*

*Tanıdığım günden itibaren hayatımı değiştiren, bana benden daha fazla değer verip, beni benden çok seven, özellikle uzmanlık sınavını kazanmam başta olmak üzere her konuda destek olan, hakkını ödeyemeyeceğim, biricik kıymetli eşim, Fahriye Kurtulmuş Eren'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Yılmaz Eren*

## İÇİNDEKİLER

|                                                        |      |
|--------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                          | i    |
| İÇİNDEKİLER .....                                      | iii  |
| ÖZET .....                                             | v    |
| ABSTRACT.....                                          | vii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                          | ix   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                  | xi   |
| TABLolar DİZİNİ .....                                  | xiii |
| RESİMLER DİZİNİ .....                                  | xiv  |
| 1. GENEL BİLGİLER .....                                | 1    |
| 1.1. GİRİŞ:.....                                       | 1    |
| 1.2. TARİHÇE:.....                                     | 2    |
| 1.3. ANATOMİ: .....                                    | 3    |
| 1.4. KANLANMASI: .....                                 | 5    |
| 1.5. HİSTOLOJİ: .....                                  | 7    |
| 1.6. BİYOMEKANİK:.....                                 | 9    |
| 1.7. TENDON BİYOLOJİSİ: .....                          | 11   |
| 1.8. TENDON İYİLEŞMESİ:.....                           | 12   |
| 1.8.1. Tendon Hasarı ve Tamir Süreci: .....            | 13   |
| 1.8.2. Tendon İyileşmesinin Basamakları: .....         | 14   |
| 1.9. AŞİL TENDON RÜPTÜRÜ: .....                        | 17   |
| 1.9.1. Etiyoloji ve Patofizyoloji: .....               | 17   |
| 1.9.2. Aşil Tendon Ruptürü Risk Faktörleri:.....       | 18   |
| 1.9.3. Klinik Bulgular ve Tanı: .....                  | 19   |
| 1.9.4. Tedavi:.....                                    | 24   |
| 1.9.4.1. Akut Aşil Tendon Yırtıklarının Tedavisi:..... | 24   |
| 1.9.4.1.1. Açık Cerrahi Tamir: .....                   | 25   |

|            |                                                             |     |
|------------|-------------------------------------------------------------|-----|
| 1.9.4.1.2. | Perkütan Cerrahi Tamir:                                     | 27  |
| 1.9.4.1.3. | Konservatif Tedavi:                                         | 28  |
| 1.9.4.2.   | Gecikmiş Aşıl Tendon Yırtıklarının Tedavisi:                | 30  |
| 1.9.4.3.   | Ameliyat Sonrası Bakım:                                     | 30  |
| 2.         | VENÖZ TROMBOEMBOLİ                                          | 32  |
| 2.1.       | TROMBOEMBOLİZM GELİŞMESİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ <sup>81</sup> | 35  |
| 2.2.       | VENÖZ TROMBOEMBOLİ KOMPLİKASYONLARI:                        | 36  |
| 2.2.1      | Pulmoner Emboli:                                            | 37  |
| 2.3.       | TEDAVİ :                                                    | 38  |
| 2.3.1.     | Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin ( DMAH ):                   | 39  |
| 2.3.2.     | Rivaroxaban                                                 | 40  |
| 3.         | GEREÇ VE YÖNTEM                                             | 41  |
| 3.1.       | CERRAHİ METOD VE PROSEDÜR:                                  | 41  |
| 4.         | BİYOMEKANİK ANALİZ:                                         | 49  |
| 4.1.       | BULGULAR:                                                   | 54  |
| 5.         | HİSTOPATOLOJİK İNCELEME                                     | 66  |
| 5.1.       | BULGULAR:                                                   | 74  |
| 5.1.1.     | Histopatolojik Bulguların İstatistiksel Analizi:            | 92  |
| 6.         | TARTIŞMA                                                    | 95  |
| 7.         | ÇIKARIMLAR                                                  | 104 |
| 8.         | KAYNAKLAR                                                   | 105 |

## ÖZET

### **YILMAZ E, DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİN İLE RİVAROXABAN KULLANIMININ, AŞİL TENDONUNUN İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN, HİSTOPATOLOJİK VE BİYOMEKANİK AÇIDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

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

Aşil tendon yaralanmaları, yaklaşık olarak 1/10.000 oranında görülmektedir. Yeni geliştirilen cerrahi teknikler ve tedavi protokollerine rağmen, uzun iyileşme sürecine sahip olması, re-rüptür oranlarının yüksek olması, yara yeri iyileşmesinde karşılaşılan problemler ve hastalarda aktivitenin kısıtlanması nedeniyle, günümüzde, özellikle orta yaş grubu erişkin ve sporcularda ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Aşil tendon yırtıklarının tedavisinde farklı farmakolojik ve metabolik ürün kullanılmış, farklı materyal ve cerrahi teknik uygulanmış. Bunlarla ilgili yapılan çalışmalarda, avantaj ve dezavantajları belirtilmiştir. Ortopedistler arasında, tedavi yöntemi ile ilgili standart bir yaklaşım, ortak bir görüş birliği mevcut değildir. Yapılan çalışmalardan birisi de; antitrombotik ajanların, aşil tendon iyileşmesine etkilerini araştırmak olmuştur. Ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanımının, aşil tendonu iyileşmesinde, histopatolojik ve biyomekanik açılarından olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Rivaroxaban ile ilgili, ratlarda tendon iyileşmesi üzerine etkilerini araştıran çalışma olmamakla birlikte, farklı çalışmalarda, yara ve kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda; normalde koagülasyon bozuklukları ve tromboemboli profilaksisi ve tedavisinde kullanılan, farklı ikiantitrombotik ajan olan DMAH ve rivaroxaban'ın, ratlarda cerrahi olarak tamir

edilmiş aşıl tendonunun iyileşmesine etkilerini, histopatolojik ve biyomekanik açıdan karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda; yetişkin, erkek, ortalama ağırlıkları 300-400 gr olan 36 adet Sprague Dawley cinsi rat kullanıldı. Her grupta 12 rat olacak şekilde, DMAH grubu, rivaroxaban grubu ve kontrol grubu olmak üzere 3 grup oluşturuldu. 3 haftalık çalışma sonunda, gruplardan alınan tendonlar histopatolojik ve biyomekanik açıdan incelendi.

Histopatolojik inceleme sonucunda elde edilen Bonar ve Movin skorları, kontrol grubunda daha yüksek bulundu(skorların dūřuk olması iyi, yüksek olması kōtū). İstatistiksel analiz sonucunda ise, anlamlı yüksek olarak değerlendirildi. Ayrıca tip1 ve tip3 kollajen oranlarına bakıldığında, matūr tendonda daha fazla oranda bulunması gereken tip 1 kollajen, rivaroxaban ve DMAH verilen grupta, kontrol grubuna gōre daha yüksek bulundu ve istatistiksel sonucu anlamlı olarak değerlendirildi. Biyomekanik alışma sonucunda elde edilen bulgular değerlendirildiğinde ise, rivaroxaban verilen grupta, DMAH verilen gruba gōre daha iyi sonuçlar elde edilmesine rağmen, bu iki grup,kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, biyomekanik iyileşmeye istatistiksel açıdan anlamlı bir katkı sağlamadıkları gōzlendi.

Aşıl tendon yaralanmalarında, DMAH ve rivaroxaban kullanımı, iyileşmeyi histopatolojik yōnden olumlu etkilerken, biyomekanik iyileşme açısından anlamlı bir etki gōzlenemedi.

**Anahtar Kelimeler:** Aşıl tendonu, deneysel hayvan alışması, rat, DMAH, rivaroxaban.

## **ABSTRACT**

### **YILMAZ E, THE INVESTIGATION OF THE EFFECT OF USE OF RIVAROXABAN AND LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN ON ACHILLES TENDON HEALING, HISTOPATHOLOGICALLY AND BIOMECHANICALLY**

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

The incidence of Achilles tendon injuries is 1/10.000 approximately. Despite the new surgical techniques and treatment protocols; currently it is a serious health problem in adults and athletes because of high re-rupture ratios, long healing process, problems of wound healing and activity limiting in patients. In treatment of achilles tendon ruptures; different pharmacological and metabolic products have been used, different material and surgical techniques have been applied. In studies, the advantages and disadvantages have been defined, but a standart approach or concensus have not been evolved among orthopedic surgeons. One of the studies is to investigate the effect of antithrombotic agents on achilles tendon healing. In studies on rats, it has been shown that the useful effects of low molecular weight heparin (LMWH) use on achilles tendon healing histopathologically and biomechanically. There is no study on the effect of rivaroxaban on tendon healing on rats, but in different studies it has been shown that the useful effect on wound and fracture healing. In our study; the effect of rivaroxaban and LMWH, that are different antithrombotic agents used in coagulation disorders and thromboemboli prophylaxis and treatment, is investigated on surgically repaired achilles tendons of rats histopathologically and biomechanically.

In our study, adult, male, mean weight 300-400 g Sprague Dawley rats are used. There were 3 groups, 12 rats in each group, as LMWH, rivaroxaban and control groups. After three weeks of study; tendons of groups were investigated histopathologically and biomechanically.

After histopathological evaluation; Bonar and Movin scores were higher in control group(as low score good result, high score bad result). After statistical analyse; the result was statistically significantly higher. And also, when type 1 and type 3 collagen ratios are evaluated; type 1 collagen which is normally in higher ratios in mature collagen; was higher in rivaroxaban and LMWH groups according to control group and the result was aveluated as statistically significant. When the results was evaluated after biomechanical study; beter results have been evolved in rivaroxaban according to LMWH group; but in comparison of these two groups with control group, there was no statistical useful effect on biomechanical healing.

In achilles tendon injuries; the use of LMWH and rivaroxaban has useful effect on histopathological healing but same effect were not been obtained biomechanically.

**Keywords:** Achilles tendon, experimental animal study, rat, LMWH, rivaroxaban.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                        |                                  |
|------------------------|----------------------------------|
| <b>A</b>               | Tendon Kesit Alanı               |
| <b>ABD</b>             | Amerika Birleşik Devletleri      |
| <b>Ark</b>             | Arkadaşları                      |
| <b>Bkz</b>             | Bakınız                          |
| <b>C<sup>0</sup></b>   | Santigrat Derece                 |
| <b>Cm</b>              | Santimetre                       |
| <b>D</b>               | Tendonun Kesitinin En Uzun Eksen |
| <b>Dk</b>              | Dakika                           |
| <b>DMAH</b>            | Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin  |
| <b>DNA</b>             | Deoksiribo Nükleik Asit          |
| <b>DVT</b>             | Derin Ven Trombozu               |
| <b>E</b>               | Elastik Modül                    |
| <b>EKG</b>             | Elektrokardiyografi              |
| <b>F</b>               | Kuvvet                           |
| <b>F<sub>max</sub></b> | Maksimum Kuvvet                  |
| <b>GAG</b>             | Glikozaminoglikan                |
| <b>Gr</b>              | Gram                             |
| <b>H,E</b>             | Hematoksilen- Eozin              |
| <b>Hcl</b>             | Hidroklorür                      |
| <b>Hg</b>              | Civa                             |
| <b>IU</b>              | Uluslararası Ünite               |
| <b>Kg</b>              | Kilogram                         |
| <b>kHz</b>             | Kiloherz                         |
| <b>kN</b>              | KiloNewton                       |
| <b>l<sub>0</sub></b>   | Tendonun İlk Boyu                |
| <b>LMWH</b>            | Low Molecular Weight Heparin     |
| <b>M</b>               | Musculus                         |
| <b>M,T</b>             | Mason-Trikrom                    |
| <b>Mg</b>              | Miligram                         |

|                                    |                                         |
|------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>mJ</b>                          | Milijoule                               |
| <b>ml</b>                          | Mililitre                               |
| <b>mm</b>                          | Milimetre                               |
| <b>mm/s</b>                        | Milimetre/Saniye                        |
| <b>MRG</b>                         | Manyetik Rezonans                       |
| <b>mRNA</b>                        | Mitokondrial Ribonükleik Asit           |
| <b>N</b>                           | Newton                                  |
| <b>NaCl</b>                        | Sodyum Klorür                           |
| <b>Ort</b>                         | Ortalama                                |
| <b>PE</b>                          | Pulmoner Emboli                         |
| <b>SCMC</b>                        | Sodyum Hyaluronat/Karboksimetil Selüloz |
| <b>SLE</b>                         | Sistemik Lupus Eritematozus             |
| <b>T</b>                           | Tendonun Kesitinin En Kısa Eksen        |
| <b>USG</b>                         | Ultrasonografi                          |
| <b>Vs</b>                          | Vesaire                                 |
| <b>WSC</b>                         | Water-Soluble Chitosan                  |
| <b><i>Al</i></b>                   | Boyca Uzama                             |
| <b><i>Al<sub>mak</sub></i></b>     | Maksimum Boyca Değişimi                 |
| <b><math>\epsilon_{mak}</math></b> | Maksimum Genleme                        |
| <b><math>\mu_m</math></b>          | Mikrometre                              |
| <b><math>\sigma_{mak}</math></b>   | Maksimum Gerilme                        |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1.1 Aşıl Tendonunun Anatomisi.....                                                         | 3  |
| Şekil 1.2 Proksimalde Medialde Olan Liflerin Distalde Posteriore Yer Değiştirmesi. ....          | 5  |
| Şekil 1.3 Aşıl Tendonunun Kanlanması Az Olan Kısmı. ....                                         | 7  |
| Şekil 1.4 Aşıl Tendonunun Histolojik Yapısı.....                                                 | 8  |
| Şekil 1.5 Birim Şekil Değiştirme - Gerilme Diyagramı .....                                       | 10 |
| Şekil 1.6 Tendon İyileşmesinin Biyomekanik Süreci <sup>42</sup> .....                            | 16 |
| Şekil 1.7 Thompson Testi, Calf Squeeze Testi.....                                                | 20 |
| Şekil 1.8 Aşıl Tendonunun Krackow Tekniği İle Uç-Uca Getirilmesi.....                            | 26 |
| Şekil 2.1 Virchow'un Tromboz Üçlüsü.....                                                         | 33 |
| Şekil 2.2 Koagülasyon Kaskadı (Miller's Orthopaedics, 2014) .....                                | 40 |
| Şekil 4.1 Eliptik Geometrinin Ölçüleri .....                                                     | 53 |
| Şekil 4.2 Tendonlarda Kopuncaya Kadar Oluşan Maksimum Gerilme Değerleri $\Sigma_{mak}$ .         | 55 |
| Şekil 4.3 Tendonlarda Kopuncaya Kadar Oluşan Maksimum Genleme Değerleri $E_{mak}$ .              | 57 |
| Şekil 4.4 Tendonlarda Biyomekanik Testler Sonucunda Hesaplanan Elastik Modül $E$ Değerleri. .... | 58 |
| Şekil 4.5 Tendonların Absorbe Ettiği Enerji Değerleri. ....                                      | 60 |
| Şekil 4.6 Ortalama Maximum Gerilme Değerlerinin Karşılaştırılması ( $*P<0.01$ ).....             | 61 |
| Şekil 4.7 Ortalama Maksimum Genleme Değerlerinin Karşılaştırılması ( $*P<0.01$ ).....            | 61 |
| Şekil 4.8 Ortalama Elastik Modül Değerlerinin Karşılaştırılması ( $*P<0.01$ ).....               | 62 |
| Şekil 4.9 Ortalama Absorbe Edilen Enerji Değerlerinin Karşılaştırılması ( $*P<0.01$ )....        | 62 |
| Şekil 5.1 Bonar Skorlamasında Bakılan Tenosit Değerlerinin Grafikselsel Görünümü.....            | 78 |
| Şekil 5.2 Bonar Skorlamasında Bakılan Zemin Maddesi Değerlerinin Grafikselsel Görünümü .....     | 78 |
| Şekil 5.3 Bonar Skorlamasında Bakılan Kollajen Değerlerinin Grafikselsel Görünümü ...            | 79 |
| Şekil 5.4 Bonar Skorlamasında Bakılan Vaskülarite Değerlerinin Grafikselsel Görünümü .....       | 79 |

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 5.5 Bonar Skorlamasında Elde Edilen Total Puan Değerlerinin Grafikselsel Görünümü .....                     | 80 |
| Şekil 5.6 Movin Skalasında Bakılan Lif Yapısı Değerlerinin Grafikselsel Görünümü .....                            | 85 |
| Şekil 5.7 Movin Skalasında Bakılan Lif Dizilimi Değerlerinin Grafikselsel Görünümü ...                            | 85 |
| Şekil 5.8 Movin Skalasında Bakılan Nükleus Yuvarlaklığı Değerlerinin Grafikselsel Görünümü .....                  | 86 |
| Şekil 5.9 Movin Skalasında Bakılan Hücresellik Bölgesel Varyasyonu Değerlerinin Grafikselsel Görünümü .....       | 86 |
| Şekil 5.10 Movin Skalasında Bakılan Vaskülarite Artışı Değerlerinin Grafikselsel Görünümü .....                   | 87 |
| Şekil 5.11 Movin Skalasında Bakılan Kollajen Boyanabilirliğinin Azalması Değerlerinin Grafikselsel Görünümü ..... | 87 |
| Şekil 5.12 Movin Skalasında Bakılan Hyalinizasyon Değerlerinin Grafikselsel Görünümü .....                        | 88 |
| Şekil 5.13 Movin Skalasında Bakılan Gag İçeriği Değerlerinin Grafikselsel Görünümü ..                             | 88 |
| Şekil 5.14 Movin Skalasında Elde Edilen Total Puan Değerlerinin Grafikselsel Görünümü .....                       | 89 |
| Şekil 5.15 Sirius Red Boyama İle Tip 1 Kollajen Boyanma Patterninin Grafikselsel Görünümü .....                   | 91 |
| Şekil 5.16 Sirius Red Boyama İle Tip 3 Kollajen Boyanma Patterninin Grafikselsel Görünümü .....                   | 91 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1.1 Tendon İyileşme Evreleri .....                                                  | 15 |
| Tablo 2.1 Tromboemboli Risk Düzeyleri .....                                               | 36 |
| Tablo 4.1 Biyomekanik Çalışma İçin Oluşturulan Gruplar .....                              | 50 |
| Tablo 4.2 Numunelerden Elde Edilen Maksimum Gerilme $\Sigma$ mak (Mpa) Değerleri .....    | 54 |
| Tablo 4.3 Numunelerden Elde Edilen Maksimum Genleme Emak Değerleri. ....                  | 56 |
| Tablo 4.4 Numunelerden Elde Edilen Elastik Modüle (Mpa) Değerleri. ....                   | 58 |
| Tablo 4.5 Numunelerden Elde Edilen Absorbe Edilen Enerji (Mj) Değerleri. ....             | 59 |
| Tablo 4.6 Biyomekanik Sonuçların Kruskal-Wallis ( Mann-Whitney U Test) İle Analizi .....  | 65 |
| Tablo 5.1 Kontrol Grubu Bonar Skorlaması.....                                             | 74 |
| Tablo 5.2 Xarelto Verilen Grup Bonar Skorlaması .....                                     | 75 |
| Tablo 5.3 Fraxiparine Verilen Grup Bonar Skorlaması.....                                  | 76 |
| Tablo 5.4 Bonar Skalası Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirilmesi .....                | 77 |
| Tablo 5.5 Kontrol Grubu Movin Skalası .....                                               | 81 |
| Tablo 5.6 Xarelto Grubu Movin Skalası.....                                                | 82 |
| Tablo 5.7 Fraxiparine Grubu Movin Skalası .....                                           | 83 |
| Tablo 5.8 Movin Skalası Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirilmesi .....                | 84 |
| Tablo 5.9 Kontrol Grubu Sirius Red Boyama, Tip1 Ve Tip3 Kollajen Boyanma Oranı            | 89 |
| Tablo 5.10 Xarelto Grubu Sirius Red Boyama, Tip1 Ve Tip3 Kollajen Boyanma Oranı .....     | 90 |
| Tablo 5.11 Fraxiparine Grubu Sirius Red Boyama, Tip1 Ve Tip3 Kollajen Boyanma Oranı ..... | 90 |
| Tablo 5.12 Sirius Kırmızısı Boyama Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirilmesi.....      | 92 |

## RESİMLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resim 1.1 Aşıl Tendonu Kanlanması Kadavra Üzerinde Anjiyografik Olarak Görünümü <sup>82</sup> .....                                                                                                                                | 6  |
| Resim 1.2 Matles Testi .....                                                                                                                                                                                                       | 21 |
| Resim 1.3 Kager Üçgeni .....                                                                                                                                                                                                       | 22 |
| Resim 1.5sağlam Aşıl Tendonunun Mrg Görüntüsü .....                                                                                                                                                                                | 23 |
| Resim 1.6 Yırtık Aşıl Tendonunun Mrg Görüntüsü .....                                                                                                                                                                               | 23 |
| Resim 2.1 Hampton Kamburu .....                                                                                                                                                                                                    | 38 |
| Resim 3.1 Gastrik Lavaj İle Rivoraxaban Verilmesi .....                                                                                                                                                                            | 42 |
| Resim 3.2 Subkutan Yoldan Fraxiparine Uygulaması .....                                                                                                                                                                             | 42 |
| Resim 3.3 İsoflurane % 4 İle İndüksiyon .....                                                                                                                                                                                      | 43 |
| Resim 3.4 Ratların Sağ Bacağının Traş Edilmesi .....                                                                                                                                                                               | 44 |
| Resim 3.5 2 Cm'lik Longitudinal İnsizyon .....                                                                                                                                                                                     | 44 |
| Resim 3.6 Aşıl Tendon Explorasyonu .....                                                                                                                                                                                           | 45 |
| Resim 3.7 Aşıl Tendonunun Transvers Kesilmesi .....                                                                                                                                                                                | 45 |
| Resim 3.8 Aşıl Tendonunun Sütüre Edilmesi .....                                                                                                                                                                                    | 46 |
| Resim 3.9 % 10'luk Formaldehit İçinde Tendonların Fixasyonu .....                                                                                                                                                                  | 47 |
| Resim 3.10 Kalkaneustan Kemik Doku İle Birlikte Tendonun Çıkarılması .....                                                                                                                                                         | 47 |
| Resim 3.11 Biyomekanik Çalışma İçin Proksimalde Daha Fazla Kas Dokusu Bırakılması .....                                                                                                                                            | 48 |
| Resim 4.1 Tendonların Çekme Testinde Kullanılan Çekme Cihazı .....                                                                                                                                                                 | 51 |
| Resim 4.2 (A) Tendonların Çekme Cihazına Bağlantısı (B) Tendonların Zımpara Kağıtları Arasına Sıkıştırılması .....                                                                                                                 | 52 |
| Resim 5.1 Tenositlerde Nükleus Yuvarlak Ve Hafifçe İrileşmiş Olup Sitoplazma Az Miktarla Seçilebilmektedir, Her Bir 10 Büyük Büyütme Alanında 2'den Fazla Kapiller Küme Gözlenmektedir. Kontrol 5, X100, Hematoksilen& Eozin ..... | 68 |
| Resim 5.2 Kollajen Lif Demetlerinin Sınırının Kaybı Ve Liflerin Ayrışması İzlenmektedir. Kontrol 5, X100, Masson Trikrom .....                                                                                                     | 68 |

|                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resim 5.3 Lifler Arasında Müsin Boyama İzlenmekte Olup Demetlerin Belirgin Sınırı Yoktur. Kontrol 5, X200, Alcian Blue Ph 2, .....                                                                                                                          | 69 |
| Resim 5.4 Tenositlerde Nükleus Daha Ovoid İzlenmekte Olup, Sitoplazma Seçilememektedir. Xarelto 4, X200, Hematoksilen& Eozin .....                                                                                                                          | 69 |
| Resim 5.5 Her Bir Kollajen Lif, Ayrılmış İzlenmektedir. Xarelto 4, X100, Masson Trikrom .....                                                                                                                                                               | 70 |
| Resim 5.6 Lifler Arasında Müsin Boyama İzlenmekte Olup, Demetlerin Belirgin Sınırı Yoktur. Xarelto 4, X200, Alcian Blue Ph 2,5 .....                                                                                                                        | 70 |
| Resim 5.7 Tenositlerde Nükleus Daha Ovoid İzlenmekte Olup, Sitoplazma Seçilememektedir, Her Bir 10 Büyük Büyütme Alanında 1-2 Kapiller Küme Gözlenmektedir. Fraxiparine 3, X100, Hematoksilen& Eozin.....                                                   | 71 |
| Resim 5.8 Her Bir Kollajen Lif Ayrılmış İzlenmektedir. Fraxiparine 3, X200, Masson Trikrom .....                                                                                                                                                            | 71 |
| Resim 5.9: Lifler Arasında Müsin Boyama İzlenmekte Olup, Demetlerin Belirgin Sınırı Yoktur. Fraxiparine 3, X100 Alcian Blue Ph 2,5 .....                                                                                                                    | 72 |
| Resim 5.10 Histokimyasal Boyamada Sirius Red İle Tip 1/Tip 3 Kollajen Boyanma Patterni ( Tip 1 Kollajen Lifleri Daha Kalın, Turuncu- Kırmızı Renkli, Tip 3 Kollajen Lifleri Daha İnce Mat Yeşil Renkli İzlenmektedir). Kontrol 6, X100, Sirius Red.....     | 72 |
| Resim 5.11 Histokimyasal Boyamada Sirius Red İle Tip 1/Tip 3 Kollajen Boyanma Patterni ( Tip 1 Kollajen Lifleri Daha Kalın, Turuncu- Kırmızı Renkli, Tip 3 Kollajen Lifleri Daha İnce Mat Yeşil Renkli İzlenmektedir). Xarelto 4, X100, Sirius Red.....     | 73 |
| Resim 5.12 Histokimyasal Boyamada Sirius Red İle Tip 1/Tip 3 Kollajen Boyanma Patterni ( Tip 1 Kollajen Lifleri Daha Kalın, Turuncu- Kırmızı Renkli, Tip 3 Kollajen Lifleri Daha İnce Mat Yeşil Renkli İzlenmektedir). Fraxiparine 3, X100, Sirius Red..... | 73 |

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1. GİRİŞ:

Aşıl tendon yırtıklarının sıklığı; profesyonel veya amatör sporlara ilginin artması, sağlıklı yaşam amacıyla yapılan sportif faaliyetlerin artması ve travmaya maruz kalma oranlarının artması gibi nedenlerden dolayı giderek artmakta ve ortopedistlerin günlük pratiklerinde sıkça karşılaştıkları bir sorun haline gelmektedir. Aşıl tendon yaralanmalarının görülme sıklığı yaklaşık 1/10.000 civarındadır. Yeni uygulamaya giren tedavi protokolleri ve geliştirilen cerrahi tekniklere rağmen, uzun iyileşme süresine sahip olması, cerrahi alanda oluşan cilt nekrozu, enfeksiyonu ve yüksek re-rüptür oranı yüzünden orta yaş grubu erişkin ve sporcular için önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>1</sup>. Aşıl tendon yırtıkları, genel olarak dördüncü dekada ve çoğunlukla (%44-%83) sportif aktiviteler sırasında meydana gelir. Erkeklerde görülme sıklığı, kadınlara oranla daha fazladır (1.7/1-12/1)<sup>2-3-4</sup>. Sol aşıl tendon rüptürü görülme sıklığı sağa göre daha fazladır. Bunun nedeni, toplumda sağ bacak dominant bireylerin sıklığının daha fazla olması ve dolayısıyla, 'push off'un sol alt ekstremitayle gerçekleştirilmesidir. Nadiren spor yapan kişilerde daha fazla görülür. Aşıl tendon yırtıkları en sık, alt ekstremitay ağırlık taşır durumda, diz ekstansiyonda iken, ani ayak bilek dorsifleksiyonu ile oluşur<sup>4</sup>. Ayrıca tendon rüptürü, gerilmiş tendona direkt darbe ya da travma sonucu olabilir.

Aşıl tendon yırtıklarının tedavisi konusunda, ortak bir görüş ve uygulama mevcut değildir<sup>1</sup>. Farklı yazarlara göre, cerrahi ve konservatif tedavi sonuçlarının benzer olduğu gösterilmiş ve konservatif tedavi önerilmiştir<sup>3</sup>. Tendon iyileşmesi ile ilgili farklı metod ve tedaviler kullanılmış ve bunlarla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan birisi de; antitrombotik ajanların tendon iyileşmesi üzerine etkileridir<sup>5</sup>. Antitrombotik ajanlar, günümüzde tromboemboliye yatkınlığı olan hastalarda, majör ortopedik yaralanması olan hastalarda cerrahi öncesi ve sonrasında, tromboemboli profilaksisi için rutin olarak kullanılmaktadır. Biz de bu çalışmamızda, iki farklı

antitrombotik ajan olan, düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) ve rivaroxaban'ın aşıl tendonu iyileşmesindeki etkilerinin histopatolojik ve biyomekanik açıdan karşılaştırılmasını, iyileşme üzerine olumlu ya da olumsuz etkilerinin olup olmadığını göstermeyi amaçladık. DMAH'lerin, yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği, makrofaj uyarımını arttırdığı, yeni damar oluşumunu arttırdığı ve fibröz doku oluşumunu azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur<sup>6-13</sup>. Rivaroxaban ile ilgili yapılmış çalışmalarda da, arteriyel ve venöz trombozu azalttığı<sup>14</sup>, mikrosirkülasyonu arttırdığı ve mikrotrombüs oluşumunu azalttığı bildirilmiştir<sup>15</sup>.

## 1.2. TARİHÇE:

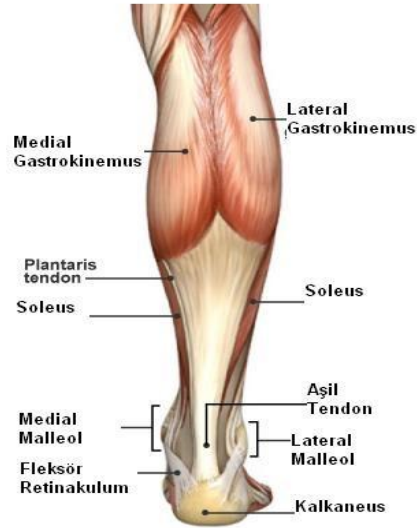
Aşıl tendonu, insan vücudundaki en kalın ve en güçlü tendondur. Aşıl tendon yaralanmaları ile ilgili ilk tanımlar, Hipokrat tarafından yapılmıştır. Hipokrat,“bu tendon yırtılırsa akut ateş yapar, zihni bulandırır ve zamanla ölümü getirir” şeklinde bir ifade kullanmıştır<sup>16-18</sup>. İsmi, Homer'in İliadası'nın savaşçısı ve kahramanı olan Achilles'dan almıştır. Efsaneye göre; Achilles, Peleus ile tanrıça Thetis'in oğludur. Thetis, oğlu Achilles'un bir savaşta öleceğini öğrenir ve ölümsüzlük getirdiğine inanılan Styx nehri suyunda yıkar ve onu yaralanamaz hale getirir. Yıkarken sol topuğundan tutarak yıkadığı için sol topuğu suya değmez ve Truva savaşında, sol topuğundan zehirli ok ile vurulan Achilles ölür<sup>19</sup>. Topukta yer alan bu tendona da, aşıl adı verilir.

On ikinci yüzyılda İtalyan cerrah Guglielmo di Faliceto, kopmuş tendon uçlarının kendi kendine birleşmeyeceğini ve cerrahi tedavinin gerekli olduğunu söylemiştir. İlk olarak cerrahi tedavi 1575 yılında Ambroise Pare tarafından yapılmıştır. Yirminci yüzyıla kadar farklı immobilizasyon teknikleri kullanılarak konservatif tedavi uygulanmıştır<sup>20-21</sup>. 1923 yılında Abrahamson, 1929 yılında da Quenu ve Stilianovitch tarafından cerrahi tedavi sonuçları iyi olarak bildirilmiş ve tedavide cerrahi yöntemler

ağırlık kazanmıştır. Arner ve Lindholm<sup>22</sup>'ün 1959 yılındaki yayınından sonra cerrahi tedavi popüler olmuştur.

### 1.3. ANATOMİ:

Aşıl tendonu, insan vücudundaki en kalın ve en güçlü tendondur. Gastrocnemius ve Soleus kaslarının tendinöz kısımlarının birleşmesi ile oluşur. Gastrocnemius, bacağın arkasında gözlenen kabarıklığı oluşturur. Medial ve lateral olmak üzere iki baştan oluşur ve femurun epikondilis lateralis ve medialisinden başlayıp kalkaneusa yapışır. Soleus, gastrocnemiusun derininde yer alır ve ondan daha geniştir, her iki yanından taşar. Tibia'nın arkasındaki linea musculi solei'den başlar. Tibial sinir tarafından innerve edilir. Gastrocnemius kas lifleri orta hatta birleşerek aşağıya doğru uzanır ve bacağın ortasında geniş aponevrozda sonlanır. Bu aponevroz, derininde bulunan soleus ile birleşerek tendo kalkaneus'u, yani aşıl tendonunu oluşturur.



Şekil 1.1 Aşıl Tendonunun Anatomisi

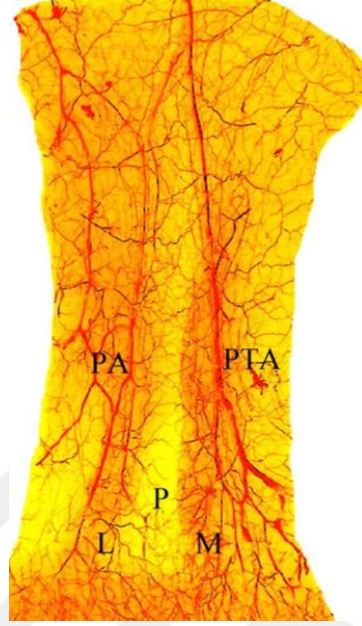
Aşil tendonu, tuber kalkaneusta sonlanır. Aşil tendonu ile kalkaneusun düz olan arka kısmı arasında, retro-kalkaneal bursa mevcuttur, cilt ile tendon arasında subkutan bursa vardır, bu bursalar, çevre dokular ve tendon arasındaki sürtünmeyi azaltır. Aşil tendonunun etki kuvveti, plantaris tendonunun aponevrozu aracılığı ile ayakucuna kadar iletilir<sup>4</sup>. Gastrocnemius komponentinin uzunluğu yaklaşık 11cm ile 26 cm arasında iken, soleus komponentinin uzunluğu 3 cm ile 11 cm arasındadır. Aşil tendonunun yüzey alanı, distale doğru gittikçe yuvarlak hale gelir, kalkaneusa yapışma yerinin 4 cm proksimaline kadar yuvarlaklaşır ve bu seviyeden sonra yapışma yerine kadar yassılaşarak devam eder ve sonlanır. Aşil tendonunun en dar yeri, kalkaneusa yapışma yerinin 4 cm proksimalidir<sup>20</sup>. Aşil tendonunun distale doğru seyri sırasında kas lifleri 90 derecelik dönüş yaparlar, tendonun proksimalinde medialde olan lifler, distalde posteriora döner(bkz şekil 1.2). Bu sayede, plantar fleksiyon yapıldığı zaman kas uzunluğu artar ve daha az enerji ile kas kontraksiyonu gerçekleşmiş olur<sup>23</sup>. Aşil tendonu ile tibianın arka kenarı arasındaki boşluk Kager üçgeni olarak isimlendirilir ve yağ yastığı içerir. Tendonu besleyen damarların korunması, tendona mekanik destek sağlaması, kuvvet uygulandığında oluşan negatif basınçtan tendonun korunması ve içerdği duyuşal sinir uçları sayesinde propriyosepsiyonda rol almak gibi önemli fonksiyonlara sahiptir<sup>24</sup>.



Şekil 1.2 Proksimalde Medialde Olan Liflerin Distalde Posteriore Yer Değiştirmesi.

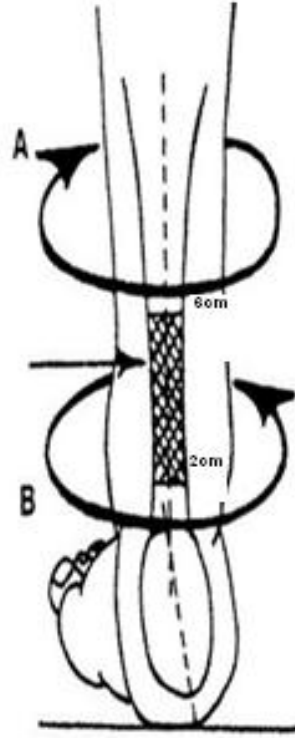
#### 1.4. KANLANMASI:

Aşil tendonunun kanlanması, üç farklı bölgeden kaynaklanan damarlar aracılığı ile sağlanır; kas-tendon bileşkesi, çevre yumuşak doku ve kemik-tendon bileşkesi<sup>20</sup>. Bu damarlar arasında çok sayıda anastomoz bulunmaktadır. Tendonun proksimal kısmını besleyen damarlar, arteria tibialis posterior'un dallarından oluşmaktadır. Distal kısım; arteria tibialis posterior, arteria peronealis ve arteria plantaris lateralis'in dallarının oluşturduğu rete arteriosum calcaneare tarafından beslenir<sup>25</sup>. Aşil tendonunun kanlanması yaşla ters orantılı olup, gençlerde kanlanma daha fazladır. Tendon boyunca kanlanmanın dağılımıyla ilgili farklı çalışmalar bulunmaktadır. Lindholm<sup>22</sup> ve ark. yaptıkları çalışmada, aşil tendonunun kalkaneusa yapıştığı noktanın 2-6 cm proksimalinde kanlanmanın daha az olduğunu göstermişlerdir. Astrom<sup>26</sup> ve ark. da lazer doppler yöntemini kullanarak yaptıkları çalışmada, tendon boyunca kanlanmanın eşit olduğunu göstermişlerdir.



**Resim 1.1 Aşil Tendonu Kanlanması Kadavra Üzerinde Anjiografik Olarak Görünümü<sup>82</sup>**

**(P:posterior, M:medial, L:lateral, PA:peroneal arter, PTA: posterior tibial arter)**

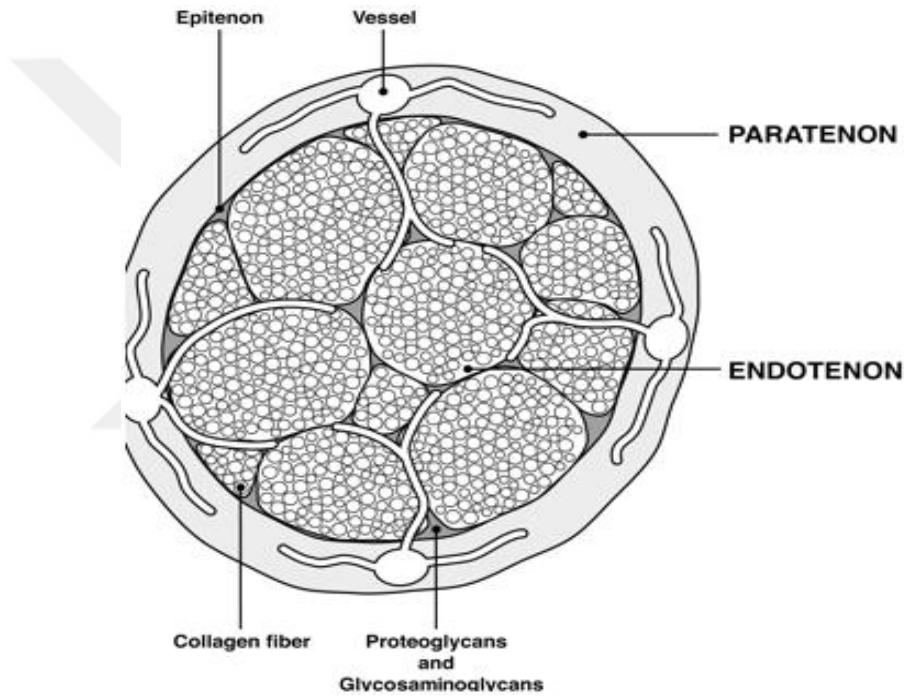


Şekil 1.3 Aşıl Tendonunun Kanlanması Az Olan Kısmı.

## 1.5. HİSTOLOJİ:

Tendonlar, kas kontraksiyonu sonucunda oluşan kuvveti, kemiğe iletip, hareketin sağlanmasına neden olan yapılardır. Bir tendonun kuru ağırlığının %65-80'ini kollajen<sup>27</sup>, % 2 kadarını elastin<sup>28</sup> oluşturur. Elastin, kasılma sonrasında tendonun eski haline dönmesini sağlar. Kollajen lifleri arasında proteoglikan ve glikozaminoglikan zincirlerinden oluşan ara madde bulunur. Hücresel elemanların % 90-95'i tenoblast ve tenositlerden meydana gelir. Tendon yapıtaşı olan kollajenin %95'i tip1 kollajendir. Bu kollajen lifleri; kan damarları, lenfatik damarlar ve sinir lifleri ile birleşerek fasikülleri oluştururlar. Fasiküller bir araya gelerek tendonun kaba yapısı olan epitenonu oluştururlar. Epitenon iki tabaka halindedir. İçteki tabaka, endotenon üzerinde seyrederek ve sinirlerin korunmasına katkıda bulunur, dıştaki tabaka ise çevre bağ dokusu ile bağlantılıdır. Epitenon, sinovya benzeri gevşek bağ dokusu olan paratenon ile

evrelenir. Paratenon ile epitenonlar arasında sürtünmeyi azaltan, tendon hareketine izin veren ince bir sıvı tabakası vardır. Aşıl tendonunun gerçek anlamda bir kılıfı yoktur, içinde elastik liflerin bulunduğu yağlı ve areolar bağ dokusu ile sarılıdır. Bu yapıya paratenon denir. Aşıl tendonu paratenonuyla epitenonu arasında kan damarlarını içeren mezotenon vardır ( bkz: Şekil 1.4 ).



**Şekil 1.4 Aşıl Tendonunun Histolojik Yapısı**

Mezotenon, tendon hareketleriyle uzayabilir ve kısalabilir. Kas tendon bileşkesi; perimisyum, epimisyum ve endomisyumun, tendon fibrilleri arasında i ie geçip kenetlendiği bir bölgedir ve gl bir yapı oluőmasını bu kenetlenme sağlar. Cerrahi tedavi yapılırken mezotenonda bulunan damarların yaralanmaması için dikkatli olunmalıdır. Normal bir aşıl tendonunu, %95 tip1 kollajen içerirken, rüptüre olmuş tendonda tip3 kollajen hakimdir. Tip3 kollajen, germe (tensil) kuvvetlerine karşı daha az dirençlidir,

bu da tendonu spontan re-rüptürlere karşı duyarlı hale getirir<sup>20</sup>. Normal aşı tendonu, yırtılmış tendonun aksine, çok organize, düzenli bir hücresel yapıya sahiptir. Tenositler(özelleşmiş fibroblast hücreleri), transvers kesitlerde satellit hücreler olarak görünürken, longitudinal kesitlerde diziler şeklinde gözlenirler<sup>29</sup>. Bu yapı, kollajen liflerinin, tenosit kolonları etrafında düzgün dizilimini sağlar. Tenositler, ekstraselüler matriksin hem fibriler hem de non fibriler komponentlerini üretirler ve aynı zamanda kollajen liflerini absorbe ederler<sup>29</sup>.

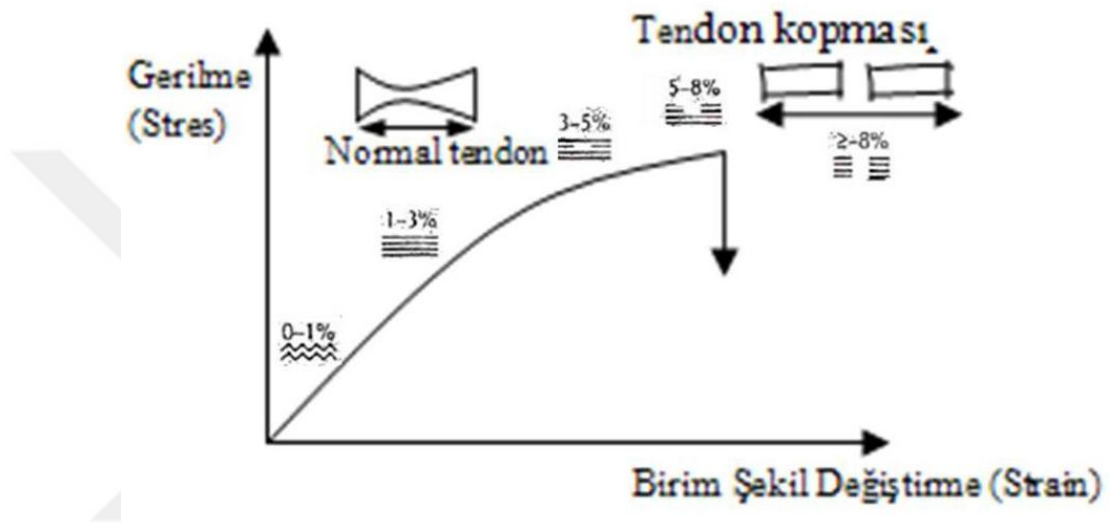
## **1.6. BİYOMEKANİK:**

Aşı tendonu, gastrocnemius ve soleus kaslarının kasılması ile üretilen enerjiyi kalkaneusa iletir. Bu kasların triseps surae muskulotendinöz kompleksi içinde yer alan tendonları, ayakta durma, postural kontrol, yürüme, koşma ve sıçrama gibi faaliyetler sırasında aktifirler<sup>27</sup>. Tendonların etkili bir şekilde çalışabilmesi için yüksek tensil kuvvetlere, sınırlı bir uzama kapasitesi ile karşı koymaları gerekmektedir<sup>30</sup>. Tendonlar, kasılan kasların ürettiği enerjiyi kemiğe ilettikten sonra orijinal uzunluklarına tekrar dönebilirler.

Tendon rotasyonu, aşı tendon patolojilerinde önemli rol oynar. Rotasyone olmuş kollajen lifleri, tendon içinde yüksek stres konsantrasyonlarının oluşumuna yol açar<sup>31</sup>. Bu yüksek stres en çok, tendonun kalkaneusa yapışma yerinin 2-5 cm proksimalinde olur ve bu bölge, aşı tendon yırtıklarının en sık görüldüğü bölgedir<sup>32</sup>. En önemli ve temel görevi yük iletimi olan tendonun, kasların hasar görmesini engellemek için, şok emici özelliğinin de olması gerekmektedir.

Komi ve ark<sup>33,34</sup>. yaptıkları çalışmada aşı tendonu için, in vivo veriler elde etmiştir. Gönüllü insanlar üzerinde yapılan çalışmada, ayak bileklerine yerleştirilen alıcılar sayesinde, farklı aktiviteler sırasında, aşı tendonunda oluşan kuvvetleri ölçmüşlerdir. Pedal çevirme esnasında aşı tendonunda yaklaşık 1000 N'luk kuvvet oluşurken, yürüme sırasında 2600 N, koşma sırasında 9000 N'luk kuvvetler

ölçmüşlerdir. Tendonlar, istirahat halindeyken, kollajen liflerinin kıvrımlı yapısına bağlı olarak dalgalı bir dizilime sahiptirler. Tendonda %2 seviyesinde gerilme olduğu zaman bu dalgalı konfigürasyon kaybolur, düzleşmeye başlar. Tendonun tensil kuvvetlere karşı ilk cevabı, liflerin düzleşmesidir<sup>35</sup>. Bu değişim, esas olarak kollajenin elastik özelliğinden kaynaklanmaktadır. Kuvvet-deformasyon (stres-strain) eğrisinin başlangıç kısmını oluşturur(Şekil 1.5).



Şekil 1.5 Birim Şekil Değiştirme - Gerilme Diyagramı

Eğer tendondaki gerilme, %4'ten fazla değilse, lifler orijinal yapılarına geri dönerler, %4 ile %8 arasında gerilme maruz kaldığında ise, kollajen lifleri birbirleri üzerinde kayarlar ve çapraz bağlar arasında mikroskobik kopmalar başlar, gerilme seviyesi %8'den fazla olduğunda ise, lifler tensil kuvvetlere karşı koyamazlar ve makroskopik kopmalar görülür<sup>29</sup>.

Tendon, sert ve esnek bir yapıya sahiptir. Gençlerde sertliği daha az, esnekliği ise fazladır, erkeklerde bayanlara göre kalınlığı daha fazladır, kopması için daha fazla kuvvet gerekir<sup>36</sup>.

Tendonun karşılaştığı kuvvet karşısındaki davranışı; kollajen miktarına, kalınlığına, içeriğine, organizasyonuna, liflerin çapı ve aralarındaki stabil çapraz bağların yoğunluğuna bağlıdır. Tendon gerim kuvveti, tip 3 kollajen yoğunluğu ve proteoglikan/kollajen oranı ile ters orantılıdır. Tendon ne kadar hızlı ve oblik kuvvete maruz kalırsa, kopma riski o kadar fazladır<sup>37</sup>. Tendon fibrillerinin çapı arttıkça dayanıklılığı artmaktadır<sup>38</sup>. Hasarlanmış tendon ve tamir sürecinde bulunan tendonda tip 3 kollajen yoğunluğu artmaktadır ve tip 3 kollajenin çapı, tip 1 kollajene göre daha küçüktür, bu nedenle dayanıklılığı daha azdır<sup>39</sup>.

### **1.7. TENDON BİYOLOJİSİ:**

Tendonların ortak görevi, şekil ve büyüklükleri ne olursa olsun, kas kasılma kuvvetinin kemiğe aktarılmasıdır<sup>27</sup>. Üç bölümden oluşurlar; tendonun gövdesi, kas-tendon bileşkesi ve kemiğe insersio yaptığı bölümdür. Tendonları çevreleyen bağ dokusu, sürtünmeyi azaltıp tendon hareketine izin verir. Birçok tendon, çevresindeki bağ dokusuna yapışan ve onu çevreleyen mezotenona sahiptir<sup>29</sup>. Mezotenon, tendonun kanlanmasını sağlar. Çoklu demetler, fibroblastlar ve yoğun lineer kollajen fibrillerinden oluşur. Düşük yoğunluktaki bağ dokusu, tek başına tendon fasiküllerini çevreler. Buna, 'Endotenon' denir. Tendon fasiküllerinin endotenonla çevrelenmiş olması, tendon demetlerinin küçük kayma hareketi yapmasına izin verir. Endotenon dokusu, tendon yüzeyini kaplayan 'Epitenon' şeklinde devam eder. Kas-tendon bileşkesinde epitenon, kasta 'epimisyum' olarak devam eder<sup>29</sup>. Kasın tendona yapışması, kasın fibröz doku katlarının kollajen lifleri ile tendonun kollajen liflerinin iç içe geçmesi ile sağlanır. Bu yapının elektron mikroskopik incelemedeki görünümü, birbirine kilitlenmiş iki elin parmakları gibidir<sup>29</sup>. Tendonun kayma hareketi, eklemlerin hareketi için gerekli kas gücünün transferi ve tendonların beslenmesi, peritendinöz bağ dokusuna bağlıdır. Buna; 'Peritenon' denir.

Baskın hücre tipi fibroblastlardır. Kollajen, elastin, proteoglikan ve non kollajenöz proteinler, yoğun fibröz dokuların makro moleküler çatısını oluşturmak için birleşirler. Kollajenler, yoğun fibröz dokunun ana molekülü olarak, kuru ağırlığın %70'ini oluştururlar. Doku kollajeninin %95'i Tip1 kollajen, geri kalan %5'lik kısmı Tip III kollajendir<sup>29</sup>. Yoğun fibröz dokular, %5 oranında elastin içerirler. Ekstraselüler matriksin önemli bir bileşeni olan proteoglikanlar da, kuru ağırlığın %1'inden az kısmını oluştururlar. Kemiğe yapışma bölgeleri, tendonun kendi yapısından çok daha farklı karmaşık bir yapıya sahiptir<sup>29</sup>. Boyutlarına, taşıdıkları yük miktarına göre farklı oranda ve miktarda kollajen içerirler. Yapışma bölgesindeki tendonun santral fibrilleri, korteksi delerek kemik içinde kaybolur. Periferik fibriller, periost fibrilleri ile iç içe geçer. Kıkırdak yapışma yerinde fibriller, perikondriumu girerek dağılır<sup>42</sup>.

## **1.8. TENDON İYİLEŞMESİ:**

Beklenen yaşam süresinin uzaması, hobi veya sağlık amacıyla yapılan sportif aktivitelerin yaşamda daha fazla yer alması sonucunda artan tendon patolojilerinin tedavisi, ortopedik cerrahideki önemini korumaktadır<sup>1</sup>. Bu alanda yapılmış çok sayıda çalışma ve geliştirilen birçok cerrahi metotla, önemli kazanımlar elde edilmiş olmakla birlikte, karşılaşılan zorluklar ve komplikasyonlar, tedavi sürecinde önemli bir yer tutmaya devam etmektedir. Bunun içindir ki; ideal bir tendon tamir yöntemine ulaşmak için, birçok çalışma yapılmış ve yapılmaktadır. Bütün bu çalışmaların istenen hedefe ulaşabilmesinde, tendonun biyolojik ve biyomekanik yapısının, iyileşme evrelerinin, tamir mekanizmaları ve iyileşmesini etkileyen faktörlerin iyi bilinmesi gerekir. Konservatif tedavi sonrasında tekrar yırtık olabileceği, tendon boyunun uzayarak iyileşebileceği, plantar fleksiyon gücünde azalma olabileceği akılda tutulmalıdır<sup>3,40,41</sup>. Cerrahi tedavi uygulanan vakalarda; yapılacak cerrahinin zamanlaması, cerrahi sırasında dokulara ve kanlanmaya zarar verilip verilmemesi, seçilen sütür materyali ve dikiş tekniği, cerrahi teknik ve cerrahi sonrası uygulanan bakım ve rehabilitasyon, iyileşme sürecine etki etmektedir.

Hastanın yaşı, sigara kullanıp-kullanmaması, immün sistemini zayıflatacak ilaç kullanımı veya hastalık hikayesi, mortalite ve morbiditeye neden olan kronik hastalık olması, cerrahi alanda enfeksiyon veya cilt defekti, kooperasyon kurulmasına engel psikolojik rahatsızlıklar gibi faktörler de, iyileşme sürecine etki etmektedir.

Tendonlar, kasların ürettiği enerjiyi kemiğe transfer eden, kas-iskelet sisteminin en önemli parçalarıdır. Gerçekleştirdiği fonksiyon nedeniyle, mevcut tendon patolojileri önemli bir morbiditeye yol açmaktadır. Tendon yaralanmaları, akut travma, kronik inflamatuvar bir durum ya da aşırı kullanmaya bağlı oluşabilir<sup>4</sup>. Tendon iyileşmesi, yavaş ilerleyen bir süreçtir<sup>29</sup>. Daha önce de bahsettiğimiz gibi hem cerrahi hem de konservatif tedavinin birçok zorluğu ve komplikasyonu vardır; re-rüptür, yapışıklık, tendonun uzamasına bağlı plantar fleksiyon güç kaybı, yara ve cilt problemleri... vs. Karşılaşılan bu tür problemler nedeniyle, tedavide daha iyiye ulaşabilmek için, sürekli olarak yeni çalışmalar yapılmaktadır.

### **1.8.1. Tendon Hasarı ve Tamir Süreci:**

Akut travma ile tendonun bütün bölümleri hasar görebilir, ancak; en sık olarak kas-tendon bileşkesi yaralanır. Avülsiyonlar, kas insersio bölgesinde oluşan kırıklar, tendonun kendisinde meydana gelen lacerasyonlar, daha nadir görülen yaralanmalardır<sup>4</sup>. Kas-tendon bileşkesinde herhangi bir seviyedeki yırtık, kasın retrakte olmasına ve kas-tendon arasında bir boşluk oluşmasına neden olur. Tedavi edilmediği takdirde bu boşluk, granülasyon dokusu ile dolar ve skar oluşur. Bunun sonucunda; çevre dokulara yapışıklık, tendon boyunun uzaması ve kuvvet kaybı gibi problemler açığa çıkar<sup>31</sup>. Yeterli fonksiyon yapamaz. Hasarlanmış kas-tendon ünitesinin tamiri ile bu saydığımız sorunlar ortadan kaldırılır ve fonksiyon kaybı olmaz<sup>32</sup>.

Tendon iyileşmesinde iki mekanizma rol almaktadır. Ekstrinsik ve intrinsik mekanizma.

***İntrinsik iyileşme:*** Kesik tendon uçlarının kendi içindeki elemanlarla (epitenon ve endotenon hücreleri) oluşturduğu tamir mekanizmasıdır. Bu hücrelerde bulunan  $\alpha 1$  prokollajen mRNA'nın iyileşme üzerinde etkisinin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>45,46</sup>. Tenositler prolifer ve aktive olur, yeni kollajen üretimi yaparlar. Bu iyileşmede, sinovyal sıvı diffüzyonu ve intratendinöz vaskülarite önemli yer tutmaktadır. İntrinsik iyileşme sürecinde adezyonlar önemli değildir, tendon hareketleri kısıtlanmaz<sup>43,44</sup>.

***Ekstrinsik iyileşme:*** Bu iyileşme mekanizmasında, tendon ile çevre dokular arasında adezyon mevcuttur. Adezyonlar sayesinde iyileşme için gerekli olan damarsal ve hücresel destek sağlanır. Çevre dokulardan damar ve hücre migrasyonu olur. Travmanın şiddeti, yapılan cerrahi müdahale, tendonun iskemisi, immobilizasyon ve tendon kılıfı kaybı, adezyon oluşumunu etkiler. Çevre dokulardan gelen fibroblastlar prolifer olurken, tendonun kendi hücreleri prolifer olmadan diferansiye olur ve matriks üretirler.

### **1.8.2. Tendon İyileşmesinin Basamakları:**

Genel olarak tendon iyileşmesi, klasik yara iyileşmesinde olduğu gibi üç basamaktan oluşur.

**1. İnflamasyon basamağı ( 1-5 gün):** Akut laserasyon veya yırtılmayı takiben tendon uçları retrakte olur ve boşluk oluşur, oluşan boşluk hematoma ile dolar. Tendon iyileşmesi 'hematom' ile başlar<sup>29</sup>. Kesik tendon uçlarındaki tenositler nekroze olur, İnflamatuar hücrelerin ve fibroblastların bölgeye göçü gerçekleşir. Vazoaktif ve kemotaktik faktörlerin salınımıyla vasküler geçirgenlik artar, anjiogenez başlar, tenositler prolifer olmaya başlar. Tenositler yara yerine göç eder, tip 3 kollajen sentezine başlar.

**2. Kollajen sentez (proliferatif) basamağı (5-28 gün):** Tip 3 kollajen sentezi pik yapar, su ve glikozaminoglikan konsantrasyonları artar. Zamanla tropokollajen molekülündeki hidrojen bağlarının yerini, güçlü çapraz bağlar alır ve kollajen lifleri şekillenmeye başlar, gerilme kuvveti artar. Hasarlı doku etrafında granülasyon dokusu oluşmaya başlar. Granülasyon dokusundaki fibroblastlar, yeni bir matriks oluştururlar. Yaralanma sonrası 3. haftaya kadar granülasyon dokusu oluştukça, fibroblastların hacim ve yoğunlukları da artar. Tendonun dayanıklılığı, yapılan kollajen miktarı ve yönelimine bağlıdır. Tenositlerin sayısı bu dönemden sonra azalmaya başlar<sup>29,47,48</sup>.

**3. Remodelizasyon (organizasyon) basamağı:** Bu dönemde, vaskülarite ve hücrel proliferasyon azalır, glikozaminoglikan sentezi azalır<sup>48,49</sup>. Kollajen sentez hızı azalmasına rağmen, gerilme ve kırılma kuvveti artmıştır<sup>43</sup>. Tenosit metabolizmasındaki artış devam eder. Tenosit ve kollajen lifleri organize olup tendon aksına paralel dizilim göstermeye başlarlar. Bu dönemde yüksek oranda tip 1 kollajen sentezi olur. Onuncu hafta sonunda maturasyon başlar<sup>48,49</sup>. Maturasyon esnasında kollajen lifleri arasında çapraz bağların sayısı artar<sup>43</sup>. Bu dönem yaklaşık olarak 1 yıl sürer.

**Tablo 1.1Tendon İyileşme Evreleri**

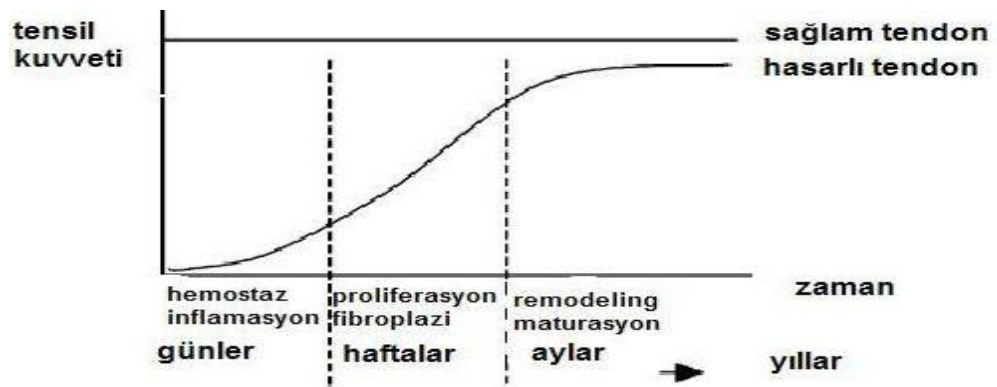
| İyileşme<br>fazı      | Günler | Histoloji                                                         | Tensil<br>Kuvvet                                                   | Yorumlar                                                                      |
|-----------------------|--------|-------------------------------------------------------------------|----------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

İyileşme sürecindeki tendonun kontrollü mobilizasyonu, çevre yumuşak doku ile yapışıklığı azaltmaktadır. Optimal iyileşme; uygulanan cerrahi tekniğe ve tendonun mekanik stabilizasyonunu sağlayacak çevre yumuşak dokunun oluşturulmasına bağlıdır. Yumuşak dokunun aşırı travmaya maruz kalması, tendon iyileşmesini olumsuz etkileyecektir. Uygun mekanik çevre; yeterli ve kontrollü bir şekilde yapılan mobilizasyon, gerektiği kadar yük ve stres uygulaması sonucu matriks oluşumunun uyarılması ile sağlanabilir. Bu mobilizasyon, güç ve stres uygulamaları, cerrahi stabiliteyi bozmamalıdır<sup>33</sup>.

Tendonların, kaslarla karşılaştırılması yapıldığında, daha güçlü yapıda oldukları görülmektedir<sup>27</sup>. Tensil kuvvetlere direnç göstermede, kemik dokusu ile aynı sağlamlığa sahipken, daha esnek ve uzayabilme özelliği ile kemik dokudan farklılık gösterir. Yapılan çalışmalarda, hasarlanıp iyileşmiş tendonların, hiçbir zaman, sağlam tendonla aynı biyomekanik özelliklere sahip olamadığı gösterilmiştir.

İyileşme aşamasında, başlangıçta oluşan granülasyon ve skar dokusu, yeterli maturasyona sahip olmadığından, gerilmeye karşı dayanıklı değildir. Bu nedenle, tedavinin erken dönemlerinde immobilizasyona önem verilmelidir<sup>50</sup>.

Tendon iyileşmesinin biyomekanik özelliklerinin iyi bilinmesi, yaralanmış ve tamir edilmiş tendonun tedavi sonuçlarının iyi olması açısından önem arz etmektedir.



Şekil 1.6 Tendon İyileşmesinin Biyomekanik Süreci<sup>42</sup>

## 1.9. AŞİL TENDON RÜPTÜRÜ:

### 1.9.1.Etiyoloji ve Patofizyoloji:

Aşil tendon rüptürünün oluşmasına neden olan farklı teoriler öne sürülmüştür. Bunlardan birisi de, dejenerasyon teorisi. Burada olay kronik bir süreçtir ve zamanla kopmaya neden olacak bir güç olmaksızın, dejenerasyona bağlı olarak tendonun rüptüre olmasıdır. Tendon üzerine tekrarlayan mikro travma uygulanması ve bazı bölgelerdeki kanlanmanın azlığı, predispozan faktör olarak düşünülmüştür. Lagergren ve Lindholm<sup>22</sup>'ün yapmış oldukları anjiyografik çalışmalarda, aşil tendonunun kalkaneusa yapışma yerinin 2-6 cm proksimalinin, göreceli olarak daha hipovasküler olduğu gösterilmiştir ve bu bölge, rüptürün en çok karşılaşıldığı bölgedir. Dejenerasyon teorisi, anjiyografik ve histopatolojik tetkik ve bulgularla desteklenmiştir. Tendondan alınan biyopsi örneklerinde, mukoid ve ödematöz tarzda değişiklikler ve yer yer iyileşme alanları saptanmış ve bu verilerin, olayın, kronik bir hadise sonucunda gerçekleştiğini desteklediği söylenmiştir.

Etiyolojide öne sürülen bir başka teori ise; yorulmaya bağlı olarak, kas-tendon bileşkesindeki inhibisyon mekanizmasının çalışmaması ve eksantrik aşırı yüklenme olmasıdır<sup>51</sup>.

Mc Master PE<sup>51</sup>, yaptığı histolojik çalışmada, aşil tendon yırtıklarında kanama ve inflamasyonla seyreden akut bulguların varlığını göstermiştir. Yazar, normalde aşırı güç karşısında, gerilmeyi önleyen refleks mekanizmanın çalışmadığını ve tendonun, gerilmeye dayanma gücünden daha fazla bir kas gücü ile karşılaştığında, tendonda kopma olduğunu belirtmiştir.

Barfed<sup>52</sup>, sağlıklı bir tendonun şiddetli kuvvetlere maruz kalsa bile yırtılmayacağını, Postacchini<sup>53</sup> ise, yaptığı deneysel çalışmalar sonucunda, sağlıklı bir

tendonun da yırtılabileceğini söylemiştir. Postacchini, bir tendona düz traksiyon uygulanması durumunda yırtılma riskinin, kas-tendon-kemik kompleksinin tüm bölgelerine eşit dağıldığını, oblik traksiyon uygulandığında ise, diğer bölgelere göre tendonda yırtık olma ihtimalinin daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya göre, tendona oblik olarak yük geldiğinde, kas kontraksiyonu maksimum seviyeye ulaştığında ve tendonun başlangıç boyu kısa olduğunda, yırtık riski, en üst seviyededir. Bu faktörler, hızlı ‘push off’ fazının gerekli olduğu tüm sporlarda mevcuttur. Inglis ve Sculco<sup>54</sup> tarafından yapılan çalışmalarda da, bu teoriyi destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Aşıl tendon rüptürü, rotator manşet ve quadriseps tendon yırtıklarından sonra en sık görülen tendon yaralanmasıdır<sup>20</sup>. Sistemik Lupus Eritematosus(SLE), Gut, Romatoid Artrit gibi bazı sistemik hastalıklar, florokinolon, sistemik yada lokal steroid kullanımı da, aşıl tendon rüptürüne neden olan faktörler arasında gösterilmiştir.

### **1.9.2.Aşıl Tendon Rüptürü Risk Faktörleri:**

#### **İntrinsik Faktörler:**

- 1-Subtalar hiperpronasyon
- 2-Aşırı ön ve arka ayak varus/valgusu
- 3-Femoral anteversiyon artışı
- 4-Ekstremite uzunluk eşitsizliği
- 5-Kas güçsüzlüğü/imbansı
- 6-Yüksek beden kitle indeksi
- 7-Yaşlılık

#### **Ekstrinsik Faktörler:**

1-Aşırı kullanma

2-Uygun olmayan koşu parkurları

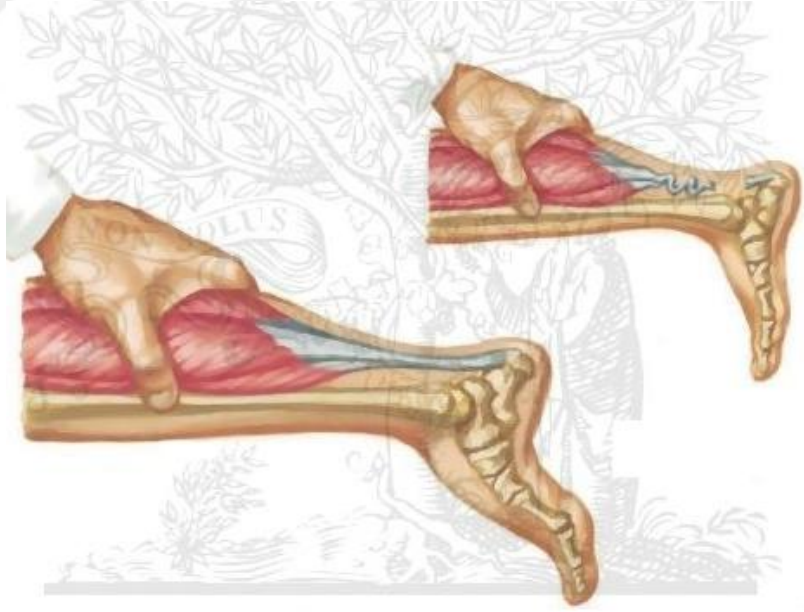
3-İlaçlar: Florokinolonlar, kortikosteroidler

Tavşanların aşıl tendonlarına hidrokortizon enjeksiyonunun, enjeksiyon bölgesinde nekroza neden olduğu ve tendonlarda iyileşmeyi geciktirdiği gösterilmiştir<sup>55</sup>. İntratendinöz kortikosteroid enjeksiyonu, tendonda yaklaşık 14 gün süren zayıflama sürecini başlatır, bu nedenle, aşıl tendon komşuluğunda yapılan kortikosteroid enjeksiyonlarını takiben iki hafta süre ile kuvvetli aktivitelerden kaçınılmalıdır<sup>56</sup>. Sporcularda, tendinopati nedeniyle yapılan kortikosteroid enjeksiyonu ve uzun süreli oral kortikosteroid kullanımı sonrası, aşıl tendon yırtığı olduğu bildirilmiştir<sup>20</sup>. Kortikosteroidler ile ilgili olarak tam tersi görüş bildiren yazarlar ve çalışmalar da mevcuttur.

### **1.9.3.Klinik Bulgular ve Tanı:**

Aşıl tendon yırtığında tanı koyabilmek için, düzgün bir hikaye alınması ve muayene yapılması önemlidir. Genelde, orta yaş grubu erkeklerde, sportif aktivite esnasında bacağının arkasına vurulma hissi, ayak bileğinin arkasında bir şeyin koptuğu ve ayak bileğinin arkasında şiddetli ağrı olduğu şeklinde bir anamnez alınır<sup>57</sup>. Fizik muayenede; lokal hassasiyet, ödem, ekimoz ve şişlik, çok şiddetli değil ise, rüptürün olduğu bölgede boşluk hissi(gap) vardır. Aşıl tendon yırtığı en sık, kalkaneusa yapışma yerinin 2-6 cm proksimalinde meydana gelir<sup>57</sup>. En belirgin fizik muayene bulgusu, bacak üzerine yük verildiğinde belirginleşen ağrıdır<sup>58</sup>. Hasta rüptür olan tarafta parmaklarının üzerine yükselemez. Yaşlı ve geç başvuruda bulunan hastalarda, %12-28 oranında, tanı koyma ve tedaviye başlamada gecikme bildirilmiştir<sup>58</sup>.

**Thompson testi:** Hasta diz üstü pozisyonda otururken ve diz 90 derece fleksiyonda iken yapılır. Normalde gastrosoleusun sıkıştırılması ile ayak bileğinde plantar fleksiyon hareketi gözlenir. Ruptür olan hastalarda ise, bu işlem sonrasında ayak bileği plantar fleksiyonu olmayacaktır(bkz şekil 1.7), thompson testi pozitif olarak değerlendirilir. Tam kat yırtıklarda güvenilirdir, ancak geç gelen vakalarda pek güvenilir değildir, yalancı negatif sonuçlar alınabilir<sup>57</sup>. Tamkat yırtıklarda bile bazen, tibialis posterior ve uzun parmak fleksör kaslarının etkisiyle, ayakta aktif plantar fleksiyon görülebilir ve bundan dolayı bazen yanlış tanı konulmasına sebep olabilir.



**Şekil 1.7 Thompson Testi, Calf Squeeze Testi**

**Matles testi:** Hasta yüzüstü pozisyonda yatarken dizlerini 90 derece fleksiyona getirmesi istenir. Yırtık şüphesi olan ayak bileği nötral pozisyona veya dorsifleksiyona geliyorsa, aşıl tendon rüptürü tanısını destekler(bkz resim 1.2 ).



**Resim 1.2 Matles Testi**

**O’Brain iğne testi:** Aşıl tendonunun kalkaneusa yapışma yerinin 10 cm proksimaline dik açı ile bir iğne batırılır. Ayağa pasif olarak dorsifleksiyon ve plantar fleksiyon yaptırılır, iğne, ayak bileği hareketleri ile koordineli bir şekilde hareket ediyorsa, tendon sağlamdır, etmiyorsa yırtık olduğu söylenebilir.

Klinik semptomlar ve iyi bir fizik muayene, genelde, aşıl tendon yırtığı tanısı koymada yeterlidir. Nadiren, geç başvuruda bulunan ve uzun süreli vakalarda tanı koyabilmek için yardımcı görüntüleme tekniklerine başvurulabilir.

Geçmişte aşıl tendon yırtıklarının indirekt görüntülenmesinde direkt grafilerden yararlanılmıştır ancak, artık günümüzde kullanımı kalmamıştır. Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ve ultrasonografi(USG), yumuşak doku radyografisine göre daha duyarlı olduklarından, tanının desteklenmesinde kullanılmaktadırlar<sup>57</sup>. Ayrıca bu teknikler; tedaviye başlanmadan önce, yırtık sonrası retrakte olan tendon uçlarının

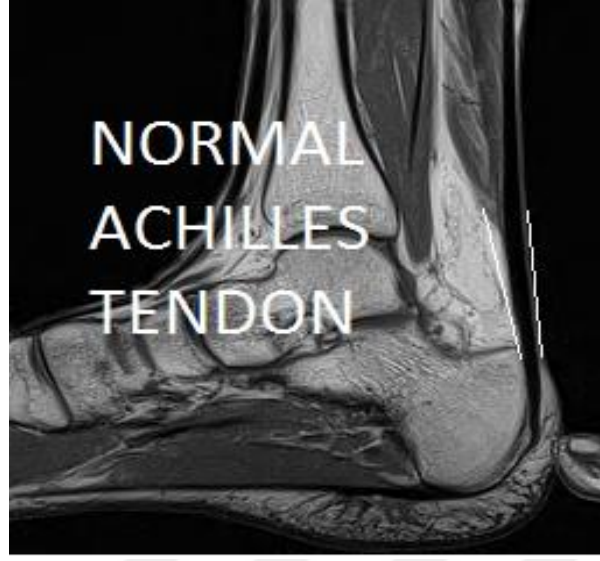
seviyesini belirlemede, konservatif veya cerrahi tedavinin takip edilmesinde ve iyileşmenin değerlendirilmesinde de kullanılabilirler<sup>31</sup>. Geç aşıl tendon yırtıklarının tanısında MRG önemli bir yer tutar, fakat USG’ de tam kat olmayan parsiyel yırtıklarda %20 oranında yanılma payı vardır<sup>31</sup>.

### **Kager üçgeni ( Kager’s Triangle ):**

Ayak bileği lateral grafisinde görülen tibianın posterior yüzü, aşıl tendonunun anterior yüzü ve kalkaneusun superior yüzü arasında kalan yağ doku ile dolu boşluktur (Resim 1.3’de okla gösterilen alan). Direkt grafide bu boşluk; belirgin, kenarları düzgün ve keskin sınırlıdır. Tendon rüptürlerinde kenarların keskinliği kaybolur ve hatta kontrastlı gölge ile kaplanır.



**Resim 1.3 Kager Üçgeni**



**Resim 1.4 Sağlam Aşil Tendonunun MRG Görüntüsü**



**Resim 1.5 Yırtık Aşil Tendonunun MRG Görüntüsü**

#### **1.9.4.Tedavi:**

##### **1.9.4.1. Akut Aşıl Tendon Yırtıklarının Tedavisi:**

Akut aşıl tendon yırtıklarının tedavisinde literatürde ortak bir görüş, bir fikir birliği mevcut değildir. Lea ve Smith<sup>59</sup>, Nistor ve diğerleri; hareket sınırları, kuvvet, güç ve fonksiyonel seviye yönünden incelendiğinde, konservatif ve cerrahi tedavinin farklılık göstermediğini söylemişlerdir. Inglis ve Sculco<sup>60</sup>, sporcularda, konservatif tedavideki %10-30'luk re-rüptür oranına karşın, cerrahideki %2-3 re-rüptür oranı, artmış güç ve düşük enfeksiyon oranları nedeni ile cerrahi tedaviyi önermektedirler. Konservatif tedavideki başarısızlığın, yüksek re-rüptür oranlarının en önemli nedeni, immobilizasyonun, gerekli olan süreden daha kısa ve yetersiz yapılmasıdır<sup>59</sup>. Carden ve ark<sup>58</sup>, 48 saat içinde tanı konulup alçı tedavisine başlanması, cerrahi tedaviye yakın başarı oranları ile sonuçlandığını belirtmiştir. Bir haftadan sonra yapılan alçı tedavisi sonucunda, re-rüptür oranı ve plantar fleksiyonda güç kaybının daha fazla olduğunu tesbit etmişlerdir. Aşıl tendon yırtığında tedavinin amacı; tendonun uzunluğu ve gerginliğinin korunması ile gastrosoleus kas kompleksinin güç ve kuvvetini en iyi şekilde devam ettirmektir<sup>57</sup>. Tedavi seçenekleri genel olarak üç gruba ayrılır: konservatif tedavi, açık cerrahi ve perkütan cerrahi. Bu yöntemlerin hangisinin, tedavinin amaçlarını karşılayıp karşılamadığı tartışmalıdır. Bu yüzden tedavi yaklaşımı halen cerrahın ve hastanın tercihine göre belirlenmektedir. Ancak özellikle sporcularda, genç yetişkinlerde ve tedavisi gecikmiş aşıl tendon yırtığı olanlarda cerrahi tedavi daha fazla tercih edilmektedir. Konservatif tedavi yöntemini savunan hekimler, yırtık sırasında paratenonun sağlam kaldığını, cerrahi tedavi esnasında paratenonun sıyrıldığını ve tendon beslenmesinin bozulduğunu belirtmişlerdir. Ancak yapılan çalışmalarda, konservatif tedavideki re-rüptür oranlarının daha yüksek olduğu

görölmüş, ayrıca konservatif tedavi, tendon uzamasını engellemediğinden, tedavinin ana hedeflerinden birisi bu yöntem ile gerçekleştirilemeyecektir.

#### **1.9.4.1.1.Açık Cerrahi Tamir:**

Cerrahi müdahalenin esas amacı, yırtılmış ve retrakte olmuş tendon uçlarını bulup, nekrotik kısımları eksize etmek, tendon uçlarını tazeleyip, uç-uca getirmektir. Çoğu zaman basit dikiş teknikleri ile bunu sağlamak mümkündür<sup>54</sup>. Bazı durumlarda uç-uca dikiş tekniğı, tamir için yeterli olmayabilir ve tendon greftleri veya fascia takviyelerinin kullanılmasını gerektiren cerrahi tekniklere ihtiyaç duyulabilir. Musculus plantaris'in tendonu, m.gastrocnemius'un aponevrozu ve m.peroneus brevis'in tendonu, greft olarak en sık kullanılan kaslardır. Düğüm, yırtık olan hasarlı tendon uçlarının bulunduğu bölgeden uzakta olmalıdır. Bazen primer tamire destek olması, tamiri güçlendirmek için çevresel dikişler atılabilir. Farklı tamir tekniklerinin in-vitro güçlerini ölçen çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Aşıl 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>61,62</sup>.



**Şekil 1.8 Aşil tendonunun Krackow tekniği ile uç-uca getirilmesi**

Aşil tendon yırtıklarının cerrahi tedavisi sonrası; yara yerinde nekroz, yaranın açılması, enfeksiyon, yapışıklık, skar dokusu oluşumu ve sinir yaralanması gibi komplikasyonlar olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı, cilt kesisinin nasıl yapılması gerektiği ile ilgili tartışmalar, günümüzde de halen devam etmektedir<sup>60</sup>.

**Açık cerrahinin komplikasyonları:**

***Minor:***

- Yara yeri problemleri
- Yüzeyel enfeksiyon
- Hematom
- Gecikmiş yara iyileşmesi
- Yapışıklık ve skar
- Granülom

- Cilt nekrozu
- Ağrı
- Rerüptür

***Major:***

- Yara yeri problemleri
- Derin enfeksiyon
- Kronik fistülizasyon
- Derin ven trombozu ve pulmoner emboli
- Tendon uzaması
- Ölüm

En sık, longitudinal kesiler tercih edilmekle birlikte, iyi sonuçların alındığı, düşük komplikasyon oranına sahip, transvers kesiler de bildirilmiştir<sup>63</sup>. Longitudinal kesi, aşıl tendonunun medialinden, lateralinden veya üzerinden yapılabilir. Genel olarak mümkün olduğunca kısa ve medial yerleşimli kesiler tercih edilir, çünkü lateral taraftan yapılan kesilerde, sural sinir yaralanmasının olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>63</sup>.

Yüzeyel ve derin fasia kesileri de, cilt kesisi ile aynı hatta olacak şekilde yapılır. Aşıl tendonunu saran gerçek bir paratenon yoktur<sup>29</sup>, bu nedenle, tendon tamiri bittikten sonra yüzeyel ve derin fasialar dikkatli bir şekilde kapatılmalıdır.

**1.9.4.1.2.Perkütan Cerrahi Tamir:**

Ma ve Griffith<sup>64</sup>, aşıl tendon yırtıklarının tamirinde açık cerrahi tamir ve konservatif tedavi arasında kalan, tendonun rüptüre olduğu bölgeyi hiç açmadan yapılan, perkütan tekniği geliştirmişlerdir. Perkütan tamir, tendonun medial ve

lateralinden küçük kesiler yapılarak, dikiş materyalinin bir uçtan diğer uca geçirilmesi ile yapılmaktadır. Ma ve Griffith<sup>64</sup>, 18 hastayı kapsayan çalışmalarında, iki hastada minör komplikasyon olduğunu ve hiç re-rüptür görmediklerini söylemişlerdir. Perkütan teknik, daha sonra birçok cerrah tarafından kullanılmış ve modifikasyonlar yapılmıştır. Rowley ve Scotland<sup>65</sup>, yayınladıkları çalışmalarında, perkütan teknik ile konservatif tedaviyi karşılaştırmışlar ve perkütan teknik ile hastaların aktivitelere başlayabilmesi için geçen sürenin kısaldığını ve ayak bileğinin plantar fleksiyon gücünün daha fazla olduğunu söylemişlerdir. Sadece 1 hastada sural sinir sıkışmasını bildirmişlerdir. Perkütan teknikle ilgili daha düşük başarı oranı ve daha yüksek komplikasyon oranı bildiren yayınlar da mevcuttur. Klein ve ark<sup>66</sup>, yaptıkları çalışmada, %13 oranında sural sinir komplikasyonu olduğunu bildirmişlerdir. Açık tamir tekniği ile perkütan tamir tekniğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, Hockenbury ve Johns<sup>67</sup>, açık yöntemlerle yapılan tamirin, perkütan teknikle yapılan tamire göre iki kat daha fazla tamir gücü sağladığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada sural sinir sıkışma oranını %60 olarak bildirmişlerdir. Perkütan ve açık tamiri karşılaştıran çalışmalarda genel olarak, perkütan tamir gücünün daha düşük ve re-rüptür oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aşıl tendonundaki yırtığın, osteotendinöz bileşkeye olan mesafesinin 2 cm'den az olduğu ve yırtık uçlarının retrakte olup, boyunun uzadığı gecikmiş vakalarda mini açık cerrahi tamir tercih edilmemelidir<sup>68</sup>.

#### **1.9.4.1.3.Konservatif Tedavi:**

Aşıl tendon yırtıklarında konservatif tedavi, uzun süreler uygulanmıştır, fakat günümüzde cerrahi tedaviden fayda sağlamayacak, yaşlı ve sedanter yaşantısı olan, nadiren spor yapan, cerrahi tedavinin riskli olacağı kronik hastalığı olanlar, rejenerasyon kapasitesinin düşük olduğu immün sistemi zayıf olan hastalarla sınırlı kalmıştır. Konservatif tedavi, hastaya hiçbir tedavi uygulanmamasından, alçı veya ortez içinde immobilizasyona veya erken hareketin başlandığı fonksiyonel rehabilitasyona kadar uzanan tedavi seçeneklerini içerebilir<sup>69</sup>. En sık uygulanan şekli, ayak bileğinin, değişik derecelerde plantar fleksiyonda, alçı içinde immobilizasyondur. Genelde 3-5

hafta sonra alçı, ayak bileği nötrale getirilerek tekrarlanır ve toplamda 8-12 hafta uygulanır. Alçı, uzun bacak alçısı olabileceği gibi, kısa bacak alçısı şeklinde de olabilir<sup>69</sup>.

Ayak bilek dorsifleksiyonunu kısıtlayan ve topuğa yükseklik sağlayan ortezerin kullanımı da tarif edilmiştir. Bu ortezer, yırtık olan bölgedeki stres düzeyinin aşırı yükselmesini önler ve güvenli bir şekilde yüklenmeye olanak sağlar. Fonksiyonel rehabilitasyon ortezi kullanan hastaların, daha erken tam yük vererek yürümelerine izin verilir, günlük aktivitelerine dönüş süreleri kısalır. Konservatif tedaviyi savunan yazarlar, paratenonun, hasar görmüş tendonun iyileşmesi için gerekli olan kanlanmanın sağlanmasında önemli bir yeri olduğunu ve yapılacak cerrahi müdahale ile paratenonun zedelenmemesi gerektiğini söylemişlerdir. Genel olarak konservatif tedavi uygulanmış hastalarda yapılan çalışmalarda, fonksiyonel sonuçların iyi olduğu, fakat, re-rüptür oranlarının yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>69-70</sup> Re-rüptür nedeni en sık, sağlam tendon ile rejenere olan kısım arasındaki esneklik farkıdır. Rejenere olan kısım daha sert yapıdadır, esneklik farkından dolayı, ani gerilme gücüne karşı koyulamaz ve tekrar yırtık oluşur. Genellikle konservatif tedavinin 8-14. haftalarında meydana gelir ve çoğu zaman ilk yırtık bölgesinden farklı bir bölgede, rejenere olan ve sağlıklı tendon bölümlerinin bileşke bölgesinde ortaya çıkar.

Aşıl tendon yırtıklarında tedavinin primer amacı; tendon uzamasının engellenmesi ve plantar fleksiyon gücünün korunmasıdır. Konservatif tedavi ile bunların sağlanması mümkün değildir<sup>71</sup>. Son yıllarda, post-operatif fonksiyonel ortezeleme sonrası elde edilen sonuçlara dayanılarak, konservatif takip edilen aşıl tendon yırtıklarının, fonksiyonel ortezeleme ile tedavisi gündeme gelmiştir. Yazarlar fonksiyonel ortezelemenin, seçilmiş hastalarda, iyi fonksiyonel sonuçlar verdiğini ve akut aşıl tendon yırtıklarının tedavisinde, cerrahi müdahale veya alçı ile immobilizasyona alternatif olabileceğini vurgulamışlardır<sup>18</sup>.

#### **1.9.4.2. Gecikmiş Aşıl Tendon Yırtıklarının Tedavisi:**

Aşıl tendon yırtığı tanısı alan vakaların yaklaşık %20'si, geç dönemde tanı konulmuş vakalardır<sup>57</sup>. Travmanın üzerinden yaklaşık 4 hafta geçmiş ve hiçbir tedavi uygulanmamışsa, kronik yırtık olarak değerlendirilir. Yırtık oluştuktan bir hafta sonra tendon uçları retrakte olur, aradaki boşluk skar dokusu ile dolar. Tedavi edilmeden bırakılırsa tendon boyu uzar, yürüme sırasında, parmak ucu ile itmeyi zorlaştıracak şekilde iyileşir. Üç aydan uzun süreli yırtıklarda tedavi; hastanın fizyolojik yaşına, aktivite düzeyine ve fonksiyonel yetmezliğin derecesine bağlıdır<sup>58</sup>. Eğer tendon uçlarında aşırı bir gerginlik oluşturmada tamir imkanı varsa, primer uç-uca yaklaştırma tekniği uygulanır. Bunu sağlamak mümkün değilse, gastrocnemius kasının fasyası devrilerek, tek santral veya çift medial-lateral flep ile aradaki boşluk köprülenir<sup>72</sup>. Plantaris longus kas tendonu varsa, bununla da augmente edilebilir, fakat, insanların %7'sinde bu tendon bulunmayabilir<sup>27</sup>. Aradaki boşluğun daha fazla olduğu vakalarda, tibialis posterior ve peroneus brevis kas tendonları, longitudinal ayrılarak, pediküllü flep şeklinde tendon transferleri de yapılabilir<sup>58</sup>. Tendon uçlarının bir araya getirilemediği, boşluğun çok fazla olduğu vakalarda, yapay tendon implantları kullanılabilir.

#### **1.9.4.3. Ameliyat Sonrası Bakım:**

Hastalar genelde ameliyat sonrası birinci gün taburcu edilirler, bir hafta boyunca, ağrının azalması ve ödem gelişimini önlemek için, bacağın elevasyonda tutulması önerilir. İki hafta sonra dikiş alınır. Birinci ayı tamamlandığında plantar fleksiyonda yapılmış olan alçı, ayak bileği nötralde olacak şekilde yenilenir. Alçı, atel, ameliyattan 6-8 hafta sonra tamamen çıkartılır<sup>31</sup>. Alçı, atelin çıkarılmasını takiben hastanın tolere edebildiği ölçüde kısmi yük verme, germe ve güçlendirme egzersizlerine başlanır. Alçı, atel tedavisinin devam ettiği dönemde, gastrocnemius- soleus kas kompleksine yönelik izometrik egzersizler verilir ve hasta, bu egzersizleri yapması

konusunda bilinçlendirilir. Ayak bileği hareket açıklık egzersizlerine, alçı atel çıkarıldıktan hemen sonra başlanır ve hastanın tolere edebildiği ölçüde, derecesi giderek arttırılır<sup>54</sup>.



## 2. VENÖZ TROMBOEMBOLİ

Ven duvarında, iltihabi olmayan nedenlerden dolayı trombus(tıkaç) oluşmasına flebotromboz veya tromboz denir. Venöz tromboemboli, ilk olarak 1856 yılında tanımlanmıştır. Derin ven trombozu (DVT)'nin yaklaşık %80-90'ı, bacak ve pelvik venlerden kaynaklanır. Önemli şekilde morbidite ve mortaliteye neden olan pulmoner emboliler'in yaklaşık % 90'ı, alt extremitedeki derin ven trombozlarından kaynaklanır<sup>77</sup>.

Aşıl tendon rüptürü sonrası görülen DVT insidansı, literatürde değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalara göre insidans %1-34 olarak bilinmektedir<sup>89-97</sup>. Lapidus ve ark<sup>91</sup>, cerrahi tamir yapılan 91 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada insidansı, %34 olarak bildirmiş. Nilsson- Helander ve ark<sup>92</sup>, aşıl tendonu hasarlı, opere edilmiş ve edilmemiş 95 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, benzer sonuçlara ulaşmıştır(%34). Ayrıca hastaların %3'ünde pulmoner emboli(PE) gelişmiş.

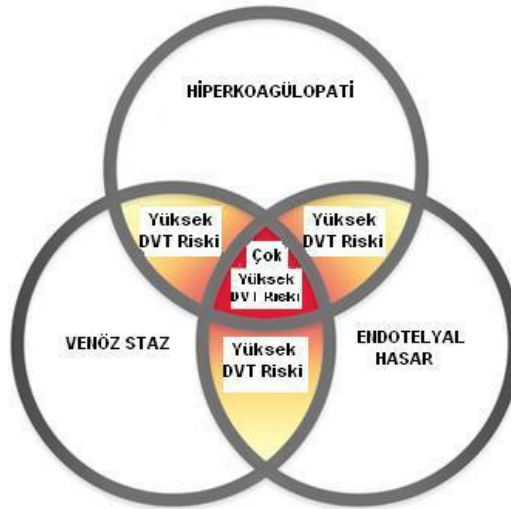
Healy ve ark<sup>93</sup> ise, 208 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, DVT insidansını %6.3, PE insidansını %1.5 olarak saptamışlar. Bu sonuçlar, elektif kalça cerrahisi geçiren hastaların insidansları ile örtüşmektedir. Bu oranlar, aşıl tendon rüptürü sonrası yapılan alt ekstremitte immobilizasyonu esnasında DVT profilaksisi başlanmamasına bağlı olabilir. Saragas ve Ferrao<sup>97</sup>, 88 hastada yaptıkları çalışmada, DVT insidansını %5.7 olarak tesbit ederken, bir hastada ise fatal PE saptamışlar. Makhdom ve ark<sup>95</sup>, ise aşıl tendon rüptürü olup tamir edilen 115 hastada yaptıkları çalışmada, semptomatik DVT insidansını %23.47 olarak bildirmişler. Bu hastaların 1/3'ünde DVT, cerrahiden önce gelişmiştir. Patel ve ark<sup>94</sup>, aşıl tendon rüptürü olan 1172 hastada yaptıkları retrospektif çalışmada, DVT ve PE insidanslarını incelemişler ve sırasıyla %0.43 ve %0.34 olarak bildirmişlerdir.

Literatürde aşıl tendon rüptürü sonrası, DVT ve PE gelişimi ile ilgili bazı vaka bildirimleri mevcuttur<sup>(98-100)</sup>.

Alt ekstremit  yaralanmalarını takiben uygulanan alçı immobilizasyonu sonrası, DVT/PE gelişmesine sebep olabilecek risk faktörleri mevcuttur. Bunlar; travma, uzamış alçı immobilizasyonu ve cerrahidir<sup>96</sup>. Bazı yazarlar ise, aşı  tendon rüptürü sonrası yapılan cerrahinin bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir<sup>92,94</sup>.

Tromboembolizm, çoğu ortopedik cerrahide karşılaşılabilecek komplikasyondur<sup>101,102</sup>. Kalça ve diz cerrahilerinde tromboemboli profilaksisi için temel konular belirlenmiş olmasına rağmen<sup>103</sup>, immobilizasyona ihtiyaç duyulan dizaltı yaralanmalarda, DVT profilaksisi açısından net bir konsensus yoktur. Cochrane'nin plasebo ve DMAH ile yaptığı metaanaliz çalışmasında, semptomatik DVT insidansı , %2.5' ten %0.3' e gerilemiştir<sup>101</sup>. Diğer yandan bazı yazarlar, semptomatik DVT/PE riskini azaltmak için, rutin profilaksi yapılmasını önermiştir<sup>94</sup>.

Derin ven trombozunun etiyopatogenezi, "Virchow Triadı" ile açıklanmaktadır. Buna göre; endotelial hasar, koagülasyon bozuklukları ve kan akımındaki değişiklikler, derin ven trombozu oluşumunda etkili olan faktörlerdir.



Şekil 2.1 Virchow'un Tromboz   l s 

Venöz trombüsler; fibrin, trombosit, az sayıda lökosit ve üzerine takılan eritrositlerden oluşur. Bu nedenle, kırmızıya da staz trombüsü olarak adlandırılırlar.

Beyaz trombüs ise, genel olarak arteriyel sistemde görülür. Trombüsler, günler ya da haftalar içinde aşağıdaki şekillerde farklılaşabilirler<sup>78</sup>.

**1. Büyüme, gelişme:** Trombüs, üzerine daha fazla sayıda trombosit ve fibrin birikimi sonucunda büyüyebilir ve sonuçta önemli bir damarı tıkayabilir.

**2. Embolizm:** Trombüsler, bulundukları yerden koparak, kan akımıyla birlikte başka bölgelere taşınabilir.

**3. Erime:** Trombüsler, fibrinolitik aktivite sonucunda tamamen ortadan kaldırılabilirler.

**4. Organizasyon ve rekanalizasyon:** Trombüslerde, iltihabi reaksiyon ve granülasyon dokusu oluşabilir ve daha sonra bunlar rekanalize olabilir, yani kan akımı yeniden başlayabilir.

Derin ven trombozu (DVT)' nun klinik tanısında; genellikle travmadan 7–14 gün sonra, bacakta tek taraflı şişlik meydana gelmesi, bacak ve uyluk arkasında ağrı, hassasiyet ve renk değişikliği olması, lokalısı artışı, düşük seviyede ateş, nabız artışı ve lökosit sayısında artış gözlenebilir. Ayak bileği dorsal fleksiyona getirildiğinde bacak arka bölgesinde ağrı olur(Homans testi). Bunun nedeni, tromboze venlerin gerilmesidir. Hasta öksürtüldüğü zaman, venöz basıncın artması ve bunun sonucunda trombozlu bölgede ağrı duyulması(Lawrence testi) gözlenebilir. Bununla birlikte, yaklaşık olarak, hastaların %50'sinde, bu muayene bulgularından hiçbirisi gözlenmeyebilir<sup>79,80</sup>.

Venografi; bacak ve uyluktaki derin ven trombozlarının tanısının konulmasında en duyarlı ve en özgün test olarak kabul edilmektedir<sup>79,80</sup>. Esas tanıyı koyma amaçlı rutin olarak kullanılmaz, non-invaziv tetkiklerin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılır. Bazı dezavantajları vardır, bunlar; pahalı, invaziv, ağrılı,

tekrarının zor olması ve kullanılan kontrast maddeye karşı alerjik reaksiyonlar görülmektedir.

## **2.1. TROMBOEMBOLİZM GELİŞMESİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ<sup>81</sup>**

**1-Tromboembolizm hikayesi**

**2-Obezite**

**3-Malignite**

**4-Konjestif kalp yetmezliği**

**5-Doğum kontrol hapı kullanımı**

**6-Varikoz ven varlığı**

**7-Sigara içmek**

**8-Genel anestezi**

**9-Kan viskozitesinde artma**

**10-Protein C ve S eksikliği, antitrombin III eksikliği**

**11-Hareketsizlik**

**12-Çoklu travma**

**13-Paralizi**

**14-Gebelik**

**15-Nefrotik sendrom**

## 2.2. VENÖZ TROMBOEMBOLİ KOMPLİKASYONLARI:

Pulmoner emboli, venöz gangren, sekonder varisler, staz ülserleri, cilt lezyonları, dermatoskleroz, bakteriyemi, phlegmasia alba dolens( şiş, beyaz, ağrılı bacak), phlegmasia cerulea dolens( şiş, mavi, ağrılı bacak ), böbrek fonksiyon bozukluğu, postflebitik sendrom.

**Tablo 2.1 Tromboemboli Risk Düzeyleri**

| RİSK DÜZEYİ SINIFLAMASI <sup>77</sup> |                                                        |                                                                       |                                                           |                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tromboemboli                          | Düşük Risk                                             | Orta Risk                                                             | Yüksek Risk                                               | Çok Yüksek Risk                                                                                                                                                                                                 |
|                                       | Risk faktörü yok, 40 yaş altı hastalarda minör cerrahi | Major/ minör cerrahi, Risk faktörü olan/olmayan, 40 yaş üstü hastalar | Major cerrahi, Risk faktörü olmayan, 60 yaş üstü hastalar | Tromboemboli öyküsü olan, Malignite veya hiperkoagülopatisi olan, 40 yaş üstü major cerrahi hastaları; major ortopedik cerrahi veya kalça kırığı, inme, çoklu travma veya spinal kord yaralanması olan hastalar |
| <b>Bacak venlerinde tromboz(%)</b>    | 2                                                      | 10-20                                                                 | 20-40                                                     | 40-80                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Proksimal ven trombozu(%)</b>      | 0,4                                                    | 2-4                                                                   | 4-8                                                       | 10-20                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Klinik pulmoner emboli(%)</b>      | 0,2                                                    | 1-2                                                                   | 2-4                                                       | 4-10                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Fatal Pulmoner emboli(%)</b>       | 0,002                                                  | 0,1-0,4                                                               | 0,4-1.0                                                   | 1-5                                                                                                                                                                                                             |

### **2.2.1Pulmoner Emboli:**

Embolus; damar içinde kan akımı ile bulunduğu yerden daha uzak bir yere taşınan, katı, sıvı ya da gaz niteliğinde serbest kitledir. Embolusların yaklaşık %99'u, yerinden kopmuş trombüs parçalarından oluşmaktadır. Bu yüzden çoğunlukla tromboembolizm terimi kullanılmaktadır. Pulmoner emboli vakalarının yaklaşık %90-95'i, daha önce de belirtildiği gibi derin bacak venlerinden kaynaklanmaktadır. Trombüs, genellikle sağ kalpten pulmoner damarlara geçer. Embolusun büyüklüğüne bağlı olarak ana pulmoner arteri tıkayabilir, dallanan daha küçük arterlere geçebilir. Tek bir büyük kitle veya multiple emboluslar şeklinde görülebilir<sup>80</sup>.

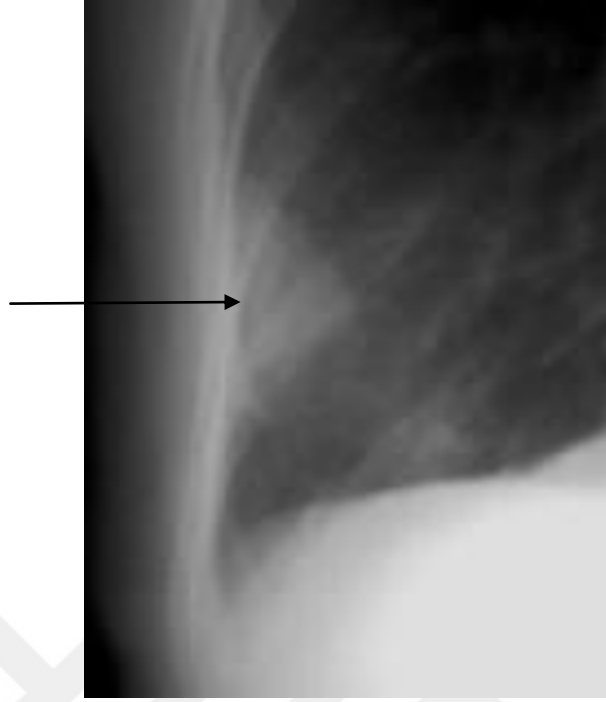
Pulmoner emboli gelişmiş olan hastaların kliniğine baktığımızda; ani başlayan yan ağrısı, ani başlayan nefes darlığı, ateş, takipne, taşikardi, hemoptizi, bacak ağrısı, angina tarzı göğüs ağrısı, öksürük, wheezing gibi belirtiler görülebilir.

Submasif emboliden, akciğer enfarktüsüyle sonuçlanacak kadar farklı şiddetlerde olabilir. Pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği, ölüm gibi sonuçlara neden olabilir.

Akciğer grafisinde; atelektazik, infiltratif alanlar, pleural effüzyon, damar gölgelenmesinde ani kesilme, pulmoner arter genişlemesi, sağ ventrikül ve atriumda genişleme, hemidiafram yükselmesi,pleura ile komşu alanlarda konsolidasyon alanları(Hampton kamburu) gibi bulgular görülebilir.

Hipoksi ve hipokapni görülebilir, EKG' de sinus taşikardisi, ST yükselmesi, patolojik Q dalgası, sağ dal bloğu, sağ ventrikül yüklenme bulguları görülebilir.

Tanı için, bilgisayarlı tomografi, ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, pulmoner anjiyografi gibi tetkikler yapılabilir.



**Resim 2.1 Hampton Kamburu**

### **2.3. TEDAVİ :**

#### **1.Derin ven trombozunun oluşumunu önlemek**

Hastanın mobilize edilmesi, kademeli basınçlı çorap uygulaması, intermitten pnömotik bacak kompresyonu( uyluk ve bacağı dakikada 1-2 kez, yaklaşık 10 saniye süre ile, 35-40 mm Hg, ritmik basınç uygulayan aletler ile yapılır.),farmakodinamik ajanlarla (standart heparinler, DMAH, fondaparinuxs, rivaroxaban ve diğer antikoagülan ajanlar) koruma tedavilerini kapsar

**2.Antikoagülan tedavi:** Trombüsün büyümesini ve tekrarlanmasını önlemek.

**3.Trombolitik tedavi ya da embolektomi:** Hemodinamik açıdan stabil olmayan hastada trombüsü ortadan kaldırmak.

### **2.3.1.Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin( DMAH ):**

Bu gruptaki ilaçlar, anfraksiyone heparin molekülünün, enzimatik ve kimyasal tekniklerle, kontrollü bir şekilde, depolimerizasyonu sonucunda elde edilmektedir.

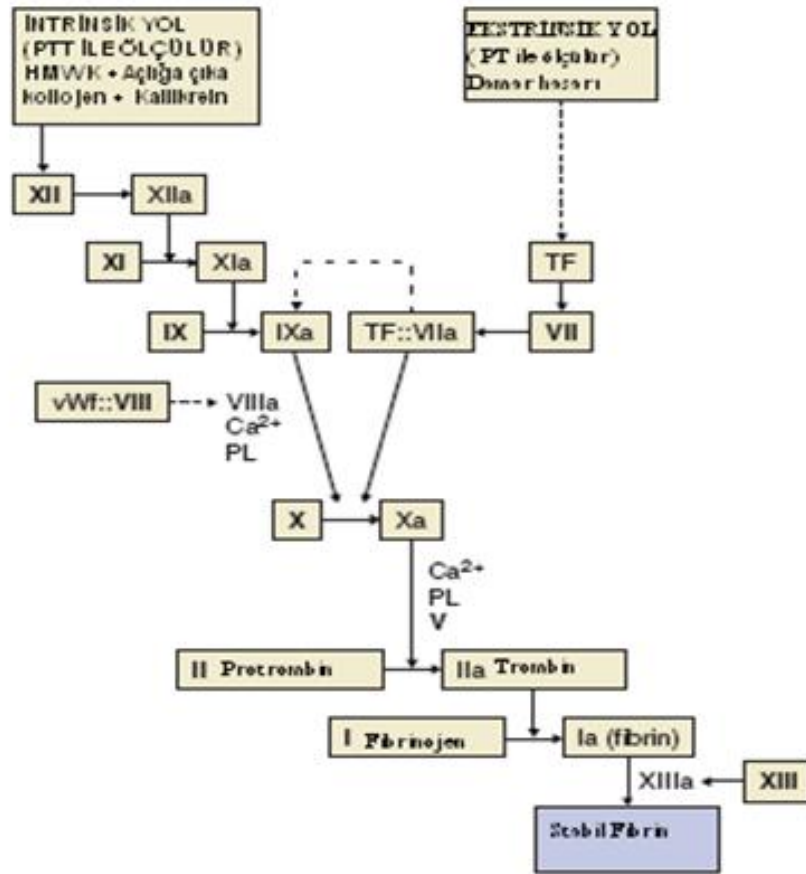
Molekül ağırlıkları, 4000-6500 dalton arasında değişmektedir. Molekül ağırlıkları, plazma klerensleri, biyoyararlanımları ve glikozaminoglikan içerikleri açısından farklılık göstermektedirler. Anti Xa/ anti IIa aktivite oranı yüksek olan DMAH'ler'in hemorajik yan etkileri az, antitrombotik aktiviteleri fazladır. Standart heparinlere göre plazma proteinlerine daha az bağlanırlar ve yarı ömürleri daha uzundur. Standart heparinlere göre trombinin inhibe etmeleri çok daha az olduğundan, hospitalizasyon ve laboratuvar tetkikleri ile monitörizasyona genelde ihtiyaç duyulmaz. Kullanım açısından kolaylık sağlar. Gerek duyulursa faktör Xa düzeyine bakılarak takibi yapılabilir<sup>73,74</sup>.

Koagülasyon mekanizmasında, faktör Xa etkisi ile protrombin aktive olup trombin'e dönüştürülür. DMAH'ler, faktör Xa aktivitesini azaltarak, trombin oluşumunu azaltırlar<sup>10,75</sup>. Trombin; serin proteazdır, proteolitik etki gösterir, bazı proteinlerin aktif hale geçmesini sağlar. Travmaya uğramış dokularda pıhtı oluşumunda esas rol alan faktördür. Bazı hücreler elemanlar ve büyüme faktörleri için kemotaktik etki gösterir, fibroblast çoğalmasını uyarır. Trombositleri aktive eder, fibrinojenin çözünemeyen bir molekül olan, fibrin haline dönüşmesini sağlar.

Yapılan bazı çalışmalarda; DMAH'lerin, antikoagülan etkilerinin yanında, fibröz doku oluşumunu azalttığı, angiogenezi artırıcı, inflamasyonu azaltıcı, yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği ve makrofajları uyarıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir<sup>6,13</sup>.

### 2.3.2.Rivaroxaban

Tromboembolik hastalıkların tedavi ve profilaksisinde kullanılan yeni bir oksazolidinon türevi preparattır. Faktör Xa'nın S1 ve S4 kısımlarına bağlanarak, faktör Xa'nın inhibisyonuna neden olur ve antikoagülan etkisini bu şekilde gösterir<sup>76</sup>. Oral yoldan alınıyor olması kullanım kolaylığı sağlar. Rivaroxaban ile ilgili yapılmış bazı çalışmalarda, arteriyel ve venöz trombozu azalttığı<sup>14</sup>, mikrosirkülasyonu arttırdığı ve mikrotrombüs oluşumunu azalttığı bildirilmiştir<sup>15</sup>.



Şekil 2.2 Koagülasyon Kaskadı (Miller's Orthopaedics, 2014)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. CERRAHİ METOD VE PROSEDÜR:

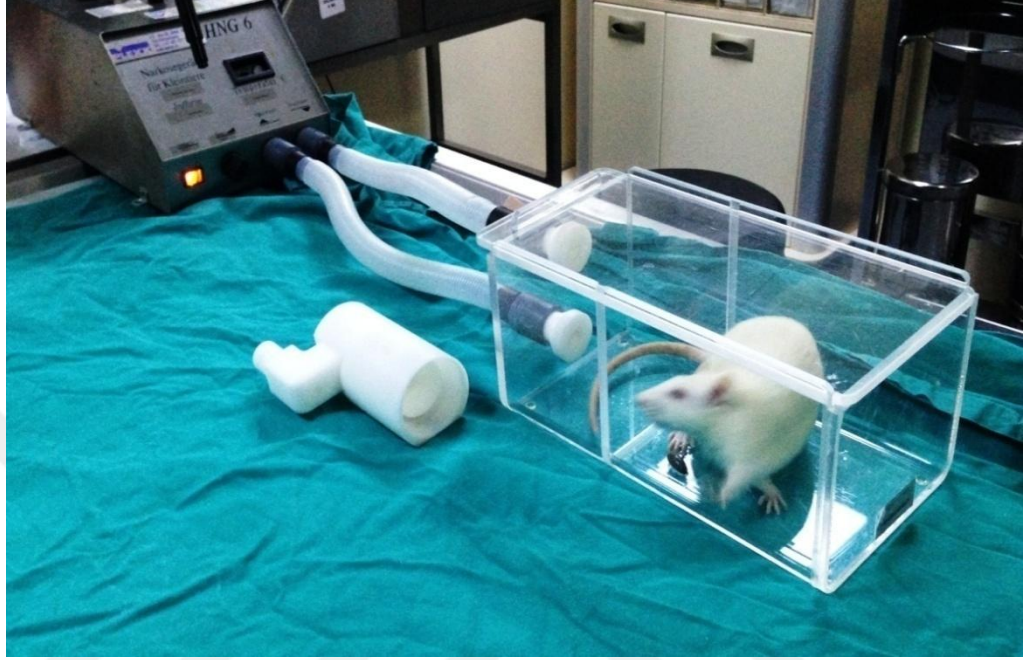
Çalışmaya başlamadan önce, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma ve Beceri Geliştirme Merkezi (BADABEM)'den 06.08.2015 tarih ve 2015/98 sayılı deney hayvanları yerel etik kurul onayı alındı. Çalışmada 36 adet erişkin, erkek, ortalama ağırlığı 300-400gr olan Sprague-Dawley cinsi rat kullanıldı. Ratlar, her kafeste 6 adet olacak şekilde yerleştirildi, 22 C<sup>0</sup> sıcaklıkta ve 12 saat karanlık ortam sağlandı, sınırsız bir şekilde normal su(ad libitum) ve standart kemirgen yemi ile beslenerek bakımları yapıldı. Ratların her birisi, cerrahi müdahaleyi takip eden ilk 24 saat içinde kafeste tek başlarına bırakıldı, yara takibi, pansuman ve ağrı kontrolleri yapıldı. 24 saatlik süre sonunda her kafeste 6 rat olacak şekilde kafeslere yerleştirildi. Ratlar 3 gruba ayrıldı. 1 grup: düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) verilen grup. DMAH olarak nadroparin kalsiyum( Fraxiparine / Glaxo Smithkline) , 6mg/ kg ,170 IU AXa dozunda subkutan olarak verildi. Bu işleme, cerrahi müdahaleden 12 saat önce başlanıp, cerrahi müdahaleden itibaren 21 gün süreyle günlük subkutan olarak devam edildi. 2.grup: rivaroxaban verilen grup. Rivaroxaban (Xarelto / Bayer ) 3 mg/kg dozunda, ezilip toz haline getirildikten sonra 2 ml salin solüsyonu içinde sulandırıldı ve 21 gün süreyle, günlük gastrik lavaj olarak verildi. 3.grup: herhangi bir ilaç verilmeyen kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmadaki ratların standardize edilebilmesi için 1.grupta bulunan ve subkutan enjeksiyon yapılan ratlara, günlük 2 ml. % 0.9 NaCl gastrik lavaj olarak verildi, 2.grupta bulunan ve rivaroxaban verilen gruba, günlük 0.02 ml % 0.9 NaCl subkutan olarak verildi. Kontrol grubu olan 3. gruba ise, yukarıda belirttiğimiz dozlarda günlük olarak hem gastrik lavaj hem de subkutan yoldan NaCl verildi. Tüm gruplarda cerrahi işlemler, genel anestezi altında yapıldı. Genel anestezi için, inhaler anestezik ilaç olan isoflurane ( Forane ), % 4 indüksiyon dozunda başlanıp, %2 idame doz olarak verildi. Cerrahi işlemler yaklaşık olarak 20 dakika sürdü.



**Resim 3.1 Gastrik Lavaj İle Rivoraxaban Verilmesi**



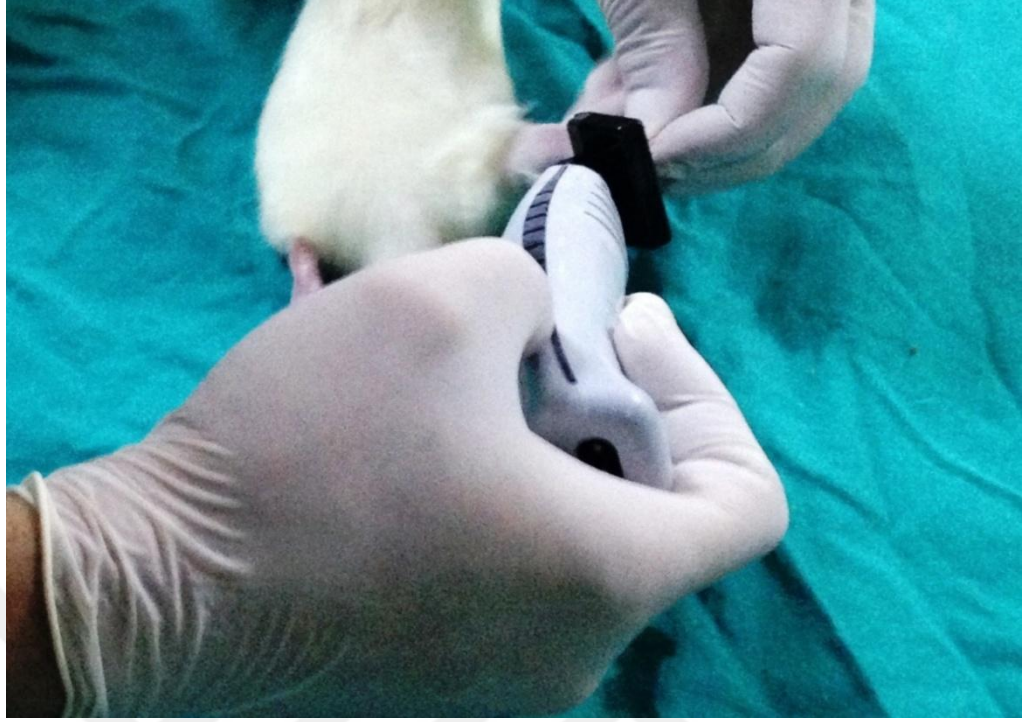
**Resim 3.2 Subkutan Yoldan Fraxiparine Uygulaması**



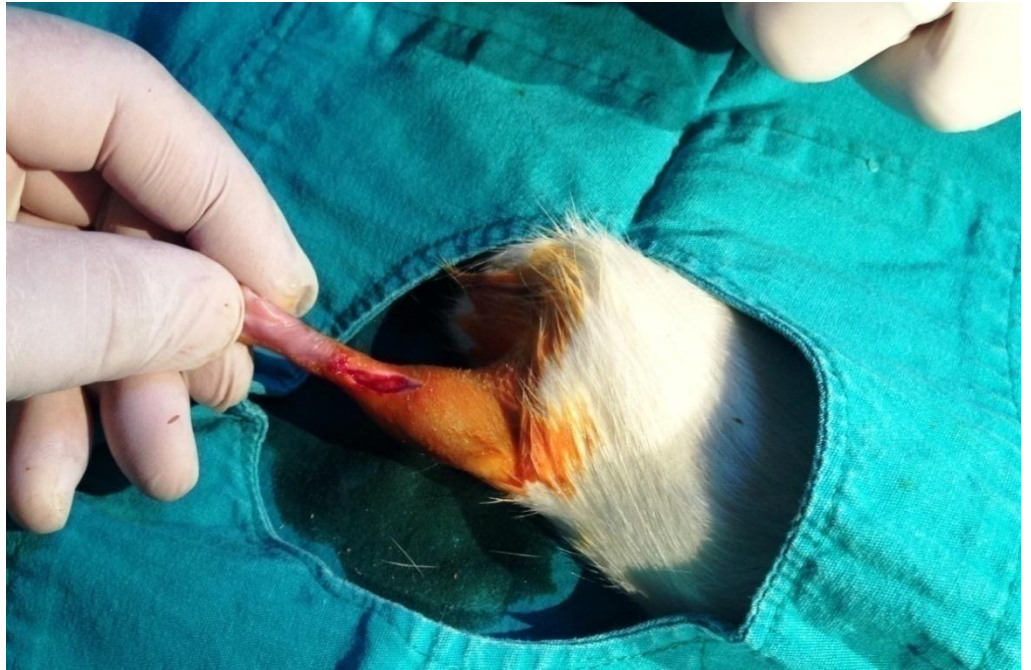
**Resim 3.3 İsoflurane % 4 İle İndüksiyon**

Cerrahi işlemlere başlamadan 30 dk önce 8mg/kg dozunda subkutan gentamisin ile antibiyotik profilaksisi uygulandı. Cerrahiden sonraki ilk 24 saat, 12 saat ara ile karprofen ( Rimadyl ), 3-5 mg/kg subkutan uygulanarak ağrı kontrolü sağlandı.

Ratların sağ alt ekstremitesi traş edildikten ve povidon iodyür (Batticon<sup>R</sup>, Adeka/ Türkiye) ile steril şartlarda boyanıp, steril yeşil örtü ile örtüldükten sonra, aşil tendonu üzerine yaklaşık 2cm uzunluğunda longitudinal insizyon yapıp, aşil tendonu açığa çıkarıldı. Ciltaltı dokular disseke edildikten sonra aşil tendonu explore edildi ve kalkaneusa yapıştığı bölgenin yaklaşık 0.5 cm proksimalinden 11 numara bistüri (Plusmed/Türkiye) yardımı ile transvers bir şekilde tam kat kesildi.



**Resim 3.4 Ratların Sağ Bacağının Traş Edilmesi**



**Resim 3.5 2 cm'lik Longitudinal İnsizyon**



**Resim 3.6 Aşil Tendon Explorasyonu**



**Resim 3.7 Aşil Tendonunun Transvers Kesilmesi**

Kesilen aşıl tendonu, atravmatik PDO II 4/0 (BOZ, Ankara/Türkiye) kullanılarak, Kessler yöntemi ile tekrar dikildi.



**Resim 3.8 Aşıl Tendonunun Sütüre Edilmesi**

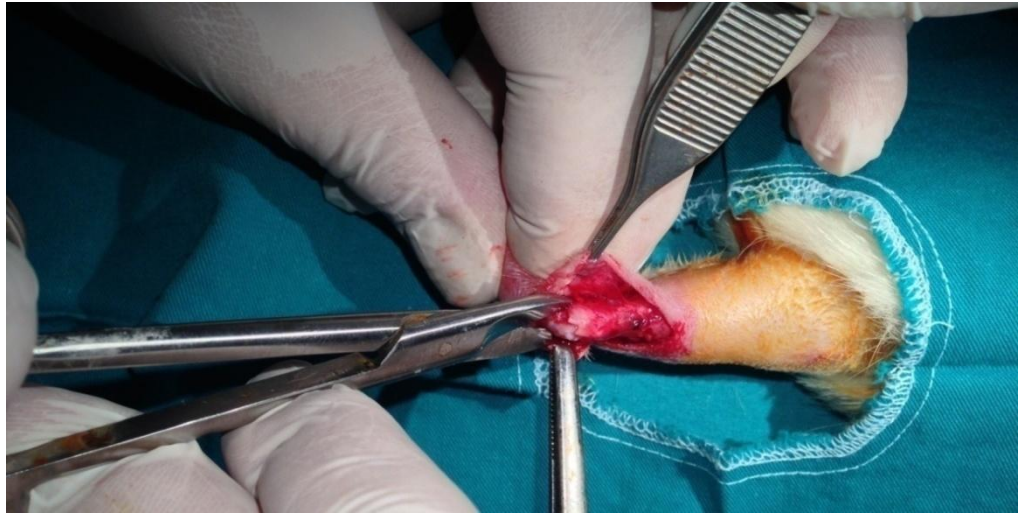
Aşıl tendonu sütüre edildikten sonra, yara steril şartlarda 3/0 propilen (Doğsan, Trabzon/Türkiye) ile kapatılıp, povidon iodyür (Batticon<sup>R</sup>, Adeka/ Türkiye) ile pansuman yapıldı.

Postoperatif immobilizasyon uygulanmadı. Ratlar, ilk 24 saatte tek kişilik kafeslerde, sonraki günlerde her kafeste 6 rat olacak şekilde, günlük yara yeri, genel durum ve fiziksel aktivite bakımlarından takip edildiler. Çalışma bitiminde ratlara yüksek doz anestezi (10 mg/kg ksilazine ve 90 mg/kg ketamin-HCl ) ile ötenazi uygulandı. 3 gruptan da 6' şar adet rat'tan, tamir edilmiş aşıl tendonları, kalkaneusa ve femur kondillerine yapışma yerlerinden kesilip çıkarıldılar, %10'luk formaldehit içeren steril kaplara alınıp fikse edildikten sonra, parafine gömölüp kesitler alınarak histopatolojik olarak değeriendirildiler.

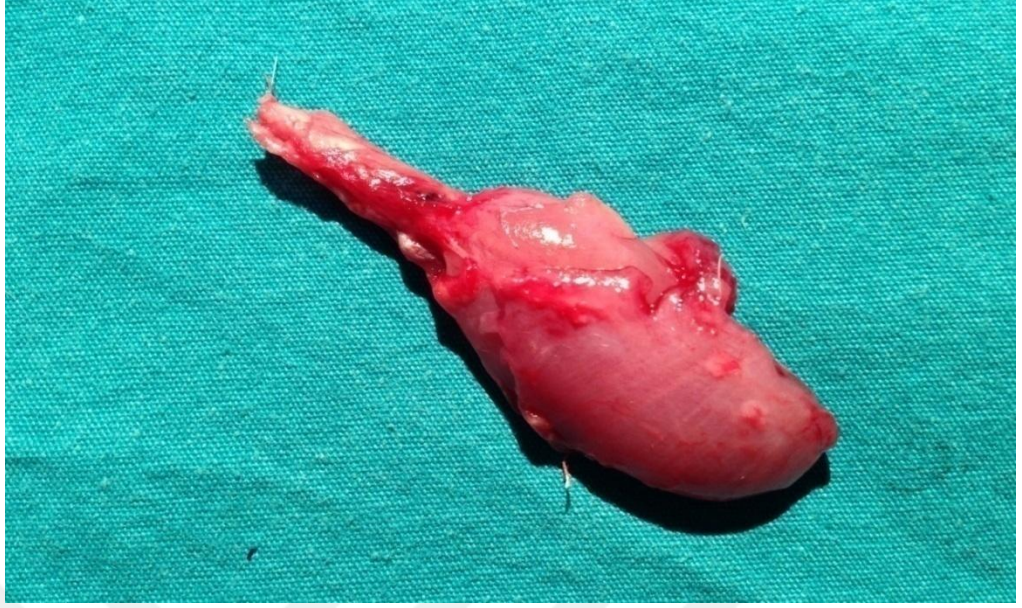


**Resim 3.9 % 10'luk Formaldehit İçinde Tendonların Fixasyonu**

Biyomekanik çalışmalar için, her 3 gruptan da geriye kalan diğer ratların, hem cerrahi müdahale yapılan, hem de sağlam taraftaki(sol taraf) aşil tendonları, plantaris tendonlarından ayrı olarak çıkartıldı. Biyomekanik çalışma yapılacak tendonlar, çalışmada kullanılacak cihaz ve yöntemlere kolaylık sağlaması için, diğer tendonlardan farklı olarak, distalde kalkaneustan bir miktar kemik doku ile birlikte ve proksimalde daha fazla kas dokusunu içerecek şekilde çıkartıldı.



**Resim 3.10 Kalkaneustan Kemik Doku İle Birlikte Tendonun Çıkarılması**



**Resim 3.11 Biyomekanik Çalışma İçin Proksimalde Daha Fazla Kas Dokusu Bırakılması**

#### 4. BİYOMEKANİK ANALİZ:

Tendonlar; kas, kemik ve ligament yapıları gibi lökomotor sistemin önemli elemanlarıdır. Kaslar gibi kuvvet üretmemelerine rağmen, kas-kemik bağlantısını sağladıkları için, kasların üretmiş olduğu tüm kuvvetlere maruz kalırlar. Kaslar tarafından üretilen kuvvet, tendonlara, buradan da kemiklere aktarılır. Eklemlere belli uzaklıklarda kemiğe bağlanan tendonların üzerinden geçen kuvvet, bu eklemlerde moment oluşturarak, canlı sistemin hareketini sağladığı için, tendonların mekanik karakteristiği, vücudun hareketiyle doğrudan ilişkilidir. Kasların kasılmasıyla başlayan döngü, tendonlarda çekme kuvvetinin oluşması ve bu kuvvetin, tendon kesitine bağlı olarak, çekme gerilmesi meydana getirmesiyle sürer. Tendonlardaki bu çekme gerilmesinin tespiti ve mekanik özelliklerinin belirlenmesi, laboratuvarlarda çekme cihazları ve çeşitli aparatların kullanımı sayesinde mümkündür.

Farklı sebeplerle tendonlarda oluşan hasarların ele alınmasında biyomekanik yaklaşım; hem, operasyon öncesi ve sonrası süreçlerinin iyileştirilmesi, hem de, cerrahi yöntemlerde yenilik oluşturabilme potansiyeli sebebiyle, son yıllarda sıkça kullanılmaktadır<sup>83-85</sup>. Benzer şekilde, farklı kimyasalların, tendon iyileşmesi üzerindeki etkisi için de, canlı dokunun biyomekanik analizleri gerçekleştirilir. Bu analizler, temelde, tendonun farklı yüklemeler altında nasıl davrandığını anlamak ve uygulanan tedavilerin bu davranışa etkisini incelemektir.

Çalışmada ilk adım olarak gerçekleştirilen rat sakrifikasyonunun ardından, testlerin kolay gerçekleştirilmesi amacıyla, elde edilen tendonların etrafındaki yumuşak dokular temizlenerek, tendon teste hazır hale getirilmiştir. Tendonlar ratların vücudundan çıkarılırken, test cihazına bağlantısını daha sağlıklı gerçekleştirmek ve cihazın tutma aparatının, deney sırasında tendona zarar vermesini engellemek amacıyla, tendon uçlarında bir miktar kas ve kemik dokusu kalmasına dikkat edilmiştir.

Sakrifikasyon işleminin ardından tendonlar, izotonik %0.9'luk NaCl çözeltisi içerisinde, testlerin yapıldığı İstanbul Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümü

Makine Malzemesi Laboratuvarı'na ulaştırılmıştır. Tendon numunelerine ait biyomekanik testler burada gerçekleştirilmiştir.

Biyomekanik testler, Tablo 4,1'de gösterildiği şekilde oluşturulan 4 ayrı grup ve bu grupların içerdiği toplam 24 numunenin tamamı için gerçekleştirilmiştir. Grup 1: rivaroxaban( xarelto) verilen rat tendonları. Grup 2: DMAH( fraxiparine) verilen rat tendonları. Grup 3: Kontrol grubunun, cerrahi işleme tabi tutulan tendonları. Grup 4: Kontrol grubunun, cerrahi işlem yapılmayan, sağlam tendonlarından oluşan grup olarak belirlendi.

**Tablo 4.1Biyomekanik Çalışma İçin Oluşturulan Gruplar**

|                        | <b>GRUP 1<br/>(Xarelto)</b> | <b>GRUP 2<br/>(Fraxiparine)</b> | <b>GRUP 3<br/>(kontrol grubunun<br/>cerrahi işlem<br/>gören tendonları)</b> | <b>GRUP 4<br/>(kontrol grubunun<br/>cerrahi işlem<br/>görmeyen<br/>tendonları )</b> |
|------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Numune sayısı</b>   | 6                           | 6                               | 6                                                                           | 6                                                                                   |
| <b>Numune numarası</b> | 1-6                         | 1-6                             | 1-6                                                                         | 1-6                                                                                 |

Biyomekanik testler için kullanılan cihaz(Resim 4.1), universal çekme cihazıdır. (Instron 5982, ABD). Cihazın yük kapasitesi; 100 kN, hız aralığı; 0.00005-50.000 mm/dak, örnekleme frekansı; 1 kHz ve kuvvet ölçüm doğruluğu; +/-%0,5 dir.



**Resim 4.1Tendonların Çekme Testinde Kullanılan Çekme Cihazı**

Tendon numunelerinin cihaza bağlantısı(Resim 4.2a); tendonların kas ve kemiklere bağlandığı bölgelerinin, daha iyi kavrama sağlamak amacıyla, zımpara kağıtları arasına yapıştırılarak(Resim4.2b),cihazın tutucu aparatına yerleştirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Tendon-zımpara teması, özel yapıştırıcılar kullanılarak sağlanmıştır. Numuneler, kopuncaya kadar, uzun eksenleri doğrultusunda 6mm/s'lik bir hızla çekmeye tabi tutulmuşlardır.



(a)



(b)

**Resim 4.2 (a)Tendonların Çekme Cihazına Bağlantısı(b) Tendonların Zımpara Kağıtları Arasına Sıkıştırılması**

Çekme cihazı, deney sırasında uygulanan çekme kuvvetini ( $F$ ) ve bu kuvvetin tendonda sebep olduğu boyca uzama ( $\Delta l$ ) verilerini anlık biçimde kaydeder. Ancak, sadece kuvvet ve uzama verilerini kullanarak bir cismin dayanımını belirlemek mümkün değildir. Malzeme özelliği ve cismin kesiti de, dayanım üzerinde etkilidir. Bu sebeple, bir cismin belli bir yük altında nasıl davranacağını belirlemek için, bu faktörlerin de göz önüne alınması gerekir. Tendonların dayanımlarını belirlemek ve bunları karşılaştırmak için, tendonlara ait maksimum gerilme ( $\sigma_{mak}$ ), maksimum genleme ( $\epsilon_{mak}$ ) ve elastik modül ( $E$ ) değerleri hesaplanmıştır (denklem 1, 2, ve 3).

$$\sigma_{mak} = \frac{F_{mak}}{A} \quad \text{denklem (1)}$$

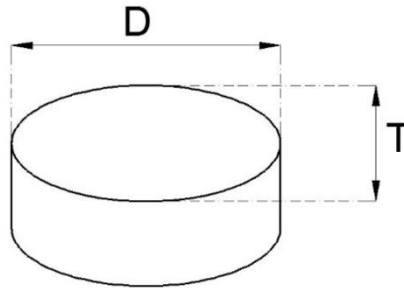
$$\varepsilon_{mak} = \frac{\Delta l_{mak}}{l_0} \quad \text{denklem (2)}$$

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} \quad \text{denklem (3)}$$

Denklemlerde  $F_{mak}$ , tendonların kopana kadar karşılayabildiği maksimum kuvveti,  $\Delta l_{mak}$ , maksimum boyca değişimi ve  $l_0$ , ilk boylarını göstermektedir. Elastik modül ( $E$ ) ise, gerilme( $\sigma$ )-genleme( $\varepsilon$ ) grafiğinin lineer bölgesindeki (elastik bölge) doğrunun eğimi hesaplanarak elde edilmiştir. Denklem 1’de gerekli olan alanın ( $A$ ) hesaplayabilmek için tendon kesitleri eliptik bir geometri olarak ele alınmış (Şekil 4.1) ve kesit alanı  $A$  aşağıdaki denklemle hesaplanmıştır.

$$A = \frac{D \times T \times \pi}{4} \quad \text{denklem (4)}$$

$D$  ve  $T$  sırasıyla, tendonun kesitinin en uzun ve en kısa eksenlerinin uzunluklarını gösterir. Bu iki değer, her tendon numunesinin deney cihazına takılmasından önce, hassasiyeti yüksek kumpas kullanılarak ölçülmüştür.



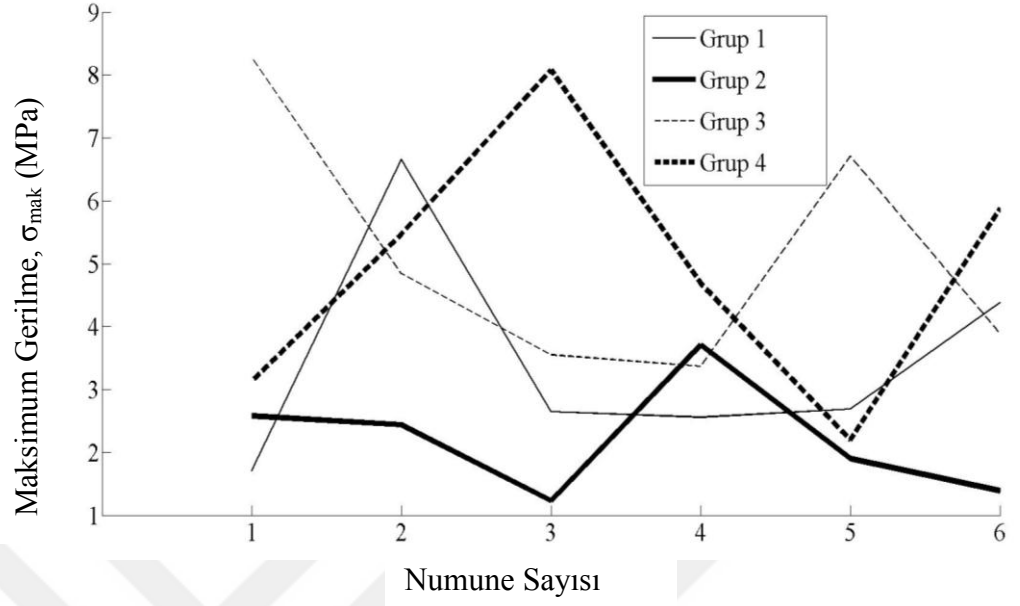
Şekil 4.1 Eliptik Geometrinin Ölçüleri

#### 4.1. BULGULAR:

Tendonların kopma mukavemetlerini tespit etmek ve bunları karşılaştırmak amacıyla yapılan çekme testleri sonucunda, her bir numune kopuncaya kadar kaydedilen kuvvet ( $F$ ) ve boyca değişim ( $\Delta l_{mak}$ ) verileri kullanılarak numunelerde meydana gelen maksimum gerilme ( $\sigma_{mak}$ ) değerleri hesaplanmıştır. Hesaplanan gerilme değerleri, Tablo 4.2’de verilmiş ve Şekil 4.2’de de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.2 Numunelerden Elde Edilen Maksimum Gerilme  $\sigma_{mak}$  (MPa) Değerleri**

| Numune numarası | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Grup 4 |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|
| 1               | 1.71   | 2.58   | 8.28   | 3.13   |
| 2               | 6.66   | 2.44   | 4.84   | 5.47   |
| 3               | 2.65   | 1.23   | 3.55   | 8.08   |
| 4               | 2.56   | 3.71   | 3.37   | 4.69   |
| 5               | 2.69   | 1.9    | 6.71   | 2.2    |
| 6               | 4.38   | 1.39   | 3.89   | 5.88   |

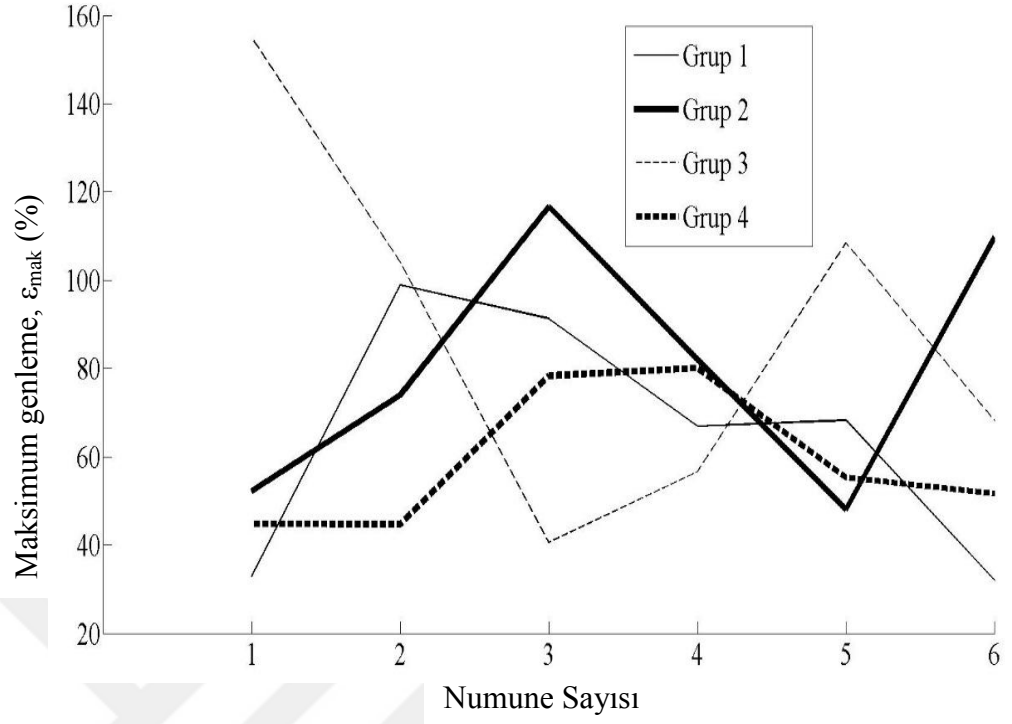


**Şekil 4.2 Tendonlarda Kopuncaya Kadar Oluşan Maksimum Gerilme Değerleri  $\sigma_{mak}$  .**

Gerçekleştirilen biyomekanik testler sonucunda elde edilen boyca uzama ( $\Delta l$ ) verilerinden faydalanarak her bir numunede kopuncaya kadar meydana gelen maksimum genleme miktarları  $\epsilon_{mak}$  hesaplanmış ve Tablo 4.3’de verilmiştir. Şekil 4.3’te ise, bütün gruplardaki numunelere ait, maksimum genleme değerleri karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.3 Numunelerden Elde Edilen Maksimum Genleme  $\varepsilon_{\text{mak}}$  Değerleri.**

| <b>Numune<br/>numarası</b> | <b>Grup 1</b> | <b>Grup 2</b> | <b>Grup 3</b> | <b>Grup 4</b> |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>1</b>                   | 32.92         | 52.22         | 155.06        | 44.85         |
| <b>2</b>                   | 98.87         | 73.98         | 104.08        | 44.71         |
| <b>3</b>                   | 91.31         | 116.68        | 40.64         | 78.35         |
| <b>4</b>                   | 66.97         | 82.03         | 56.64         | 80.06         |
| <b>5</b>                   | 68.3          | 48.06         | 108.38        | 55.28         |
| <b>6</b>                   | 31.98         | 109.73        | 68.24         | 51.7          |

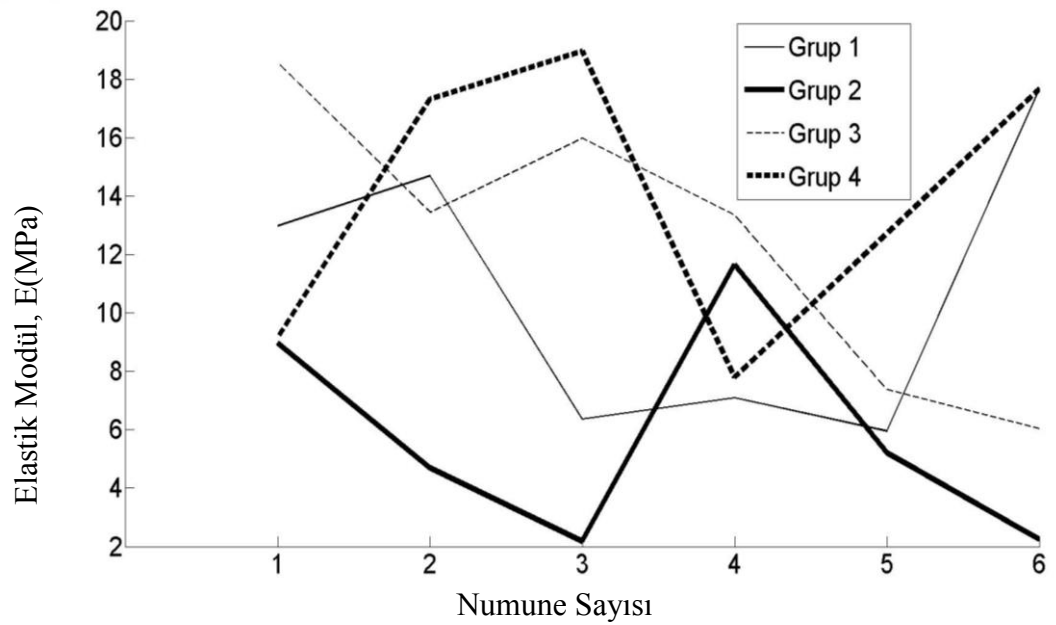


**Şekil 4.3 Tendonlarda Kopuncaya Kadar Oluşan Maksimum Genleme Değerleri  $\epsilon_{mak}$ .**

Biyomekanik testler sonucunda elde edilen gerilme-genleme eğrisinden hesaplanan, her bir numunenin elastik modülü ( $E$ ), Tablo 4.4'te verilmiş ve Şekil 4.4'te karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.4 Numunelerden elde edilen elastik modül  $E$  (MPa) değerleri.**

| Numune numarası | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Grup 4 |
|-----------------|--------|--------|--------|--------|
| 1               | 12.98  | 8.97   | 18.57  | 9.15   |
| 2               | 14.7   | 4.69   | 13.45  | 17.32  |
| 3               | 6.36   | 2.18   | 15.99  | 18.96  |
| 4               | 7.09   | 11.65  | 13.34  | 7.8    |
| 5               | 5.95   | 5.21   | 7.37   | 12.72  |
| 6               | 17.67  | 2.25   | 6.03   | 17.67  |



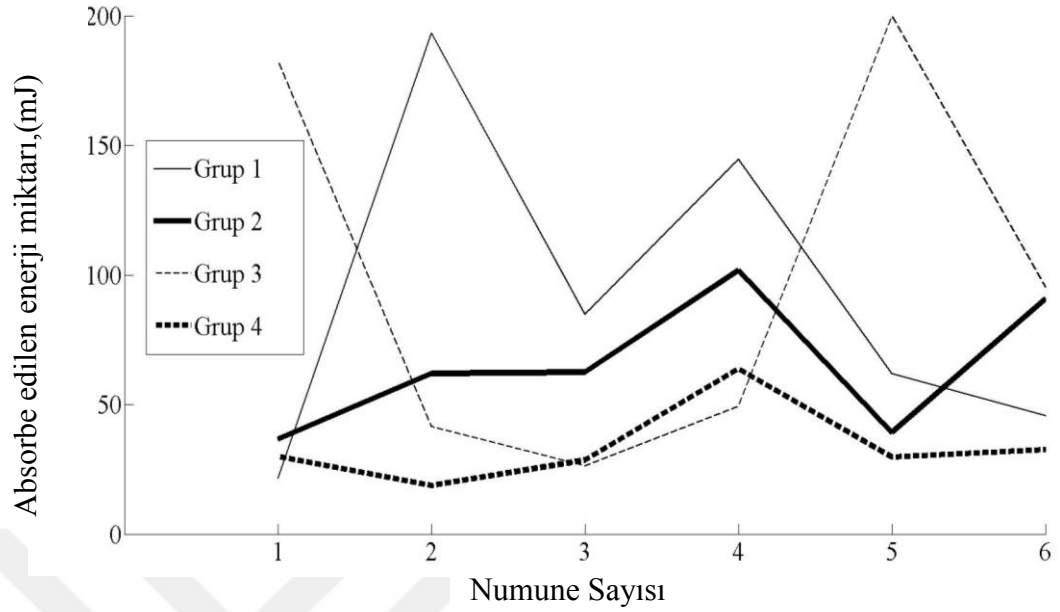
**Şekil 4.4 Tendonlarda Biyomekanik Testler Sonucunda Hesaplanan Elastik Modül  $E$**

**Değerleri.**

Biyomekanik testlerin gerçekleştirilme amaçlarından biri de; tendon numunelerinin kopuncaya kadar absorbe ettikleri enerji miktarının saptanmasıdır. Tablo 4.5'te, tendon numunelerinin absorbe ettikleri enerji miktarı gösterilmiş ve Şekil 4.5'te ise, bütün gruplar için bu değerler, karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

**Tablo 4.5 Numunelerden elde edilen absorbe edilen enerji (mJ) değerleri.**

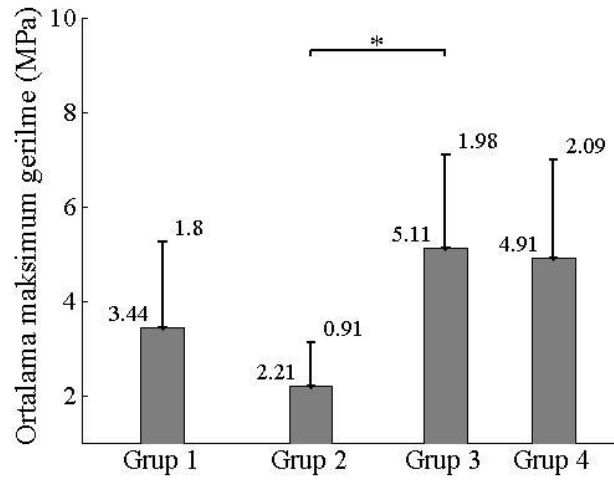
| <b>Numune<br/>numarası</b> | <b>Grup 1</b> | <b>Grup 2</b> | <b>Grup 3</b> | <b>Grup 4</b> |
|----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>1</b>                   | 21.49         | 36.57         | 182.72        | 29.93         |
| <b>2</b>                   | 193.24        | 61.93         | 41.51         | 18.8          |
| <b>3</b>                   | 84.79         | 62.53         | 26.25         | 28.54         |
| <b>4</b>                   | 144.64        | 101.75        | 49.42         | 63.78         |
| <b>5</b>                   | 61.84         | 39.18         | 199.9         | 29.64         |
| <b>6</b>                   | 45.61         | 90.79         | 95.3          | 32.62         |



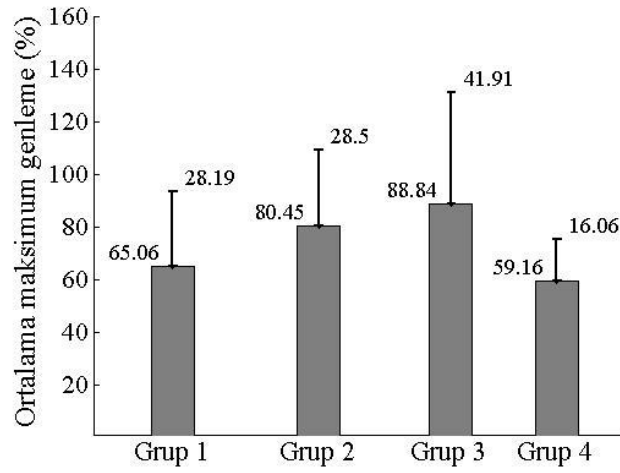
**Şekil 4.5 Tendonların absorbe ettiği enerji değerleri.**

Biyomekanik analizi gerçekleştirilen her bir tendon grubu için, maksimum gerilme, maksimum genleme, elastik modül ve absorbe edilen enerji değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmıştır.

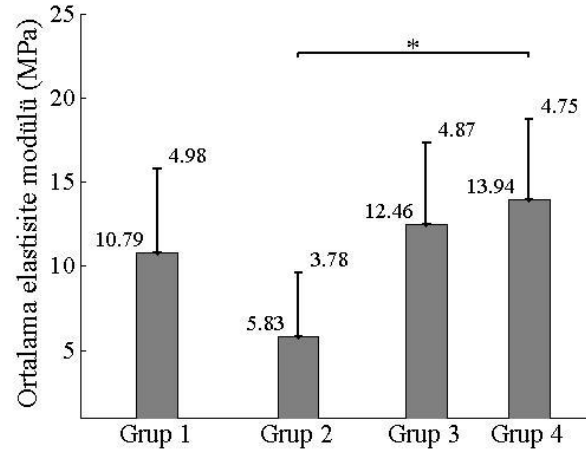
Her bir grup için elde edilen maksimum gerilme, maksimum genleme, elastik modül ve absorbe edilen enerji miktarı değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplanmıştır (Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9). Her bir grup için ayrı ayrı elde edilen sonuçların, birbirlerine göre istatistiksel farklılıkları (statistical significance), Tek Yönlü Varyans Analiz (ANOVA) yöntemi ile saptanmıştır. İstatistiksel analizde güven derecesi 0.99 olarak belirlenmiştir.



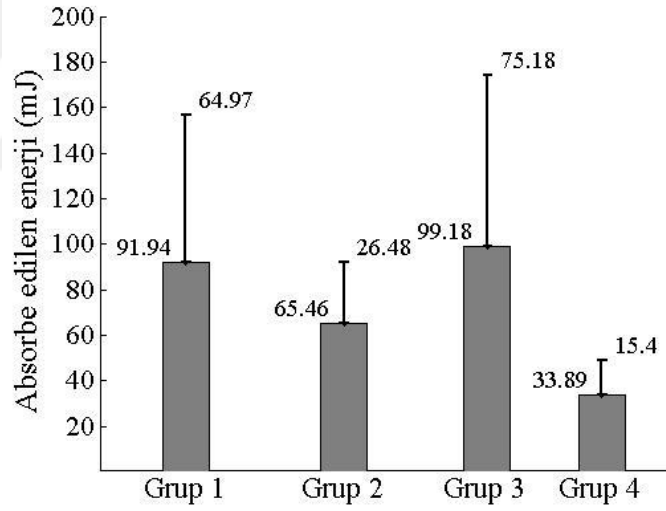
Şekil 4.6 Ortalama maksimum gerilme değerlerinin karşılaştırılması (\* $p<0.01$ )



Şekil 4.7 Ortalama maksimum genleme değerlerinin karşılaştırılması (\* $p<0.01$ )



Şekil 4.8 Ortalama elastik modül değerlerinin karşılaştırılması (\* $p<0.01$ )



Şekil 4.9 Ortalama absorbe edilen enerji değerlerinin karşılaştırılması (\* $p<0.01$ )

Çalışma kapsamında, 4 ayrı deney grubunun barındırdığı tüm tendonlar için, çekme deneyleri gerçekleştirilmiş ve bu deney serisi sırasında kaydedilen, kuvvet ve boyca uzama verileri kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda elde edilen,

maksimum gerilme, maksimum genleme, elastisite modülü ve absorbsiyon enerjisi değerleri istatistiksel olarak incelenmiştir.

Maksimum gerilme sonuçlarına bakıldığında (Şekil 4.6), en büyük ortalama gerilmenin, Grup 3'te ortaya çıktığı görülür. Bu gruptaki ortalama gerilme değeri, Grup 4'ten büyük görülse de, bu değerlerin arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir fark görülmemektedir. İlaç uygulanan Grup 1 ve Grup 2'ye ait ortalama gerilme değerleri incelendiğinde, Grup 2'de elde edilen maksimum ortalama gerilmelerin Grup 1'den daha düşük olduğu gözlenmektedir. İlaç verilen gruplar arasında Xarelto kullanılan grubun, tendonların karşılayabileceği maksimum gerilme değerleri açısından tendonun iyileşme sürecine daha iyi bir katkı sağladığı belirlenmiştir.

Maksimum genleme değerleri ele alındığında; en büyük genleme değerinin, Grup 3'te ortaya çıktığı görülmektedir. Tendon üzerinde herhangi bir dikiş materyali olmadığı için, en düşük genleme değeri, Grup 4'te ortaya çıkmıştır. Bu da beklenen bir sonuçtur. İlaçların etkilerinin incelendiği Grup 1 ve Grup 2 arasında ise, en düşük genleme değeri, Grup 1'de gözlenmiştir. Bu durum, bu gruba verilen ilacın, tendonun daha düşük elastisiteye sahip olmasını, dolayısıyla kaslardan üzerine aktarılan kuvveti, daha efektif bir biçimde kemiğe ilettiği sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

Tendon grupları elastisite modüllerine göre incelendiğinde, gerilme ve genleme sonuçları ile uyumlu bir tablo ortaya çıkar. Çünkü rijit olan, genlemeye müsaade etmeyen tendon grupları yüksek elastisite modüllerine sahipken, yüksek genleme kapasitesine sahip, sünek tendon grupları ise daha düşük değerler sergiler. 4 grup arasında en düşük elastisite modülü, Grup 2'de, en yüksek olanı ise, Grup 4'te, yani, cerrahi işlem yapılmayan grupta ortaya çıkmıştır. İlaç uygulanan gruplar arasında ortalama elastik modül değeri Grup 1'de yüksek bulunduğu için, Xarelto kullanımının tendonun mekanik yapısına daha fazla katkı sağladığı görülmektedir.

Tendon grupları, kopuncaya kadar absorbe edilen enerji bakımından incelendiğinde, Grup 3'te maksimum enerji sönümleme kapasitesi olduğu görülmektedir. Grup 4, dikiş içermediği için, genlemeye daha az izin vermekte ve bundan dolayı bu grupta daha düşük enerji sönümleme kabiliyeti tespit edilmiştir. İlaç

verilen gruplar arasında, Grup 1'in daha yüksek enerji absorbe etmesi, Xarelto uygulamasının, daha tok bir tendon yapısı ortaya çıkardığını ve dolayısıyla tendonun kopuncaya kadar daha fazla enerji sönümleme kapasitesi olduğunu göstermektedir.

Biyomekanik sonuçların, Kruskal-wallis ( Mann-whitney u test) ile analizi sonucunda da şu sonuçlara ulaşılmıştır;

Grup 3 de  $\sigma_{\text{mak}}$  (MPa) değeri, Xarelto ve Fraxiparine grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Grup 4'te  $\sigma_{\text{mak}}$  (MPa) değeri, Fraxiparine grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Xarelto ve Fraxiparine grubunda  $\sigma_{\text{mak}}$  (MPa) değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir. Grup 3 ve Grup 4'te  $\sigma_{\text{mak}}$  (MPa) değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir.

$\epsilon_{\text{mak}}$  değeri, bütün gruplarda anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi.

Grup 3, Grup 4 ve Xarelto grubunda, E (MPa) değeri, Fraxiparine grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Grup 3, Grup 4 ve Xarelto grubunda E (MPa) değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir.

Xarelto, Fraxiparine, Grup 3 ve Grup 4'te Enerji (mJ) değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi.

**Tablo 4.6 Biyomekanik sonuçların Kruskal-wallis ( Mann-whitney u test) ile analizi**

|                                       | Min-Mak |   |       | Medyan | Ort.±s.s. |   |      | p            |
|---------------------------------------|---------|---|-------|--------|-----------|---|------|--------------|
| <b><i>σ<sub>mak</sub></i> (MPa)</b>   |         |   |       |        |           |   |      |              |
| GRUP 3                                | 3,4     | - | 8,3   | 4,4    | 5,1       | ± | 2,0  | <b>0,021</b> |
| GRUP 4                                | 2,2     | - | 8,1   | 5,1    | 4,9       | ± | 2,1  |              |
| Xarelto Grubu                         | 1,7     | - | 6,7   | 2,7    | 3,4       | ± | 1,8  |              |
| Fraxiparine Grubu                     | 1,2     | - | 3,7   | 2,2    | 2,2       | ± | 0,9  |              |
| <b><i>ε<sub>mak</sub></i></b>         |         |   |       |        |           |   |      |              |
| GRUP 3                                | 40,6    | - | 155,1 | 86,2   | 88,8      | ± | 41,9 | <b>0,375</b> |
| GRUP 4                                | 44,7    | - | 80,1  | 53,5   | 59,2      | ± | 16,1 |              |
| Xarelto Grubu                         | 32,0    | - | 98,9  | 67,6   | 65,1      | ± | 28,2 |              |
| Fraxiparine Grubu                     | 48,1    | - | 116,7 | 78,0   | 80,5      | ± | 28,5 |              |
| <b><i>E</i> (MPa)</b>                 |         |   |       |        |           |   |      |              |
| GRUP 3                                | 6,0     | - | 18,6  | 13,4   | 12,5      | ± | 4,9  | <b>0,034</b> |
| GRUP 4                                | 7,8     | - | 19,0  | 15,0   | 13,9      | ± | 4,7  |              |
| Xarelto Grubu                         | 6,0     | - | 17,7  | 10,0   | 10,8      | ± | 5,0  |              |
| Fraxiparine Grubu                     | 2,2     | - | 11,7  | 5,0    | 5,8       | ± | 3,8  |              |
| <b><i>Enerji</i> (mJ)</b>             |         |   |       |        |           |   |      |              |
| GRUP 3                                | 26,3    | - | 199,9 | 72,4   | 99,2      | ± | 75,2 | <b>0,121</b> |
| GRUP 4                                | 18,8    | - | 63,8  | 29,8   | 33,9      | ± | 15,4 |              |
| Xarelto Grubu                         | 21,5    | - | 193,2 | 73,3   | 91,9      | ± | 65,0 |              |
| Fraxiparine Grubu                     | 36,6    | - | 101,8 | 62,2   | 65,5      | ± | 26,5 |              |
| Kruskal-wallis ( Mann-whitney u test) |         |   |       |        |           |   |      |              |

## 5. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

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 lamlara kapama solüsyonu damlatılıp, lamelle kapatıldı.

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

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.

Bütün değişkenler 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>86</sup>.

Bonar Skorlamasında;

1) Tenositler

2) Zemin maddesi

3) Kollajen

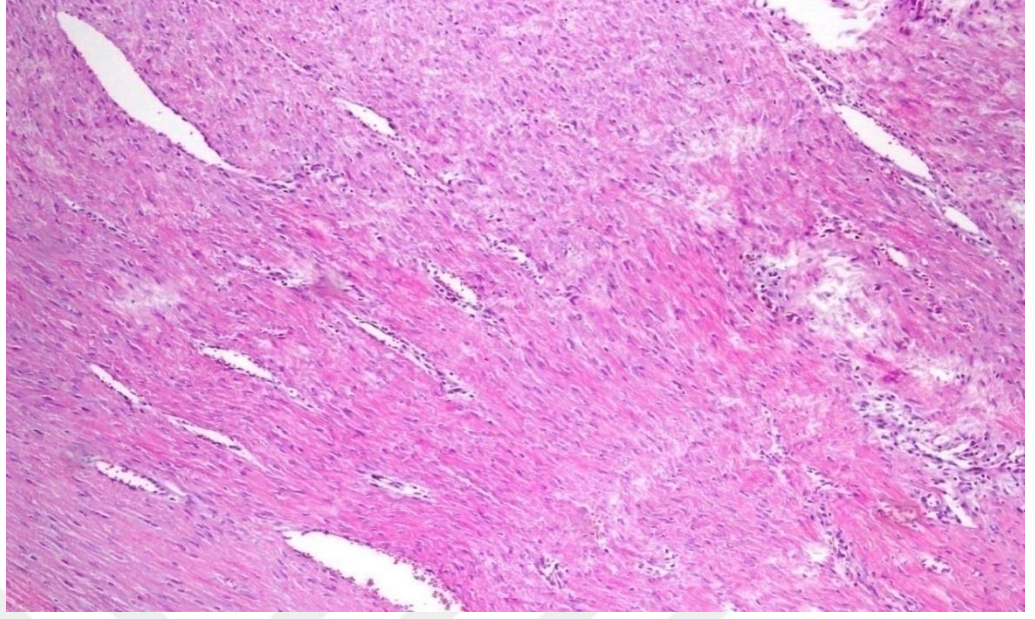
4) Vaskülarite

olmak üzere, 4 değişken incelendi.

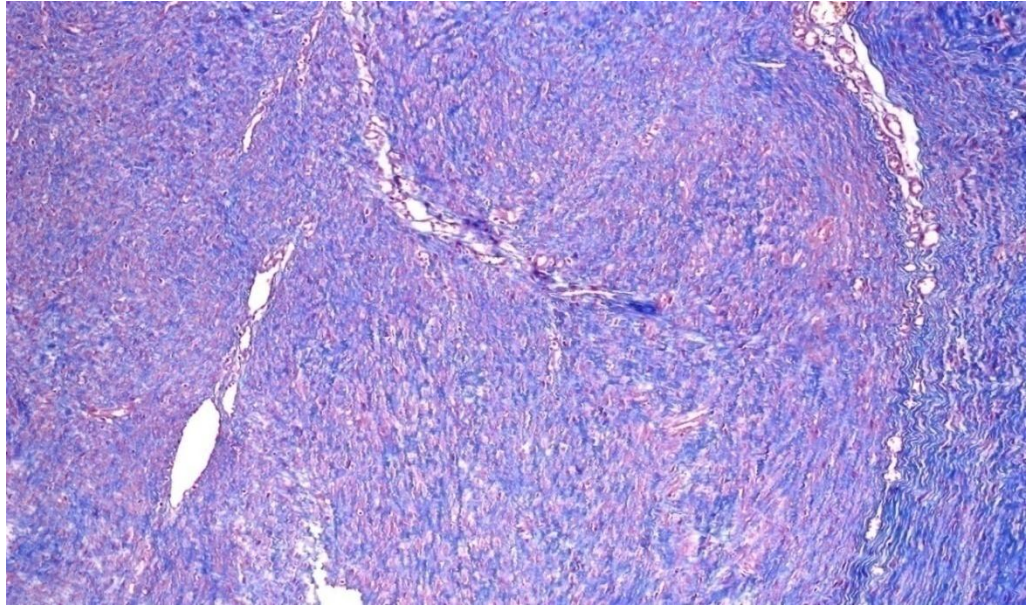
0: Normal →3: Belirgin anormal görünüm arasında puan verildi.

Total skor; 0(normal tendon) ile 12(en ağır anormallik) arasında verildi<sup>87,88</sup>.

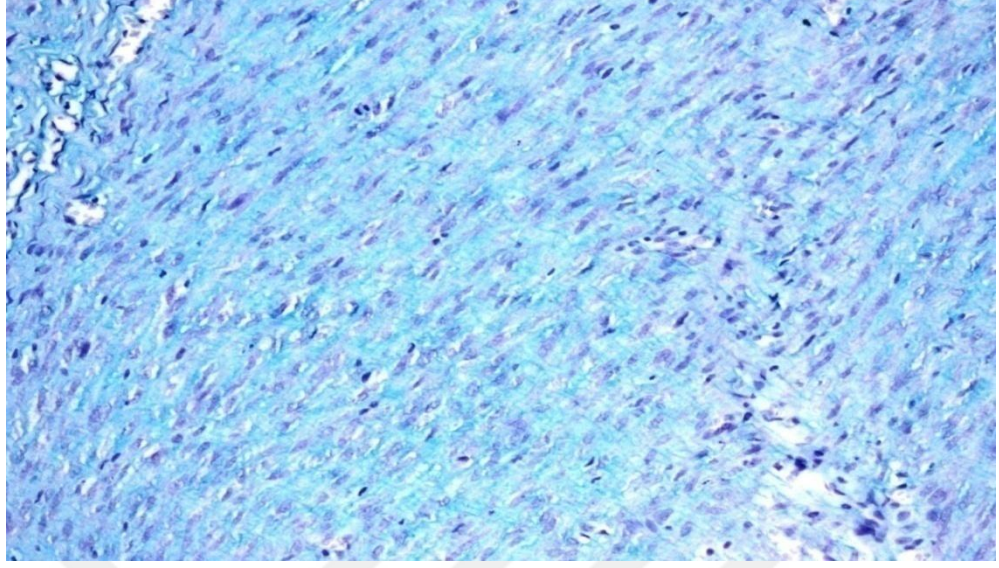
Histokimyasal olarak uygulanan Sirius Red ile, tip 1/tip 3 kollajen boyanma patterni değerlendirilmesi, Olympus BX51 polarize ışık mikroskopunda, x400 büyütmede yapıldı. Tip 1 matür kollajen lifleri, daha kalın, turuncu- kırmızı renkli, tip 3 immatür kollajen lifleri, daha ince, mat yeşil renkli izlendi.



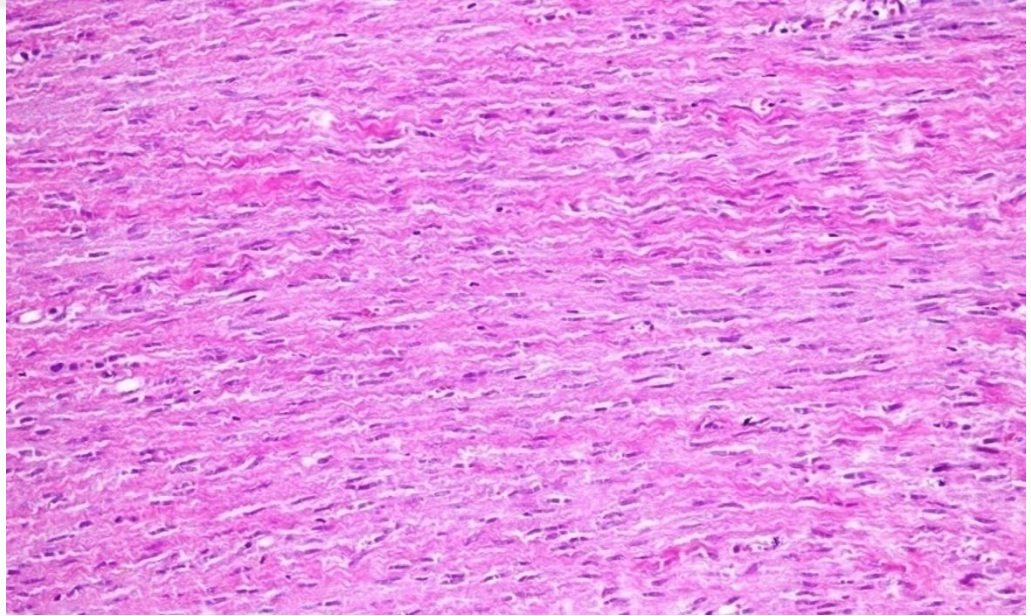
**Resim 5.1** Tenositlerde nükleus yuvarlak ve hafifçe irileşmiş olup sitoplazma az miktarda seçilebilmektedir, her bir 10 büyük büyütme alanında 2’den fazla kapiller küme gözlenmektedir. Kontrol 5, x100, Hematoksilen& Eozin.



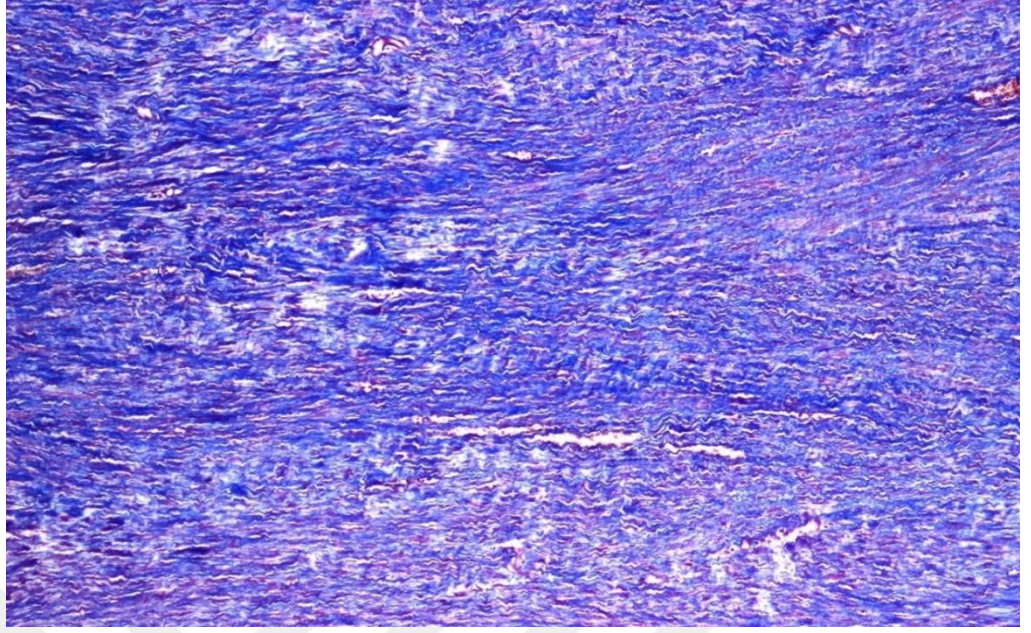
**Resim 5.2** Kollajen lif demetlerinin sınırının kaybı ve liflerin ayrışması izlenmektedir. Kontrol 5, x100, Masson Trikrom



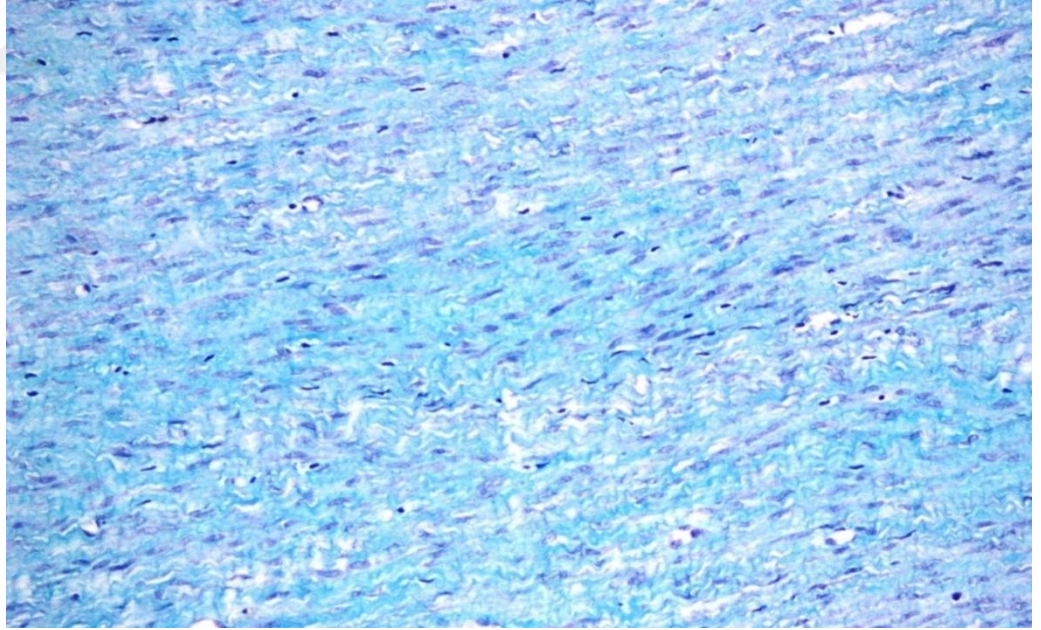
**Resim 5.3** Lifler arasında msin boyama izlenmekte olup demetlerin belirgin sınırı yoktur. Kontrol 5, x200, Alcian Blue pH 2,



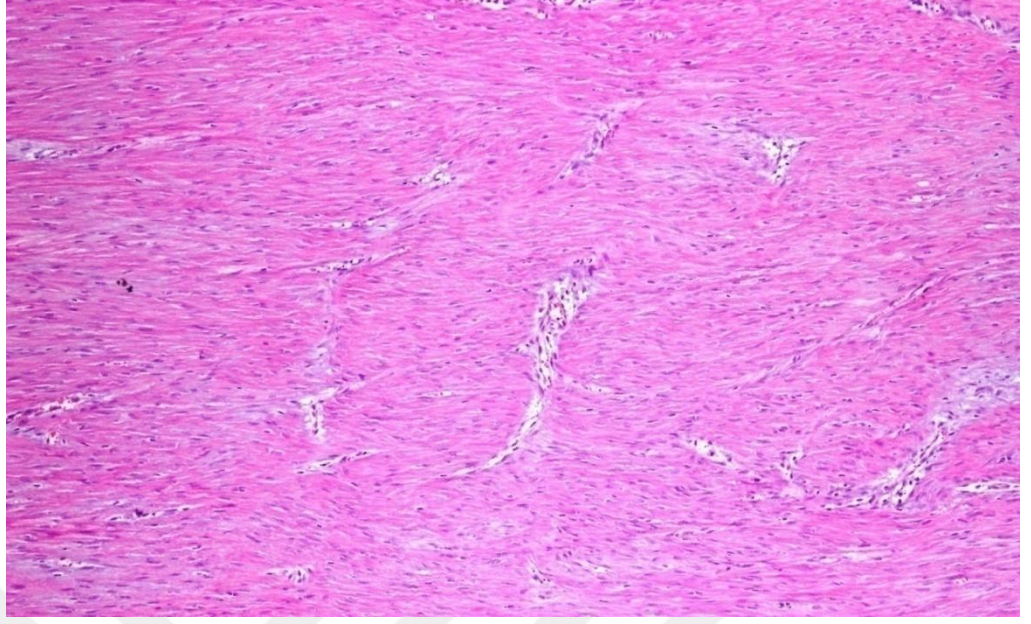
**Resim 5.4** Tenositlerde nükleus daha ovoid izlenmekte olup, sitoplazma seçilememektedir. Xarelto 4, x200, Hematoksilen& Eozin



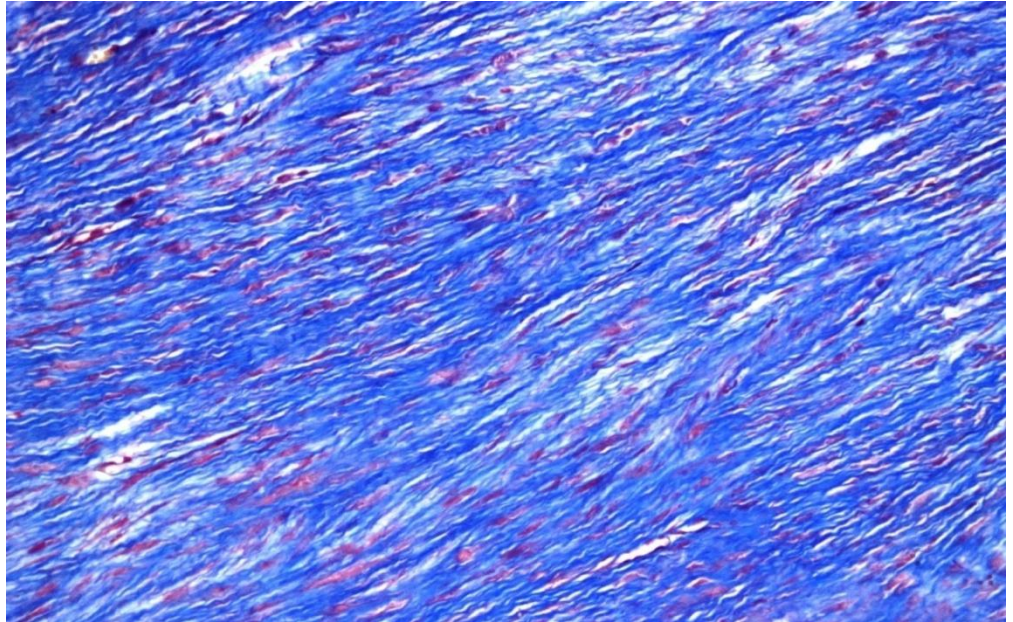
**Resim 5.5 Her bir kollajen lif, ayrılmış izlenmektedir. Xarelto 4, x100, Masson Trikrom**



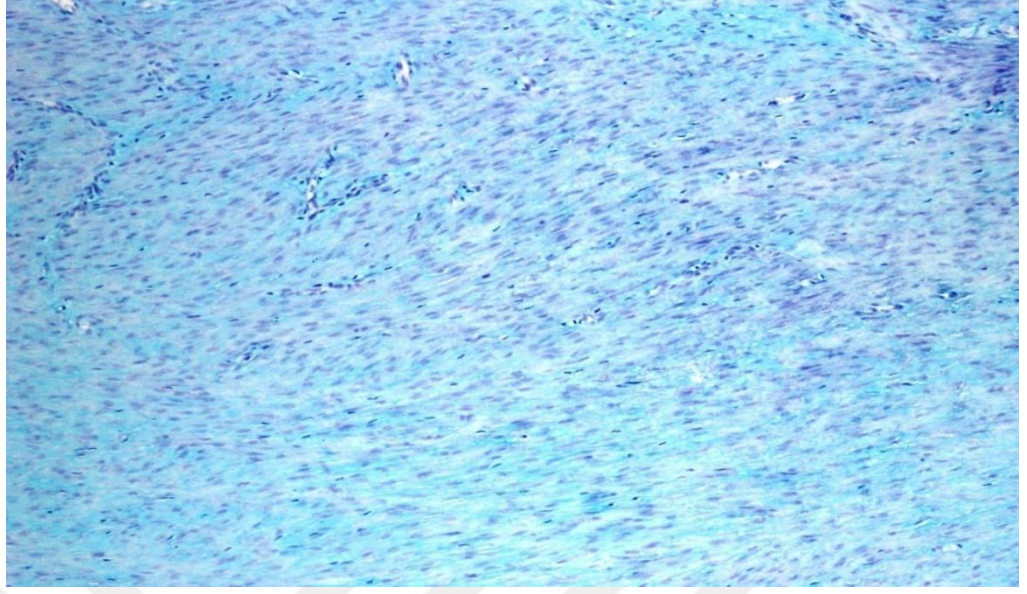
**Resim 5.6 Lifler arasında m sin boyama izlenmekte olup, demetlerin belirgin sınırı yoktur. Xarelto 4, x200, Alcian Blue pH 2,5**



**Resim 5.7** Tenositlerde nükleus daha ovoid izlenmekte olup, sitoplazma seçilememektedir, her bir 10 büyük büyütme alanında 1-2 kapiller küme gözlenmektedir. Fraxiparine 3, x100, Hematoksilen& Eozin



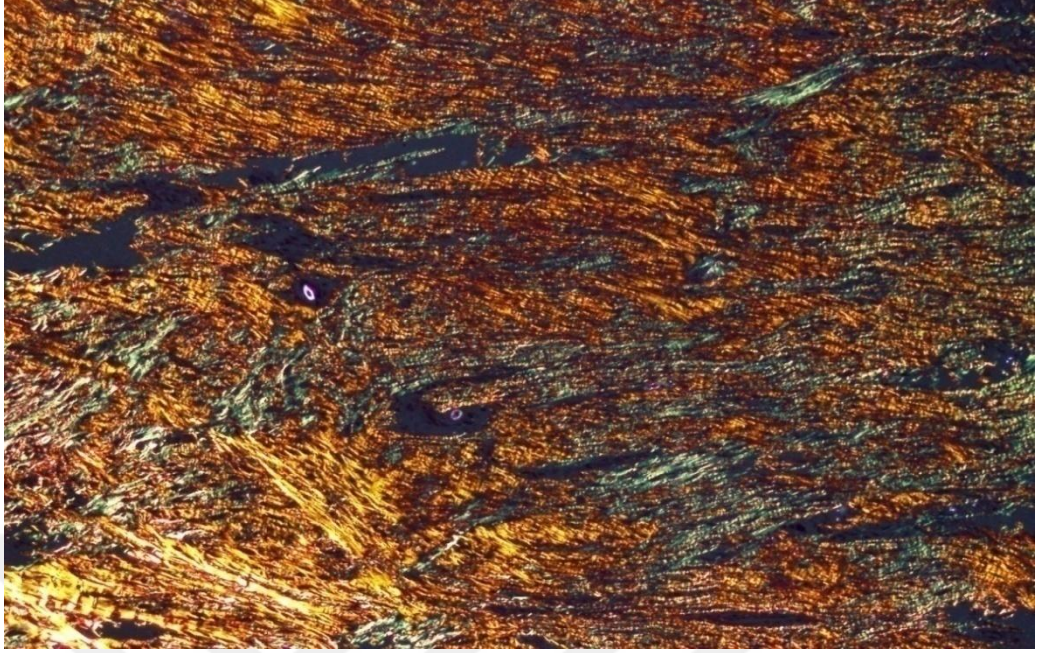
**Resim 5.8** Her bir kollajen lif ayrılmış izlenmektedir. Fraxiparine 3, x200, Masson Trikrom



**Resim 5.9: Lifler arasında msin boyama izlenmekte olup, demetlerin belirgin sınırı yoktur. Fraxiparine 3, x100 Alcian Blue pH 2,5**



**Resim 5.10 Histokimyasal boyamada Sirius Red ile tip 1/tip 3 kollajen boyanma patterni ( tip 1 kollajen lifleri daha kalın, turuncu- kırmızı renkli, tip 3 kollajen lifleri daha ince mat yeşil renkli izlenmektedir). Kontrol 6, x100, Sirius Red**



**Resim 5.11** Histokimyasal boyamada Sirius Red ile tip 1/tip 3 kollajen boyanma patterni ( tip 1 kollajen lifleri daha kalın, turuncu- kırmızı renkli, tip 3 kollajen lifleri daha ince mat yeşil renkli izlenmektedir). Xarelto 4, x100, Sirius Red



**Resim 5.12** Histokimyasal boyamada Sirius Red ile tip 1/tip 3 kollajen boyanma patterni ( tip 1 kollajen lifleri daha kalın, turuncu- kırmızı renkli, tip 3 kollajen lifleri daha ince mat yeşil renkli izlenmektedir). Fraxiparine 3, x100, Sirius Red

### 5.1. BULGULAR:

**Tablo 5.1 Kontrol Grubu Bonar Skorlaması**

|                  | <b>Tenositler</b> | <b>Zemin maddesi</b> | <b>Kollajen</b> | <b>Vaskülerite</b> | <b>Total Puan</b> |
|------------------|-------------------|----------------------|-----------------|--------------------|-------------------|
| <b>Kontrol 1</b> | 1                 | 2                    | 2               | 3                  | 8                 |
| <b>Kontrol 2</b> | 1                 | 2                    | 2               | 3                  | 8                 |
| <b>Kontrol 3</b> | 2                 | 2                    | 2               | 3                  | 9                 |
| <b>Kontrol 4</b> | 2                 | 3                    | 3               | 3                  | 11                |
| <b>Kontrol 5</b> | 2                 | 2                    | 2               | 3                  | 9                 |
| <b>Kontrol 6</b> | 2                 | 2                    | 2               | 3                  | 9                 |

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

0: Normal Tendon → 12: En ağır anormallik varlığı

**Tablo 5.2Xarelto Verilen Grup Bonar Skorlaması**

|                  | <b>Tenositler</b> | <b>Zemin maddesi</b> | <b>Kollajen</b> | <b>Vaskülarite</b> | <b>Total Puan</b> |
|------------------|-------------------|----------------------|-----------------|--------------------|-------------------|
| <b>Xarelto 1</b> | 1                 | 1                    | 1               | 1                  | 4                 |
| <b>Xarelto 2</b> | 2                 | 2                    | 1               | 2                  | 7                 |
| <b>Xarelto 3</b> | 1                 | 1                    | 1               | 1                  | 4                 |
| <b>Xarelto4</b>  | 1                 | 2                    | 1               | 1                  | 5                 |
| <b>Xarelto 5</b> | 1                 | 1                    | 2               | 3                  | 7                 |
| <b>Xarelto 6</b> | 1                 | 2                    | 1               | 3                  | 7                 |

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

0: Normal Tendon → 12: En ağır anormallik varlığı

**Tablo 5.3 Fraxiparine Verilen Grup Bonar Skorlaması**

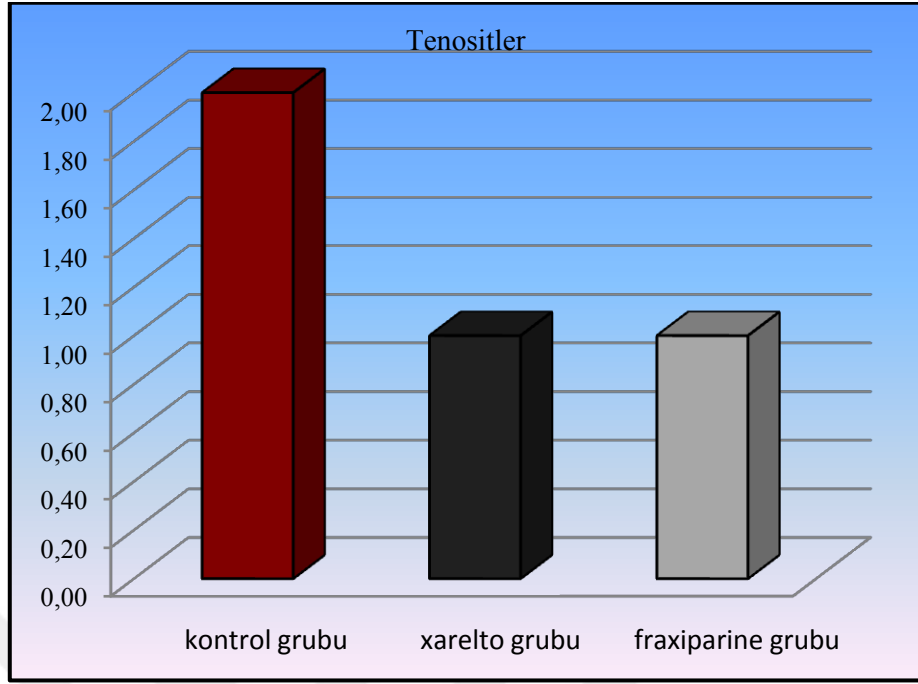
|                      | <b>Tenositler</b> | <b>Zemin maddesi</b> | <b>Kollajen</b> | <b>Vaskülarite</b> | <b>Total Puan</b> |
|----------------------|-------------------|----------------------|-----------------|--------------------|-------------------|
| <b>Fraxiparine 1</b> | 1                 | 1                    | 1               | 2                  | 5                 |
| <b>Fraxiparine 2</b> | 1                 | 1                    | 1               | 1                  | 4                 |
| <b>Fraxiparine 3</b> | 1                 | 2                    | 1               | 2                  | 6                 |
| <b>Fraxiparine</b>   | 1                 | 2                    | 2               | 2                  | 7                 |
| <b>Fraxiparine 5</b> | 1                 | 2                    | 1               | 1                  | 5                 |
| <b>Fraxiparine 6</b> | 1                 | 1                    | 2               | 2                  | 6                 |

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

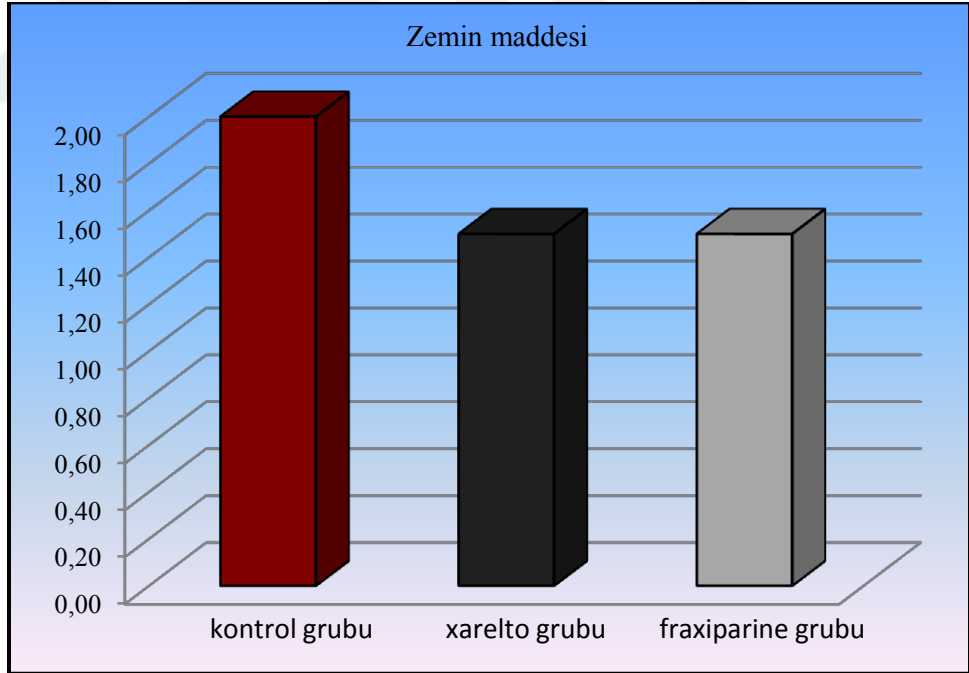
0: Normal Tendon → 12: En ağır anormallik varlığı

**Tablo 5.4 Bonar Skalası Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirilmesi**

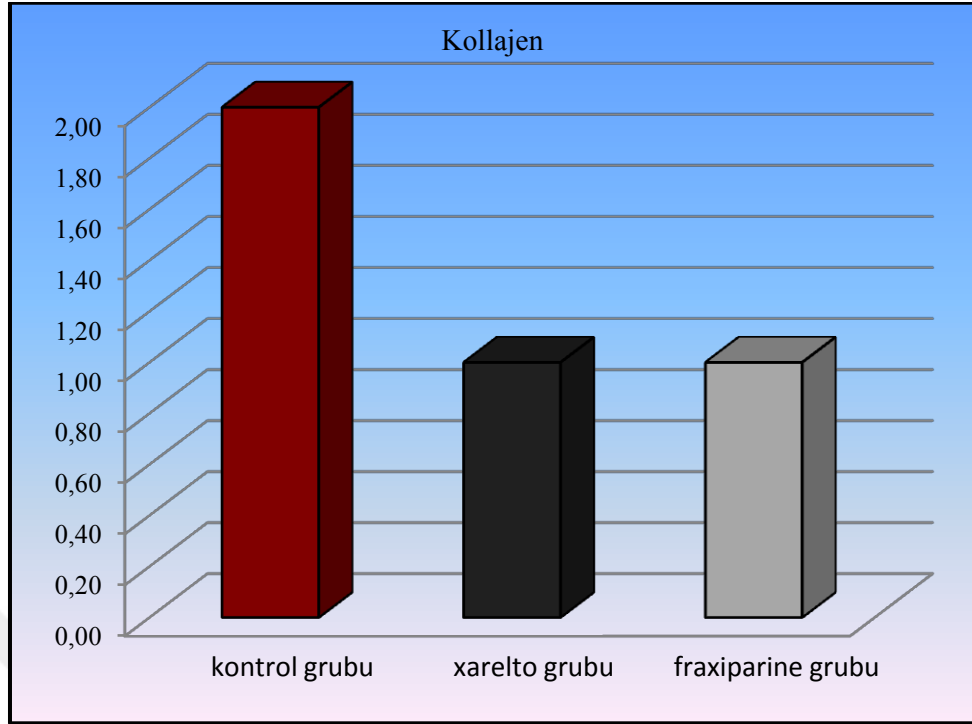
|                                       |              | Kontrol Grubu |     |        | Xarelto Grubu |     |       | Fraxiparine Grubu |     |       | P            |
|---------------------------------------|--------------|---------------|-----|--------|---------------|-----|-------|-------------------|-----|-------|--------------|
| <b>Bonar Scale</b>                    |              |               |     |        |               |     |       |                   |     |       |              |
| Tenositler                            | Ort.±s.s.    | 1,7 ± 0,5     |     |        | 1,2 ± 0,4     |     |       | 1,0 ± 0,0         |     |       | <b>0,033</b> |
|                                       | Med(Min-Mak) | 2,0           | 1,0 | - 2,0  | 1,0           | 1,0 | - 2,0 | 1,0               | 1,0 | - 1,0 |              |
| Zemin Maddesi                         | Ort.±s.s.    | 2,2 ± 0,4     |     |        | 1,5 ± 0,5     |     |       | 1,5 ± 0,5         |     |       | <b>0,033</b> |
|                                       | Med(Min-Mak) | 2,0           | 2,0 | - 3,0  | 1,5           | 1,0 | - 2,0 | 1,5               | 1,0 | - 2,0 |              |
| Kollajen                              | Ort.±s.s.    | 2,2 ± 0,4     |     |        | 1,2 ± 0,4     |     |       | 1,3 ± 0,5         |     |       | <b>0,010</b> |
|                                       | Med(Min-Mak) | 2,0           | 2,0 | - 3,0  | 1,0           | 1,0 | - 2,0 | 1,0               | 1,0 | - 2,0 |              |
| Vaskülerite                           | Ort.±s.s.    | 3,0 ± 0,0     |     |        | 1,8 ± 1,0     |     |       | 1,7 ± 0,5         |     |       | <b>0,010</b> |
|                                       | Med(Min-Mak) | 3,0           | 3,0 | - 3,0  | 1,5           | 1,0 | - 3,0 | 2,0               | 1,0 | - 2,0 |              |
| Total Puan                            | Ort.±s.s.    | 9,0 ± 1,1     |     |        | 5,7 ± 1,5     |     |       | 5,5 ± 1,0         |     |       | <b>0,003</b> |
|                                       | Med(Min-Mak) | 9,0           | 8,0 | - 11,0 | 6,0           | 4,0 | - 7,0 | 5,5               | 4,0 | - 7,0 |              |
| Kruskal-wallis ( Mann-whitney u test) |              |               |     |        |               |     |       |                   |     |       |              |



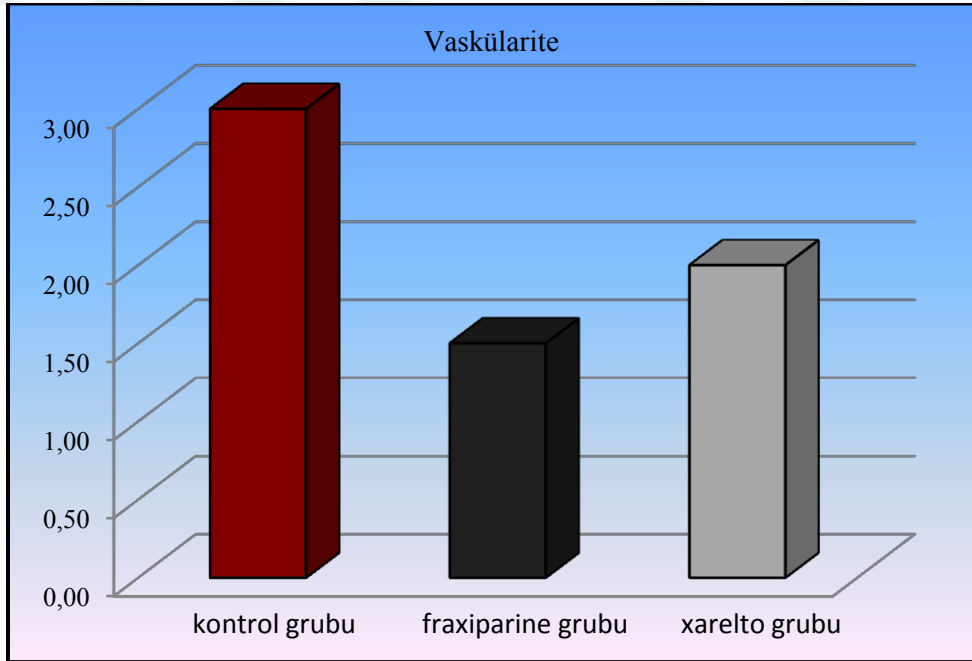
Şekil 5.1 Bonar Skorlamasında Bakılan Tenosit Değerlerinin Grafiksel Görünümü



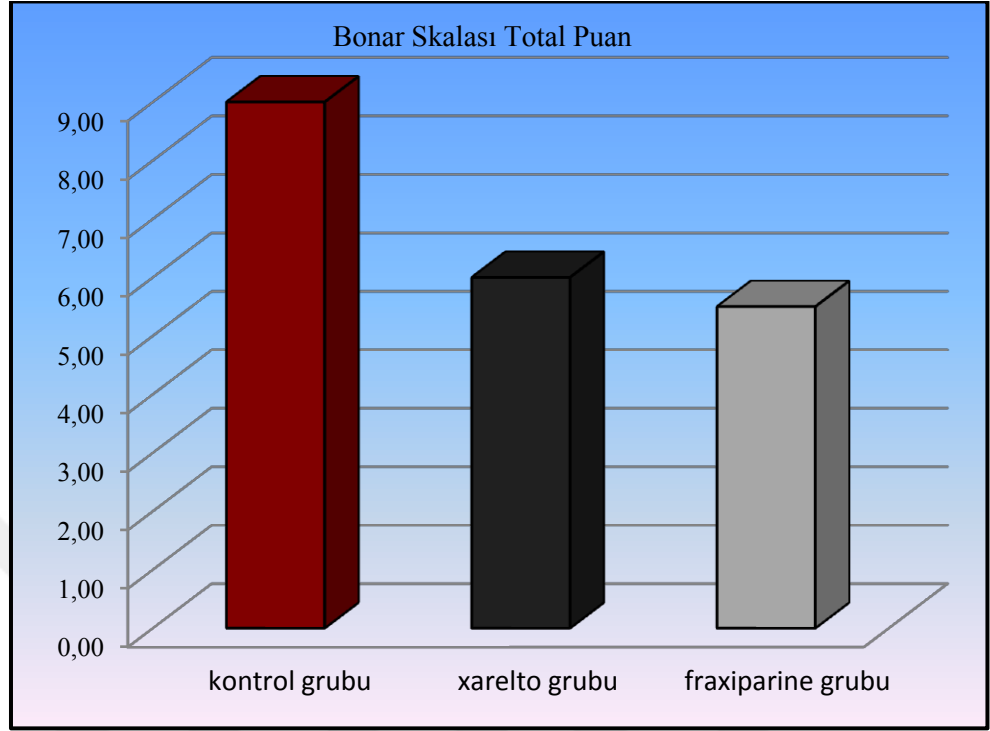
Şekil 5.2 Bonar Skorlamasında Bakılan Zemin Maddesi Değerlerinin Grafiksel Görünümü



**Şekil 5.3 Bonar Skorlamasında Bakılan Kollajen Değerlerinin Grafikselleştirilmesi**



**Şekil 5.4 Bonar Skorlamasında Bakılan Vaskülarite Değerlerinin Grafikselleştirilmesi**



**Şekil 5.5 Bonar Skorlamasında Elde Edilen Total Puan Değerlerinin Grafikselleştirilmesi**

**Tablo 5.5 Kontrol Grubu Movin Skalası**

|                                             | <b>Kontrol 1</b> | <b>Kontrol 2</b> | <b>Kontrol 3</b> | <b>Kontrol 4</b> | <b>Kontrol 5</b> | <b>Kontrol 6</b> |
|---------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Lif yapısı</b>                           | 2                | 2                | 2                | 2                | 2                | 2                |
| <b>Lif dizilimi</b>                         | 2                | 2                | 2                | 2                | 2                | 1                |
| <b>Nükleusyuvarlaklığı</b>                  | 1                | 1                | 2                | 2                | 2                | 2                |
| <b>Hücresellüğün bölgesel varyasyonu</b>    | 2                | 2                | 2                | 2                | 2                | 2                |
| <b>Vaskülerite artışı</b>                   | 3                | 3                | 3                | 3                | 3                | 3                |
| <b>Kollajen boyanabilirliğinin azalması</b> | 2                | 2                | 2                | 3                | 2                | 2                |
| <b>Hyalinizasyon</b>                        | 1                | 1                | 1                | 2                | 2                | 2                |
| <b>GAG içeriği</b>                          | 2                | 2                | 2                | 3                | 2                | 2                |
| <b>Total puan</b>                           | 15               | 15               | 16               | 19               | 17               | 16               |

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

0: Normal Tendon → 24: En ağır anormallik varlığı

Total skor; (1-8): hafif anormal, (9-16): orta anormal, (17-24): belirgin anormal

**Tablo 5.6 Xarelto Grubu Movin Skalası**

|                                             | <b>Xarelto1</b> | <b>Xarelto2</b> | <b>Xarelto3</b> | <b>Xarelto4</b> | <b>Xarelto5</b> | <b>Xarelto6</b> |
|---------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Lif yapısı</b>                           | 1               | 2               | 1               | 1               | 1               | 1               |
| <b>Lif dizilimi</b>                         | 1               | 2               | 1               | 1               | 2               | 1               |
| <b>Nükleus yuvarlaklığı</b>                 | 1               | 2               | 1               | 1               | 1               | 1               |
| <b>Hücreliliğin bölgesel varyasyonu</b>     | 1               | 1               | 1               | 1               | 2               | 2               |
| <b>Vaskülerite artışı</b>                   | 1               | 2               | 1               | 1               | 3               | 3               |
| <b>Kollajen boyanabilirliğinin azalması</b> | 1               | 1               | 1               | 1               | 2               | 1               |
| <b>Hyalinizasyon</b>                        | 1               | 1               | 1               | 2               | 1               | 1               |
| <b>GAG içeriği</b>                          | 1               | 2               | 1               | 2               | 2               | 2               |
| <b>Total puan</b>                           | 8               | 13              | 8               | 10              | 14              | 12              |

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

0: Normal Tendon → 24: En ağır anormallik varlığı

Total skor; (1-8): hafif anormal, (9-16):orta anormal, (17-24): belirgin anormal

**Tablo 5.7 Fraxiparine Grubu Movin Skalası**

|                                             | <b>Frax 1</b> | <b>Frax 2</b> | <b>Frax 3</b> | <b>Frax 4</b> | <b>Frax 5</b> | <b>Frax 6</b> |
|---------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| <b>Lif yapısı</b>                           | 2             | 1             | 1             | 2             | 2             | 2             |
| <b>Lif dizilimi</b>                         | 2             | 1             | 1             | 2             | 2             | 2             |
| <b>Nükleus yuvarlaklığı</b>                 | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             | 1             |
| <b>Hücresellüğün bölgesel varyasyonu</b>    | 1             | 1             | 1             | 2             | 1             | 1             |
| <b>Vaskülarite artışı</b>                   | 2             | 1             | 2             | 2             | 1             | 2             |
| <b>Kollajen boyanabilirliğinin azalması</b> | 1             | 1             | 1             | 2             | 1             | 1             |
| <b>Hyalinizasyon</b>                        | 1             | 1             | 1             | 2             | 1             | 1             |
| <b>GAG içeriği</b>                          | 1             | 1             | 2             | 2             | 2             | 1             |
| <b>Total puan</b>                           | 11            | 8             | 10            | 15            | 11            | 11            |

**Frax:** Fraxiparine

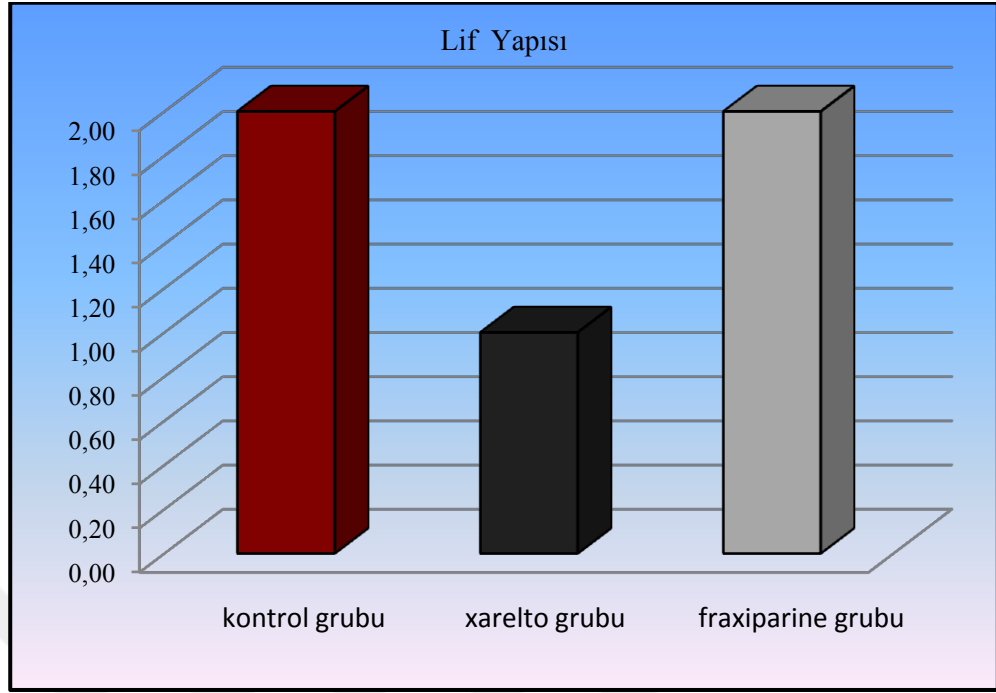
0: Normal, 1: Hafif anormal, 2: Anormal, 3: Belirgin anormal

0: Normal Tendon → 24: En ağır anormallik varlığı

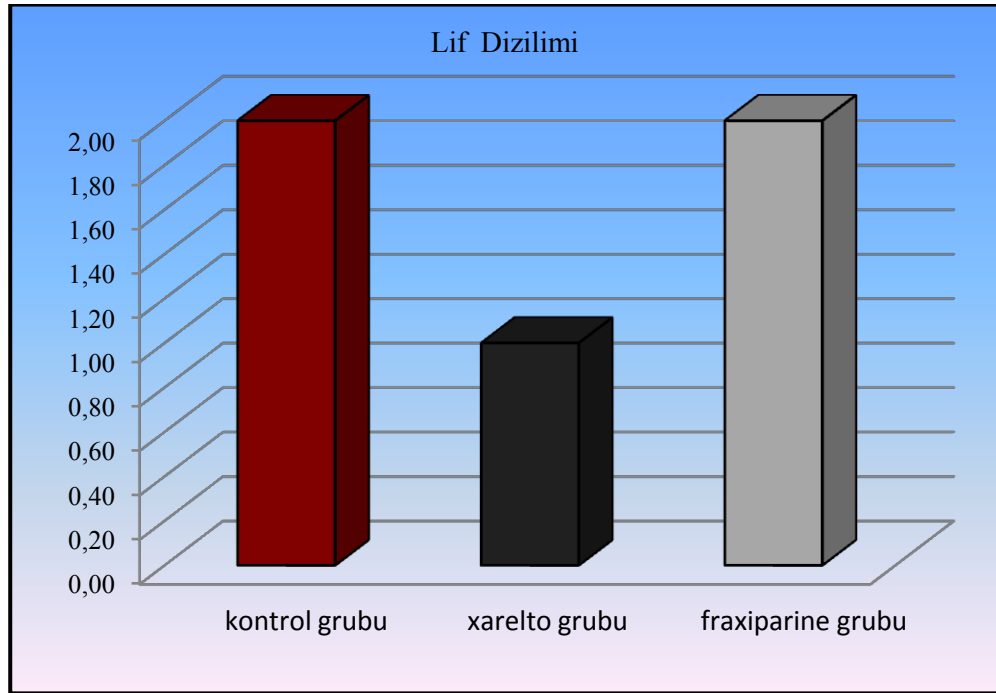
Total skor; (1-8): hafif anormal, (9-16): orta anormal, (17-24): belirgin anormal

**Tablo 5.8 Movin Skalası Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirilmesi: Kruskal-wallis ( Mann-whitney u test)**

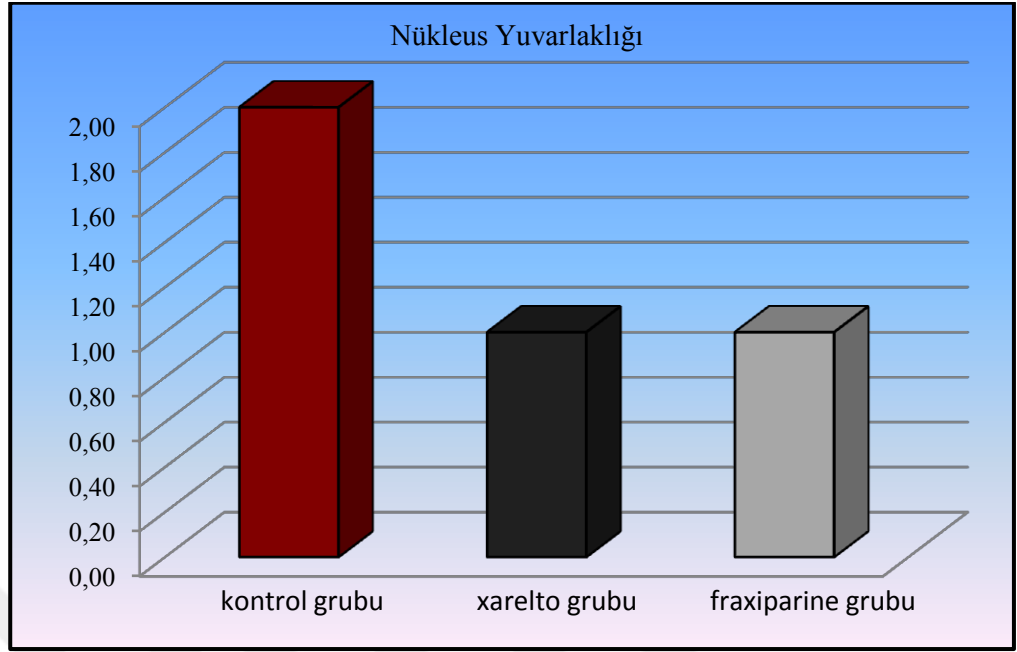
|                                       |              | Kontrol Grubu |             |  | Xarelto Grubu |            |  | Fraxiparine Grubu |           |  | p     |
|---------------------------------------|--------------|---------------|-------------|--|---------------|------------|--|-------------------|-----------|--|-------|
| Movin Scale                           |              |               |             |  |               |            |  |                   |           |  |       |
| Lif Yapısı                            | Ort.±s.s.    | 2,0 ± 0,0     |             |  | 1,2 ± 0,4     |            |  | 1,7 ± 0,5         |           |  | 0,015 |
|                                       | Med(Min-Mak) | 2,0           | 2,0 - 2,0   |  | 1,0           | 1,0 - 2,0  |  | 2,0               | 1,0 - 2,0 |  |       |
| Lif Dizilimi                          | Ort.±s.s.    | 1,8 ± 0,4     |             |  | 1,3 ± 0,5     |            |  | 1,7 ± 0,5         |           |  | 0,213 |
|                                       | Med(Min-Mak) | 2,0           | 1,0 - 2,0   |  | 1,0           | 1,0 - 2,0  |  | 2,0               | 1,0 - 2,0 |  |       |
| Nükleus Yuvarlaklığı                  | Ort.±s.s.    | 1,7 ± 0,5     |             |  | 1,2 ± 0,4     |            |  | 1,0 ± 0,0         |           |  | 0,033 |
|                                       | Med(Min-Mak) | 2,0           | 1,0 - 2,0   |  | 1,0           | 1,0 - 2,0  |  | 1,0               | 1,0 - 1,0 |  |       |
| Hücreselliğin Bölgesel Varyasyonu     | Ort.±s.s.    | 2,0 ± 0,0     |             |  | 1,3 ± 0,5     |            |  | 1,2 ± 0,4         |           |  | 0,012 |
|                                       | Med(Min-Mak) | 2,0           | 2,0 - 2,0   |  | 1,0           | 1,0 - 2,0  |  | 1,0               | 1,0 - 2,0 |  |       |
| Vaskülarite Artışı                    | Ort.±s.s.    | 3,0 ± 0,0     |             |  | 1,8 ± 1,0     |            |  | 1,7 ± 0,5         |           |  | 0,010 |
|                                       | Med(Min-Mak) | 3,0           | 3,0 - 3,0   |  | 1,5           | 1,0 - 3,0  |  | 2,0               | 1,0 - 2,0 |  |       |
| Kollajen Boyanabilirliğini n Azalması | Ort.±s.s.    | 2,2 ± 0,4     |             |  | 1,2 ± 0,4     |            |  | 1,2 ± 0,4         |           |  | 0,004 |
|                                       | Med(Min-Mak) | 2,0           | 2,0 - 3,0   |  | 1,0           | 1,0 - 2,0  |  | 1,0               | 1,0 - 2,0 |  |       |
| Hyalinizasyon                         | Ort.±s.s.    | 1,5 ± 0,5     |             |  | 1,2 ± 0,4     |            |  | 1,2 ± 0,4         |           |  | 0,351 |
|                                       | Med(Min-Mak) | 1,5           | 1,0 - 2,0   |  | 1,0           | 1,0 - 2,0  |  | 1,0               | 1,0 - 2,0 |  |       |
| GAG İçeriği                           | Ort.±s.s.    | 2,2 ± 0,4     |             |  | 1,7 ± 0,5     |            |  | 1,5 ± 0,5         |           |  | 0,096 |
|                                       | Med(Min-Mak) | 2,0           | 2,0 - 3,0   |  | 2,0           | 1,0 - 2,0  |  | 1,5               | 1,0 - 2,0 |  |       |
| Total Puan                            | Ort.±s.s.    | 16,3 ± 1,5    |             |  | 10,8 ± 2,6    |            |  | 11,0 ± 2,3        |           |  | 0,004 |
|                                       | Med(Min-Mak) | 16,0          | 15,0 - 19,0 |  | 11,0          | 8,0 - 14,0 |  | 11,0              | 15,0 - 0  |  |       |



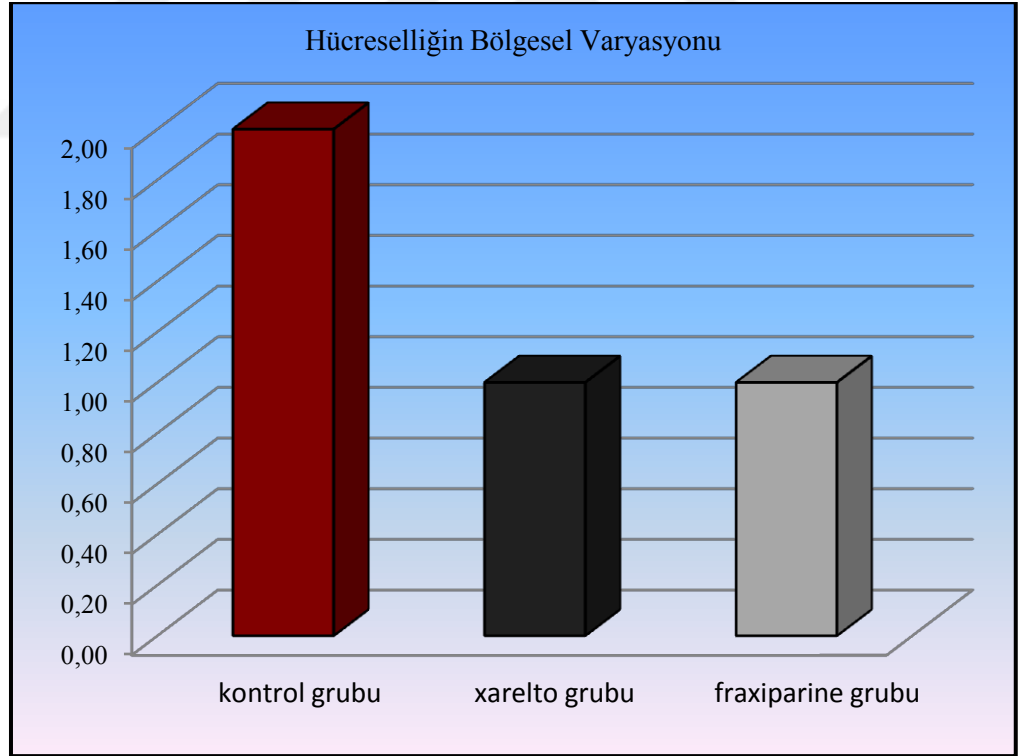
Şekil 5.6 Movin Skalasında Bakılan Lif Yapısı Değerlerinin Grafiksel Görünümü



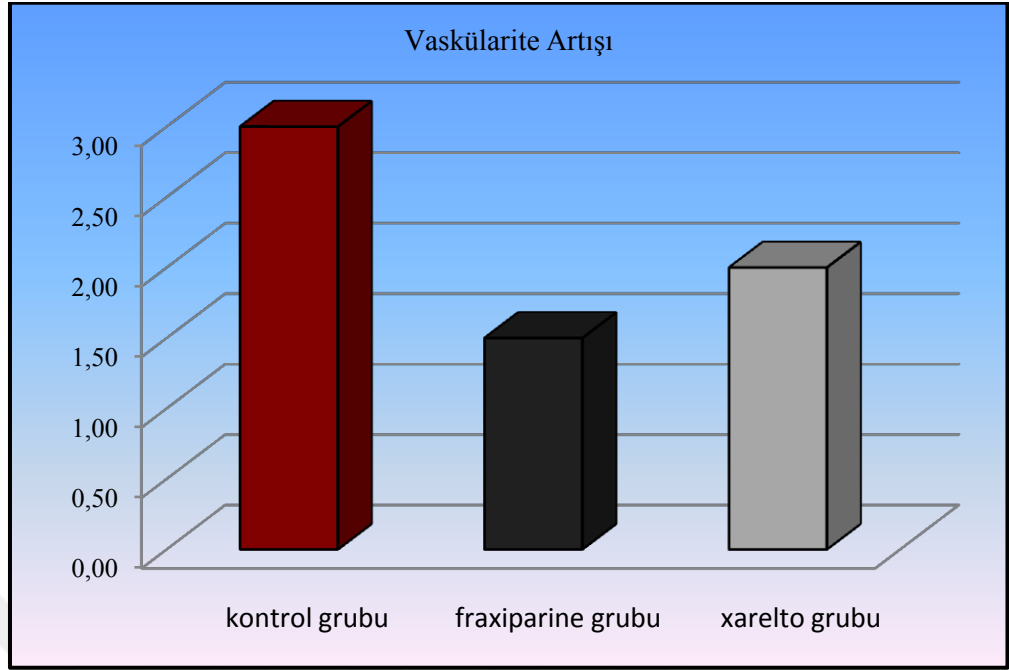
Şekil 5.7 Movin Skalasında Bakılan Lif Dizilimi Değerlerinin Grafiksel Görünümü



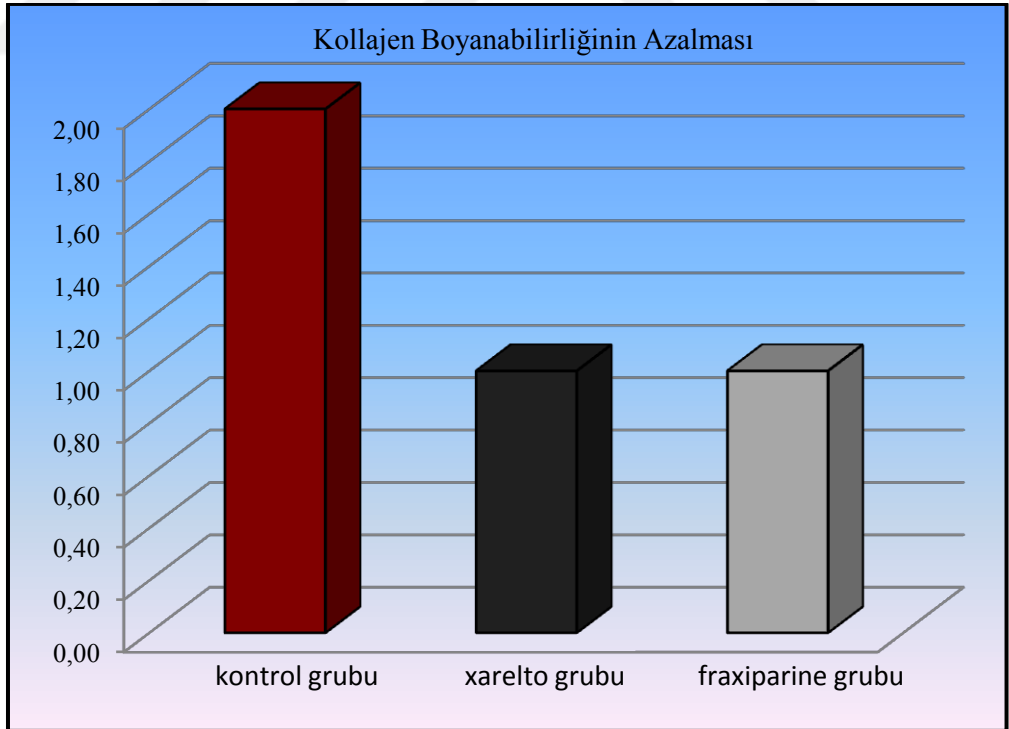
Şekil 5.8 Movin Skalasında Bakılan Nükleus Yuvarlaklığı Değerlerinin Grafikselsel Görünümü



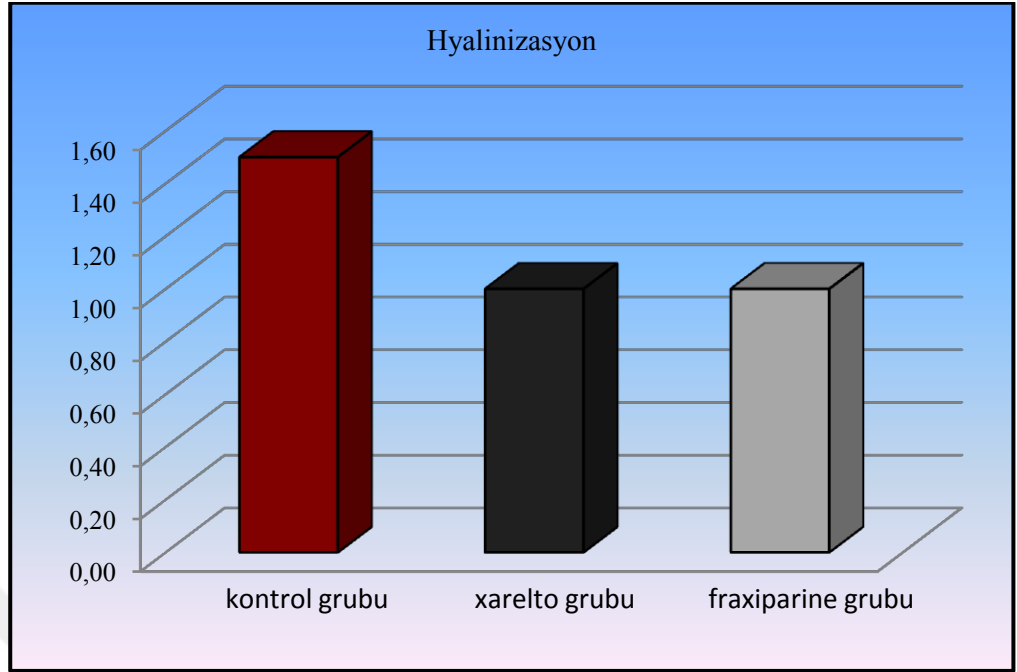
Şekil 5.9 Movin Skalasında Bakılan Hücreliliğin Bölgesel Varyasyonu Değerlerinin Grafikselsel Görünümü



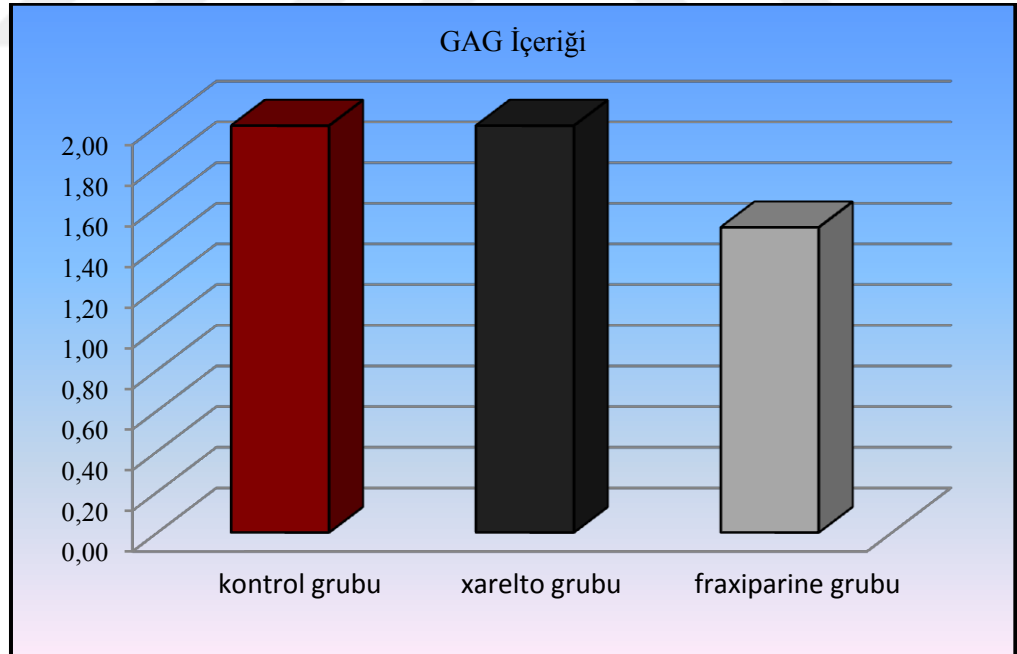
Şekil 5.10 Movin Skalasında Bakılan Vaskülerite Artışı Değerlerinin Grafiksiz Görünümü



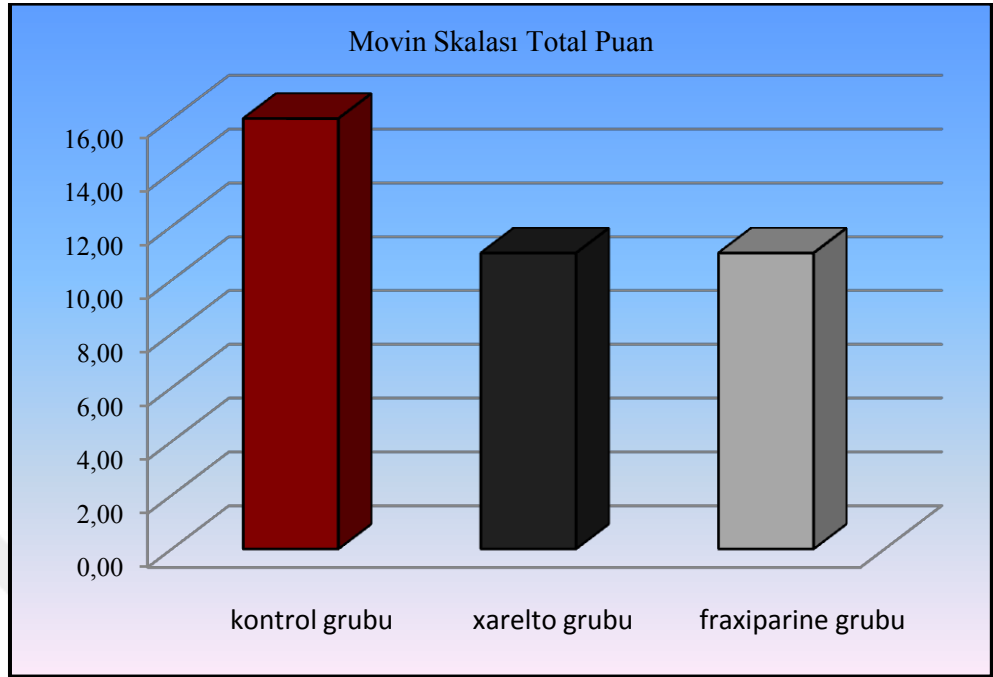
Şekil 5.11 Movin Skalasında Bakılan Kollajen Boyanabilirliğinin Azalması Değerlerinin Grafiksiz Görünümü



Şekil 5.12 Movin Skalasında Bakılan Hyalinizasyon Değerlerinin Grafikselsel Görünümü



Şekil 5.13 Movin Skalasında Bakılan GAG İçeriği Değerlerinin Grafikselsel Görünümü



Şekil 5.14 Movin Skalasında Elde Edilen Total Puan Değerlerinin Grafiksel Görünümü

**Tablo 5.9 Kontrol Grubu Sirius Red Boyama, Tip1 ve Tip3 Kollajen Boyanma Oranı**

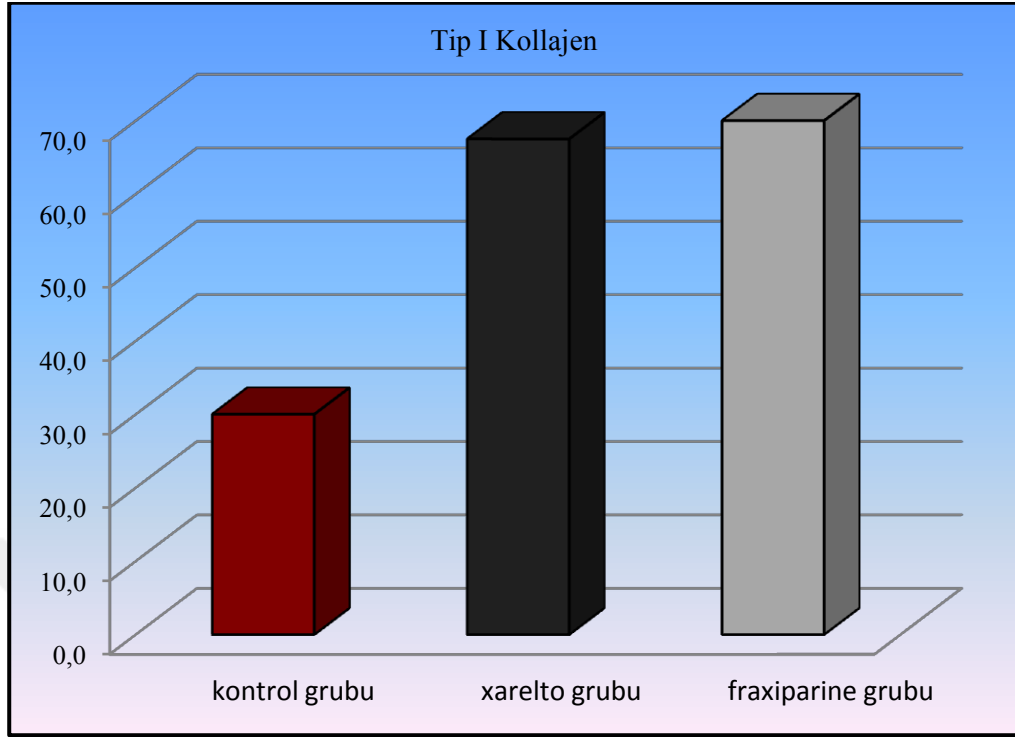
|                  | Tip I Kollajen % | Tip III Kollajen % |
|------------------|------------------|--------------------|
| <b>Kontrol 1</b> | 35               | 65                 |
| <b>Kontrol 2</b> | 30               | 70                 |
| <b>Kontrol 3</b> | 25               | 75                 |
| <b>Kontrol 4</b> | 20               | 80                 |
| <b>Kontrol 5</b> | 30               | 70                 |
| <b>Kontrol 6</b> | 30               | 70                 |

**Tablo 5.10 Xarelto Grubu Sirius Red Boyama, Tip1 ve Tip3 Kollajen Boyanma Oranı**

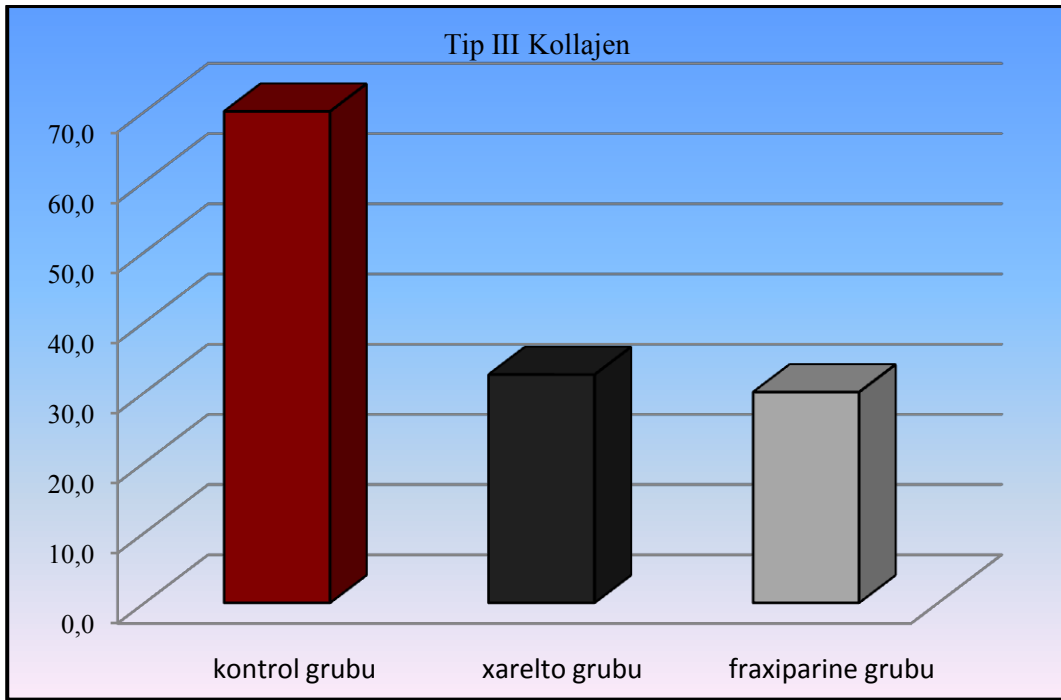
|                  | <b>Tip I Kollajen %</b> | <b>Tip III Kollajen %</b> |
|------------------|-------------------------|---------------------------|
| <b>Xarelto 1</b> | 80                      | 20                        |
| <b>Xarelto 2</b> | 70                      | 30                        |
| <b>Xarelto 3</b> | 60                      | 40                        |
| <b>Xarelto 4</b> | 70                      | 30                        |
| <b>Xarelto 5</b> | 65                      | 35                        |
| <b>Xarelto 6</b> | 60                      | 40                        |

**Tablo 5.11Fraxiparine Grubu Sirius Red Boyama, Tip1 ve Tip3 Kollajen Boyanma Oranı**

|                      | <b>Tip I Kollajen %</b> | <b>Tip III Kollajen %</b> |
|----------------------|-------------------------|---------------------------|
| <b>Fraxiparine 1</b> | 70                      | 30                        |
| <b>Fraxiparine 2</b> | 80                      | 20                        |
| <b>Fraxiparine 3</b> | 65                      | 35                        |
| <b>Fraxiparine 4</b> | 65                      | 35                        |
| <b>Fraxiparine 5</b> | 70                      | 30                        |
| <b>Fraxiparine 6</b> | 80                      | 20                        |



Şekil 5.15 Sirius Red Boyama ile Tip 1 Kollajen Boyanma Patterninin Grafiksel Görünümü



Şekil 5.16 Sirius Red Boyama ile Tip 3 Kollajen Boyanma Patterninin Grafiksel Görünümü

**Tablo 5.12 Sirius Kırmızısı Boyama Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirilmesi**

|                                       | Kontrol Grubu    | Xarelto Grubu    | Fraxiparine Grubu | p            |
|---------------------------------------|------------------|------------------|-------------------|--------------|
| <b>Kollajen</b>                       |                  |                  |                   |              |
| Ort.±s.s.                             | 28,3 ± 5,2       | 67,5 ± 7,6       | 71,7 ± 6,8        |              |
| Tip I                                 |                  |                  |                   | <b>0,002</b> |
| Med(Min-Mak)                          | 30,0 20,0 - 35,0 | 67,5 60,0 - 80,0 | 70,0 65,0 - 80,0  |              |
| Ort.±s.s.                             | 71,7 ± 5,2       | 32,5 ± 7,6       | 28,3 ± 6,8        |              |
| Tip III                               |                  |                  |                   | <b>0,002</b> |
| Med(Min-Mak)                          | 70,0 65,0 - 80,0 | 32,5 20,0 - 40,0 | 30,0 20,0 - 35,0  |              |
| Kruskal-wallis ( Mann-whitney u test) |                  |                  |                   |              |

### 5.1.1.Histopatolojik Bulguların İstatistiksel Analizi:

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

Kontrol grubunda tenosit değeri, fraxiparine grubundan anlamlı( $p < 0,05$ ) olarak, daha yüksekti. Xarelto grubunda tenosit değeri, fraxiparine ve kontrol grubundan anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi (Tablo 5.4)

Kontrol grubunda zemin maddesi değeri, fraxiparine ve xarelto grubundan anlamlı( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Fraxiparine ve xarelto grubunda zemin maddesi değeri anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 5.4).

Kontrol grubunda kollajen değeri, fraxiparine ve xarelto grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Fraxiparine ve xarelto grubunda kollajen değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 5.4).

Kontrol grubunda vaskülarite değeri, fraxiparine ve xarelto grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Fraxiparine ve xarelto grubunda vaskülarite değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 5.4).

Kontrol grubunda bonar skalası total puanı, fraxiparine ve xarelto grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Fraxiparine ve xarelto grubunda bonar skalası total puanı, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 5.4).

Kontrol grubunda lif yapısı değeri, xarelto grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Fraxiparine grubunda lif yapısı değeri, xarelto ve kontrol grubundan anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi (Tablo 5.8).

Xarelto, fraxiparine ve kontrol grubunda lif dizilimi değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi (Tablo 5.8).

Kontrol grubunda nükleus yuvarlaklığı değeri, fraxiparine ve xarelto grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Fraxiparine ve xarelto grubunda nükleus yuvarlaklığı değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 5.8).

Kontrol grubunda hücresellüğün bölgesel varyasyonu değeri, fraxiparine ve xarelto grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Fraxiparine ve xarelto grubunda nükleus yuvarlaklığı değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 5.8).

Kontrol grubunda vaskülarite artışı değeri, fraxiparine ve xarelto grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Fraxiparine ve xarelto grubunda vaskülarite artışı değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 5.8).

Kontrol grubunda kollajen boyanabilirliğinin azalması değeri, fraxiparine ve xarelto grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Fraxiparine ve xarelto grubunda kollajen boyanabilirliğinin azalması değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 5.8).

Xarelto, fraxiparine ve kontrol grubunda hyalinizasyon değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi (Tablo 5.8).

Xarelto, fraxiparine ve kontrol grubunda GAG içeriği değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklı değildi (Tablo 5.8).

Kontrol grubunda movin skalası total puanı, fraxiparine ve xarelto grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Fraxiparine ve xarelto grubunda movin skalası total puanı, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 5.8).

Kontrol grubunda tip I kollajen değeri, fraxiparine ve xarelto grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha düşüktü. Fraxiparine ve xarelto grubunda tip I kollajen değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 5.12).

Kontrol grubunda tip III kollajen değeri, fraxiparine ve xarelto grubundan anlamlı ( $p < 0,05$ ) olarak daha yüksekti. Fraxiparine ve xarelto grubunda tip III kollajen değeri, anlamlı ( $p > 0,05$ ) olarak farklılık göstermemiştir (Tablo 5.12).

## 6. TARTIŞMA

Aşıl tendon yırtıklarında, tedavi şeklinin belirlenmesi ve uygulanması ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar ortaya konulmuştur. Tedavi yöntemi konusunda ortak bir fikir birliği oluşmamıştır<sup>31</sup>. Travmaya veya uygulanan tedavi şekli ve immobilizasyona bağlı, önemli komplikasyonlara neden olması sebebiyle, aşıl tendon yırtıkları, günümüzde halen önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tendon iyileşmesi; hücre proliferasyonu, anjiogenez, ekstraselüler matriks üretimi, remodeling ve maturasyonun birbirini takip ettiği, bazı büyüme faktörlerinin iyileşmeye etkisinin olduğu karmaşık bir süreçtir. Tüm dokularda olduğu gibi, tendonlarda da yaralanma sonrası öncelikle fibrin pıhtı oluşumu gerçekleşir. Bu pıhtı içerisinde bazı kan hücreleri, trombositler, fibronektin yıkıma uğrar. Yıkım sonrası ortama salınan kemotaktik faktörler ve bu bölgeye göç eden lokal büyüme faktörlerinin etkisiyle iyileşme süreci başlamaktadır<sup>6,7,9</sup>. Fibrin oluşumu trombin aracılığı ile olmaktadır. Antitrombotik ajan kullanımının, fibrin oluşumunu engelleyerek, özellikle iyileşmenin başlangıç aşamasını olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Klinik uygulamalarda, antitrombotik ajanlar genelde günlük tek doz olarak verilmektedir. Çalışmamızda da, hem DMAH, hem de rivaroxaban günlük tek doz olarak verilmiş ve sürekli olarak trombin ve fibrin oluşumu engellenmemiştir. İyileşme bölgesindeki fibrin pıhtı oluşumunun yavaşlamış olması nedeniyle, iyileşme bölgesindeki kanlanma artmış ve büyüme faktörlerinin bu bölgeye göçü daha fazla gerçekleşmiştir. Ayrıca çalışmamızda kullanılan ajanların neovaskülarizasyon ve mikrosirkülasyonu artırıcı etkileri de iyileşmenin artmasına ve hızlanmasına neden olmuştur. Heparin ve türevlerinin, doku ve hücrelerde yıkımı azaltıp, yeni damar oluşumunu arttırdığı, granülasyon, epitelizasyon, revaskülarizasyonu destekleyerek iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir<sup>(10,11)</sup>. Rivaroxaban'ın da, arteriyel ve venöz trombozu azalttığı<sup>14</sup>, mikrosirkülasyonu arttırdığı<sup>15</sup> gösterilmiştir. İyileşme esnasında ortamda fibriller kollajenin gözlenmesi ve yeni damar oluşumunun artması, sağlıklı iyileşmenin göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır<sup>(7,8,23)</sup>. Yapılan bazı çalışmalarda, antitrombotik ajanların, tendon iyileşme sürecindeki basamaklara etki ederek, iyileşmeyi olumlu

yönde etkileyebileceği gösterilmiştir .Bununla birlikte bu çalışmaların da çok sınırlı sayıda olduğunu, literatürde, özellikle rivaroxaban’ ın aşıl tendon iyileşmesi üzerine etilerini araştıran çalışma olmadığını belirtmek isteriz.

Esen ve ark<sup>7</sup>, ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada, düşük molekül ağırlıklı heparinin(DMAH), aşıl tendon iyileşmesine etkisini araştırmışlar. Bu amaçla; iatrojenik olarak aşıl tendonu kesilip tamir edilen 45 adet rat, 15 rattan oluşan 3 gruba ayrılmış ve ilk 2 gruba sırasıyla, yüksek ve düşük doz nadroparin kalsiyum, 4 hafta süreyle, günlük subkutan olarak verilmiş. 3. grup, kontrol grubu olarak değerlendirilmiş. Çalışma bitiminde yapılan histolojik incelemede; yüksek doz DMAH verilen gruptan(Grup I) alınan örneklerin, elektron ve ışık mikroskopik incelemesinde, granüllü endoplazmik retikulum sayısında belirgin artış, sitoplazmada sentezlenmiş prokollajen, normal görünümüne sahip mitokondri hakimiyeti, fibroblastların sağlıklı görünümde olduğu, ekstraselüler matriks içinde düzenli ve yoğun, artmış kollajen fibrilleri gözlenmiş. Düşük doz DMAH verilen grupta(Grup II) ise, grup I’ e göre daha az, kontrol grubuna göre ise, daha fazla fibroblast sayısı ve kollajen miktarında artış, homojen görünümlü kollajen oluşumu, granüllü endoplazmik retikulumların grup I’e göre daha az olduğu ve vaskülarizasyonun belirgin olarak arttığı gözlenmiş. Kontrol grubunda, diğer gruplara göre, fibroblastların sayı ve içerik olarak az olduğu, kollajen sentezinin ve fibril oluşumunun az olduğu homojen bir yapı gözlenmiş. Grup I ve II’ de fibroblastların sitoplazma içeriklerinin artmış olduğu, kollajenin fibriler yapıda olduğu gözlenmiş. Grup I ve II’ de fibroblastların çekirdek ve sitoplazma içerikleri açısından sağlıklı görünümde olmaları, kollajenin fibriler yapıda olması, granüllü endoplazmik retikulum sayısının artmış olması, mitokondrilerde crista erimesinin olmaması, tendon iyileşmesi açısından daha olumlu sonuçlar olarak değerlendirilmiş, kontrol grubunda ise iyileşmenin, daha yavaş ve yetersiz olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, DMAH ile farklı bir antitrombotik ajan olan rivaroxaban kullanıldı. DMAH’ i yüksek ve düşük doz olarak ayırmadık. DMAH, yüksek doz olarak verildi. Çalışma süresi 3 hafta ile sınırlandırıldı. DMAH ve rivaroxaban verilen gruplarda, histopatolojik sonuçlara baktığımızda; Bonar skorlaması ve Movin skalası total puanlarının istatistiksel analizi sonucunda, bu iki ilacın, kontrol grubuna göre, tendon iyileşmesine olumlu katkılarının olduğunu, Esen ve ark<sup>7</sup>, nın çalışmasını destekleyecek

nitelikte olduğunu gördük. Çalışmamızda farklı olarak; sirius red boyama ile, tip 1 ve tip 3 kollajen oranlarına bakıldığında, DMAH ve rivaroxaban verilen gruplarda, kontrol grubuna göre, matür tendon yapısında daha fazla olması gereken tip 1 kollajen oranlarının, anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gördük. Bu da; bu ilaçların, tendon iyileşmesine olumlu katkı sağladığını göstermektedir. Bu iki ilaç kendi arasında değerlendirildiğinde, rivaroxaban' ın, kollajen liflerinin, yapısal ve dizilim özelliklerine, DMAH' ne göre daha fazla olumlu etkisinin olduğu gözlenmektedir. Her iki ilacın da vaskülarite artışına olumlu etkisi olurken, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, fraxiparin(DMAH)'in, rivaroxaban verilen gruba göre, vaskülarite artışına daha fazla katkısı olmaktadır.

Esen ve ark<sup>7</sup>, nın yaptığı çalışmanın biyomekanik sonuçlarına baktığımızda, grup I ile III arasında, en büyük yüklenme ve uzama değerleri açısından anlamlı farklılık olduğunu, yine grup I ile II arasında da anlamlı farklılık olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise; kontrol gruplarında, rivaroxaban ve fraxiparine verilen gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı, daha yüksek maksimum gerilme değerleri ölçüldü. İlaç verilen gruplar arasında ise, anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, rivaroxaban verilen grupta daha yüksek gerilme değeri ölçüldü. Maksimum genleme değerlerine bakıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi. İlaç verilen gruplara bakıldığında ise, rivaroxaban verilen grupta daha düşük genleme değeri ölçüldü. rivaroxaban verilen ve kontrol gruplarındaki elastik modülüs değerleri, fraxiparine verilen grubun elastik modülüs değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında hem rivaroxaban hem de fraxiparine verilen grupların histopatolojik sonuçlarının daha iyi olmasına rağmen, biyomekanik sonuçlar açısından, iyileşmeye anlamlı bir katkısının olduğu gösterilememiştir. Biz bunu; çalışma süresinin kısa olmasına, dolayısıyla, tendon iyileşmesinde gerekli olan organizasyon basamağının gerçekleşememesine bağlıyoruz. Rivaroxaban ve fraxiparine verilen grupları kendi arasında değerlendirdiğimizde ise, rivaroxaban verilen gruptaki tendonların biyomekanik sonuçlarının daha iyi olduğu kanaatindeyiz.

O.Virchenko ve ark<sup>104</sup>. 86 adet Sprague-Dawley cinsi rat aşıl tendonları üzerinde 4 farklı çalışma yapmış. İatrojenik olarak kesilen aşıl tendonları sütüre edilmemiş, sadece cilt sütüre edilmiş ve yedi gün sonra aşıl tendonları çıkartılıp biyomekanik testlere tabi tutulmuş.

İlk çalışmada; 20 adet rat, iki gruba ayrılmış ve bir gruba, cilt altına yerleştirilen osmotik mini pompa yardımı ile, saatte 1,6 IU olacak şekilde, yedi gün boyunca sürekli olarak deltaparin sodyum(DMAH) subkutan yoldan verilmiş. Diğer grup, kontrol grubu olarak değerlendirilmiş, tedavi uygulanmamış. Yapılan biyomekanik çalışma sonucunda, devamlı DMAH verilen grup tendonlarında, kontrol grubuna göre % 27 güç kaybı olduğu, tendonun sertliği ve enerji absorbsiyonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu, tendon enine alanının ve gerginliğinin de azaldığı fakat, bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiş. Bizim alışmamızda, enerji absorbsiyonu açısından, gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. 2. Çalışmada ise 30 adet rat tendonu 3 gruba ayrılmış, birinci gruba sürekli DMAH subkutan verilmiş, ikinci gruba operasyon boyunca pre-operatif tek doz subkutan DMAH verilmiş, üçüncü grup ise tedavi almamış. Sürekli tedavi alan grup, diğer gruplarla karşılaştırıldığında % 25 güç kaybı gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş. Tendon sertliği ve enerji absorbsiyon değerleri de azalmış olarak bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı görülmemiş. Bizim alışmamızda, maksimum gerilme değerleri, ilaç verilen gruplara göre kontrol gruplarında daha yüksek, elastik modülüs değerleri, kontrol ve rivaroxaban verilen grupta, DMAH verilen gruba göre daha yüksek bulundu. Tek doz tedavi alan ve tedavi almayan gruplar birleştirilmiş ve sürekli tedavi alan grupla karşılaştırılmış, sürekli tedavi alan grupta bütün değerlerde istatistiksel olarak anlamlı azalma grlmş. 3. Çalışmada 20 adet rat 2 gruba ayrılmış, 1. gruba günde iki kez DMAH, diğer gruba salin solüsyonu subkutan verilmiş. Biyomekanik sonuçlar arasında anlamlı farklılık bulunmamış. 4. Çalışmada ise, DMAH enjeksiyonundan 2 ve 12 saat sonra anti-faktrXa aktivitesine bakılmış. 2 saat sonunda önemli bir artış mevcut iken,12 saat sonunda aktivasyonun normal değerlere döndüğü gösterilmiş.

Tatari ve ark<sup>105</sup>. 28 adet Wistar tipi dişi rat üzerinde, dejeneratif aşıl tendonunda lokal olarak uygulanan heparinin, tendon ve paratenon üzerindeki histopatolojik etkilerini incelemişler. Sağlıklı tendonlara 3 gün aralıklarla 25 gün boyunca intratendinöz kortikosteroid enjeksiyonu yapmışlar ve dejenerasyon oluşturmuşlar. Daha sonra bu tendonları iki gruba ayırıp bir gruba heparin, diğer gruba salin solüsyonu 3 ve 6' şar günlük aralıklarla intratendinöz olarak vermişler. Takip süresini de 60 ve 75 gün olarak tekrar ikiye ayırmışlar. Çalışma bitiminde tendon ve paratenonlar eksize edilip H-E boyanıp ışık mikroskobisinde incelenmiş.

Tendonlarda; boyanma affinitesi, nükleus ve kollajen fibrillerinin görünümü, paratenonlarda; kalınlık, fibrozis, dem, kapiller proliferasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu değerlerine bakılmış. Yüksek skorlar, anormallik göstergesi olarak değerlendirilmiş. 6 günlük aralıklarla enjeksiyon yapılan ve 60 gün sonra inceleme yapılan gruplarda, heparin verilen gruptaki tendon ve paratenon değerleri daha yüksek bulunmuş ve salin verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı( $p < 0.05$ ) olduğu grlmş. 6 gün aralıklarla enjeksiyon yapılp, 75 gün sonra incelenen tendon ve paratenon değerleri heparin grubunda yüksek bulunurken, tendon değerleri salin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı grlmş.

3 günlük aralıklarla enjeksiyon yapılan ve 75 gün sonra incelenen tendon ve paratenon histopatolojik skorları, salin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş, 3 günlük aralıklarla enjeksiyon ve 60 gün sonra inceleme yapılan tendon ve paratenon histopatolojik skorları, salin grubunda daha düşük bulunmuş, paratenon skorlarının anlamlı olduğu bildirilmiştir.

Çalışmanın 2. bölümünde 8 adet sağlıklı tendon alınmış ve 3 günlük periyotlarla 0.1 ml heparin bir ay boyunca enjekte edilmiş. Çalışma sonunda 7 tendonda, farklı dercelerde dejenerasyon gözlenmiş. Hemen hemen kortikosteroid enjeksiyonundakine benzer dejenerasyon değerleri elde edilmiş. Tatari ve ark<sup>105</sup>, nın çalışmasından farklı olarak biz, çalışmamızda dejeneratif tendon değil, sağlıklı tendon kullanıp, iatrojenik olarak düz bir kesi oluşturduk, heparin yerine DMAH ve rivaroxaban kullandık, ayrıca DMAH, lokal olarak değil, subkutan yoldan sistemik

olarak verildi. Enjeksiyon yerinde kızarıklık, kanama, şişlik gözlemedik, tendonların histopatolojik incelemesinde; kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, nükleus görünümü, kollajen fibrillerinin yapısı ve dizilimi, boyanma özelliği, vaskülarite artışı gibi özellikler açısından kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar elde ettik.

Williams ve ark<sup>9</sup>. 16 adet erişkin beyaz Yeni Zelanda tavşanında yaptıkları çalışmada; intratendinöz bakteriyel kollajenaz vererek aşıl tendonunda hasar oluşturmuşlar ve bir gruba 10 IU heparin vermişler, diğer grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiş. Bir ay sonra yapılan histopatolojik incelemede; tendon kuru ağırlığı, kollajen konsantrasyonu, DNA konsantrasyonu ölçülmüş. Heparin verilen grupta kollajen liflerinin oryantasyonu, tedavi edilmeyenlere göre daha belirgin iken, hücresellik ve kan damarlarının yoğunluğu daha az belirgin bulunmuş. Tedavi edilen tendonlarda çoğunlukla, kollajen lifleri ve tenositlerin demetler halinde dizilmiş olduğu, fibroblastların, genişlemiş nükleus ve sitoplazmaya sahip olduğu görülmüş. Tedavi edilen tendon kuru ağırlığı, normal tendon ile benzerken, tedavi edilmeyen tendon kuru ağırlığı, daha düşük ölçülmüş. Tedavi edilen ve edilmeyen gruplarda kollajen konsantrasyonu, hem birbirine hem de normal tendona benzer bulunmuş. Tedavi edilmeyen gruptaki DNA içeriği, tedavi edilen gruba göre anormal yüksek bulunmuş. Bizim çalışmamızla karşılaştırıldığında, kollajen liflerinin yapısı ve dizilimi ile tenosit özellikleri açısından iyileşmeye, benzer şekilde olumlu katkılarının olduğu görülmüştür.

Saliba MJ Jr.<sup>13</sup> yanık vakalarında heparin tedavisi sonrasında elde edilen bulguları inceleyen çalışmasında; heparinin, antiinflamatuvar etkinliğinin yanında, yeni damar oluşumunu arttırdığı, doku iyileşmesini ve re-epitelizasyonu uyardığı, kan akımını düzenlediği, kollajen onarımını arttırdığı, cilt defektinin daha düz ve kaliteli iyileşmesine etki ettiği gösterilmiştir.

Kutlay ve ark<sup>11</sup>. ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, DMAH tedavisi verilen gruplarda peritoneal yapışıklığın azaldığını göstermişlerdir. Bunun için 40 adet rat 4 gruba ayrılmış, gruplara sırasıyla; NaCl, DMAH( 100 IU nadroparine kalsiyum ), aprotinin, sodyum hyaluronat/karboksimetil selüloz( SCMC) verilmiş. Önce ratlara

laparotomi uygulanmış, daha sonra yara kapatılmış, yara kapatılmadan önce yukarıda bahsedilen ilaçlar intraperitoneal olarak uygulanmış. 14 gün sonra tekrar laparotomi yapılmış ve peritoneal adezyon görülme oranları karşılaştırılmış. DMAH ve SCMC verilen ratlarda peritoneal adezyonun daha az görüldüğü tesbit edilmiş ve istatistiksel olarak bu sonuçlar, anlamlı olarak değerlendirilmiş. DMAH, sistemik veya intraperitoneal yoldan verildiğinde, deneysel peritoneal hasar oluşturulan ratlarda, adezyon ve abse oluşumunu azalttığı izlenmiş. Yine bu çalışmada, travma sonrası oluşan exudanın, matür fibröz adezyonlara dönüşmesini sağlayan mekanizmanın koagülasyon mekanizması olduğu söylenmiştir. Bütün yara iyileşmelerinde olduğu gibi aşıl tendon iyileşmelerinde de adezyonlar istemediğimiz bir durumdur. Bizim çalışmamızda adezyonlar, incelemeye alınmamıştır.

Azboy ve ark<sup>8</sup>. 24 adet rat üzerinde yaptıkları çalışmada, deneysel olarak soyulma tarzında yara oluşturdıkları ratları 3 gruba ayırmışlar, yaralanmadan 15 dakika sonra yaraları dikmişler. 1. gruba enoxaparin(DMAH), 2. gruba rivaroxaban, 3. gruba ise NaCl verilmiş, 15 gün boyunca, günlük tek doz olarak bütün grupların tedavisi verilmiş ve bu süre sonunda yapılan morfolojik ve histopatolojik incelemede; enoxaparin ve rivaroxaban verilen gruplardaki yara iyileşmesinin kontrol grubuna göre daha iyi olduğu gözlenmiş. Ayrıca bu çalışmada; enoxaparin ve rivaroxaban kullanımının, mikrovasküler kan dolaşımını arttırdığı, mikrotrombüs oluşumunu azalttığı, hasarlı bölgeye büyüme faktörü göçünü arttırdığı, revaskülarizasyonu arttırdığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da, DMAH ve rivaroxaban kullanımının, hasarlı bölgede kan akımına ve vaskülarite artışına olumlu katkı sağladığı görülmüştür.

Yine yapılan bazı çalışmalarda, heparin tedavisi verilen yanık vakalarında; kan akımının daha kısa sürede restore edildiği, iskemik dokunun daha hızlı revaskülarize olduğu, iyileşmenin daha hızlı olduğu ve granülasyon dokusunda daha fazla vasküler yapı görüldüğü<sup>(106-108)</sup>, kollajen remodelizasyonun arttığı, yara bölgesinde kompleks enzim kollajenaz sistemi oluşturarak, erken epitelizeasyon sağladığı<sup>109</sup> belirtilmiştir.

Kweon ve ark<sup>12</sup>. Heparinin yara iyileşmesine etkisini araştırmak için ratlar üzerinde çalışma yapmışlar. Water-soluble chitosan(WSC) ve heparin ile kompleks

oluşturmuşlar. Ratların sırtından tam kat deri alınarak yara oluşturulmuş ve 3 ayrı gruba bölünmüş. Bir gruba WSC tek başına verilmiş, diğer gruba heparin ile chitosandan oluşan kompleks sürülmüş. Son grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiş. 15 gün sonra makroskopik görünüm ve histolojik inceleme yapılmış. Kontrol grubunda yara sınırları belirgin ve kabukla kaplıymış, tek başına WSC verilen grupta yara sınırları belirgin değil, daha küçük boyutta yara ve daha az kabuk gözlenmiş. Chitosan ve heparin kompleksi ile tedavi edilen grupta ise yara neredeyse tamamen iyileşmiş. Kontrol grubunda, sebase bezler ve kıl follikülü görülmemiş, sadece fibröz dokudan oluşan dermis izlenmiş. WSC verilen grupta, az miktarda kıl follikülüne rastlanmış, heparin ile kompleks halde verildiğinde ise normal dokuya benzer şekilde kıl follikülü ve sebase bez izlenmiş. Heparin aracılığı ile yara bölgesine, büyüme faktörlerinin gelmesi ve bağlanması artırıldığı belirtilmiştir.

Aşıl tendon yırtıkları sonrası, travmanın kendisi, uygulanan cerrahi ve immobilizasyona bağlı olarak DVT ve PE gelişebileceği yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir. DVT görülme insidansı, literatürde değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalara göre insidans %1-34 olarak bilinmektedir<sup>89-97</sup>.

Rutin olarak antitrombotik tedavi kullanılması ile ilgili ortak bir fikir birliği bulunmamakla birlikte bazı yazarlar, semptomatik DVT/PE riskini azaltmak için, rutin profilaksi yapılmasını önermiştir<sup>94</sup>.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamız deneysel bir çalışma olduğu için, klinik ve fonksiyonel sonuçlar açısından karşılaştırma yapılamamıştır. İnsanlardaki aşıl tendon yırtıkları, genellikle dejeneratif zeminde oluşmaktadır, çalışmamızda ise, sağlam rat aşıl tendonlarına iatrojenik kesi yapıp tamir uygulanmıştır. Bu nedenle elde edilen sonuçların, insanlardaki aşıl tendon yırtıklarının sonucuyla aynı değerlendirilmesi yanılmalara neden olabilir. Ayrıca kullanılan ilaçlarla ilgili doz ayarlaması ve anti-faktörXa takibi yapılmamış, daha önce yapılmış diğer çalışmalar baz alınarak ilaç dozları ayarlanmıştır. Bunun için, iyileşmenin özellikle başlangıç aşamasındaki fibrin tıkaç oluşumunun ne derecede ve ne kadar süreyle engellendiği anlaşılamamıştır. Çalışmamızda erken ve geç dönem sonuçları ayrı ayrı

incelenmediği için, kullanılan ilaçların, özellikle iyileşmenin erken dönemindeki histopatolojik ve biyomekanik etkileri değerdendirilememiştir.

Tedavide kullanılacak ilacın hangisi olması gerektiği, verilmesi gereken doz süre ve uygulama şeklinin nasıl olacağı, ayrıca bu ilaçların etkisini nasıl ve ne zaman gerçekleştirdiği ile ilgili daha fazla deneysel ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.



## 7. ÇIKARIMLAR

Çalışmamız sonucunda yapılan histopatolojik değerlendirme ile rivaroxaban ve DMAH verilen gruplarda Movin ve Bonar total puanları kontrol gruplarına göre daha düşük bulunmuş olup(düşük olması daha iyi), istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi. Her iki ilacın da, histopatolojik iyileşmeye katkısı, kontrol gruplarına göre daha fazla olmuştur ve istatistiksel olarak bu katkısının anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bu iki ilaç kendi arasında karşılaştırıldığında; histopatolojik iyileşmeye katkıları açısından birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir.

Tedavide kullanılan bu iki ilaç, histopatolojik iyileşmeye olumlu katkı sağlarken, aynı etki biyomekanik iyileşmede gösterilemedi. Bu iki ilacın, kontrol gruplarına göre biyomekanik iyileşmeye katkıları daha az olarak gözlenirken, kendi aralarında değerlendirildiğinde; rivaroxaban kullanımının, tendondaki maksimum gerilme ve absorbe ettiği enerji değerlerinin daha yüksek olduğu ve DMAH'e göre biyomekanik iyileşmeye katkısının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Hem histopatolojik hem de biyomekanik iyileşmeye etkilerinin daha iyi değerlendirilebilmesi için, kısa ve uzun dönem etkilerinin de çalışılması uygun olacaktır.

Çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz bulgulara bakıldığında DMAH ve rivaroxaban kullanımı, aşıl tendon yırtıklarının iyileşmesine olumlu yönde etki etmiştir. Bu sonuçlara dayanarak ve aşıl tendon yırtıkları sonrası oluşabilecek komplikasyonlar göz önüne alındığında, DMAH ve rivaroxaban tedavisinin, iyileşmeye katkısı ve komplikasyonların önlenmesi açısından faydalı olacağı kanaatindeyiz.

## 8. KAYNAKLAR

1. **Suchak AA, Bostick G, Reid D, Blitz S, Jomha N.** The incidence of Achilles tendon ruptures in Edmonton, Canada. *Foot Ankle Int.* 2005;26:932-936.
2. **Carden DG, Noble J, Chalmers J, Lunn P, Ellis J:** Rupture the tendon. The early and late management. *J Bone Joint Surg* 1987, 69-B(3):416-20
3. **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.
4. **Puddu G, Ippolito E, Postacchini F:** A classification of Achilles tendon disease. *Am J Sports Med* 1976, 4(4):145-50.
5. **Erdinç Esen, Erdal Cila, Candan Özoğul,1 Arzu Gül Taşçı,2 Serkan Sipahioğlu, Halil Can Gemalmaz, Akif Muhtar Öztürk, Yunus Doğramacı,** The effect of low-molecular-weight heparin on rat tendon healing, *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009; 43(1):54-61 doi:10.3944/AOTT.2009.054
6. **Thomopoulos S, Soslowsky LJ, Flanagan CL, Tun S, Keefer CC, Mastaw J, et al.** The effect of fibrin clot on healing rat supraspinatus tendon defects. *J Shoulder Elbow Surg* 2002;11:239-47.
7. **Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP.** The vasculature and its role in the damaged and healing tendon. *Arthritis Res* 2002;4:252-60.
8. **Xia W, de Bock C, Murrell GA, Wang Y.** Expression of urokinase-type plasminogen activator and its receptor is up-regulated during tendon healing. *J Orthop Res* 2003; 21:819-25.
9. **Williams IF, Nicholls JS, Goodship AE, Silver IA.** Experimental treatment of tendon injury with heparin. *Br J Plast Surg* 1986;39:367-72.

10. **Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al.** Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(1Suppl):64S-94S.
11. **Kutlay J, Ozer Y, Işık B, Kargıcı H.** Comparative effectiveness of several agents for preventing postoperative adhesions. *World J Surg* 2004;28:662-5.
12. **Kweon DK, Song SB, Park YY.** Preparation of water-soluble chitosan/heparin complex and its application as wound healing accelerator. *Biomaterials* 2003;24:1595-601.
13. **Saliba MJ Jr.** Heparin in the treatment of burns: a review. *Burns* 2001;27:349-58.
14. **Biemond BJ, Perzborn E, Friederich PW, Levi M, Buetehorn U, Büller HR.** Prevention and treatment of experimental thrombosis in rabbits with rivaroxaban (BAY597939)-an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2007;97:471-7.
15. **İbrahim Azboy<sup>1</sup>, Abdullah Demirtaş<sup>1</sup>, Mehmet Bulut<sup>1</sup>, Ulaş Alabalık<sup>2</sup>, Yavuz Uçar<sup>1</sup>, Celil Alemdar<sup>1</sup>.** Effects of enoxaparin and rivaroxaban on tissue survival in skin degloving injury: an experimental study *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014;48(2):212- 216 doi: 10.3944/AOTT.2014.13.0075.
16. **Aspenberg P, Virchenko O.** Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand.* 2004;75:93–99.
17. **Spindler KP, Murray MM, Carey JL, Zurakowski D, Fleming BC.** The use of platelets to affect functional healing of an anterior cruciate ligament (ACL) autograft in a caprine ACL reconstruction model. *J Orthop Res.* 2009;27:631–638.
18. **Karahan M, Erol B.** Aşil tendon yırtıklarına yaklaşım. *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi.* 2004;1-2. Turkish.
19. **Cooper DE, Heckman JD.** The heel of achilles: calcaneal avulsion fracture from a gunshot wound. *Foot Ankle.* 1989;9(4):204-206

20. **Maffulli N.** Current concept: Rupture of the achilles tendon. *J Bone Joint Surg.* 1999;81:1019 -1035.
  
21. **Monroe MT, Dixon DJ, Beals TC, Pomeroy G, Crowley DL, Manoli A.** Plantarflexion torque following reconstruction of achillestendinosis orrupture with Flexor hallucis longus augmentation. *Foot andankle Int*2002;21:324-329.
  
22. **Lagergren C, Lindholm A.** Vascular distribution in theAchilles tendon. Anangiographic and microangiographicstudy. *Acta Chir Scandinavica.* 1959; 116:491-496.
  
23. **Alexander RM, Bennet-Clark HC.** Storage of elastic strain energy in muscle and other tissues. *Nature.* 1977;13;265(5590):114-117
  
24. **Theobald P, Bydder G, Dent C, Nokes L, Pugh N, Benjamin M.** Thefunctional anatomy of Kager' s fat pad in relation to retrocalcaneal problems and other hindfoot disorders. *J Anat* 2006;208(1):91-7.
  
25. **Sanz-Hospital FJ, Martin CM, Escalera J, Llanos LF.** Achilleo-calcaneal vascular network. *Foot Ankle Int* 1997;18(8):506-9.
  
26. **Astrom M, Westlin N.** Blood flow in the human Achilles tendonassessed by laser Doppler flowmetry. *J Orthop Res.* 1994;12:246-252.
  
27. **O'Brien M.** Functional anatomy and physiology of tendons. *Clin Sports Med.* 1992;11:505-520.
  
28. **Kannus P.** Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports* 2000;10(6):312-20.
  
29. **Ross MH, Romrell LJ.** Connective tissue. In: *Histology: A Text and Atlas.* 2th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1989
  
30. **Best T, Garrett W.** Basic science of soft tissue: Muscle andtendon. In: DeLee J, Drez D, editors. *Orthopaedic Sports Medicine.*, Philadelphia: WB Saunders; 1994, 1-45.

31. **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.
32. **Barfred T.** Achilles tendon rupture. Aetiology and pathogenesis of subcutaneous rupture assessed on the basis of the literature and rupture experiments on rats. *Acta Orthop Scand.* 1973;152(suppl):3-126.
33. **Komi PV, Fukashiro S, Jarvinen M.** Biomechanical loading of Achilles tendon during normal locomotion. *Clin Sports Med.* 1992;11:521-131.
34. **Komi P.** Relevance of in-vivo force measurements to human biomechanics. *J. Biomechanics.* 1990;23(Suppl 1):23-34.
35. **Renstrom P, Johnson RJ.** Overuse injuries in sports. A review. *Sports Med.* 1985;2:316-333.
36. **Sargon MF, Ozlu K, Oken F.** Age-related changes in human tendo calcaneus collagen fibrils. *Saudi Med J.* 2005;26(3):425-428
37. **Fyfe I, Stanish WD.** The use of eccentric training and stretching in the treatment and prevention of tendon injuries. *Clin Sports Med.* 1992;11(3):601-624
38. **Järvinen TA, Järvinen TL, Kannus P, Józsa L, Järvinen M.** Collagen fibres of the spontaneously ruptured human tendons display decreased thickness and crimp angle. *J Orthop Res.* 2004;22(6):1303-1309
39. **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;28(4):499-505
40. **Khan RJ, Fick D, Keogh A, Crawford J, Brammar T, Parker M.** Treatment of acute Achilles tendon ruptures. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(10):2202-10.

41. **Bohnsack M, Ruhmann O, Kirsch L, Wirth CJ.** Surgical shortening of the Achilles tendon for correction of elongation following healed conservatively treated Achilles tendon rupture. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2000;138(6):501-5.
42. **Ege R. El Cerrahisi ISBN 975-7508-01-2.** Türk Hava Kurumu Basımevi Ankara1991; pp 109-116.
43. **Chiu DT, Edgerton BW.** Repair and grafting of tendon. In: *Plastic Surgery* (Ed:McCarthy JG), WB Saunders, Philadelphia. 1990;527-532
44. **Gelberman RH, Manske PR.** Factors influencing flexor tendon adhesions. *Hand Clin.* 1985;1:35-43
45. **Sağol A.** Kortikosteroid enjeksiyonu ile oluşturulan rat aşil tendinozisinde terapötik ultrason kullanımının etkileri: deneysel çalışma. Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, 2006;10-11
46. **Amiel D, Harwood FL, Gelberman RH, Chu CR, Seiler JG 3rd, Abrahamsson S.** Autogenous intrasynovial and extrasynovial tendon grafts: an experimental study of pro alpha 1(I) collagen mRNA expression in dogs. *J Ortho Res.* 1995;13:459-463
47. **Riley GP.** Gene expression and matrix turnover in overused and damaged tendons. *Scand J Med Sci Sports.* 2005;15:241-251
48. **Halici M, Karaoğlu S, Canoz O, Kabak S, Baktir A.** Sodium hyaluronate regulating angiogenesis during achilles tendon healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2004;12(6):562-567
49. **Sharma P, Maffulli N.** Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg (Am).* 2005;87(1):187-202
50. **Lin TW, Cardenas L, Soslowsky LJ.** Biomechanics of tendon injury and repair. *J Biomech.* 2004;37:865-87

51. **McMaster PE.** Tendon and muscle ruptures. Clinical and experimental studies on the causes and location of subcutaneous ruptures. *J Bone Joint Surg.* 1933;15:705-722.
52. **Barfred T.** Experimental rupture of the Achilles tendon. Comparison of various types of experimental rupture in rats. *Acta Orthop Scandinavica.* 1971;42: 528-543.
53. **Postacchini F, Puddu G.** Subcutaneous rupture of the Achilles tendon. *Int Surg.* 1976;61: 14-18.
54. **Inglis AE, Sculco TP.** Surgical repair of ruptures of the tendo Achillis. *Clin Orthop.* 1981;156:160-169.
55. **Balasubramaniam P, Prathap K.** The effect of injection of hydrocortisone into rabbit calcaneal tendons. *J Bone Joint Surg.* 1972;54-B:729-734.
56. **Kennedy JC, Willis RB.** The effects of local steroid injections on tendons: a biomechanical and microscopic correlative study. *Am J Sports Med.* 1976;4:11-21.
57. **DiStefano VJ, Nixon JE.** Achilles tendon rupture: Pathogenesis, diagnosis, and treatment by a modified pullout wire technique. *J Trauma.* 1972;12:671-677.
58. **Carden DG, Noble J, Chalmers J, Lunn P, Ellis J.** Rupture of the calcaneal tendon. The early and late management. *J Bone Joint Surg.* 1987;69-B:416-420.
59. **Lea RB, Smit L.** Non surgical treatment of the tendo Achilles rupture. *J Bone Joint Surg.* 1972;54A:1398.
60. **Inglis AE, Scott WN, Sculco TP.** Ruptures of the tendo achillis. An objective assessment of surgical and non-surgical treatment. *J Bone Joint Surg.* 1976;58-A:990-993.
61. **Krackow K, Thomas S, Jones L.** A new stitch for ligament tendon fixation. *J Bone Joint Surg.* 1986;68-A:764-766.
62. **Jaakkola J, Hutton W, Beskin J, Lee GP.** Achilles tendon rupture repair: biomechanical comparison of the triple bundle technique versus the Krackow locking loop technique. *Foot Ankle Int.* 2000; 21:14-17.

63. **Aldam C.** Repair of calcaneal tendon ruptures. A safe technique. *J Bone Joint Surg.* 1989;71-B: 486-488.
64. **Ma GW, Griffith TG.** Percutaneous repair of acute closed ruptured Achilles Tendon. *Clin Orthop.* 1977;128:247-255.
65. **Rowley DI, Scotland TR.** Rupture of the Achilles tendon treated by a simple operative procedure. *Injury.* 1982;14:252-254.
66. **Klein W, Lang DM, Saleh M.** The use of the Ma-Griffith technique for percutaneous repair of fresh ruptured tendo Achillis. *Chir Organi Mov.* 1991;76:223-228.
67. **Hockenbury RT, Johns JC.** A biomechanical in vitro comparison of open versus percutaneous repair of tendon Achilles. *Foot Ankle.* 1990;11:67-72.
68. **Turgut A, İnan U.** Artroskopik yardımcı aşı tendon rüptür onarımı. *Türkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics* 2009;2(3):126-130
69. **Persson A, Wredmark T.** The treatment of total ruptures of the Achilles tendon by plaster immobilisation. *Int Orthop.* 1979;3:149-152.
70. **Kellam JF, Hunter MB, McElwain JP.** Review of the operative treatment of Achilles tendon rupture. *Clin Orthop.* 1985;201:80-83.
71. **Washburn SD, Caiozzo VJ, Wills CA, Hunt BJ, Prietto CA.** Alterations in the in vivo torque-velocity relationship after Achilles tendon rupture. Further evidence of speed-specific impairment. *Clin Orthop.* 1992;279:237-245.
72. **Lindholm A.** A new method of operation in subcutaneous rupture of the Achilles tendon. *Acta Chir Scandinavica.* 1959;117: 261-270.
73. **Goodnight SH, Feinstein DI.** Update in hematology. *Ann Intern Med* 1998; 128: 545-551.
74. **Koopman MW, Buller HR.** Low-molecular-weight heparins in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1037-1039.

75. **Soslowsky LJ, Carpenter JE, DeBano CM, Banerji I, MoalliMR.** Development and use of an animal model for investigation on rotator cuff disease. *J Shoulder Elbow Surg* 1996;5:383-92.
76. **C.Weinz, T.Schwarz, D.Kubitza, W.Mueck and D.Lang.** Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs and humans; *Drug Metabolism and Disposition (DMD)* 37:1056-1064, USA, 2009
77. **Ö.Yazicioğlu, Eduardo A. Salvati, S.B Göksan, Ö.Kılıçoğlu.** Total kalça artroplastisi Bölüm: PRI-090, İstanbul, 2009: 96-110
78. **Walenga MJ, Jeske P W, Bara L, Samama MM, Fareed J.** Biochemical and pharmacologic rationale for the development of a synthetic heparin pentasaccharide *Thromb Res.* Vol 86; 1:1-36, 1997
79. **Harkess WJ. Artroplasty of Hip.** In: Canale (Ed) *Campbell's Operative Orthopaedics*, Mosby, Philadelphia, 407-410, 2003.
80. **Kumar V, Cotran RS, Robbins SL.** Hemodynamic Disorders, Thrombosis and Shock. In: *Basic Pathology*, Saunders, Philadelphia, 65-75, 2000
81. **Miller MD. Bone.** In: **Miller M (Ed) Review of Orthopaedics.** Saunders, Philadelphia. 1-22, 2014.
82. **Horacio Yepes, MD; Maolin Tang, MD; Christopher Geddes, MD, MSc; Mark Glazebrook, MD, FRCS(C); Steven F. Morris, MD, MSc, FRCS(C); William D. Stanish, MD, FRCS(C)** Digital Vascular Mapping of the Integument About the Achilles Tendon *J Bone Joint Surg Am*, 2010 May; 92 (5): 1215 - 1220 <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.I.00743>
83. **Jiasharete, J., Bai, J., Wang, Y., Yilihamu, T., 2004.** A biomechanical in vitro study of parachute-like and through-calcaneus suture combination for the repair of rabbit Achilles tendon rupture. *Chin. J. Med. Biomech.* 19, 108–111

84. **Winters, S., C., Gelberman, R., H., Woo S., L, Chan S., S., Grewal R, Seiler JG(1998).** The effects of multiple-strand suture methods on the strength and excursion of repaired intrasynovial flexor tendons: a biomechanical study in dogs. *J Hand Surg [Am]* 23(1):97–104.
85. **Barrie K., A, Wolfe, S., W., Shean, C., Shenbagamurthi, D., Slade, J.F., Panjabi M., M., (2000).** A biomechanical comparison of multistrand flexor tendon repairs using an in situ testing model. *J Hand Surg* 25(3):499–506
86. **Tomas Movin<sup>1</sup>, Adel Gad<sup>2</sup>, Finn P Reinholt<sup>2</sup> and Christer Rolf<sup>1</sup>.** Tendon pathology in long-standing achillodynia. Biopsy findings in 40 patients. *Acta Orthop Scand* 1997; 68 (2): 170-175.
87. **Nicola Maffulli, MD, MS, PhD, FRCS (Orth), Umile Giuseppe Longo, MD,2 Francesco Franceschi, MD,2 Carla Rabitti, MD,3 and Vincenzo Denaro, MD2.** Movin and Bonar Scores Assess the Same Characteristics of Tendon Histology. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Jul; 466(7): 1605–1611. Published online 2008 Apr 25. doi: [10.1007/s11999-008-0261-0](https://doi.org/10.1007/s11999-008-0261-0).
88. **Okamoto N<sup>1</sup>, Kushida T, Oe K, Umeda M, Ikehara S, Iida H.** Treating Achilles tendon rupture in rats with bone-marrow-cell transplantation therapy. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Dec 1;92(17):2776-84. doi: 10.2106/JBJS.I.01325.
89. **Lo IKY, Kirkley A, Nonweiler B, Kumbhare DA.** Operative versus nonoperative treatment of acute achilles tendon ruptures: a quantitative review. *Clinical Journal of Sport Medicine.* 1997;7(3):207–211.
90. **Ingvar J, Tägil M, Eneroth M.** Nonoperative treatment of Achilles tendon rupture: 196 consecutive patients with a 7% re-rupture rate. *Acta Orthopaedica.* 2005;76(4):597–601.
91. **Lapidus LJ, Rosfors S, Ponzer S, et al.** Prolonged thromboprophylaxis with dalteparin after surgical treatment of achilles tendon rupture: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of Orthopaedic Trauma.* 2007;21(1):52–57.

92. **Nilsson-Helander K, Thurin A, Karlsson J, Eriksson BI.** High incidence of deep venous thrombosis after Achilles tendon rupture: a prospective study. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2009;17(10):1234–1238.
93. **Healy B, Beasley R, Weatherall M.** Venous thromboembolism following prolonged cast immobilisation for injury to the tendo Achillis. *Journal of Bone and Joint Surgery. British*. 2010;92(5):646–650.
94. **Patel A, Ogawa B, Charlton T, Thordarson D.** Incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after Achilles tendon rupture. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2012;470(1):270–274.
95. **Makhdom AM, Cota A, Saran N, Chaytor R.** Incidence of symptomatic deep venous thrombosis after Achilles tendon rupture. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2013
96. **Lassen MR, Borris LC, Nakov RL.** Use of the low-molecular-weight heparin reviparin to prevent deep-vein thrombosis after leg injury requiring immobilization. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(10):726–730.
97. **Saragas NP, Ferrao PN.** The incidence of venous thromboembolism in patients undergoing surgery for acute Achilles tendon ruptures. *Foot and Ankle Surgery*. 2011;17(4):263–265.
98. **Spanodimos SG, Antonatos DG, Sotirellos KT, et al.** Double thrombolysis with rt-PA in a patient with massive pulmonary embolism and antiphospholipid syndrome. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2002;43(6):253–261.
99. **Venkatachalam S, Wright KU.** Fatal pulmonary embolism following conservatively managed tendo achilles rupture—a case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2012;3(1):3–5.
100. **Yusof MI.** Acute pulmonary embolism following Achilles tendon repair. *Singapore Medical Journal*. 2007;48(8):e234–e236.

101. **Testroote M, Stigter W, de Visser DC, Janzing H.** Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(4)CD006681

102. **Struijk-Mulder MC, Ettema HB, Verheyen CC, Büller HR.** Comparing consensus guidelines on thromboprophylaxis in orthopedic surgery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(4):678–683.

103. **Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al.** Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2, supplement):e278S–e325S.

104. **Virchenko O, Aspenberg P, Lindahl TL.** Low molecular weight heparin impairs tendon repair. *J Bone Joint Surg [Br]* 2008;90:388-92

105. **Tatari H, Koşay C, Baran O, Özcan O, Özer E, Ulukuş C.** Effect of heparin on tendon degeneration: an experimental study on rats. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001; 9:247-53.

106. **Saliba MJ Jr, editor.** The Effects of Heparin in the Treatment of Burns, Int Meet. 24–27 February 1994, San Diego, CA. Saliba MJ, pp. 3–8, 15–68; Green BE, pp. 9–14; Mangus DJ, pp. 132–151; Cox CS, pp. 74–82; Ramakrishnan KM, pp. 69–73, 84–93, 123–127; Hrubá J, pp. 128–131; Hanscrough JF, p. 28; Traber LD, pp. 94–122.

107. **Saliba MJ Jr.** Heparin in the treatment of burns. *J Am Med Assoc* 1967;200:650.

108. **Saliba MJ Jr, Saliba RJ.** Heparin in burns: dose related and dose dependent effects. *Thromb Diathes Haemorrh (Stuttig)* 1974;33:113

109. **Ramakrishnan KM, Babu M, Ramachandran K.** Effects of heparin on collagen in burns. *Int Trans of the Plastic and Reconstructive Surgery Congress*. Montreal, Canada, 1984.