



T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA ORAL RETENDO® (MUKOPOLİGEN KOMPLEKS)'NUN TAMİR
EDİLEN AŞİL TENDONU İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HACI OZAN TÜRKMEN**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ALİ MURAT KALENDER**

KAHRAMANMARAŞ - 2016



T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA ORAL RETENDO® (MUKOPOLİGEN KOMPLEKS)'NUN TAMİR
EDİLEN AŞIL TENDONU İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HACI OZAN TÜRKMEN**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ALİ MURAT KALENDER**

KAHRAMANMARAŞ - 2016

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na




Arş. Gör. Dr. Hacı Ozan TÜRKMEN tarafından hazırlanan "RATLARDA ORAL RETENDO® (MUKOPOLİGEN KOMPLEKS)'NUN TAMİR EDİLEN AŞIL TENDONU İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Ali Murat KALENDER

Danışman



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi **Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak 29/01/2016 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Prof. Dr. Murat ÜZEL	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Ali Murat KALENDER	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	
Üye	Prof. Dr. Orhan BÜYÜKBEBECİ	Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih: 29/01/2016

Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN

Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.



Dr. Hacı Ozan TÜRKMEN

Bu çalışma tarafından desteklenmiştir.
Proje No:

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca çok büyük katkısı olan, sadece tıbbi olarak değil hayat görüşü ve insan ilişkileri açısından çok şey öğrendiğim, bundan sonraki hayatımda da bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalanacağım Saygıdeğer Hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ali Murat KALENDER' e en içten teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasa başladığım günden bu yana bilgi ve tecrübesini esirgemeyen değerli Hocam Prof. Dr. Murat ÜZEL' e şükranlarımı sunarım.

2012 yılında aramıza katılan, kliniğimize yeni bir soluk getiren , tezimi oluşturmamda büyük katkısı olan, trikleriyle farklılık yaratan mesleki eğitimimde büyük katkıları olan Saygıdeğer Hocam Yrd. Doç. Dr. Ökkeş BİLAL' e teşekkürlerimi sunarım.

2014 yılında aramıza çok fazla çalışma fırsatı bulamadığım medikal ve paramedikal olarak bilgi ve tecrübesini bizimle paylaşan değerli Hocam Yrd. Doç. Dr. Bülent GÜNERİ' ye teşekkürlerimi sunarım.

2015 yılında aramıza katılan bilgi ve tecrübesinden sonsuz faydalandığım, desteğini esirgemeyen Saygıdeğer Hocam Yrd. Doç. Dr. Volkan KILINÇOĞLUNA' teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen sayın kıdemlilerim Dr. Özer DÖKMECİ, Dr. Reşit SEVİMLİ, Dr. Barış AYRANCI, Dr. İbrahim KURT ve Dr. Ahmet AKAY' a teşekkür ederim. İhtisas hayatımın en zorlu kısmını beraber geçirdiğim asistan arkadaşlarım Dr. Nuh DÜNDAR, Dr. Mustafa KINAŞ, Dr. Hakan ŞİRİN ve Dr. Muhammed YILDIZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca desteği hep yanımda olan babam Mehmet TÜRKMEN annem Döndünur TÜRKMEN'e ve tabiki eşim ve oğluma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. H. Ozan TÜRKMEN

ÖZET

Ayak bileğinin en güçlü tendonu olan aşil tendonunun rüptürü, spor yapan özellikle orta yaş üstü popülasyonda sık bir yaralanmadır. İdeal tedavi yaklaşımı ve aşil tendon iyileşmesi üzerinde tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmamızda aşil tendon onarımı yapılan hastalarda tendon iyileşmesine olumlu katkı yaptığı ileri sürülen Retendo® (Mukopoligen Kompleks) adlı preparatın rat aşil tendon modeli üzerinde tendon iyileşmesi üzerine olan etkisi biyomekanik ve histolojik olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamız, etik kurulu onayı da alınarak 40 adet dişi, erişkin, ortalama 200-350 gr ağırlığında Wistar-Albino rat üzerinde yapıldı. Kırk adet rat ketamin anestezisi altında aşil tendon rüptürü modeli oluşturularak yeniden onarıldıktan sonra Retendo® (Mukopoligen Kompleks) verilen grup ve kontrol grubu olmak üzere yirmişerli iki gruba ayrıldı. Her bir grup kendi arasında da beşerli dört gruba ayrılarak toplamda sekiz grup oluşturuldu. Tüm deney süresi boyunca her grup 8 ayrı özel kafeste barındırıldı. 1, 2, 3, ve 4. haftaların sonunda Retendo® (Mukopoligen Kompleks) verilen ve kontrol grubundan birer grup sakrifiye edilerek aşil tendonları biyomekanik ve histolojik olarak incelendi.

Her grup haftalara göre kendi içinde deney ve kontrol grubu olarak aşil tendonları, ulaştıkları maksimum kuvvetler açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı ancak anlamlı bir fark bulunamadı.

Mukopoligen komplekslerin kas ve tendon hastalıklarında yaygın olarak kullanılmasına rağmen etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Yaptığımız bu çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ışığında rat modelinde aşil tendon iyileşmesi üzerinde Retendo® (Mukopoligen Kompleks)'nin biyomekanik ve histolojik olarak olumlu yönde bir etkisinin bulunmadığını tespit ettik.

Anahtar Kelimeler: Retendo®, Mukopoligen Kompleks, Mukopolisakkarit, Kollajen Tip I, Vitamin C, Aşil Tendon

Sayfa Adedi: 37

Danışman: Doç. Dr. Ali Murat Kalender

SUMMARY

Achilles tendon rupture, in particular in middle-elderly aged people who engaged in sports, is not a rare injury. The ideal management of Achilles tendon rupture and factors which effect tendon healing are controversial. Retendo[®] (Mucopolygen Complex) is an agent suggesting because of improving tendon healing.

In this study we evaluated the effects of Retendo[®] (Mucopolygen Complex) as biomechanically and histologically on tendon healing in rat Achilles tendon models.

Our study has been made on 40 female, mature, 200-350 g average weighted Wistar-Albino rats. After making a cut and repair on 40 rat Achilles tendons under general anesthesia, 40 rats divided into two groups, the control group and Retendo[®] (Mucopolygen Complex) given test group.

Each of the two groups re-divided into four groups and obtained eight groups of five. At the end of 1st, 2nd, 3th, and 4th weeks of study two of the groups were sacrificed, one from Retendo[®] (Mucopolygen Complex) given and the other from control groups. Every week each of ten harvested Ahilles tendon evaluated biomechanically and histologically, comparing Retendo[®] (Mucopolygen Complex) given and control groups. No statistically significant difference was found between Retendo[®] (Mucopolygen Complex) given and control groups.

Although its mechanism of action has not been fully elucidated, Retendo[®] (Mucopolygen Complex) is used in the management of several muscle and tendon diseases. In our study we observed that Retendo[®] (Mucopolygen Complex) has no favourable effect on Achilles tendon healing in rat models.

Key words: Retendo[®], Mucopolygen Complex, Mucopolisaccaride, Kollagen Type I, Vitamin C, Achilles Tendon

Page number: 37

Supervisor: MD. Ali Murat Kalender

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	I
İNGİLİZCE ÖZET	II
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Anatomik Yapı	2
2.2 Kanlanması	2
2.3 Histolojisi	3
2.4 Tendon Biyomekanikliği	4
2.5 Aşıl Tendon Yaralanma Mekanizmaları	5
2.6 İyileşme Süreci	6
2.6.1 İnflamasyon Süreci	8
2.6.2 Proliferatif Evre	8
2.6.3 Yeniden Yapılanma Evresi	9
2.7 Akut Aşıl Tendon Ruptürü Tedavisi	11
2.7.1 Açık Cerrahi Tamir	11
2.7.2 Perkütan Tamir	12
2.7.3 Konservatif Tedavi	13
3. GEREÇ YÖNTEM	13
3.1 Cerrahi Teknik	15
3.2 Histolojik Değerlendirme	16
3.3 Biyomekanik Değerlendirme	16
3.4 İstatiksel Değerlendirme	19
4. BULGULAR	20
4.1 Histolojik Değerlendirme Sonuçları	20
4.2 Biyomekanik Değerlendirme Sonuçları	20
5. TARTIŞMA	23
6. KAYNAKLAR	28
7. ÖZGEÇMİŞ	37

7. ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ

ŐEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1 Tendonun Histolojik Yapısı.....	4
Şekil 2 Tendonun gerim altında uzama eğrisi	4
Şekil 3 Tendon iyileşmesinin evreleri diyagramı	7
Şekil 4 Tendon iyileşmesinde kollajen fibrillerin organizasyonu.....	10
Şekil 5 Aşıl Tendon Tamir Yöntemleri.....	11
Şekil 6 Biyomekanik Çalışmanın Yapıldığı Germe Düzenegi.....	17
Şekil 7 Distalde kalkaneus ile beraber çıkarılmış rat aşıl tendonu	18
Şekil 8 Germe düzeneginde ilk gerimin başlaması.....	19

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 Histolojik Değerlendirme Sonuęları.....	20
Tablo 2 Biyomekanik test sonuęları	21
Tablo 3 İstatistik sonuçları	23

8. KISALTMALAR

BMP: Bone morphogenetic protein

KSÜ: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

TZP: Trombositten zengin plazma

PDS: Polidiaksanon

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ayak bileği eklemi posteriorunun en güçlü ligamenti olan aşil tendonu, insan yürüyüşünün en önemli biomekanik yapılarından birisidir. Aşil tendon rüptürleri 25-40 yaş arası özellikle orta yaş ve üstü spor yapan insanlarda daha sık görülmektedir(1,2). Yirminci yüzyılın başına kadar tedavisi çeşitli immobilizasyon yöntemleriyle konservatif olarak yapılmaktayken, 1923 yılında Abrahamsen'in (3) ve 1929 yılında Stoianovitch'in katkıları ile operatif tedavi ön plana çıkmaya başlamıştır. 1959 yılında Arner ve Lindholm 'ün çalışmaları sonrasında cerrahi girişim standart tedavi yöntemi olmuştur (4).

Fakat belirtilmesi gerekir ise, günümüzde halen, akut aşil tendon rüptürlerinin tedavisi geniş oranda cerrahın ve hastanın tercihine göre yapılmaktadır (5,6). Konservatif tedaviyi savunanlarda vardır, fakat özellikle, sporcularda ve genç aktif kişilerde operatif tedavi tercih edilmelidir. Konservatif tedavi yöntemlerinde ısrarcı olunması halinde, aşil tendonunda tekrar yırtık oluşabileceği, tendonun uzayarak iyileşebileceği ve tedavi sonrası ayak bilek plantar fleksiyon gücünde azalma olabileceği unutulmamalıdır. Tedavi edilmemiş aşil tendon yırtıklarının sonuçları iyi değildir (7). Tendon tamirinde asıl hedef, uygun dikiş materyali ile iyi bir cerrahi teknik sonrası erken hareket başlayabilmektir. Erken hareket verilen tendonlarda iyileşme, biyomekanik açıdan, hareket verilmeyen tendonlardaki iyileşmeye oranla daha iyidir (8,9).

Ancak mevcut cerrahi prosedürlerle tendon iyileşmesi sınırlı bir şekilde sağlanmakta iyileşme sürecinde ve sonrasında rerüptür görülmekte olup işe dönmenin uzun bir dönem alması, etkilenen ayak bileğinde erken harekete başlanamaması ve tendonda fizyolojik bir iyileşmenin sağlanamamasıdır. Ayrıca, iyileşme döneminde, mobilizasyon için desteğe ihtiyaç duyulması özellikle aktif üretken hastalar için günlük yaşam aktivitelerinin idamesinde belirgin kısıtlama ve hepsinden önemlisi iş gücü kaybı olmaktadır. Tüm bu faktörler bir araya geldiğinde açıkça anlaşılmaktadır ki, daha güçlü bir tamir, erken tendon hareketi ve fizyolojik bir iyileşme içine girilmesi, yani mevcut cerrahi prosedürler dışında, tamir materyalleri ve alternatif tedavilerin araştırılması gerçeğini doğurmuştur.

Bu nedenle Ortopedi ve Travmatolojide kas ve tendon hastalıklarında kullanılan oral Retendo® (mukopoligen kompleks)'nin aşil tendon tamirlerinden sonra uygulanmasının biyomekanik etkilerini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Anatomik Yapısı

İnsan vücudunun en kalın ve en güçlü tendonu aşil tendonudur. Aşil tendonu, gastroknemius ile soleus kaslarının tendinöz kısımlarının birleşmesiyle oluşur. Gastroknemius tendonu, kas origolarının distal sınırında geniş bir aponevroz şeklinde başlarken, soleus tendonu, proksimalde, soleus kasının posterior yüzeyinden bir band şeklinde başlar. Gastroknemius komponentinin uzunluğu ortalama 11 cm ile 26 cm arasında değişmekte iken, soleus kasının uzunluğu 3 cm ile 11 cm arasındadır (9). Tendonun yüzey alanı distale doğru gittikçe yuvarlaklaşır ve bu seviyeden sonra, kalkaneusun 4 cm proksimaline kadar superior kalkaneal tüberositeye yapışana kadar yassılaşır. Özelleşmiş bir bölge olan aşil tendonunun kalkaneusa yapışma yeri, oldukça önemli bir bölgedir. Tendonun distal ucuyla birlikte, bir hiyalin kartilaj tabakası ve periost ile kaplı olmayan bir kemik parçasını içerir. Tendon ve çevre dokular arasında sürtünmeyi azaltan cilt ile tendon arasında yer alan subkütan bursa bulunur. Retrokalkaneal bursa, tendon ile kalkaneus arasındaki bölgede bulunur. Ön duvarı fibröz kıkırdaktır ve daha kalındır, kalkaneusun periostunun değişmesiyle oluşur.

2.2 Kanlanması

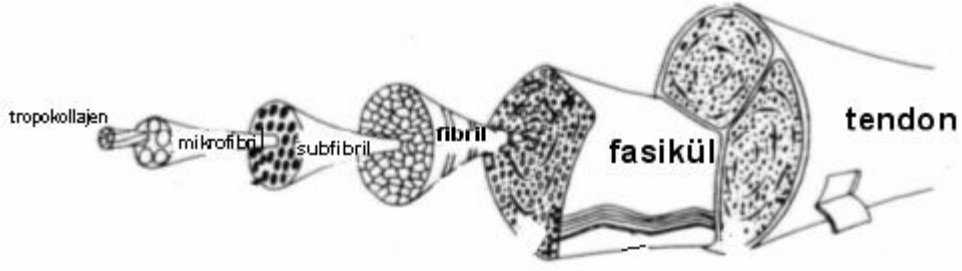
Aşil tendonunun kanlanması, muskületendinöz bileşkeden, osteotendinöz bileşkeden ve paratenondan olmak üzere üç önemli kaynaktan sağlanır. Muskületendinöz bileşkede kan damarları endotenona nüfuz ederek, tendonun proksimal 1/3' ünün kanlanmasına katkı sağlar (10). Büyük bir çoğunluğunun kanlanması ise tendonun anterior yüzünde, uzunluğu boyunca paratenon içinde yer alan arteria tibialis posterior' a ait dallar tarafından sağlanır. Tendonun proksimal parçası arteria tibialis posterior' a ait dallar tarafından beslenirken, tendonun distal parçası arteria tibialis posterior' a, arteria peronealis' e ve arteria plantaris

lateralis' e ait dallar tarafından oluşturulan rete arteriosum calcaneare adı verilen ağ tarafından beslenir (11). Kanlanmasının dağılımı tendonun uzunluğu boyunca homojen değildir (12,13). Bu konu hakkında yapılan çalışmaların farklı sonuçları olmasına rağmen, yazarların ortak düşüncesi tendonun orta bölümünde kanlanmasının kötü olmasıdır. Tendonun bu bölümü, sonlanma yerinin 2 cm ile 6 cm proksimalinde yer alır ve kanlanması en zayıf olan kısmıdır. Aşil tendonunun kanlanmasının en zayıf olduğu bu bölge, aynı zamanda yırtıklarının da en sık görüldüğü bölgedir. Kanlanmasının zayıf olmasının, doğrudan tendonun gerilme gücünü azalttığına ve dolaylı olarak dejenerasyona sebep olup tendonu güçsüz bıraktığına inanılır.

2.3 Histolojisi

Çok organize bir hücresel düzenlemeye sahip olan aşil tendonunda, transvers kesitlerde satellit hücreler olarak gözlenen tenositler, longitudinal kesitlerde diziler şeklinde düzenlenirler. Bu düzenli yapı, kollajenin tenosit kolonları çevresinde oluşturduğu sentrifugal sekresyonuna bağlıdır. Tenositler, ekstrasellüler matriksin hem fibriler, hem de nonfibriler komponentlerini üretir ve aynı zamanda kollajen liflerini absorbe eder.

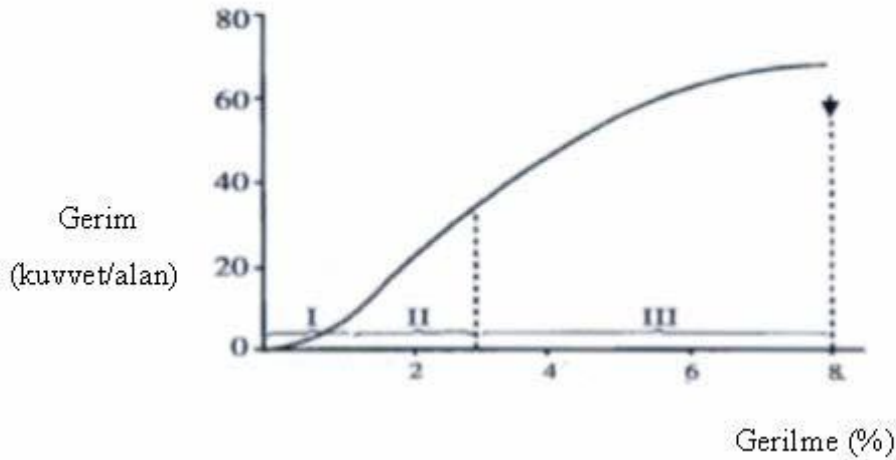
Aşil tendonu, endotenon ile sarılmış olan kollajen lif demetlerinden oluşmaktadır. Endotenon ile sarılı her bir kollajen lifi, demetler şeklinde bir araya gelerek epitenon ile sarılır (14,15). Aşil tendonunu oluşturan bütün bu demetler, en sonunda paratenon olarak bilinen ince gevşek (areolar) bir bağ dokusu ile çevrelenmiştir. Paratenon, aşil tendonuna daha fazla koruma ve dayanıklılık sağlar; ancak sinovyası olmadığı için gerçek bir tendon kılıfı yapısında değildir. Tendonun en vasküler kısmıdır ve inflamasyon olduğunda genişleme kapasitesine sahiptir. Aşil tendonunu meydana getiren kollajen liflerin %95'i tip I kollajendir (9,14). Bu yapı, tendon orijinal uzunluğunun %4'ü kadar esneyip uzayabilme yeteneğini sağlamaktadır. Ancak uzunluğunun %8'inden fazla gerilecek olursa kopabilir (16,17). Tendon dejenere oldukça tip III kollajen daha baskın hale gelir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte tip I kollajen azalır ve tendonun çapı ile yoğunluğu da düşer. Bu durum, elastikiyetinin azalması ve rüptüre daha yatkın olması anlamına gelmektedir. Hasar sonrası yeniden sentezlenen kollajen, tip III'tür ve tip I kadar esnek değildir (9).



Şekil 1: Tendonun histolojik yapısı (39)

2.4 Tendon Biyomekaniği

Tendonlar kuvveti kastan kemiğe aktarırlar. Kollajenin mekanik davranışı, moleküler yapısındaki bağların sayısı ve biçimiyle değişiklik gösterir. Gerilme eğrisi tendonun yük altındaki davranışını açıklamada yardımcı olur. İstirahat halinde kollajen fibrilleri kıvrımlı bir haldedir. Eğriliğin ilk kısmında görülen konkav bölge tendonun boyunun %2 si kadar gerildiği döneme aittir ve kıvrımlı kollajen yapısı bu dönemde düzleşir (Şekil 2). Bu noktanın ötesinde tendonlar kollajen üçlü helikslerinin molekülleri arasındaki bağların kırılmasına bağlı olarak çizgisel bir şekilde deforme olurlar ve kollajen fibrilleri paralel hale gelir. Gerilme %4'ün altında kalır ise tendon elastik özellik gösterir ve üzerindeki yük kaldırıldığında başlangıç uzunluğuna döner. Gerilme %4'ün üstünde olursa kollajen yapısında mikroskopik düzeyde bozulma başlar. %8-10'un üzerinde ise gözle görülen bir deformasyon vardır (21).



Şekil 2: Tendonun gerim altında uzama eğrisi (38)

Koşu sırasında aşil tendonu üzerine binen yükün 9000 N'a kadar çıktığı belirlenmiştir (22). Bu kuvvetler bir tendonun karşılayabileceği kuvvetten yüksek olduğu için yükün uygulanma hızının da tendonun taşıyabileceği maksimum yük miktarı üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir (23). Tendona uygulanan gerim ne kadar hızlı ve oblik planda ise tendonun kopma riski o kadar yüksektir (24). Bir kollajen fibrilinin mekanik gücü, üçlü heliks yapısında oluşturduğu molekül içi bağlarla birlikte çapıyla da ilişkidir. Öyle ki fibril çapı arttıkça biyomekanik dayanıklılık da artmaktadır (25). Dejenerasyona uğramış tendonlarda ve tendon iyileşmesi sürecinde, yoğunluğu artan tip III kollajen fibril çapının tip I 'e göre daha küçük ve gerilme kuvvetlerine karşı daha dayanıksız olduğu bilinmektedir (26).

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

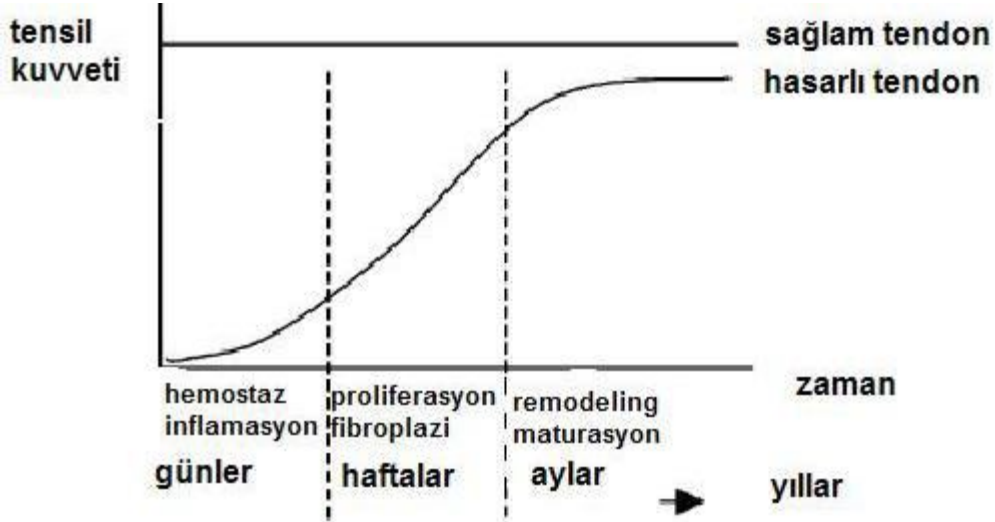
2.5 Aşil Tendon Yaralanma Mekanizmaları

Aşil tendonu, insan vücudundaki en sık travmaya uğrayan ve en sık tekrar kopan tendondur. Tendon yaralanmaları akut, kronik, intrensik veya ekstrensik mekanizmalarla oluşabilir. Aşil tendon rüptürleri, ani yüklenmelerdeki fiziksel aktivitelerde ortaya çıkar. En sık ortaya çıktığı mekanizma, diz ekstensiyonda iken ön ayağa ani yük verilmesi ve ayağın ani dorsifleksiyonudur (18). Ayrıca yüksekten atlama, düşme gibi bir fiziksel aktivite sonrasında ayağın dorsifleksiyona zorlanması ile oluşabilir. Muskülotendinöz bileşkede bulunan, koruyucu mekanizmanın fonksiyon bozukluğu sonucu gelişebilir. Sıklıkla tendon yapışma noktasından 2-6 cm proksimalde bulunan hipovasküler bölgede ortaya çıkmaktadır (19,20).

2.6 İyileşme Süreci

Aşil tendon yırtıklarının doğru tanınabilmesi ve doğru tedavi edilebilmesi için aşil tendonunun iyileşme sürecinin de kusursuz olarak bilinmesi gerekir (29,30,31). Tercih edilen tedavi yöntemi, tedavi sonrası başarıyı doğrudan etkiler. Eğer cerrahi onarım tercih edilmiş ise, uygulanan cerrahi teknik, kullanılan dikiş tekniği, seçilen dikiş materyali, cerrahinin zamanlaması, cerrahi esnasında dokulara duyulan saygı, cerrahi sonrası bakım ve rehabilitasyon, tedavi sonrası başarıyı doğrudan etkiler. Kanlanmasının dağılımı uzunluğu boyunca homojen olmayan aşil tendonu, sonlanma yerinin 2 cm ile 6 cm proksimalinde yer alan kanlanmasının en zayıf olduğu kısımdan yırtılır. Kanlanmasının zayıf olmasının, doğrudan tendonun gerilme gücünü azalttığına ve dolaylı olarak dejenerasyona sebep olup tendonu güçsüz bıraktığına inanılır. Halihazırda kanlanması zayıf olan aşil tendonuna ve tendonu çepeçevre saran paratenona karşı, hırpalamadan nazik bir şekilde hareket edilmemesi halinde, tendonun kanlanmasının daha da bozulabileceği, iyileşmesinin gecikebileceği, yırtık uçları arasında boşluk oluşabileceği, uzayarak iyileşebileceği, çevre dokulara yapışabileceği ve tedavi sonrası ayak bilek plantarflexiyon gücünün azalabileceği unutulmamalıdır.

Aşil tendonunda iyileşme, hem endotenon destekli tenositik (ince uzun özelleşmiş fibroblastlar) iyileşme “*intrinsik iyileşme*” hem de granülasyon dokusu destekli fibroblastik iyileşme “*ekstrensik iyileşme*” şeklinde oluşur. Normalde iyileşmede bu iki yoldan biri daha baskındır (36). Sinoviyal kılıfın bütünlüğünün devam ettirildiği ve tendona hareketlilik sağlandığı durumlarda, içsel iyileşme baskın gelir ve tendon yapışıklığı, en alt seviyede olur. Eğer dışsal iyileşme baskın hale gelirse, tendon ve etraf dokular arasında yapışıklık daha belirgin olacaktır.



Şekil 3: Tendon iyileşmesinin evreleri diyagramı (37)

Endotenon, fiber demetlerinin kaymasını ve birbirlerine bağlanmasını sağlar. Ayrıca tendonun derin kısımları için, kan damarlarının, sinirlerin ve lenfatiklerin erişimine olanak sağlayan kanalları da temin eder (32). Paratenon ise sürtünmeyi azaltarak hareketlere izin veren ince bir sıvı tabakası ile tendondan ayrılır (32). Tendonun ve tendonu çepeçevre saran paratenonun nazik bir şekilde onarılması halinde, tendon içinde bulunduğu yatak boyunca rahatlıkla hareket edebilecek ve böylece olası yapışıklıklar önlenebilecektir.

Rehabilitasyon süreci de, en az cerrahi işlemler kadar ayrı bir dikkat ve özen gerektirir. Mümkün olan en erken sürede rehabilitasyon sürecine başlanır. Erken hareket başlanması ve erken yük verilmesi iyileşme sürecini hızlandırır. Yine de tedbiri elden bırakmamak ve nazik bir şekilde hareket etmek gerekir. Rehabilitasyon sürecinde uygulanan küçük ve yavaş yüklenmeler, hem biyolojik süreci olumlu yönde etkiler hem de eklem hareket açıklığını kısıtlayabilecek yapışıklıkları ortadan kaldırır. İyileşme sürecinde kontrollü bir şekilde başlanan erken harekete izin verilmemesi halinde, yapışıklık miktarı artar. Sabır gösterilmeden, bir an önce sonuç almak amacı ile dikkatsizce uygulanan büyük ve hızlı yüklenmeler ise tendonda tekrar yırtık gelişmesine neden olur. Öyle ki tendondaki rejenerasyon güçlü bile olsa, tendonun en nihai gerilme gücü, ayak bileğinin kontrolsüz bir şekilde aniden ve istemeden dorsifleksiyona gelmesine karşı koyamaz ve tekrar yırtık oluşur. Yani, beklenen faydanın aksine ciddi zararlara yol açar. Kısacası, adezyonları

önlemek için erken hareket başlanmalı ve biyolojik süreci hızlandırmak için de cerrahi onarım ile elde edilen tendon stabilitesini bozmayacak şekilde erken, küçük ve yavaş yük verilmelidir (33,34).

Rejenerasyon kapasitesinin düşük olduğu sistemik kortikosteroid tedavisi alan düşükün hastalarda, mortalitenin ve morbiditenin arttığı kronik hastalıklara sahip olan yaşlı hastalarda, tedavi sürecinde kurallara uyma ihtimali zayıf olan alkolik ve ilaç bağımlısı hastalarda, yara yeri enfeksiyonu olan hastalarda iyileşme süreci doğal olarak olumsuz yönde etkilenir.

Tendonun iyileşme süreci, birbirinden önemli 3 safhaya ayrılır.

2.6.1 İnflamasyon Evresi

İlk 24 saat ile 48 saat arasında, öncelikle vazodilatasyon ve kan akımında lokal artış olur. Takiben küçük damarlarda geçirgenlik ve ödem meydana gelir. Ardından staz oluşur. Bütün bunları lökositlerin diapedezi, kemotaksisi ve fagositozu izler. Nötrofiller 4 saat ile 6 saat arasında yara bölgesine gelir ve 24 saat ile 48 saat arasında da elimine olur. Makrofajlar ise 2 gün ile 3 gün sonra yara bölgesine gelir ve daha kalıcıdır. Yara, gerilme gücü olmayan granülasyon dokusu ile dolmaya başlar. Tendonun yırtık uçları ödemlidir. Yırtık uçları bir arada mekanik olarak tutan sadece dikiş materyalidir. Bu süreç, yaklaşık 7 gün ile 10 gün sürer.

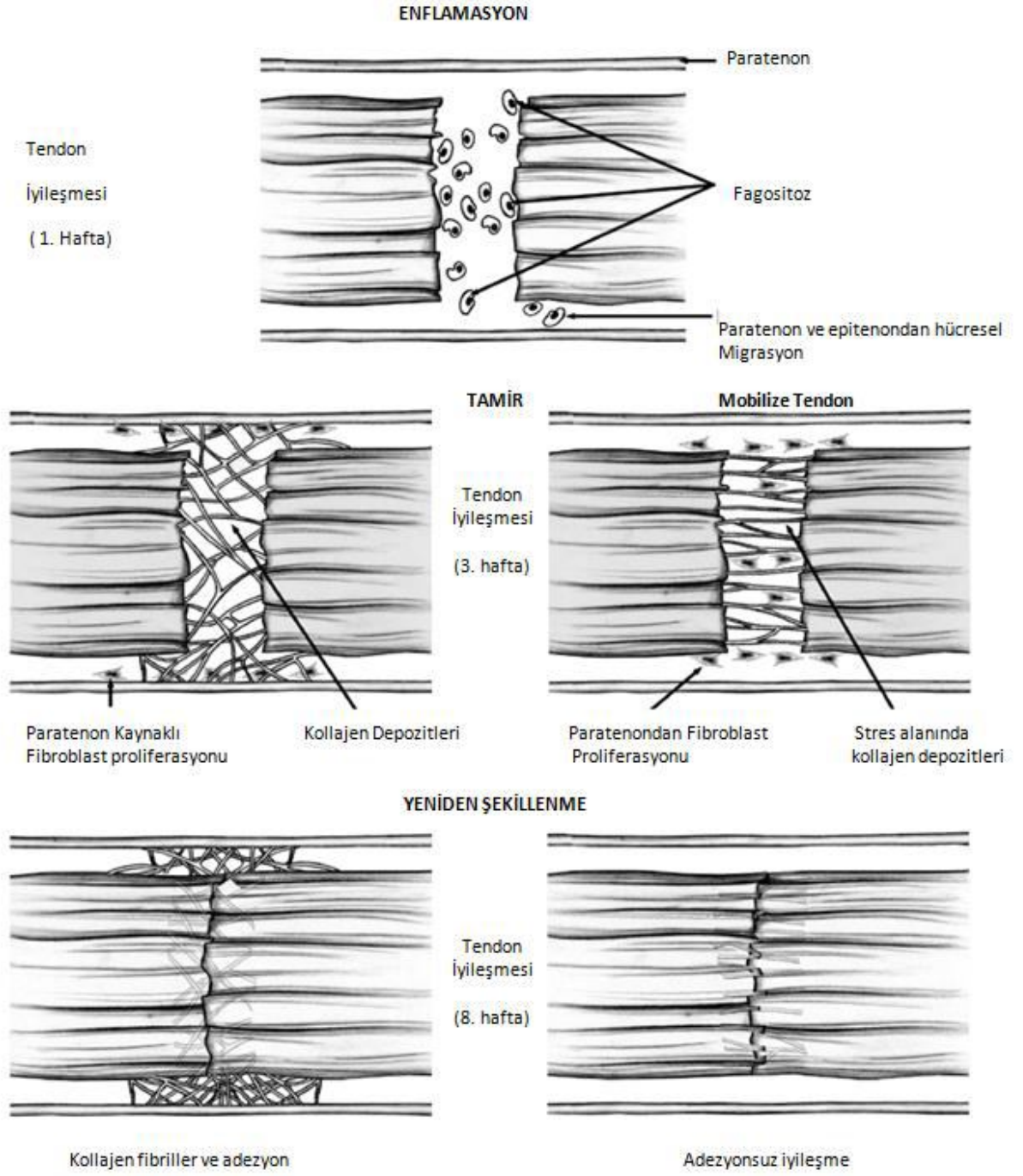
2.6.2 Proliferatif Evre

2 gün ile 28 gün arasında meydana gelir. Yara bölgesine fibroblastlar 8 saat ile 10 saat arasında gelir. Eş zamanlı kollajen sentezi de başlar. Fibroblast proliferasyonu, 3. gün belirginleşir, 5 gün ile 7 gün arasında maksimum seviyelere ulaşır ve yaklaşık 10 gün sürer. Yara bölgesinde 3. gün anjiogenez de belirginleşir ve 5. gün maksimum seviyelere ulaşır. Granülasyon dokusu 3 gün ile 5 gün arasında maksimum seviyelere ulaşır. 7. gün granülasyon dokusu organize olmaya başlar. Yara bölgesi, 14. gün fibroblast ve kollajen fibrilleri ile dolar. Ancak yaranın gerilme gücü hala sınırlıdır. Fibroblastik aktivite ise 3 hafta ile 6 hafta kadar sürer ve giderek azalır. Sağlıklı aşil tendonu, yırtılmış tendonun aksine çok organize olmuş bir hücresel düzenlemeye sahiptir (35). Ekstrasellüler matriks

proteinlerini üreten tenositlerin iğ biçimli hücre gövdeleri, kollajen fiber demetleri arasında sıralar halinde düzenlenirler. Bu düzenleme, kollajenin tenosit kolonları çevresinde muntazam sentrifugal sekresyonuna bağlıdır. Başka bir deyişle, yeni oluşan kollajen fibrillerinin dizilimleri sağlıklı tendondakinden farklılık gösterir, rastgeledir ve dağınıktır. Dikiş materyali, fibroblastlar yeterli düzeyde kollajen sentezleyip tendon kallusunu oluşturana kadar, yırtık uçları bir arada mekanik olarak tutar. Tamir edilen tendonun gerilme gücü sentez edilen kollajen fibrillerinin yoğunluğuna ve dizilimine bağlıdır.

2.6.3 Yeniden Yapılanma Evresi

Skar dokusunun olgunlaşması ve yeniden yapılanması 3. haftanın ardından başlar. Fibroblastlar ve yeni oluşan kollajen fibrilleri daha düzenli dizilmeye başlar. Kollajen fibrillerinin yapısında yer alan kovalent çapraz bağların sayısı artar. Bu süreçte, gerilme gücü de giderek artar. 6 ay ile 12 ay kadar sürer.

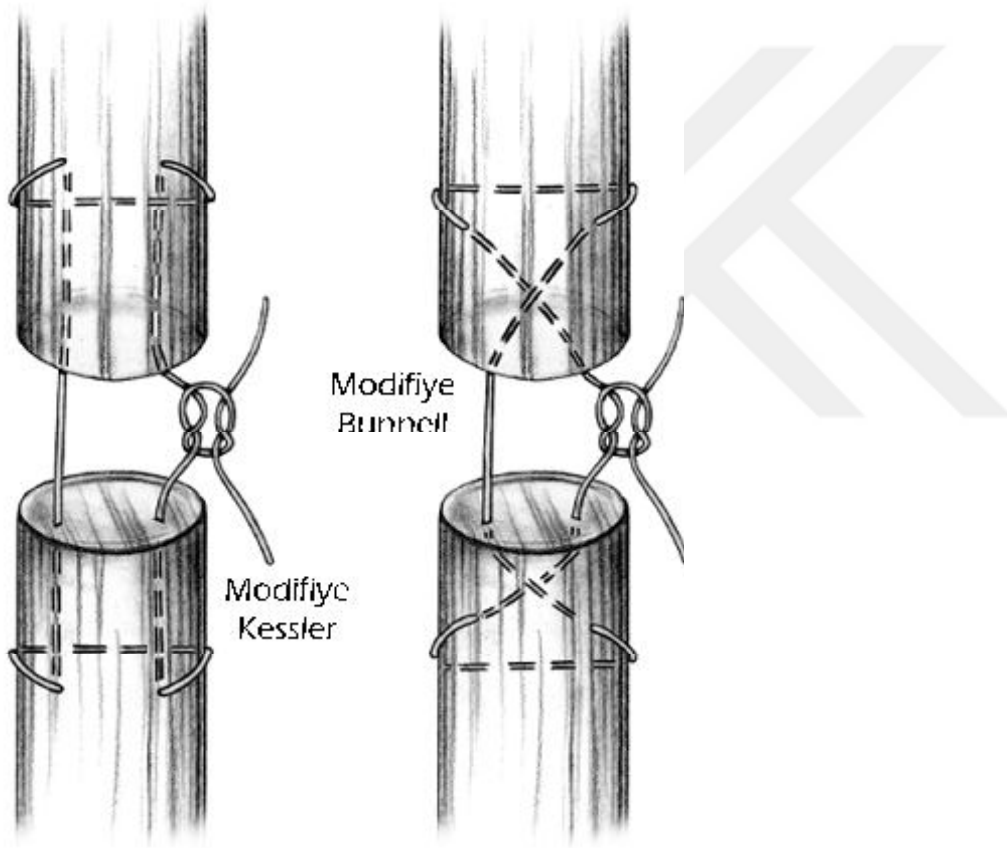


Şekil 4: Tendon iyileşmesinde kollajen fibrillerin organizasyonu (40)

2.7 Akut Aşil Tendon Ruptürü Tedavisi

Tedavinin amacı, tendonun uzunluğunun ve gerginliğinin tekrar oluşturulması ile fonksiyonel geri dönüşün sağlanmasıdır. Tedavide konservatif tedavi, açık cerrahi teknikler ve perkütan tamir teknikleri kullanılmaktadır. Genç aktif hastalarda, genellikle açık cerrahi tedaviler tercih edilirken, ileri yaşta ve sedanter yaşam biçimi olan hastalarda konservatif tedavi daha ön planda düşünülmektedir (9).

2.7.1 Açık Cerrahi Tamir



Şekil 5: Bunnell ve Kessler'in tarif ettiği aşil tendon tamiri yöntemleri (40)

Aşil tendon ruptürünün cerrahi tedavisinde, Bunnell veya Kessler tipi suture tekniğiyle yapılan uç uca tamirden, tendon allogreftleri, fasya lata transferlerine kadar değişebilen operasyon çeşitliliği vardır. Bunnell ve Kessler'in tarif ettiği yöntem, ruptürün uç uca yaklaştırılarak suture edilmesidir (41). Tamir hattını güçlendirmek için fasya lata greftleri

kullanılabilir (Lynn yöntemi). Aşil tendon rüptür alanına gastroknemius kasının aponörozunu, santral olarak tek parça ya da mediolateral 2 parça halinde indirilerek güçlendirici sütürlerle sabitlenir (Lindholm yöntemi). Bu tamir yöntemine ek olarak, plantaris veya peroneus brevis tendonu, güçlendirmek amacıyla kullanılabilir (Turco ve Spinella modifikasyonları). Bunlara rağmen, akut aşil tendon rüptürlerinde fasya lata ile güçlendirmenin primer tamirlere üstünlüğü gösterilememiştir (41). Açık cerrahi tedavi yapılan hastalarda, lokal yara yeri komplikasyonları görülebilir (42). Bu hastalarda düz longitudinal inzizyon yerine S şeklinde inzizyon tercih edilmesi, lokal yara yeri nekrozu ve cilt problemleri riskini azaltır (43).

Bhandari ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanalizde rerüptür riskinin cerrahi tedavi olanlarda daha düşük olduğu, buna rağmen enfeksiyon riskinin konservatif tedavi tercih edilen hasta gurubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (44).

Operasyon sonrası alt ekstremitenin 4-6 hafta süreyle uzun bacak alçısı ile tespit edilmesi genel kabul gören görüştür (43). Buna rağmen bazı cerrahlar, alçı ile tespit süresini kısa tutup fonksiyonel aşil tendon breyslerini tercih etmektedir (43). Bu breyslerin avantajı, dorsifleksiyonu kısıtlayıp plantar fleksiyona izin vererek triseps suraede atrofiyi önlemeleridir. Yapılan hayvan çalışmalarında, kontrollü erken hareket verilen grubun, orijinal tendon gücüne, 6 haftalık immobilizasyon verilen gruba göre daha erken sürede ulaştığı gösterilmiştir (45).

2.7.2 Perkutan Tamir

Ma ve Griffith (46) tarafından açık cerrahi ve konservatif tedaviye alternatif olarak geliştirilen perkütan aşil tendon tamir yöntemi, tendonun medialine ve lateraline sütürleri geçirebilmek için 6 adet küçük inzizyon yapılması ve buralardan sütürler geçirilip tendonun birleştirilmesini esas alır. Bu çalışmacılar 18 hastalık serilerinde, hiç tekrar kopma ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir (46). Yapılan kadavra çalışmalarında ise, primer açık tamir uygulanan deneklere göre perkütan aşil tendon tamiri uygulanan deneklerde %50 oranında güç kaybı ve %50' den fazla sural sinir yaralanması görülmüştür. Cilt, yara yeri nekrozu, enfeksiyon komplikasyonlarının azlığı açık cerrahiye üstünlükleridir (46).

2.7.3 Konservatif Tedavi

Hastaların çoğuna 6-8 hafta süreyle alçı ile immobilizasyon uygulanır. Bu uygulamadaki temel fikir, travma sonrası tendon rüptürü olduğunda paratenonun sağlam kalması, alçı ile uygun pozisyona getirilen tendon uçlarının paratenondan beslenmesi ve doku iyileşmesinin optimum olacağı yönündedir (42). Yapılan çalışmalarda, 8 hafta alçılı immobilizasyon sonrası %13 oranında rerüptür olduğu gösterilmiştir (43).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı tarafından Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulunun izniyle gerçekleştirildi (KSÜ 2013/05).

Çalışmamızda Retendo® (ASSOS Pharmaceuticals, Bioiberica S.A., İspanya) ticari isimli, tendon ve bağ iyileşmesini hızlandırdığı gerekçesiyle spor hekimleri ve ortopedistlerce yaygın olarak reçete edilen, prospektüsünde gıda takviyesi olarak belirtilen, içeriğinde mukopolisakkarit kompleksleri, hidrolize tip1 kollajen ve C vitamini bulunan preperatın gerçekten etkili olup olmadığını konusunda bir çalışmanın bulunmaması üzerine bu konuyu araştırmayı amaçladık. Bu konuda literatürde herhangi bir çalışma bulunmaması nedeniyle rat dozu ortalama 70 kg olarak kabul edilen insan dozuna göre kilo oranı yapılarak tespit edildi.

Çalışmamızda hayvan deneyleri için başvurduğumuz etik kurul izni ile deney hayvanları Retendo® (Mukopoligen Kompleks - Mukopolisakkaritler, Hidrolize Kollajen Tip I, Vitamin C) verilen grup ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grupta kendi içinde dört gruba ayrıldı. Toplam 8 grup olması doğrultusunda, 40 adet Wistar-Albino ırkı ortalama 200-350 gr. ağırlığında dişi ratlar kullanıldı. Bu ratlar kas iskelet yapısı açısından matur kabul edildi. Tüm deney süresi boyunca ratlar 8 özel ayrı kafesde barındırıldı. Oda ısısı 24 derecede sabit tutuldu. Ratlar standart kemirgen yemi ile beslendi. Altıları günlük temizlendi. Zaman zaman kontrol edildi. Uygulamalar esnasında uygulayıcılar ve personel eldiven, boks gömleği, maske ve galoş kullandı.

Grup 1 (0-7. Gün)

0. gün ratların sağ aşil tendonları, kalkaneusa yapışma yerinin 0,5 cm proksimalinden kesilmiştir. Kesilen aşil tendonu aynı gün dikilip aynı zamanda ratlara oral Retendo® (mukopoligen kompleks) gastrik lavaj ile 2X1,5 mg başlanmıştır. 7. Gün ratlar sakrifiye edilmiş sağ aşil tendonu eksize edilmiştir.

Grup 2 (0-7. Gün)

0. gün ratların sağ aşil tendonları, kalkaneusa yapışma yerinin 0,5 cm proksimalinden kesilmiştir. Kesilen aşil tendonu aynı gün dikilip herhangi bir ilaç başlanmamıştır. 7. Gün ratlar sakrifiye edilmiş sağ aşil tendonu eksize edilmiştir.

Grup 3 (0-14. Gün)

0. gün ratların sağ aşil tendonları, kalkaneusa yapışma yerinin 0,5 cm proksimalinden kesilmiştir. Kesilen aşil tendonu aynı gün dikilip aynı zamanda ratlara oral Retendo® (mukopoligen kompleks) gastrik lavaj ile 2X1,5 mg başlanmıştır. 14. Gün ratlar sakrifiye edilmiş sağ aşil tendonu eksize edilmiştir.

Grup 4 (0-14. Gün)

0. gün ratların sağ aşil tendonları, kalkaneusa yapışma yerinin 0,5 cm proksimalinden kesilmiştir. Kesilen aşil tendonu aynı gün dikilip herhangi bir ilaç başlanmamıştır. 14. Gün ratlar sakrifiye edilmiş sağ aşil tendonu eksize edilmiştir.

Grup 5 (0-21. Gün)

0. gün ratların sağ aşil tendonları, kalkaneusa yapışma yerinin 0,5 cm proksimalinden kesilmiştir. Kesilen aşil tendonu aynı gün dikilip aynı zamanda ratlara oral Retendo® (mukopoligen kompleks) gastrik lavaj ile 2X1,5 mg başlanmıştır. 21. Gün ratlar sakrifiye edilmiş sağ aşil tendonu eksize edilmiştir.

Grup 6 (0-21. Gün)

0. gün ratların sağ aşil tendonları, kalkaneusa yapışma yerinin 0,5 cm proksimalinden kesilmiştir. Kesilen aşil tendonu aynı gün dikilip herhangi bir ilaç başlanmamıştır. 21. Gün ratlar sakrifiye edilmiş sağ aşil tendonu eksize edilmiştir.

Grup 7 (0-28. Gün)

0. gün ratların sağ aşil tendonları, kalkaneusa yapışma yerinin 0,5 cm proksimalinden kesilmiştir. Kesilen aşil tendonu aynı gün dikilip aynı zamanda ratlara oral Retendo® (mukopoligen kompleks) gastrik lavaj ile 2X1,5 mg başlanmıştır. 28. Gün ratlar sakrifiye edilmiş sağ aşil tendonu eksize edilmiştir.

Grup 8 (0-28. Gün)

0. gün ratların sağ aşil tendonları, kalkaneusa yapışma yerinin 0,5 cm proksimalinden kesilmiştir. Kesilen aşil tendonu aynı gün dikilip herhangi bir ilaç başlanmamıştır. 28. Gün ratlar sakrifiye edilmiş sağ aşil tendonu eksize edilmiştir.

3.1 Cerrahi Teknik

Cerrahi anestezi olarak, 50mg/kg ketamin HCl ve 5 mg/kg Xylazine HCl aynı enjektör içinde kombine olarak intraperitoneal yol ile uygulandı. Tüm denekler aynı cerrah tarafından opere edildi.

Sıçanların sağ kruris posteriorundaki tüyleri tıraş edildi. Aseptik cerrahi koşullar sağlanıp sağ alt ekstremitte betadine solüsyonu ile boyandı. Posteriordan longitudinal standart 2 cm'lik insizyon ile girilerek cilt, cilt altı geçildi.

Aşil tendonuna ulaşılarak paratenon açıldı ve tendon açığa çıkarıldı. Aşil tendonu ve plantaris tendonları çevre yumuşak dokulardan sıyrıldı. Tüm gruplarda aşil tendonuna, kalkaneus yapışma yerinin 0.5 cm proksimalinden tam kat transvers kesi oluşturuldu. Kesik olan tendon uçları 4/0 PDS suture kullanılarak Modifiye Kessler yöntemi ile uç uca tamir edildi. Cerrahi sonunda tek doz intraperitoneal 40mg/kg sefazolin sodyum uygulandı.

Postoperatif dönemde sıçanlara immobilizasyon yöntemi uygulanmadı. Postoperatif dönemde sıçanlar metal kafesler içinde sabit oda sıcaklığı (24° C) ve floresan ışığı altında takip edilerek, su ve standart sıçan yemi ile beslendiler. Cerrahi sonrası tüm deneklerin kafes içinde serbest hareket edebilmelerine olanak sağlandı.

3.2 Histolojik Değerlendirme

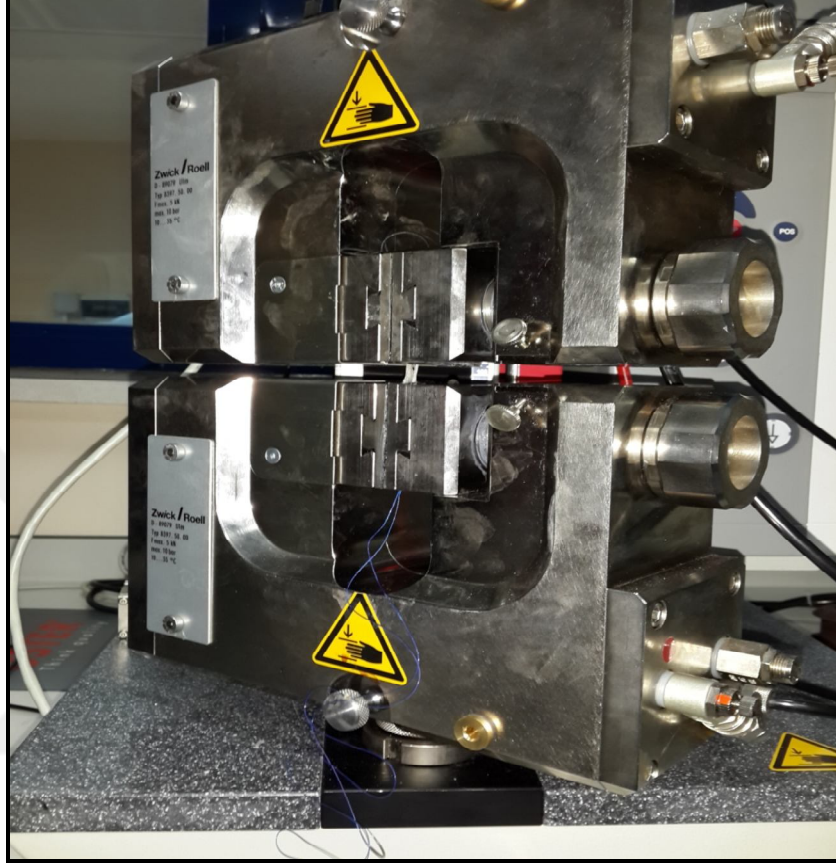
Çalışma grubu (n=20) ve kontrol grubu (n=20) örnekleri, formalin solüsyonu içinde saklanarak KSÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na teslim edildi. Işık mikroskopisi incelemesinde, damarlanma, inflamasyon, fibroblastik düzey, kollajen lif düzeni, kollajenizasyon değerlendirildi.

Histopatolojik değişiklikler; değişiklik yok, hafif değişiklik ve belirgin değişiklik olmak üzere 0,+,++ olarak skorlandı. Histolojik inceleme burada gruplar hakkında önceden bilgilendirme yapılmamış tek patolog tarafından yapıldı.

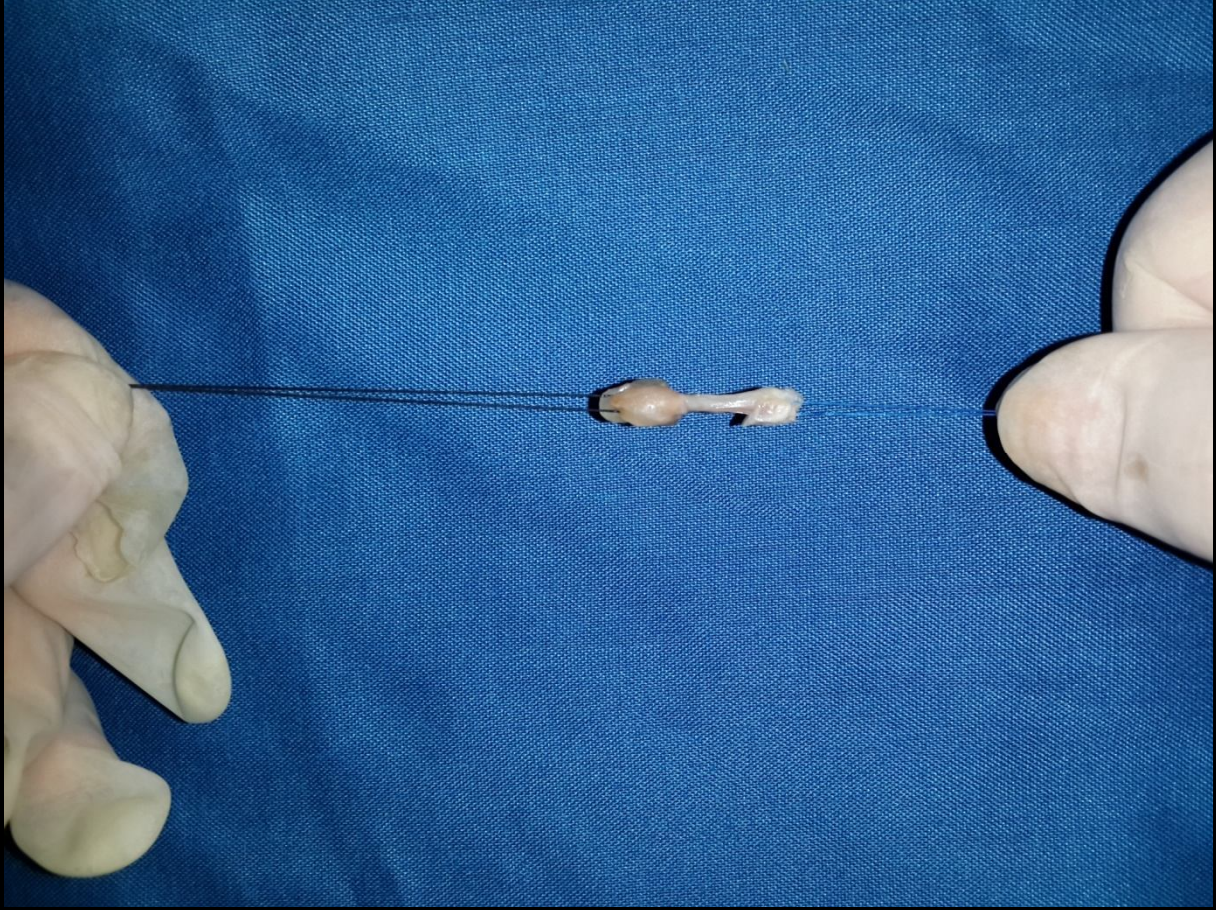
3.3 Biyomekanik Değerlendirme

Biyomekanik testler, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tekstil bölümünde biyomekanik laboratuvarında yapılmıştır. Test için ZWICK ROELL Z 5.0 universal test cihazı kullanılmıştır. Kaymaları engellemek ve tendon hasarını önlemek için klemplerin üzerine siyanoakrilat yapıştırıcı (303-A Bruno®) ile zımpara kağıdı ile kaplanmış 2 mm kalınlığında kauçuk kaydırmaz pedler yapıştırılmıştır. Tendonlar her iki uçlarından klemplere tutturularak 6 bar basınçla sıkıştırılmıştır. Klemplerin arası 0,5 cm olacak şekilde ve saniyede 0,1 mm ayrılacak şekilde tensil test için ayarlanmıştır. Tendon uzunluklarındaki eşitliği sağlamak ve kollojen fibrillerin paralellliğini sağlamak için testten önce 1 N standart germe yapılmıştır. Ardından tendon kopana kadar test sürdürülmüştür. Data analizi ve strese (uygulanan kuvvet) karşı germe (uzunluktaki değişim) grafiği için TestXpert 2 yazılımı kullanılmış, her bir tendon için Newton cinsinden maksimum yüklenme kaydedilmiştir.

Şekil 6: Biyomekanik çalışmanın yapıldığı germe düzeneği



Birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü haftanın sonunda aşil tendonları, ratlar yüksek doz ketamin anestezisi altında sakrifiye edilip, distalde kalkaneus ile birlikte çıkarıldı (Şekil 7).

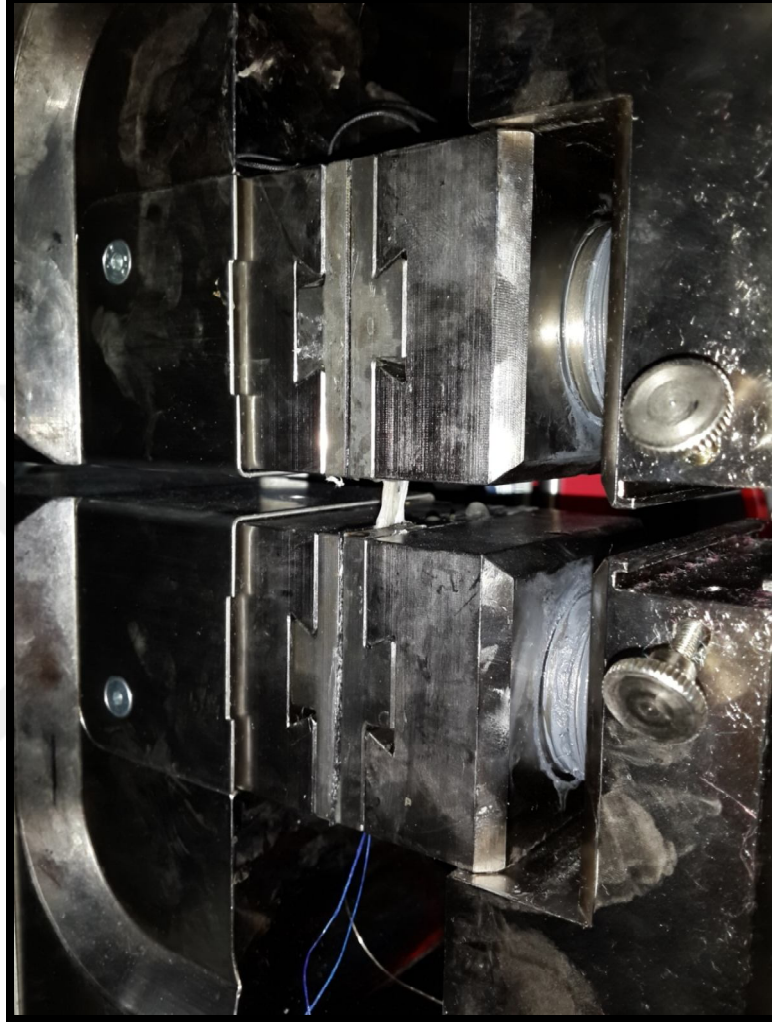


Şekil 7: Distalde kalkaneus ile beraber çıkarılmış rat aşil tendonu

Taze dondurulmuş tendonlar ile hiç bekletilmemiş tendonlar arasında biyomekanik açıdan fark oluşmadığı için, biyomekanik testlere tabi tutulana kadar tüm aşil tendonları, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda $-23,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ soğuklukta saklanmıştır (47).

Biyomekanik testlere başlamadan önce, tüm aşil tendonlarının oda sıcaklığında çözülmeleri beklenmiştir. Ayrıca kurumalarını önlemek için aşil tendonları, aralıklı olarak laktatlı ringer solüsyonu ile ıslatılmıştır (47).

Çalışma grubu ve kontrol grubu aşil tendonları çözülerek laboratuvara getirildi ve her iki ucundan test makinesinin klemplerine yerleştirildi (Şekil 8). Tendonlara 0,1 mm/sn hızında gerim uygulandı. Tendonların koptukları kuvvetler Newton cinsinden kaydedildi.



Şekil 8: Germe düzeneğinde ilk gerimin başlaması

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Toplam 40 adet örnek biyomekanik özellikleri açısından değerlendirip istatistiksel analize alındı. Çalışma grupları parametrik test koşullarını karşılamadığı için grupların birbiriyle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Verilerin analizinde “SPSS® 15.0 for Windows”(SPSS Inc. Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. p değeri <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Histolojik Değerlendirme Sonuçları

Çalışma grubu (n=20) ve kontrol grubu (n=20) örnekleri haftalarına göre gruplandırılarak formalin solüsyonu içinde saklandı. KSÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tek patolog tarafından ışık mikroskopisi incelemesiyle damarlanma, inflamasyon, fibroblastik düzey, kollajen lif düzeni açısından değerlendirildi. Damarlanma, inflamasyon, fibroblastik düzey bakımından gruplar arasında anlamlı fark yokken, deney grubunda kollajen oluşumunun kontrol grubuna göre daha düzenli olduğu tespit edildi.

Elde edilen bulgular Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1

Kriter/Grup	Retendo Grubu				Kontrol Grubu			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Haftalar								
Damarlanma	+	+	+	+	+	++	+	+
İnflamasyon	V	V	Y	Y	V	V	V	V
Fibroblastik düzey	++	++	++	++	++	++	++	++
Kollajen lif düzeni	Düzenli	Düzenli	Düzenli	Düzenli	Düzenli	Düzensiz	Düzensiz	Düzensiz

0;YOK

V;VAR

++;MİNİMAL

Y;YOK

++; BELİRGİN

4.2 Biyomekanik Değerlendirme Sonuçları

Biyomekanik testler ile aşil tendonlarının koptuğu anda, ulaşılan maksimum kuvvetler Newton olarak elde edilmiştir. Çalışmada oluşturulan 8 farklı grubun hem deney hem de kontrol gruplarında, ulaşılan maksimum kuvvetlerin ortalamaları ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır (**Tablo 2**). Her grup haftalara göre kendi içinde deney ve kontrol grubu olarak aşil tendonları, ulaştıkları maksimum kuvvetler açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Tablo 2: Biyomekanik test sonuçları

		Mukavemet (Newton)	
		Grup 1 ilaç +	Grup 2 kontrol
1 Hafta	Denek 1	9,15	-----
	Denek 2	9,27	13
	Denek 3	7,5	15,15
	Denek 4	5,2	19,32
	Denek 5	6,67	25,52
2 Hafta	Denek 1	7,71	6,5
	Denek 2	-----	6,2
	Denek 3	8,01	9,92
	Denek 4	16,03	9,98
	Denek 5	8,16	8,65
3 Hafta	Denek 1	18,46	13,32
	Denek 2	38,83	21,89
	Denek 3	21,79	20,44
	Denek 4	-----	18,67
	Denek 5	23,7	28,88
4 Hafta	Denek 1	12,4	42,87
	Denek 2	29,56	-----
	Denek 3	39,56	20,24
	Denek 4	33,46	7,67
	Denek 5	28,94	11,13

Aşıl tendonları 0. gün kesilip oral Retendo® (mukopoligen kompleks) verilip 7. gün sakrifiye edilen Grup 1' in aşıl tendonlarında ulaşılan maksimum kuvvetlerin ortalaması (7,55±1,71) Newton olarak, Aşıl tendonları 0. gün kesilip herhangi bir ilaç verilmeden 7. gün sakrifiye edilen Grup 2' nin aşıl tendonlarında ulaşılan maksimum kuvvetlerin ortalaması (18,24±5,51) Newton olarak bulunmuştur. Biyomekanik olarak karşılaştırılan bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05).

Aşıl tendonları 0. gün kesilip oral Retendo® (mukopoligen kompleks) verilip 14. gün sakrifiye edilen Grup 3' ün aşıl tendonlarında ulaşılan maksimum kuvvetlerin ortalaması (9,97±4,03) Newton olarak bulunmuştur. Aşıl tendonları 0. gün kesilip herhangi bir ilaç verilmeden 14. gün sakrifiye edilen Grup 4' ün aşıl tendonlarında ulaşılan maksimum

kuvvetlerin ortalaması (8,25±1,81) Newton olarak bulunmuştur. Biyomekanik olarak karşılaştırılan bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Aşil tendonları 0. gün kesilip oral Retendo® (mukopoligen kompleks) verilip 21. gün sakrifiye edilen Grup 5' in aşil tendonlarında ulaşılan maksimum kuvvetlerin ortalaması (25,69±9,02) Newton olarak, Aşil tendonları 0. gün kesilip herhangi bir ilaç verilmeden 21. gün sakrifiye edilen Grup 6' nın aşil tendonlarında ulaşılan maksimum kuvvetlerin ortalaması (20,62±5,62) Newton olarak bulunmuştur. Biyomekanik olarak karşılaştırılan bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Aşil tendonları 0. gün kesilip oral Retendo® (mukopoligen kompleks) verilip 28. gün sakrifiye edilen Grup 7' nin aşil tendonlarında ulaşılan maksimum kuvvetlerin ortalaması (28,78±10,08) Newton olarak, Aşil tendonları 0. gün kesilip herhangi bir ilaç verilmeden 28. gün sakrifiye edilen Grup 8' in aşil tendonlarında ulaşılan maksimum kuvvetlerin ortalaması (20,47±15,84) Newton olarak bulunmuştur. Biyomekanik olarak karşılaştırılan bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

İlaç verilen gruplar ve kontrol grupları da kendi aralarında ulaştıkları maksimum kuvvetler açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Tablo 3: İstatistik sonuçları

	Mukavemet (Newton)		
	Grup 1(ilâç +) N=20	Grup 2 (kontrol) N=20	p
1. hafta	7,55±1,71	18,24±5,51	0,014
2. hafta	9,97±4,03	8,25±1,81	0,80
3. hafta	25,69±9,02	20,62±5,62	0,46
4. hafta	28,78±10,08	20,47±15,84	0,32

*Mann Whitney U testi kullanıldı

5. TARTIŞMA

Tendon yaralanmaları gerek spor gerekse travmatik nedenler sonucu olsun günlük hayatta sık karşılaşılan bir durumdur. Onarım ile elde edilen tendon stabilitesini bozmayacak şekilde, mümkün olan en erken sürede rehabilitasyon programlarına başlanır. Uygulanan erken ve yavaş yüklenmeler, hem iyileşme sürecini olumlu yönde etkiler hem de eklem hareket açıklığını kısıtlayabilecek yapışıklıkları ortadan kaldırır (33,34).

Konservatif veya cerrahi teknik ile tedavi edilen aşıl tendon yaralanmaları, iyileşmenin geç dönemlerinde rerüptürler ile tekrar karşımıza çıkabilmektedir. Tendon tamirleri üzerine yapılan çalışmalarda, özellikle de aşıl tendonu ile olanlarda tekrardan kopmalar, insanlarda en çok 4 – 12. haftalar arasında görülmektedir (41). Birçok tendon çalışması, tendon onarımından sonra kontrollü erken hareketin, gerilme gücünün oluşumunu hızlandırdığını, fakat tekrardan kopma insidansını da artırdığını göstermektedir (48). Tüm yara iyileşmelerinde tendon da dahil olmak üzere ortak bir iyileşme mekanizması vardır. Yaralanma bölgesinde öncelikle fibrin pıhtı oluşumu meydana gelmekte, bu pıhtı içerisinde kan hücreleri, fibronektin ve trombositler hapsedilip yıkıma uğramaktadırlar. Yıkılan hücrelerden salınan kemotaktik faktörler ve ortama gelen lokal büyüme faktörlerinin etkisi ile iyileşme süreci başlamaktadır (49).

Tendon iyileşmesi erken safhalarında inflamasyon, hücre göçü ve hücre olgunlaşmasını içerir. Matriks depolamak ve bu matriksi yeniden yapılandırmak için yara yerinde fibroblast sayısı hızla artar. İnflamasyon sırasında büyüme faktörleri ve sitokinler, fibroblastları olgunlaşmaya ve ekstrasellüler matriks salgılamayı uyarır. Yeni kollajen fiberleri oluşur ve hücre/matriks oranı yeniden sağlanır. Tendon iyileşmesinin geç dönemlerinde ise hücre/matriks oranını sağlamak için hücre sayısı azalır. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, Lui çalışmasında bunun nedeninin apoptozis olduğunu göstermiştir (28). Bu çalışmasında, tendon tamirinde önemli rol oynayan fibroblast benzeri hücrelerin sayısının 4. günde arttığı, ilerleyen günlerde ise azaldığı ve apoptozun 28. günde en yüksek değere ulaştığını bildirmiştir. Tendon iyileşmesinin geç dönemlerinde artmış olan yeniden kopma insidansına bu dönemlerde hücre/matriks oranını sağlamak için artmış olan apoptozis neden olabilir.

Apoptozis hem fizyolojik hem de patolojik olarak istenmeyen, hasar görmüş ya da potansiyel olarak neoplastik hücrelerin, uzaklaştırılmasında başvurulan bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Bu mekanizmanın temelinde genetik kontrol mevcuttur. Hücrelerde nekroza yol açabilen birçok etken (ısı, radyasyon, travma, kemoteröpatik ilaçlar ve hipoksi gibi) aynı zamanda apoptoza da neden olmaktadır. Apoptozun geç dönemlerinde bu hücrelerden salgılanan antiinflamatuvar sitokinler (insülin benzeri büyüme faktörü β gibi) inflamatuvar reaksiyonu engellemektedir (50,51). Tendon fibroblast kültürlerinde, tekrarlayan gerilmelerin uygulandığı hayvan modellerinde ve kronik tendinopati biopsi materyallerinde apoptozis görüldüğü bilinmektedir (52,53).

Mae sıçan patellar tendon allogreftleri ile yaptığı çalışmada allogreftin 4. haftada en zayıf olduğunu (normal gücünün %20'si kadar) göstermiştir (54). Steiner sıçan aşıl tendonları ile yaptığı biyomekanik çalışmasında 3. Haftada tendon gücünün %50, 4. haftada ise %25 olduğunu göstermiştir. Üçüncü haftadaki bu değişikliğin erken fibrodisplaziden, dördüncü haftadaki zayıflamanın ise fibrodisplazinin yerini daha büyük fiberlerin alması ve fiberler arasında longitudinal düzenin kurulmaya çalışılmasından olduğu belirtilmiştir (27). Steiner, Mae, Lui'nin apoptozis ile ilgili çalışması ve geç dönem rerüptürlerin varlığını gösteren diğer çalışmalardan yola çıkarak, çalışmamızda oral Retendo® (mukopoligen kompleks) uygulamasının biyomekanik sonuçlarına sadece tendonun en zayıf olduğu 4. haftada değil 1., 2., ve 3. haftalarda da bakıldı.

Çalışmamız, aşıl tendon iyileşmesini biomekanik ve histolojik olarak değerlendiren deneysel bir çalışmadır. Çalışma grubumuzda, kas ve tendon hastalıklarında yaygın olarak kullanılan Retendo® (mukopoligen kompleks) preparatının tendon iyileşmesine olumlu katkısı olup olmadığı test edilmeye çalışılmıştır.

Daha önceki yıllarda tendon iyileşmesi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Ömeroğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada parenteral yüksek doz c vitamini takviyesinin ratlarda aşıl tendon iyileşmesi sırasında erken dönemde anjiogenezisi ve tip 1 kollajen sentezini artırdığını göstermişlerdir. Fakat çalışmalarında mukavemet ölçmemişler, sadece histolojik değerlendirme yapmışlardır (74).

Hung L. ve ark. tavuk modelinde fleksör dijitorum profundus tendonu üzerinde yaptıkları bir çalışmada tendon tamiri yapılan sahaya periyodik lokal enjeksiyonlar halinde vitamin c uygulamasının fibrotik dokuyu ve yapışıklıkları azalttığını göstermişlerdir. Çalışmalarında mukavemet ölçmemişler, sadece histolojik değerlendirme yapmışlardır (75).

Liang J. ve ark. rat aşıl modeli üzerinde yaptıkları çalışmada tamir edilen aşıl tendonunda tamir sahasına tamir sonrası lokal olarak uygulanan tenosit/hyaluronik asit uygulanmasının tendon iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir (76).

Özer H. ve ark. rat aşıl tendon modeli üzerinde yaptıkları bir çalışmada oral glukozamin kondroitin sülfat uygulamasının aşıl tendon iyileşmesi üzerindeki etkisini incelemişler, bu preparatın tendon iyileşmesini histolojik olarak olumlu yönde etkilediğini ancak biomekanik ölçümlerde istatistiksel anlamlı farkın olmadığını gözlemlemişlerdir (77).

Vieira ve ark. rat aşıl tendon modeli üzerinde yaptıkları bir çalışmada ratlarda oral yeşil çay ve glisin uygulamasının aşıl tendiniti iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir (78).

Yine gıda takviyesi olarak kullanılan resveratrolün diyabetik ratlardaki aşıl tendon iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmış, histolojik olarak tendon fibrillerinin daha düzenli iyileşmesini sağladığı, fakat biomekanik test sonuçlarında anlamlı bir faydasının olmadığı gösterilmiştir (79).

Esen E. Ve ark. rat aşıl tendon modeli üzerinde yaptıkları diğer bir çalışmada ise subkütan olarak uyguladıkları düşük molekül ağırlıklı heparin (nadroparin kalsiyum) uygulamasının tamir edilmiş aşıl tendon kesisi iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini biomekanik ve histolojik olarak inceleyerek göstermişlerdir (80).

Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, tendon etrafına BMP-2 uygulanmış ve biomekanik ölçümlerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme bildirilmiştir (55). Benzer çalışmalardan biri de, Martinek ve ark.ınca yapılmıştır (56). Bu çalışmada tendon etrafına uygulanan BMP-2 gen transferi ile kontrol grubuna göre anlamlı

iyileşme görülmüştür. Büyüme faktörlerinden BMP-7'nin kemik-tendon iyileşmesine etkisi Mihelic ve ark.nca (57) incelenmiş ve iyileşmeyi artırıcı etki gösterilmiştir.

Kajikava (58) 2008 yılında ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, patellar tendon yaralanmasında TZP uygulamış ve üçüncü günden itibaren iyileşmenin daha iyi olduğu, tip I ve III kollajenin diğer bacağa oranla daha fazla oluştuğunu bildirmiştir. Siebrecht ile birlikte TZP'nin poröz hidroksiapatit içine kemik ilerlemesini ve kemik oluşumunu artırdığını gösteren Aspenberg (59), sıçan aşil tendonunda yaptığı çalışmada da TZP uygulanan tendon defektinin tendon kopma kuvvetinde artış saptamıştır. Ligamanlar üzerinde de benzer etkileri saptanmış ve artroskopik cerrahide kullanımı önerilmiştir (60).

Oftalmolojik cerrahide maküler deliklerin kapatılmasında başarılı sonuçlar bildirilmiştir (61). Tavşanlarda retinal yaralanmalarda hücre sel cevabı artırdığı gösterilmiştir. Fakat TZP'nin maküler deliklerin tamirinde kullanıldığı başka bir araştırmada, Gehring, uzun dönemde iyileşmiş olan deliklerin tekrar açıldığını rapor etmiştir (61). Hem TZP hem de fibrin yapıştırıcı, yüz germe, boyun germe, meme küçültme, karın germe gibi estetik ameliyatlarda kullanılmış ve operasyon süresinde kısalma, dren koyma ihtiyacında, baskılı pansuman kullanımında, seroma oluşumunda, hastanın postoperatif şişlik ve ağrı yakınmalarında azalma rapor edilmiştir (62,63).

Bu çalışmalardan anlaşıldığı gibi, büyüme faktörlerinin iyileşme üzerine olumlu etkileri açıktır. Ancak tüm bu olumlu etkilerine rağmen büyüme faktörlerinin temini zor ve maliyeti yüksektir. Örneğin BMP-2'nin 10 μ g'lık dozunun fiyatı 365 Amerikan Doları olup deneysel çalışmalarda tek tendon için çok daha yüksek dozlara gereksinim olduğu bilinmektedir (64). Üretimleri ise ileri laboratuvar koşulları ve teknoloji gerektirmektedir. Bu nedenlerle büyüme faktörlerinin günümüz koşullarında kullanımı sınırlıdır. Buradan yola çıkarak aşil tendon tamirlerinden sonra biomekanik gücü artıracak ve komplikasyonları azaltacak kullanımı kolay maliyeti düşük olan (23 Amerikan Doları) Retendo® (mukopoligen kompleks) uygulanarak belli aralıklarla biomekanik değerlendirmeler yapıldı. Ancak maalesef tatminkar sonuçlar elde edilmedi.

Hacettepe Üniversitesinde uygulanan bir çalışmada aşil tendon iyileşmesinde paratenon ve sinovial dokuların gerek kanlanma beslenme ve gerekse mezenşimal kök hücre kaynağı olarak kritik bir rol oynadığı vurgulanmıştır. Sinovyal yapılar kanlanma ve kök hücre potansiyeliyle iyileşmenin belirli dönemlerinde belirli büyüme faktörlerinin ortamda bulunmasını sağlarken, bir yandan da tendonun ortam içinde kayganlığını sağlayarak ideal bir iyileşme olmasına yardımcı olduğu saptanmıştır (65).

Bizde rat aşil tendon kesi modellerinde paratenon ve sinoviyalarını bu olumlu etkilerinden dolayı fazla hasara uğratılmaması gerektiği kanaatindeyiz.

Tendonlar tekrarlayan hareketler, dejenerasyon ve travma nedeniyle, akut veya kronik olarak kolayca yaralanabilir (66). Yaralanmadan sonra tendon iyileşmesi fibrotik skar dokusu oluşumu ile gerçekleşir. Bu dokunun yapısal ve mekanik özellikleri, normal tendona göre zayıftır (67). Tendon iyileşme evreleri dikkate alındığında inflamasyon iyileşmede beklenen bir durumdur. Yaşlı hastalarda immunité düştüğü için inflamasyonun azaldığı belirtilmiştir (68,69,70). Post menopozal gecikmiş yara iyileşmesi inflamasyon aktivitesindeki değişimlerle ilişkilidir. Sistemik veya topikal östrojen tedavisi ile iyileşmede gecikme geri döner inflamasyon düzenlenir, matriks deposizyonu stimule olur ve reepitelizasyon hızlanır (71,72). Östrojenin makrofaj hücre fonksiyonundaki oynadığı rol östrojen reseptörlerinin monosit ve diğer makrofajlara farklılaşmasını gözlemlemiştirler (73).

Tendon iyileşmesinde inflamasyon ilk evre olup tendon iyileşmesi için hasar gören yere hücre göçünü sağlayan süreçtir. Enflamasyon tendon iyileşme evreleri dikkate alındığında tendon iyileşmesini tetikleyen ve başlatan bir olaydır (68,70). Lokal hücre göçü lokal sitokinleri ve büyüme faktörlerini salarak sonuçta anjiogenez uyarılır. Bölgenin vasküleritesi artar. Kollajen ve doku matriks proteinleri salınımı artarak fibrozis ve yeniden şekillenme olur (70).

Retendo® (mukopoligen kompleks) kas ve tendon hastalıklarında yaygın olarak kullanılmasına rağmen etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Ancak yaptığımız çalışmada elde edilen bulgular ışığında aşıl tendon rüptürlerinden sonra uygulanan Retendo® (mukopoligen kompleks)'nun histolojik olarak iyileşme esnasında kollajen dizilimini olumlu yönde etkilediğini, ancak aşıl tendonunun kopmadan önce dayanabildiği ortalama yük açısından anlamlı bir etkisinin olmadığını tespit ettik. Çalışmamız göstermiştir ki aşıl tendonu onarımı sonrası Retendo® kullanımının tendon iyileşmesi üzerine histolojik olarak sınırlı faydası olmasıyla birlikte biomekanik olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı kanaatindeyiz.



6. KAYNAKLAR

1. Iner AD, Limscomb PR: Rupture of muscles and tendons. Minn Med 39:731,1956.
2. Bradley JP, Jipone JE: Percutaneous and open surgical repairs of Achilles tendon ruptures. A comparative study. Am J Sports Med 18: 188-195, 1990.
3. Abrahamsen K: Ruptura tendinis Achillis. Ugeskr Laeger 85: 279-285, 1923.
4. Arner O, Lindholm A: Subcutaneous rupture of the Achilles tendon: a study of 92 cases. Acta Chir Scand(Suppl)239: 1-151, 1959.
5. Leppilahti J, Foroman K, Puranen J: Outcome and prognostic factors of Achilles tendon rupture repair using a new scoring method. Clin Orthop 346: 152-161,1998.
6. Maffulli N: Current concepts review: Rupture of the Achilles tendon. J Bone Joint Surgery 81A: 1019-1036, 1999.
7. Bosworth DM: Repair of defects in the tendo Achillis. J Bone Joint Surg 38A: 111 114, 1956.
8. Skinner H.B. Current Diagnosis & Treatment in Orthopaedics third edition Ankara: Güneş Kitabevi. 2005.
9. Miller M.D. Review of Orthopaedics fourth edition Türkçe Çeviri. Ankara: Akademi Doktorlar Yayınevi. 2006.
10. Ahmed IM, Lagopoulos M, McConnell P, Soames RW, Sefton GK. Blood suppl of the Achilles tendon. J Orthop Res 1998;16(5):591-6.
11. Sanz-Hospital FJ, Martin CM, Escalera J, Llanos LF. Achilleo-calcaneal vascular network. Foot Ankle Int 1997;18(8):506-9.

- 12.** Theobald P, Benjamin M, Nokes L, Pugh N. Review of the vascularisation of the human Achilles tendon. *Injury* 2005;36(11):1267-72.
- 13.** Astrom M, Westlin N. Blood flow in the human Achilles tendon assessed by laser Doppler flowmetry. *J Orthop Res* 1994;12(2):246-52.
- 14.** Campbell P, Lawton JO. Spontaneous Rupture of the Achilles Tendon. Pathology and Management *British Journal of Hospital Medicine* 1993; 50(6): 321- 325.
- 15.** Coughlin, M.J, Mann. R. Achilles Tendon Rupture. *Surgery of Foot and Ankle, Seventh Edition* London, Tokyo, Mosby, 1999; 835- 850.
- 16.** Moller M. On the treatment of Achilles tendon rupture: a prospective randomised study of the results after surgical and nonsurgical treatment. *J Bone Joint Surgery* 2001; 83-B:843-8.
- 17.** Constantinos N, Maganaris CN, Marco V, Nikola N, Maffulli N. Biomechanics of the Achilles tendon *Disability and Rehabilitation*, 2008; 30(20–22): 1542–1547.
- 18.** Benjamin M, Theobald P. *Achilles Tendon Anatomy*. Springer Verlag-London 2007;5-16.
- 19.** Carr AJ, Norris SH. The blood supply of the calcaneal tendon. *J Bone Joint Surgery Br.*1989; 71(1):100- 1.
- 20.** Tatari H, Gülbahar S, Manisalı M. Aşil tendinopatisi. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi* 2005; Cilt:4,(3- 4),77- 86.
- 21.** Sharma P, Maffulli N.: Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-A: 187-202.
- 22.** Woo SL, Hildebrand K, Watanabe N, Fenwick JA, Papageorgiou CD, Wang JH. Tissue engineering of ligament and tendon healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Oct;(367 Suppl):312-23.

- 23.** Komi PV, Fukashiro S, Jarvinen M. Biomechanical loading of Achilles tendon during normal locomotion. *Clin Sports Med.* 1992 Jul;11(3):521-31.
- 24.** Fyfe I, Stanish WD. The use of eccentric training and stretching in the treatment and prevention of tendon injuries. *Clin Sports Med.* 1992 Jul;11(3):601-24.
- 25.** Jarvinen TA, Jarvinen TL, Kannus P, Jozsa L, Jarvinen M. Collagen fibres of the spontaneously ruptured human tendons display decreased thickness and crimp angle. *J Orthop Res.* 2004 Nov;22(6):1303-9.
- 26.** Maffulli N, Ewen SW, Waterston SW, Reaper J, Barrass V. Tenocytes from ruptured and tendinopathic achilles tendons produce greater quantities of type III collagen than tenocytes from normal achilles tendons. An in vitro model of human tendon healing. *Am J Sports Med.* 2000 Jul-Aug;28(4):499-505.
- 27.** Steiner M. Biomechanics of tendon healing. *J Biomech.* 1982;15(12):951-8.
- 28.** Lui PP, Cheuk YC, Hung LK, Fu SC, Chan KM. Increased apoptosis at the late stage of tendon healings. *Wound Repair Regen.* 2007 Sep-Oct;15(5):702-7.
- 29.** Yildirim Y, Kara H, Cabukoglu C, Esemeli T. Suture holding capacity of the Achilles tendon during the healing period: an in vivo experimental study in rabbits. *Foot Ankle Int* 2006;27(2):121-4.
- 30.** Yılmaz G, Doral MN, Turhan E, Dönmez G, Atay AÖ, Kaya D. Surgical treatment of achilles tendon ruptures: the comparison of open and percutaneous methods in a rabbit model. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014;20(5):311-8.
- 31.** Freedman BR, Gordon JA, Soslowsky LJ. The Achilles tendon: fundamental properties and mechanisms governing healing. *Muscles Ligaments Tendons J* 2014;4(2):245-55.
- 32.** Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports* 2000;10(6):312-20.

- 33.** Suchak AA, Spooner C, Reid DC, Jomha NM. Postoperative rehabilitation protocols for Achilles tendon ruptures: a metaanalysis. *Clin Orthop Rel Res* 2006;445:216-21.
- 34.** Gelberman RH, Botte MJ, Spiegelman JJ, Akeson WH. The excursion and deformation of repaired flexor tendons treated with protected early motion. *J Hand Surg Am* 1986;11(1):106-10.
- 35.** Strocchi R, De Pasquale V, Guizzardi S, Govoni P, Facchini A, Raspanti M, Girolami M, Giannini S. Human achilles tendon: morphological and morphometric variations as a function of age. *Foot Ankle* 1991;12(2):100-4.
- 36.** Strickland JW. Flexor Tendon Acute injuries. Chapter 59. *Operative Hand Surgery* [Green DP. Edt] (4 th ed). Churchill and Livingstone, New York. 1999; 1851-1851.
- 37.** Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-A: 187- 202.
- 38.** Ege R. *El Cerrahisi* ISBN 975-7508-01-2. Türk Hava Kurumu Basımevi Ankara 1991; pp 109-116.
- 39.** Abraham E, Pankovich AM. Neglected rupture of the Achilles tendon. Treatment by V-Y tendinous flap. *J Bone Joint Surg* 1975;57(2):253-5.
- 40.** *Hand Surgery. 1st Edition. Early Active Motion after Flexor Tendon Repair.* In eds. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, Vol I 2004; 709- 735.
- 41.** Maffulli N. Rupture of Achilles Tendon. *J.Bone and Joint Surgery* 1999; 81A(7) 1019-1035
- 42.** Khan RJ, Fick D, Keogh A, Crawford J, Brammar T, Parker M. Treatment of acute achilles tendon rupture. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surgery Am* 2005; 87(10):2202-10.

- 43.** Frederick M.Azar. Traumatic Disorders, In Campell's Operative Orthopaedics 9. edition, S.Terry Canale editor. Mosby-Year Book,1998; Vol 2;1413- 1428
- 44.** Bhandari M, Guyatt GH, Siddiqui F, Morrow F, Buse J, Leighton RK, Sprague S, Schemitsch EH. Treatment of acute Achilles tendon ruptures: a systematic overview And metaanalysis. Clin Orthop Relat Res.2002; (400):190- 200.Review.
- 45.** Saleh M, Marshall PD, Senior R, Mac Farlane A. The Sheffield splint for controlled Early mobilisation after rupture of the calcaneal tendon. A prospective randomised comparison with plaster treatment. J Bone Joint Surg Br.1992; 74(2):206- 9.
- 46.** Ma GW, Griffith TG. Percutaneous repair of acute closed ruptured achilles tendon: a New technique. Clin Orthop Relat. Res.1977; (128) 247- 55.
- 47.** Bhatia D, Tanner KE, Bonfield W, Citron ND. Factors affecting the strength of flexor tendon repair. J Hand Surg Br. 1992;17(5):550-2.
- 48.** Kader D, Saxena A, Movin T, Maffulli N. Achilles tendinopathy. Some aspects of Basic science and clinical management. Br J Sport Med. 2002; 26(4): 239- 249
- 49.** Magnusson SP, Qvortrup K, Larsen JO, Rossager S, Hanson P, Aagaard P, Krogsgaard M, Kjaer M. Collagen Fibril Size and Crimp Morphology in Ruptured and Intact Achilles Tendons Matrix. 2002; Biol. June. 21(4):369- 77.
- 50.** Kaufmann S.H, Hengartner M.O. Programmed cell death: alive and well in the new millennium. Trends Cell Biol. 2001; 11:526–34.
- 51.** Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. Nature 2000; 407: 770–6.
- 52.** Barkhausen T, van Griensven M, Zeichen J, Bosch U. Modulation of cell functions of human tendon fibroblasts by different repetitive cyclic mechanical stress patterns. Exp Toxicol Pathol 2003; 55: 153–8.

- 53.** Yuan J, Murrell G.A, Wei A.Q, Wang M.X. Apoptosis in rotator cuff tendinopathy. *J Orthop Res* 2002; 20: 1372–9.
- 54.** Mae T, Shino K, Maeda A, Toritsuka Y, Horibe S, Ochi T. Effect of Gamma Irradiation on Remodeling Process of Tendon Allograft. *Clin Orthop Relat Res.* 2003; 414: 305-14.
- 55.** Rodeo SA, Suzuki K, Deng XH, et al. Use of recombinant human bone Morphogenetic protein- 2 to enhance tendon healing in a bone tunnel. *Am J Sports Med* 1999; 27(4): p. 476- 88.
- 56.** Martinek V, Latterman C, Usas A, et al. Enhancement of tendon-bone integration of anterior cruciate ligament grafts with bone morphogenetic protein- 2 gene transfer: a histological and biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A(7): p. 1123- 31.
- 57.** Mihelic R, Pecina M, Jelic M, et al. Bone morphogenetic protein- 7 (osteogenic protein- 1) promotes tendon graft integration in anterior cruciate ligament reconstruction in sheep. *Am J Sports Med* 2004; 32(7): p. 1619- 25.
- 58.** Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, et al. Platelet-rich plasma enhances the Initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol* 2008; 215(3): p. 837- 45.
- 59.** Siebrecht MA, De Rooij PP, Arm DM, Olsson ML, Aspenberg P. Platelet Concentrate increases bone ingrowth into porous hydroxyapatite. *Orthopedics* 2002; 25(2), 169- 72.
- 60.** Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon Repair in rats. *Acta Orthop Scand* 2004; 75(1), 93- 9.
- 61.** Gehring S, Hoerauf H, Laqua H, Kirchner H, Klüter H. Preparation of autologous Platelets for the ophthalmologic treatment of macular holes. *Transfusion* 1999; 39:144- 148.

- 62.** Banoth S, Alex JC. Current applications of platelet-gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 2002; 18: 27-32.
- 63.** Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (Platelet Gel) and autologous platelet-poor plasma (Fibrin Glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(1): 229- 239.
- 64.** BMP-2 Recombinant & Natural Proteins - R&D Systems - Products.
- 65.** Doral MN, Tetik O, Atay OA, Leblebicioglu G, Oznur A. Achilles tendon diseases and its management] *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2002;36 Suppl 1:42-6. Review.
- 66.** PE II. Flexor and extensor tendon injuries. In: Canale ST, editor. *Campbell's operative orthopaedics.* 9th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 3318-76.
- 67.** Tatari H, Kosay C, Baran O, Ozcan O, Ozer E, Ulukus C. Effect of heparin on tendon degeneration: an experimental study on rats. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001; 9:247-53.
- 68.** Spindler KP, Wright RW: *Soft-Tissue Physiology and Repair.* Orthopaedic Knowledge Update 7. Koval KJ(ed). Rosemont, USA, 2002. Ch. 1; p:3 – 18
- 69.** Lea BR. Smith L: Non surgical treatment of the tendon Achilles rupture; *J Bone Joint Surg.* 54A:1398, 1972
- 70.** Claire E. Routley, PhD; Gillian S. Ashcroft, MD, PhD Effect of estrogen and progesterone on macrophage activation during wound healing.
- 71.** Ashcroft GS, Dodsworth J, van Boxtel E, Tarnuzzer RW, Horan MA, Schultz GS, Ferguson MW. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med* 1997; 3: 1209–15.6.

72. Son ED, Lee JY, Lee S, Kim MS, Lee BG, Chang IS, Chung JH. Topical application of 17beta-estradiol increases extracellular matrix protein synthesis by stimulating tgf-beta signaling in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 1149–61.
73. Gulshan S, McCrudden AB, Stimson WH. Oestrogen receptors in macrophages. *Scand J Immunol* 1990; 31: 691–7.
74. Omeroglu S, Peker T, Turkozkan N, Omeroglu H. High-dose vitamin C supplementation accelerates the Achilles tendon healing in healthy rats. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(2):281-6.
75. Hung LK, Fu SC, Lee YW, Mok TY, Chan KM. Local vitamin-C injection reduced tendon adhesion in a chicken model of flexor digitorum profundus tendon injury. *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(7):e41.
76. Liang JI, Lin PC, Chen MY, Hsieh TH, Chen JJ, Yeh ML. The effect of tenocyte/hyaluronic acid therapy on the early recovery of healing Achilles tendon in rats. *J Mater Sci Mater Med.* 2014;25(1):217-27
77. Ozer H, Taskesen A, Kul O, Selek HY, Turanli S, Kose K. [Effect of glucosamine chondroitine sulphate on repaired tenotomized rat Achilles tendons]. *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2011;22(2):100-6.
78. Vieira CP, Guerra Fda R, de Oliveira LP, Almeida MS, Marcondes MC, Pimentell ER. Green tea and glycine aid in the recovery of tendinitis of the Achilles tendon of rats. *Connect Tissue Res.* 2015;56(1):50-8.
79. Zeytin K, Ciloglu NS, Ates F, Vardar Aker F, Ercan F. The effects of resveratrol on tendon healing of diabetic rats. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica.* 2014;48(3):355-62.
80. Esen E, Cila E, Ozogul C, Tasci AG, Sipahioglu S, Gemalmaz HC, et al. [The effect of low-molecular-weight heparin on rat tendon healing]. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2009;43(1):54-61.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı, soyadı : Hacı Ozan TÜRKMEN

Uyruğu : T.C.

Doğum tarihi ve yeri : 14.10.1980 Kayseri

Medeni hali : Evli

Telefon : 0 (532) 625 41 38

Faks : 0 (000) 000 00 00

e-posta : drozanturkmen@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	KSÜ /Ortopedi ve Travmatoloji	2016
Lisans	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi	2004
Lise	Sümer Lisesi	1997

İş Denevimi

Yıl	Yer	Görev
2004-2005	Van SSK Hastanesi	Tabip
2005-2010	SGK Gaziantep Sağlık İşleri Müdürlüğü	Tabip
2010-2016	KSÜ	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Yok

Hobiler

Basketbol, Otomobil kullanmak, Spor yapmak