



**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**RATLARDA TENDON İYİLEŞMESİNDE OZONUN ETKİSİ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Volkan KIZILKAYA**  
**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Vedat URUÇ**

**HATAY - 2016**

**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**RATLARDA TENDON İYİLEŞMESİNDE OZONUN ETKİSİ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Volkan KIZILKAYA**  
**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Vedat URUÇ**

**HATAY - 2016**

TEZ ONAY SAYFASI  
T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA TENDON İYİLEŞMESİNDE OZONUN ETKİSİ**

Dr. Volkan KIZILKAYA

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Tıp Fakültesi Dekan V.

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Aydıner KALACI

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Tez Danışmanı;

Doç. Dr. Vedat URUÇ

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Aydıner KALACI

2. Vedat URUÇ

3. Cenk ÖZKAN

# İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ .....	III
ŞEKİL DİZİNİ .....	III
RESİM DİZİNİ .....	IIV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	IIV
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Tendon dokusu.....	3
2.1.1. Tendon dokusunun tanımı ve görevi .....	3
2.1.2. Tendon Onarımının Tarihçesi .....	3
2.1.3. Tendon Histopatolojisi .....	4
2.1.4. Tendon biyomekaniği;.....	5
2.1.5. Tendonun Beslenmesi .....	5
2.1.5.1. Vasküler Perfüzyon;.....	6
2.1.5.2. Sinovyal Difüzyon; .....	6
2.1.6. Tendon fizyopatolojisi ve onarımı .....	7
2.1.6.1 Tendon Onarımı .....	8
2.1.7.1. Tendon iyileşme mekanizmaları .....	10
2.1.7.2. Tendon iyileşme evreleri;.....	10
2.1.7.3. Tendon iyileşmesini olumsuz etkileyen faktörler; .....	11
2.1.8. Tendon Sabitleyiciler.....	11
2.1.9. Tendon yapışıklıklarının önlenmesinde kullanılan yöntemler .....	11
2.2. Aşil tendon.....	12
2.2.1 Genel bilgi ve anatomi .....	12
2.2.2. Epidemiyoloji .....	13
2.2.3 Etyopatogenez .....	13
2.2.4. Klinik Bulgular ve Tanı.....	13
2.2.5. Aşil tendonunun tedavisi .....	14

2.2.6. AşılTendon Yırtıklarının İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	14
2.2.7.Aşıl Tendon Yırtığı Tedavisinin Komplikasyonları.....	14
2.3. Ozon tedavisi .....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	16
3.1. Gereç.....	16
3.2. Yöntem.....	17
3.2.1 Anestezi .....	17
3.2.2 Cerrahi İşlem .....	17
3.2.3. Histopatolojik İnceleme.....	17
4. BULGULAR.....	21
4.1. Biyomekanik Bulgular[105] .....	21
4.1.1 Biyomekanik Çekme Testi Parametrelerin Hesaplanması: .....	24
4.1.2 Biyomekanik Çalışmanın İstatiksel Değerlendirilmesi .....	24
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	26
4.2.1. Histopatolojik Çalışmanın İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi .....	35
5. TARTIŞMA .....	38
6. SONUÇ .....	44
KAYNAKÇA .....	45

## TABLO DİZİNİ

## SAYFA

Tablo 1:Mann-Withney U testi (2.hafta).....	22
Tablo 2:Mann-Withney U testi (4.hafta).....	22
Tablo3:Mann-Withney U testi (6.hafta).....	23
Tablo 4: 2.hafta biyomekanik test istatistiği.....	24
Tablo 5: 4.hafta biyomekanik test istatistiği.....	25
Tablo 6: 6.hafta biyomekanik test istatistiği.....	25
Tablo 7; Histopatolojik bulgular.....	27
Tablo 8; 2.hafta histopatolojik bulgularda Mann-Withney U testi .....	27
Tablo 9; 4.hafta histopatolojik bulgularda Mann-Withney U testi .....	28
Tablo 10; 6.hafta histopatolojik bulgularda Mann-Withney U testi .....	28
Tablo 11;Mann-Withney U testi (2-6. Hafta kontrol grubu karşılaştırması).....	29
Tablo 12;Mann-Withney U testi (2-6. Hafta tedavi grubu karşılaştırması).....	29
Tablo 13; 2.hafta tedavi ve kontrol gurubunun istatistiki karşılaştırması.....	35
Tablo 14; 4.hafta tedavi ve kontrol gurubunun istatistiki karşılaştırması.....	35
Tablo 15; 6.hafta tedavi ve kontrol gurubunun istatistiki karşılaştırması.....	35
Tablo 16; 2-6.hafta kontrol grupları arasında karşılaştırma istatistiği.....	35
Tablo 17; 2-6.hafta tedavi grupları arasında karşılaştırma istatistiği.....	36

## ŞEKİL DİZİNİ

## SAYFA

Şekil 1; Tendon yapısı.....	5
Şekil 2. Tendon iyileşme fazları.....	15
Şekil 3: 6.hafta kopma sırasındaki yük dağılım grafiği.....	25
Şekil 4: 6.hafta kopma anındaki çekilme gerilmesi dağılım grafiği.....	26
Şekil 5; 6 hafta boyunca elde edilen remodelling dağılım grafiği.....	31
Şekil 6; 6 hafta boyunca elde edilen proliferasyon dağılım grafiği.....	31
Şekil 7; 6 hafta boyunca elde edilen kollajen birikimi dağılım grafiği.....	31
Şekil 8; 6 hafta boyunca elde edilen inflamasyon birikimi dağılım grafiği.....	31

## RESİM DİZİNİ

## SAYFA

Resim 1; Deneyde kullanılacak ratlardan görüntüler.....	18
Resim 2; Onarılmış aşil tendonu.....	19
Resim 3; tedavi grubu aşil tendon örneği.....	20
Resim 4; çalışma için alınaniyileşmiş aşil tendon örneği.....	20
Resim 5; Biyomekanik çalışmanın yapıldığı makina.....	23
Resim 6; 2.hafta kontrol grubu patoloji örneği.....	32
Resim 7; 4.hafta kontrol grubu patoloji örneği.....	32
Resim 8; 6.hafta kontrol grubu patoloji örneği.....	33
Resim 9; 2.hafta tedavi grubu patoloji örneği.....	33
Resim 10; 4.hafta tedavi grubu patoloji örneği.....	34
Resim 11; 6.hafta tedavi grubu patoloji örneği.....	34

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

i.p	; intraperitoneal
kN	; kilo newton
MPa	; megapascal
Ark.	; arkadaşları
ml	; mililitre

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ortopedi ile ilgili tıbbi bilginin yanı sıra hastalara etik yaklaşım konusunda tecrübelerini bizimle paylaşarak daha bilgili olmamızı kendine hedef edinen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aydın KALACI' ya; bana ameliyat yaptırmak için elinden geleni yapan, farklı ameliyat tarzını öğreten değerli hocam Prof. Dr. Yunus DOĞRAMACI' ya; bana her fırsatta tecrübesini aktarmayı esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Hasan HALLAÇELİ' ye, tez süresince bana destek veren sayın hocam Doç. Dr. Vedat URUÇ' a, teorik ve pratik konularda her an gelişimime katkı sağlayan saygıdeğer hocalarım Doç.Dr. Raif ÖZDEN, Yrd.Doç.Dr. İ. Gökhan DUMAN ve Yrd. Doç. Dr. Serkan DAVUL' a şükranlarımı sunarım. Doğduğum günden bu yana her türlü desteği bana veren her zor anımda yanımda olan ve her sıkıntımı gideren fedakar annem Gönül KIZILKAYA ve saygıdeğer babam Ahmet KIZILKAYA' ya, kardeşlerime, en sıkıntılı zamanlarımda en çok yanımda olan bana desteği ve sevgisi ile güç veren en büyük destekçim hayat arkadaşım, biricik eşim Mine KIZILKAYA' ya ve tabi ki sonradan aramıza katılan minik oğlum masumiyet abidesi sevgili Ahmet KIZILKAYA' ya saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Tez hazırlama sürecinde desteğini esirgemeyen sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Özgür KANAT' a, istatistik çalışmalarında yardımcı olan değerli doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim. Asistanlığa ilk geldiğim günden beri bana kardeşiymişçesine sıcak ve samimi yaklaşan değerli mesai kardeşim Dr. Nidal SAĞLAM' a, bu bölümün yoğun gün ve gecelerine beraber göğüs gerdiğim yoldaşım Dr. Evren ÖZŞEKER' e, üniversitede ev arkadaşım olup sıcaklığın ve samimiyetin hiç eksilmediği sevgili kardeşim Dr. Hasan MULLAOĞLU' na özveriyle çalışan Dr. Cemil Emre GÖKDEMİR' e, sonradan aramıza katılıp içtenlikle çalışan asistan arkadaşlarım Dr. Ertan GÖÇER, Dr. Mehmet MENKEN ve Dr. Namık KILINÇCIOĞLU' na, ameliyathane ve serviste beraber çalışma fırsatı bulduğum Ergül POLAT, Sibel PAŞA, Emire YIĞIT, Erhan SAĞIROĞLU, Seyran ERASLAN başta olmak üzere tüm teknisyenlerimize, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim. Birlikte çalışma şansını elde ettiğim değerli ağabeylerim Dr. Beşir DIKMEN, Dr. Serhat KARAPINAR, Dr. Alper CANSEVER, Dr. Ömer Serkan YILDIZ' a ve ayrıca benimle en çok ilgilendiğini hissettiğim Dr. Alper DOYURAN ve Dr.Zafer AYDOĞAN' a teşekkürü borç bilirim.



## ÖZET

Günümüzde erişkinlerde tendon yaralanmaları tedavileri daha çok cerrahi yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Tendon yaralanması sonrası iyileşmeme, geç iyileşme ya da tam iyileşmeden yeniden yaralanma hastalar için morbiditesi oldukça yüksek durumlardır. Bu durum ortopedik cerrahlar için oldukça zor bir durumdur. Tekrar ameliyat gerektireceği için hasta açısından problem olduğu gibi maddi açıdan da oldukça ciddi problemler oluşturmaktadır. Multidisipliner yaklaşımla bu riskler minimuma indirilebilir. Tendon iyileşmesi 3 safhada gerçekleşir. İnflamasyon, tamir ve remodelizasyon. Tendon iyileşmesini hormonlar etkiler. Tendon iyileşmesini hızlandırma ve iyileşmeden tekrar yaralanma (rerüptür) riskini azaltma amaçlı elektrik akımları, ameliyatla uygulanan biyoaktif greft, tendon grefti, hiperbarik oksijen uygulamaları, gen tedavisi kullanılmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız Ozon tedavisinin tendon iyileşmesi üzerine etkisini araştırmaktır. Bizim çalışmamızda deneysel aşıl rüptüründen hemen sonra haftada 4 defa olacak şekilde (günde 1x1 40 mikrogram/ml) ozon tedavisi rektal yolla enjekte edildi. Hipotezimiz ozon tedavisinin tendon iyileşmesini normalden daha hızlı hale getireceği, daha güçlü hale getireceği ve/veya iyileşmeme riskini azaltacağıdır. 60 adet Wistar-Albino tipi erkek sıçan 30 tanesi kontrol ve 30 tanesi tedavi grubu olmak üzere ikiye ayrıldıktan sonra her grupta 10' ar adet 6 grup oluşturuldu. Çalışma gruplarındaki ratların tümüne ilk gün genel anestezi verilip her iki aşıl tendonuna kesi yapıldı ve tekrar onarım yapıldı. 2. haftada 10 adet tedavi grubundan ve 10 adet kontrol grubundan olmak üzere 20 adet; 4. haftada 10 adet tedavi grubundan ve 10 adet kontrol grubundan olmak üzere 20 adet ve 6. haftada 10 adet tedavi grubundan ve 10 adet kontrol grubundan olmak üzere 20 adet rata 50 mg Ketamin + 8 mg ksilazin i.p olarak anestezi verildikten sonra kalpten kan alma yolu ile sakrifiye edilip; sakrifiye edilen hayvanların sağ aşıl tendonları histopatolojik olarak, sol aşıl tendonları ise biyomekanik olarak incelendi. Her iki grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi. Biyomekanik ve histopatolojik inceleme sonucunda ozon verilen grupta iyileşmenin ozon verilmeyen gruba göre daha iyi olduğu saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Tendon iyileşmesi, Rat, Ozon

## ABSTRACT

Today, for adults, we heal tendon injuries mostly by using surgical methods. Unrecovery after tendon injury, late recovery or recurrence of the injury before total recovery are the situations which can be evaluated as high morbidity. This is too difficult for orthopedic surgeons. A new operation will be required and this is a financial problem for the patient. Multidisciplinary approaches can decrease these risks to a minimum. Tendon recovery occurs in 3 periods: inflammation, repair and remodeling. Hormones affect tendon recovery. In order to accelerate the recovery and to decrease the risk of recurrence of the injury before total recovery (rerupture) we use electric current, bioactive graft applied during the surgery, tendon graft, hyperbaric oxygen application, genetic treatment. In this study, we aim to search the effect of the Ozon treatment on tendon recovery. In our study just after the experimental laceration, Ozon treatment was injected via rectal way 4 times (1x1, 40 microgram/m in a day) a week. Our hypothesis is that Ozon treatment will accelerate the tendon recovery. In our study we used 60 Wistar-Albino male rats. We classified them into two groups as control group and treatment group. We brought about 6 groups and each group consisted of ten rats. In the first day under general anesthesia, two cuts on two achilles were made, after that they were repaired. In the 2nd week, 10 rats from treatment and 10 rats from control group – in total 20; 4th week to 10 rats from treatment and 10 rats from control group – in total 20; in the sixth week to ten rats from treatment group and to ten rats – in total 20 – were given anesthesia as 50 mg + xylazine 8 mg i.p. via Ketamin i.p. After that they were sacrificed by taking blood from their heart. These sacrificed rats' right achilles tendon was examined histopathologically and left achilles tendons were examined biomechanically. The differences between these two groups were evaluated statistically. As a result of histopathological and biomechanical examination, it is determined that recovery in Ozon given group is better than the one that not given Ozon treatment.

## 1. GİRİŞ

Tendonlar; kasların iskelet sistemine gücün düzgün bir şekilde iletilmesine yarayan mezoderm kökenli bağ doku elemanlarıdır. Çevresel faktörler ve travma sebebi ile tendonlar yaralanabilmektedir. Yaralanmalar travmanın şiddetine şekline bağlı olarak basit bir tendon kısmi kesisinden daha ciddi organ hasarına giden yaralanmalara kadar olabilir. Yaralanma esnasında genel olarak sadece tendon değil aynı zamanda diğer yumuşak doku hasarı, damar-sinir kesisi eşlik edebilmektedir. Tendon iyileşmesinde yaralanma biçimi yaranın temiz olup olmaması aradaki defektler cerrahi teknik ve kesi ile tendon onarımı arası geçen süre rol oynamaktadır. Tendonda iyileşme tam sağlandıktan sonra tendon gücü tamama yakınına ulaşabilmektedir. Ancak yaranın şekli defekt varlığı iyileşmede aksaklığa sebep olabilir. Tendon yaralanmalarında cerrahi tedavinin başarısı kullanılan onarım tekniğinin özelliklerinin yanısıra yaralanma özellikleri ve onarım sonrası uygulanan rehabilitasyon programı ile de ilgilidir. Kirli-kontamine yaralanmalarda, özellikle tendon çevresi yumuşak dokuların da kaybedildiği olgularda, rehabilitasyona rağmen iyileşme tam olmamakta ve bunlara kemik kırıklarında eklendiğinde ameliyat sonrası immobilizasyonun süresi uzadığından hareket kısıtlılıkları ortaya çıkmaktadır[1-3]. Tendon iyileşmesini ve işlevini en iyi etkileyecek onarım yöntemi seçilmelidir. Onarım tekniği ile ilgili olarak tendon iyileşmesini etkileyen temel unsurlar arasında dikişin tendon yatağı boyunca oluşturduğu hacim, onarım hattında oluşturduğu yabancı cisim reaksiyonunun yoğunluğu, onarım sonrası sütürde ayrışma veya tendondan sıyrılma olup olmaması, tendon kesi hattında yüksek gerilme-kopma direnci sergilemesi, erken aktif mobilizasyona olanak sağlaması ve onarım sırasında tendon kılıfının tamiri sayılabilir[4]. İyileşmedeki aksaklıklar hem iyileşme sürecini uzatır hemde tendonun eski gücüne kavuşmasını önleyebilir. Tendon kesilerinde iyileşme süreci boyunca iş gücü kaybı olmakta ve sağlık harcamaları da dahil olmak üzere toplamda ülkemiz ekonomisini olumsuz etkilemektedir. Tendon iyileşmesini hızlandırma ve iyileşmeden tekrar yaralanma (rerüptür) riskini azaltma amaçlı elektrik akımları[5], ameliyatla uygulanan biyoaktif greft[6], tendon grefti[7],

hiperbarik oksijen uygulamaları[8], gen tedavisi[9] kullanılmaktadır. Ozon tedavisi yara iyileşmesi, yaşa bağlı makuler dejenerasyon, iskemik ve infeksiyöz hastalıklar[10], basit diş ve ağız enfeksiyonlarından hepatitlere kadar uzanan geniş bir aralıktaki çeşitli enfeksiyon hastalıklarında etkin olarak uygulanmaktadır[11, 12]. Ancak literatürde ozon tedavisinin tendon iyileşmesi üzerine etkisi ile ilgili çalışma olmadığından, ratların tendon hasarı sonrasında iyileşme üzerine ozon tedavisinin etkisinin olup olmadığı histopatolojik ve biyomekanik olarak araştırıldı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tendon dokusu

#### 2.1.1. Tendon dokusunun tanımı ve görevi

Tendon, kaslar ile kuvvetin iletileceği iskelet parçası arasında yer alan, büyük bir kısmını birbirine paralel kollajen liflerin oluşturduğu, mezoderm kökenli hücreden fakir bir bağ dokusu örneğidir[13]. Tendonun üzerini ince bir bağ dokusu sarar ve demetler arasına uzantılar verir. Bu kılıfa periteneum eksternum (epitenon), demetleri birbirinden ayıran uzantılara ise peritoneum internum (endotenon) denir[14]. Tendon kasın gücünü kemikteki yapışma yerine taşır ve oradaki eklemin hareketini sağlar. Bu görevi düzgün bir şekilde yerine getirebilmesi için; kaygan özelliğe sahip olup çevre dokulara yapışmamalı, kasılma kuvvetine dayanacak kadar güçlü olmalı ve uygulanan güce bağlı boyu değişmemelidir[15].

#### 2.1.2. Tendon Onarımının Tarihçesi

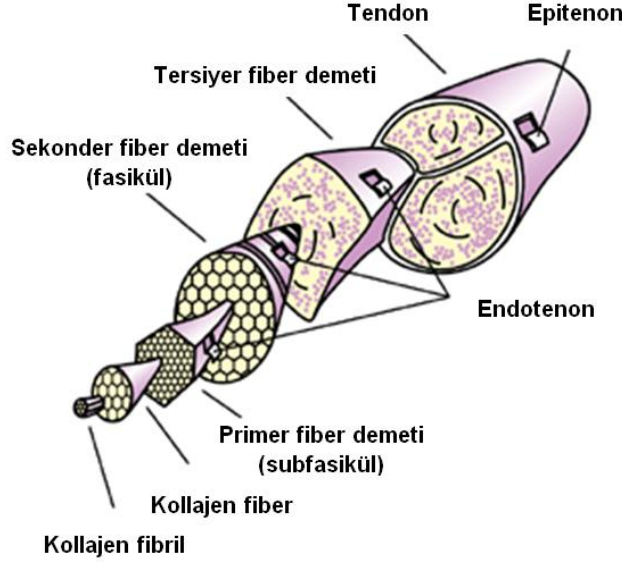
Tendon onarımı ile ilgili tarihte ilk kayıtlar II.yüzyılda mevcuttur. Galen o dönemde kitabında ligamentlerin onarılmasının ağrılı kasılmalara yol açabileceğinden onarılmaması gerektiğini savunmuştur[16]. Bu yaklaşım uzun yıllar kabul görmüş olup tendonun onarılmasını savunan ilk yazılı belgeler X. yüzyılda İbn-i Sina ya aittir. Ancak bu belgeler Avrupa' da uzun süre kabul görmemiştir. Meekren çalışmaları ile onarılmış tendonun devamlı ağrılara yol açmayacağını ıspatlamış olup bir çok hastada rönesanstan hemen sonraki yıllarda tendon onarılmaya başlanmıştır[16]. 1752 de tendonların sinirler gibi ağrıya hassas olmadığı kanıtlanmış olup Galen'in savunduğu yaklaşım tamamen yıkılmıştır. Daha sonraki yıllarda Hunter tendonunda diğer dokular gibi iyileşme fazlarının olduğu ve iyileştiğini ıspatlamıştır[16, 17]. 1770 te yaralanmış tendonların primer dikiş uygun olmadığı durumda diğer tendonlara dikilebildiği çalışmalarla bildirilmiştir[18]. 1880'li yıllarda ilk defa serbest tendon grefti kullanılmaya başlanmıştır[16]. Amerika da Bunnel 1918 de farklı sütün teknikleri geliştirmiş olup bu teknikler hem primer hem de sekonder onarımda kullanılan tekniklerdir. Özellikle

primer onarımda tendon uçlarının tam karşı karşıya getirilip onarılmasını ve araya başka yumuşak doku girmemesini önermiştir. Böylece tendonda iyileşme bozukluğunun azalacağını yapışıklıkların daha az olacağını çalışmalarıyla belirtmiştir[19]. Littler(1947), Boyes(1950), Flynn(1953), Carroll(1955) ve Avrupa'da değişik görüşlerle Iselin(1954), Pulvertaft(1957), Verdan(1960) tendon greftleri ve primer tendon onarımı konusunda çalışmalar yapmışlardır[16, 17]. Mason(1932) ve Kessler(1961), Bunnell'in çalışmalarıyla savunduğu çapraz tendon sütür tekniğine karşı birbirine paralel atılan sütürleri tercih etmişlerdir[20, 21]. Kleinert ve Verdan gibi cerrahlar primer sütürasyonun sekonder grefte olan üstünlüğünü çalışmalarıyla savunmuş olup genel kabul görmüştür[22, 23].

### **2.1.3. Tendon Histopatolojisi**

Tendon, kasla iskelet arasında yer alan kuvvet iletimini sağlayan, birbirine paralel kollojen liflerinden oluşan bir bağdoku elemanıdır[14]. Mezodermden köken alır. Elastik değildir. Lifleri ve demetleri paralel seyredip aralarında birleşme yoktur[14]. Tendon parankim hücreleri demetlerin arasında birbirlerinin üzerinde uzun sütun şeklinde dizilim gösterirler. Bu hücreler fibrblast türevidir. Tenoblastların sitoplazması bazofilik olup bol miktarda endoplazmik retinakulum içermektedirler. Gelişmiş bir golgi aygıtında mevcuttur. Bu yapılar protein yapım yıkım metabolizma hızının yüksek olduğunun göstergelerindedir. Kollajen demet yüzeylerinde yassı hücreler bulunur. Enine kesitle bakıldığında kollojen demetler çevresinde dallanmış olarak, uzunlamasına kesitlerde ise birbiri üzerine binmiş görünümü veren çubuklar gibi yerleşim gösterirler[24, 25]. Tendonun üzerini ince bir bağ dokusu kaplar ve demetler arasına uzantıları mevcuttur. Bu kılıf şeklinde olan yapıya epitenon denir. Demetlerin birbirinden ayrılmasını sağlayan uzantılara ise endotenon denir[14, 26]. Tendon vücudumuzda en çok kollojene sahip olan bağ dokusu elemanıdır. Tendonun kuru ağırlığının da büyük kısmının kollojen oluşturur. Ayrıca tenosit, kan damarları, sinir, ara madde ve lenfatikleri içerir[27]. Kollojen fibrilleri paralel uzanım ile fibrilleri oluşturmaktadır[28]. Tendon fibrilleri gruplar halinde fasikülleri oluşturur. Fasiküller birbirine yapışarak tendon demetlerini oluşturur. Kasta kasılma meydana gelince tendon fibrillerine gerginlik miyofibrillerden iletilip kemik yapışma yerinde olan fibrokartilaja

ve oradan da kemiğe iletilir[29]. Zemin maddesinde glikoprotein, glikozaminoglikan ve nonkollajenöz protein mevcuttur [30].



Şekil 1; Tendon yapısı [31]

#### 2.1.4. Tendon biyomekaniği;

Tendon istirahat halinde iken fasiküller dalgalar şeklinde seyredir. Gerildiği zaman (yüklenildiğinde) kollajen lifleri düz hale gelir. Kollajen lifleri deforme olur ve yüke doğrusal olarak cevap verirler. Zincirler arasında çapraz bağ olması gerginliğe dayanıklılığı artırır. Eğer tendondaki gerilme %4 den fazla değilse lifler orjinal durumlarına geri dönerler. %4 ile %8 arasındaki gerilmelerde ise kollajen lifleri birbirleri üzerinde kayar ve çapraz bağlantılar arasında kopmalar başlar. Gerilme seviyesi %8 den fazla olduğunda ise lifler gerici kuvvetlere karşı koyamadığından makroskopik kopmalar görülür[32].

#### 2.1.5. Tendonun Beslenmesi

Tendonların uzun yıllar kan dolaşımı olmadığına inanılmıştır. 1872' de Ludwig ve Schweiger tendon içi damarların olabileceğini söylemişlerdir. 1946' da Edwards bunlara yeni bilgiler eklemiştir. 1953'te Brockis 50 insan parmağında arterlere belli basınçta gümüş iyodür vererek disseksiyon yapmış ve tendonların damar ağını tespit

etmiştir[33]. Tendonlar vasküler perfüzyon ve sinovyal difüzyon olmak üzere iki temel kaynaktan beslenirler.

#### **2.1.5.1. Vasküler Perfüzyon;**

Kastan tendona uzanan damarlardan, paratenondan, mezotenondan, vinkular sistemden ve tendonun kemiğe yapıştığı bölgeden olur [34, 35]. Vaskülarizasyon peritenon içine giren damarlar ve tendon kılıfında mevcut olan damarlarla sağlanmaktadır. Brockis araştırmalarında yapılan tendon onarımlarından 18 hafta sonrasında damar ağlarını göstermiş olup bu gelen damarların en çok tendon kemik bileşkesinden olduğunu kanıtlamıştır[36]. Paratenondan beslenmede, damarlar paratenonun bazı yerlerinden kıvrılarak geçerler böylece tendon gerilmesinden etkilenme minimum olur. Peacock'a göre 2 uçtan tendona gelen ağlar proksimale ve distale yeterli olup orta kısmın beslenmesi için yetersizdir. Bu durumda başka damarlardanda beslenmelidir[37]. Kılıfı olan tendonlarda kılıf aracılığı ile beslenmede mezotenondan damarların konveks şekilde girmesi ile olmaktadır[26, 38]. Mezotenonu yok ise damarlar vinkulum ile girerler[39]. Tendon damarlanmasına enine kesitinden bakıldığında tendona giriş noktasının dorsal yüzde ve orta 1/3 kısımda yoğunlaştığı görülür. Tendon onarılırken bu damarlanma bozulmamalıdır[24].

#### **2.1.5.2. Sinovyal Difüzyon;**

Arai yaptığı çalışmalarda tendonda avasküler olan volar bölgenin sinovyal beslenme ile beslendiğini ileri sürmüştür[40]. Tendon greftleri dokudan ayrıldığında da yaşayabilmektedir. Bu da damarlanma dışında da başka yolla beslenmenin varlığına işaret etmektedir. Küçük kanalcıklar yolu ile tenositlere sinovyal sıvının taşınması ve tendon hareketi esnasında basınç farkı nedeni ile pompalama mekanizmasıyla besleyici kanallara sıvı iletilmektedir. Artık maddelerde tendon dorsalinde mevcut olan vasküler yapılar ile uzaklaştırılmaktadır[13]. Peer'e göre damarlar tendona her seviyeden girmeyip belli bölgelerden fibrillere paralel olarak girerler. Böylece tendonda da rahat hareket eder[41]. Tendonların volara vasküler yüzlerinde kondroitin sülfat oranı yüksektir. Kollajen lifleri birbirinden ayrıdır. Bundan dolayı diffüzyonel beslenme kalın liflerin fazla olduğu tendon kısımlarından daha iyidir[42]. Son yıllarda yapılan



çalışmalar tendon beslenmesinde sinovyal sıvının esas önemli kaynak olduğu belirtilmiştir[24, 43].

### **2.1.6.Tendon fizyopatolojisi ve onarımı**

Tendonların görevi kastan kuvveti kemiğe taşımadır. Hareketin yapılabilmesi için nispeten kısa kas huzmesinin yeterli olduğu durumlarda özel yapılı, kasıldığında kitle oluşturan ve yüksek metabolizmalı kas dokusunun lüzumsuz uzunlukta olmasının önüne geçer. Tendonlar belli bölgelerde fibröz veya fibroosseöz halka veya kanallardan geçip yön değiştirir. Bu sayede kasın kasılma yönünden farklı yönde hareket sağlamış olurlar. Kasın yapıştığı bölge ile tendonun yapışma noktasının maruz kaldığı kuvvet eşittir ancak tendon kasa oranla daha dar bir bölgeye bu kuvveti iletir[15, 44]. Tendonun kas kuvvetini tam olarak iletebilmesi için kasılmanın kuvvetine dayanacak kadar güçlü olması, uygulanan güce bağlı boyunun etkilenmemesi, çevre dokulara yapışık olmaması ve kaygan özelliğe sahip olması, komşu dokularla arasındaki sürtünme minimum olması gerekmektedir. Normal tendon bu özelliklerin hepsini taşır. Sağlam olup iyi bir kayma mekanizmasına sahiptir[15]. Yaralanma sonrası vücut dokuları normalde doku boşluklarını dolduran koagulum, granülasyon dokusu ve fibrozis ile iyileşir. Tendonda ise iyileşme farklıdır. Etraf dokulara yapışık fonksiyonel sorunlar meydana gelebilir. Tenorafi bölgesindeki fibroblastların kaynağı ile ilgili farklı görüşler mevcut olup günümüzde fibroblastların kaynağının hem sinoviyal kılıf veya paratenon, hem de endotenon kaynaklı olduğu düşünülmektedir[43, 45, 46]. Tendon iyileşmesi sırasında ilk 3-5 gün sinoviyal fibroblastik aktivite baskın olup bu aktivite yapışıklık oluşumundan sorumlu tutulur [41, 46]. Mason ve Shearon çalışmalarında üç grup köpek üzerinde tendon kesip ilk grupta sadece tenotomi yapıp, kesik tendonu primer dikmiş. İkinci grupta tendondan bir parça çıkararak tekrar aynı yere tendon grefti gibi dikmiş. Üçüncü grupta bir bacadan tendonun bir kısmı çıkarıp yerine diğer bacadaki tendon aynı boyutta bir parça yerleştirerek tendon iyileşmesi olayını incelemişler[40]. Bunların bir kısmında tendon kılıfında onarım yapılmış bir kısımda ise yapılmamıştır. İyileşme olayının ilk fazında, kesik tendon uçlarının paratenon hücrelerinin proliferasyonu yardımıyla yapışıklarını ve beşinci günden sonra tenoblastlarda çoğalma sonucu tendon uçları arasındaki mesafeyi kapatmaya çalıştıklarını gözlemlenmiştir. Paratenonun işlevinin yaklaşık ikinci hafta sonunda tama yakın durduğu, tenoblastların ise en aktif

duruma geçtiği saptanmıştır[46]. Skoog ve Perssen tavşanlar üzerinde bir çalışma yapmış olup endotenon, peritenon ve paratenonun etkilerini araştırmışlardır. Tenotomi yapılan tendonlarda erken aşamada paratenon ve endotenon hücrelerinin işlev göstermediğini, peritenonun tek başına iyileşme için yeterli olmadığını ve tendon uçlarını birleştiren nedbe dokusunun büyük kısmının komşu dokulardan kaynaklandığını saptamışlardır[47].

#### **2.1.6.1. Tendon Onarımı**

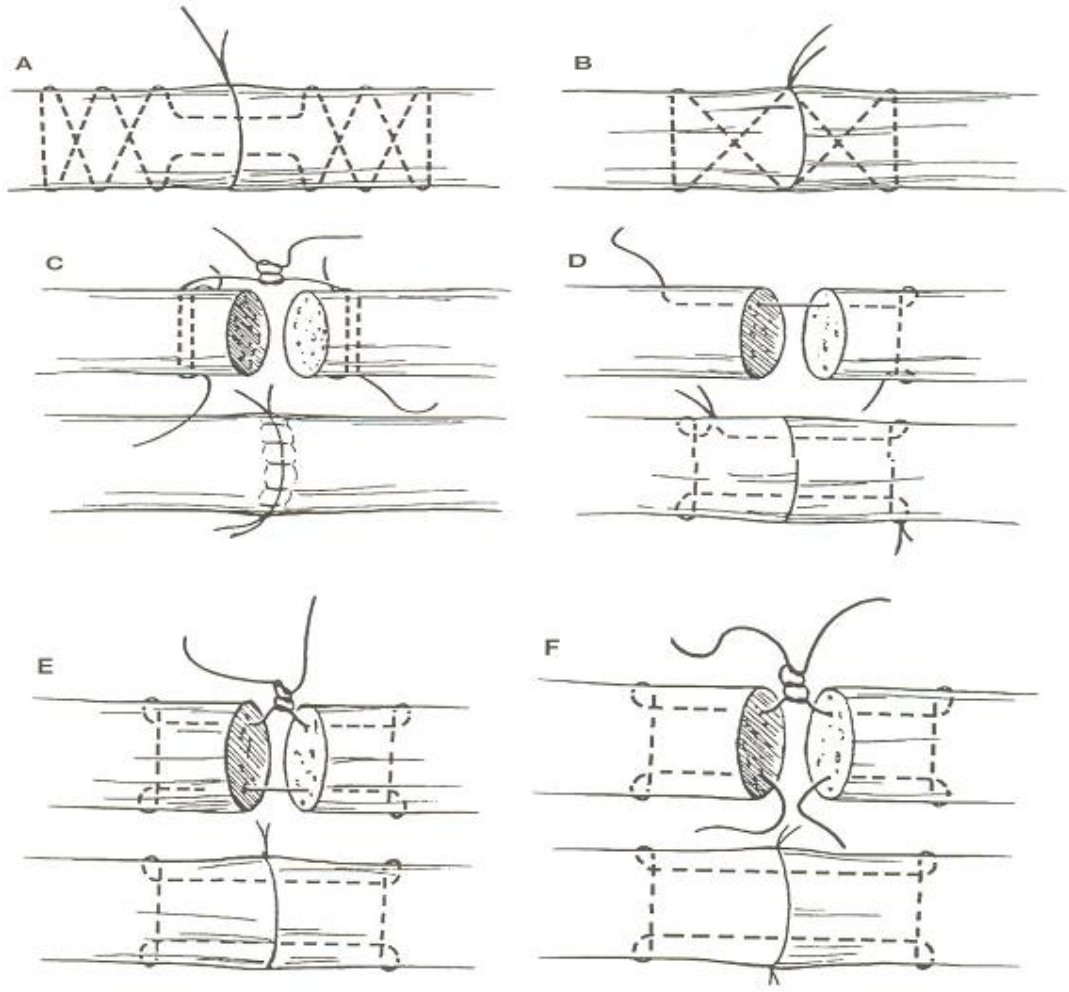
**Erken primeronarım;** İlk 24 saat içinde yapılan onarımdır.

**Geç primer onarım;** 1-10 gün içinde yapılan onarımdır.

**Sekonder onarım;** 2-4 hafta içinde yapılan onarımdır.

**Geç sekonderonarım;**4 haftadan sonra yapılan onarımdır[48].

Primer tamir temiz düzgün kesilerde tercih edilmekte olup diğer tamir çeşitlerine göre daha avantajlıdır. Bu avantajlardan bazıları tendona dikiş atmanın daha kolay olması, uçlarının daha kolay uç uca gelmesi, vasküleritede bozukluğun henüz az olması, erken aktif harekete izin vermesi şeklinde sıralanabilir. Geç sekonder tamir daha çok kontamine olan yaralarda uygulanmakta olup skar dokusu, tendon uçlarında bozulma olduğundan daha kötü sonuçlar doğurmaktadır. Bu durumda tendon greftleme seçenekleri ön plana çıkmaktadır[49]. Tendon yaralanmasına eşlik eden damar problemi pulley sistem sorunu eklemde ciltte problem varsa geç tamirler ön plana çıkmaktadır [50]. Sağlam ve sağlıklı çalışan bir tendon elde etmek için sütür tekniğine dikkat etmek gerekir. Sütürasyon tendonda gerginlik yaratmamalı ve tendonda takılmaya sebep olmamalıdır. Bu durum aynı zamanda yapışıklığı engellemek içinde önem arz etmektedir[48]. Tendonun tam kopuk olmadığı durumlarda eğer yarısından fazlası kopuksa primer tamir edilmesi uygun olacaktır[51]. Tamirler uç uca yada çevresel yöntemlerle onarılabilmektedir. Çevresel yöntemlerde daha az pürüzlü yüzey oluşturulmak için yapılmaktadır. Aynı zamanda daha dayanıklı bir onarım olması içinde çevresel sütürler uç uca onarıma ilave olarak yapılabilir. Günümüzde en çok kabul gören sütür kesler sütürün tajima modifikasyonudur(şekil 3-f).



**Şekil 3.** Tendon onarım teknikleri[51].

A: Konvansiyonel Bunnell dikişi, B: Çapraz dikiş (Bunnel'inKleinert modifikasyonu), C: MasonAllen (Chicago) dikişi, D: Kessler kavrayan dikiş, E: Tamir hattında tek düğümlü Kessler modifiye dikişi, F: Tamir hattında iki düğümlü Kessler dikişinin Tajima modifikasyonu.

Tendon onarım teknikleri arasında geniş debridman ve tendon uçlarını kısaltıp onarım yapmanın yeri yoktur. Uygun kesiyle, anatomi ve patolojik bölgeye hakim olacak kadar cerrahi alan oluşturulur. Proksimale kaçan tendon ucu mevcut ise kesi genişletilmelidir. Modern onarım tekniklerini kullanma cerrahi sonrası rehabilitasyonun usule uygun yapılması, tendon etrafına yapışıklığı ve skar oluşumunu engelleyeceğinden daha başarılı sonuç almayı sağlayabilmektedir[52, 53].

Erkende olsa geçte olsa primer onarım kontrendikasyon yoksa öncelikle tercih edilir. Ancak cilt defekti varsa kontrendikasyon olasılığı vardır[54]. Nörovasküler defisitlerde başarı şansını düşürmektedir.

### 2.1.7.1. Tendon iyileşme mekanizmaları

**İntrinsik iyileşme mekanizması;** Tendondaki tamir hücreleri tamirde rol oynar. Bu hücreler tenositler endotenon ve epitenondur. Kollojen sentezi yaparak iyileşmeyi başlatırlar [55].

**Ekstrinsik iyileşme mekanizması;** Yaralanan dokunun etrafından fibroblast göçü ile olmaktadır.

### 2.1.7.2. Tendon iyileşme evreleri;

a) **İnflamasyon evresi**

b) **Sentez evresi(proliferasyon)**

c) **Remodelling evresi**

**a)İnflamasyon evresi:** 24-48 saat arasında başlar. İlk 4 günlük sürede gerçekleşir. Sinoviyal fibroblastik aktivite hakimiyeti mevcuttur ve bu aktivite yapışıklık oluşumunda etkilidir [41, 46]. Tendon sütürasyonu sırasındaki kanama sonucu oluşan pıhtılar ve fibrin sayesinde enlamatuar süreç başlar. Vasküler geçiricilik artar. Bu sayede savunma hücreleri (makrofajlar lökositler vs.) olay yerine göç eder. İlk olarak fagositoz gerçekleşir. Tendon yırtıklarının arası epitenon ve endotenonlardan köken alan hücreler ile ekstrensek peritendinöz hücreler tarafından doldurulur.

**b)Fibroblast veya kollajen sentez evresi:** 5 günle 1.5 ay arası süreyi kapsar. Fibroblastik farklılaşma ve artmış vaskülarizasyon görülür. Kollojen sentezi artar ve bu artışla skar dokusu güçleneceğinden tendon gittikçe güçlenir. 3. Haftadan sonra fibroblasttaki ploriferasyon azalır ve damarlanma daha az olmaya başlar. Fibroblastlarda azalma görülmeye başlanması bu dönemin sonlanmaya başladığının göstergelerindendir.

**c) Remodeling veya olgunlaşma evresi:** Yaralanmadan 3-6 hafta sonra başlar. Skar oluşumu ve olgunlaşmasını içerir. Birkaç aya kadar sürebilir [13]. Yarada sürekli bir büzüşme eğilimi vardır. Kollojen sentezide devam etmektedir. Fibroblast ve kollojen lifleri sıralı bir şekilde dizilmeye başlar. Tendonda iyileşme tam sağlandıktan sonra tendon gücü tamama yakınına ulaşabilmektedir[18].

### **2.1.7.3. Tendon iyileşmesini olumsuz etkileyen faktörler;**

Tendonu aşırı germek ya da bağı çok sıkı yapmak ve düzensiz onarmak iyileşmeyi olumsuz etkilemektedir. Bu tarz hatalar yapışıklığa dolanımda bozukluğa ve fibrozise sebep olabilmektedir. Diğer bazı başarısızlık sebepleri ve yapılmaması gereken uygulamalar ise yanlış aletler kullanılarak tendon uçlarını hatalı tutma sonucu uçlarında deformasyon yaratma ve kanlanmayı bozmaktır. Tamir yapılırken pulley sistemlerine dikkat etmek gerekir. Hasarlanması durumunda yapışıklığa ve tendonun doğru çalışmamasına sebep olabilmektedir[56]. Cerrahi tekniğin kötü olması (sütürün uygun boyutta olmaması, tendon uçlarının uygun hale getirilmemesi, iyi düğüm atılmaması, yüksek gerimde sütür atılması, pulleyin onarılmaması vs.), yaraya ait sebepler (kirli olması defektif olması damar sinir yaralanmasının eşlik etmesi gibi), başarısızlığa sebep olan diğer faktörlerdir.[57]

### **2.1.8. Tendon Sabitleyiciler**

Wade ve ark. tendon onarımında in vitro paslanmaz çelik materyal çalışmasını yapmış ve bu dikişlerin 80 Newton'a kadar dayandıklarını göstermişlerdir [58]. Bundan sonra çeşitli düğümsüz paslanmaz çelik geliştirilmiştir. Bu materyaller kullanılmıştır. Ancak ömür boyu yabancı bir maddenin vücutta kalmasının risklerini de içerdiğinden kullanımı tartışmalıdır.

### **2.1.9. Tendon yapışıklıklarının önlenmesinde kullanılan yöntemler**

Tendon tamiri sonrası en sık karşılaşılan komplikasyon yapışıklıktır[59]. Ekstresek iyileşme sonucunda görülen yapışıklık operasyon sonrası uygun rehabilitasyon ile en aza indirilebilir. Diğer dokularında etkilendiği yaralanmalarda yapışıklık ihtimali daha yüksektir. Tendon iyileşmesinde rol alan kimyasal mediatörler üzerinde intrinsek iyileşmeyi artırıp yapışıklığı önleme amacı ile çalışılmıştır. Bu amaçla indometazin, ibuprofen gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, steroidler, antihistaminikler, hidrokspirolin, hyalüronik asit, Suramin[60], Fibrin[61], düşük molekül ağırlıklı heparin[62], plazminojen aktivatörleri[63], aprotinin, nitrik oksit[64], N-butil-2-siyanoakrilat(histoakril)[65], 5-Flourouracil[66, 67] gibi ilaçlar kullanılmıştır. Amnion sıvısı da bazı çalışmalarda yapışıklığı önlemek için denenmiştir[68]. Mekanik olarak yapışıklığı önlemek için silikon, polietilen tüpler ve hidroksiapatit kılıflar

kullanılmıştır. Uygulanan rehabilitasyona rağmen tendon hareketliliğinde yeterlilik sağlanamaz ise tenoliz gerekebilir. Tenoliz yapmak için bütün çevre dokuların yumuşamasını ve skarın çevresinde olan reaksiyonun en aza inmesini beklemek gerekir[59]. Cerrahi yöntem olarakta yapışıklığı önlemek için uygun cilt kesisi, dikiş tekniği, materyalin seçimi ile tendon kılıfı restorasyonu, tendon ve çevre doku korunarak yapılan onarımla tendonda kayma fonksiyonunun kazanılmasında daha iyi sonuç vermektedir[52, 53]. Kılıfın direkt, fasia yamaları, sentetik membran yamaları, omentum, otojen veya allogreft kılıflar, ya da otojen ven grefti ile tendon kılıf bütünlüğü sağlanması sayesinde, yapışıklık en aza indirilebilir[69, 70]. Tendon tamir bölgesinin takviye materyalleri ile güçlendirilip, erken dönemde hareket verilmeyle yapışıklık oluşmasını engelleme amaçlı yöntemler denenmiştir [71].

## **2.2. Aşil tendon**

### **2.2.1 Genel bilgi ve anatomi**

Aşil tendonu en güçlü ve en geniş tendondur. Bu tendon, diğer tendonlara göre daha yüksek streslerle karşılaşmasından dolayı insan vücudunda en sık travmaya uğrayan ve en sık yırtılan olan tendondur [72, 73]. Son yıllarda gelişmiş ülkelerde aşil tendonunda görülen kopmalar eskiyle kıyaslanınca 2 kat artmıştır[74]. Hipokrat zamanına kadar dayanan aşil tendon yaralanma tanımlamaları mevcuttur. Ambroise Pare aşil tendon yırtıklarını çeşitli maddelerle bulandırılmış bandajlarla sarmayı denemiş ama sonuç hiç faydalı olmamıştır[75]. Literatürde aşil tendon kopmaları ile ilgili bir çok çalışma olup tedavi konusunda görüş birliğine varılamamıştır. Aşil tendon yırtığı cerrahi yöntemle ya da konservatif olarak tedavi edilebilmektedir. Tedavinin amacı ise hastanın günlük yaşam aktivitelerine, işine, spora erken dönmesini sağlamak ve daha sonra yırtığın tekrarlama ihtimalini en aza indirmektir. Bunun yanında bir çok yeni tedavi yöntemi kullanılmaktadır. Bunlardan biri hiperbarik oksijendir[76]. Aşil tendonu ekstrasinovyaldir. Gastrokinemius ile soleus kaslarının tendinöz kısımlarının birleşmesiyle oluşur. Aşil tendonunun kalkaneusa yapışma yeri oldukça özelleşmiş bir bölgedir. Bu bölge tendonunun distal ucuyla birlikte bir hyalin kartilaj tabakası ve periost ile kaplı olmayan bir kemik parçasını içerir[77]. Tendon ile kalkaneus arasında ise retrokalkaneal bursa bulunur.

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Aşil tendonunda kopma daha çok spor sırasında travmaya maruz kalma sonucu meydana gelir ve erkeklerde daha sık izlenir[78].

### **2.2.3 Etyopatogenez**

Aşil tendon kopmalarının etyopatogenezi halen tartışmalıdır ve tam aydınlanmamıştır. En sık yaralanma mekanizması diz ekstansiyonda ve insan ayakta iken ani beklenmeyen ayak dorsifleksyonu sonrasında meydana gelir. Ayrıca tendonun direkt maruz kaldığı darbe veya açık yaralanmalarla da tendon kopmaları oluşabilmektedir. Bir teoriye göre (dejenerasyon teorisi) tendonda kronik dejenerasyon oluşması sonucu çok yüklenme olmadan da kendi kendine tendon kopabilmektedir[79]. Tendondan alınan biyopside tespit edilen ödematöz, mukoid değişikliklerle birlikte bazı yerlerde iyileşme alanları tespit edilmiş olup bu teori desteklenmiştir [80]. Tendonda kopmalar en sık kalkaneal tüberkül yapışma yerinin 2-6 cm proksimalinde olur[81]. Romatizmal hastalıklar, lokal ya da sistemik kortikosteroid kullanımı gibi faktörler aşil tendon kopmasına yatkınlık sağlamaktadır[82].

### **2.2.4. Klinik Bulgular ve Tanı**

Hikaye birçok tendon kopmasında oldukça tipiktir. Hastalar genelde tendon kopması olan bacakta ani keskin bir acı veya bacak vurulma hissi tarif ederler. Bazen kopma sesi kulağa kadar gelebilir. Klinik bulguları bacak üzerine yüklenme ile artan ağrıdır. Bununla beraber yürümede güçlük veya yürüyememe şeklinde bozukluk takip eder. Fizik muayenede tendon üzerinde şişlik ve ödem mevcuttur. Kopma bölgesinde boşluk elle hissedilebilir. Hasta ayak parmak ucuna basamaz. Hastanın tendon hattı boyunca morarma görülebilir. Aşil tam kopsa da plantar fleksyon, parmak fleksörleri ve tibialis posterior yardımı ile yapılabilir. Bu durum bazen tanı koyma da güçlük yaratıp yanılmaya sebep olur. Bazen dorsifleksiyonda sağlam ayakla kıyasta artış gözlenebilir. Thompson testi; hasta yüzüstü yatarken baldırın en etli kısmından sıkılarak gastrosoleusun sıkıştırılması sonrası ayakta plantar fleksiyonun olmasıdır. Aşil tendon kopmuş ise bu test negatiftir ve %100 güvenilir bir testtir. Aşil tendon kopmalarında tanı da MR ve USG den yararalanılabilir. Bu tetkikler tedaviden önce yırtık tendon uçlarının pozisyonunu belirlemede, konservatif tedavinin takipinde ve iyileşme

değerlendirmede kullanılabilir[32]. Geç tanıli kopmalarda MR güvenilir bir tanı yöntemidir. USG de ise %20 yanılma payı mevcuttur.

### **2.2.5. Aşil tendonunun tedavisi**

Yırtıkların tedavisinde görüş birliği yoktur. Lea[79], Smith, Nistor[83] ve ark. tedavi sonrası tendonun hareket sınırları, güç ve fonksiyonel seviye yönünden incelemiş olup konservatif tedavi ile cerrahi tedavilerin sonuçları arasında bir fark olmadığını savunmuşlardır. Inglis ve Sculco[84] sporcularda, konservatif tedavide%10-30'luk tekrar yırtılma oranına karşılık cerrahideki %2–3 tekrar yırtık oranı ve uygun teknik kullanıldığında düşük enfeksiyon oranları nedeni ile cerrahi tedaviyi önermektedir. Aşil tendon yırtıklarının onarımında başarı şansını arttırmak için ameliyat sonrası tendon dayanıklılık, güç ve gerim bakımından yeterli seviyede olmalıdır. Üstüne binen yüke dayanıklı olmalıdır. Aşil tendonu üzerindeki tabaka tendonu örtecek kadar kalın olmalıdır ama ayakkabı kullanımını kısıtlamamalıdır[85]. Ameliyattan sonra ciltte ortaya çıkan skar o bölgede olabilecek yeni hadiselerle karşı dayanacak kadar güçlü olmalıdır[86].

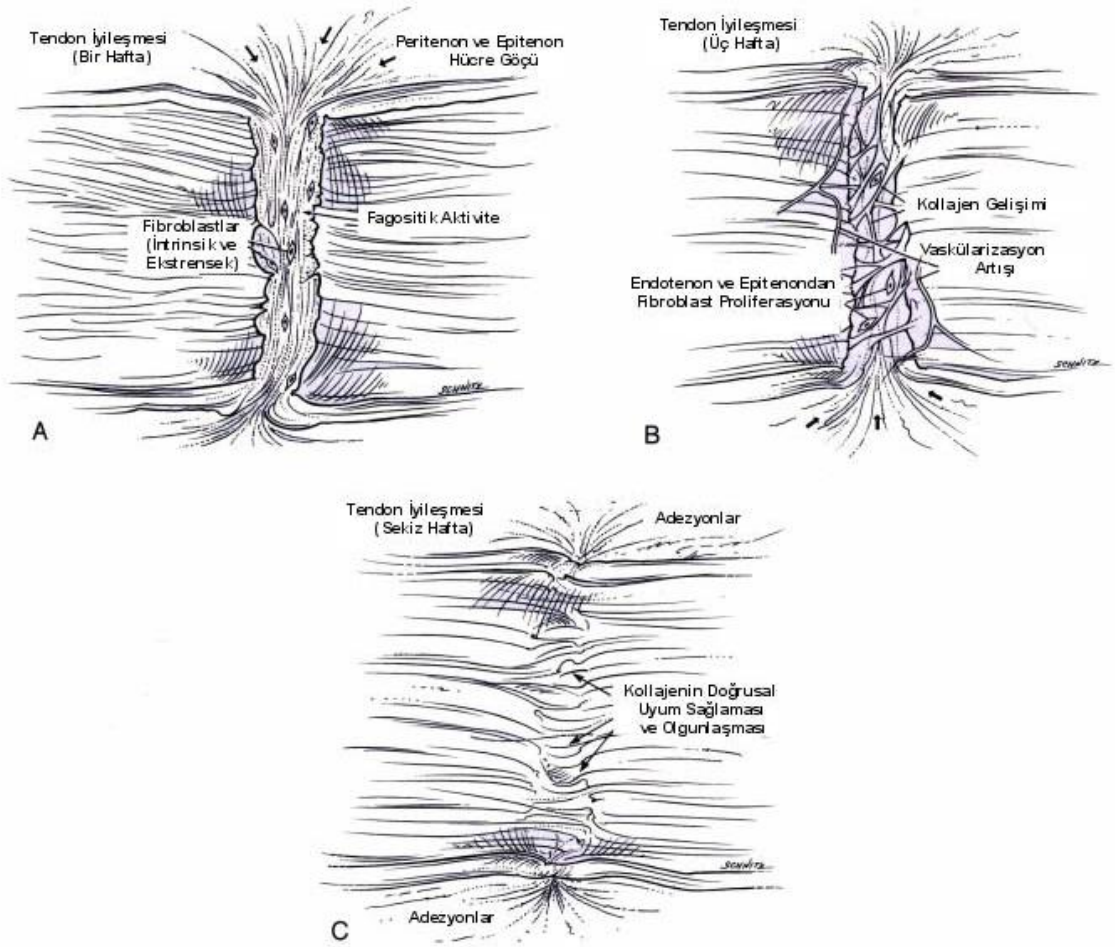
### **2.2.6. Aşil Tendon Yırtıklarının İyileşmesini Etkileyen Faktörler**

Yaralanan dokunun genişliği, tendonun uçları arasındaki defekt, ezilme tipi yaralanmalar, dahili problemler (böbrek yetmezliği gibi), yaş, cinsiyet, ilaç kullanım öyküsü(steroid gibi), kullanılan malzeme, cerrahi teknik iyileşmeyi etkileyen faktörlerdir.

### **2.2.7. Aşil Tendon Yırtığı Tedavisinin Komplikasyonları**

Tekrar kopma, gevşeme, uzama, aşırı gerimde ekin pozisyonunun ayakta geri dönüşsüz hal alması, enfeksiyon, ciltte nekroz, yapışıklık, duyu kaybı gibi komplikasyonlar meydana gelebilir.





Şekil 2. Tendon iyileşme fazları[87]

### 2.3. Ozon tedavisi

3 adet oksijen atomunun birleşmesiyle meydana gelen kimyasal bir bileşik olarak tarif edilebilir. Ozon tedavisi rektal, intraartiküler, intraperitoneal veya intravenöz yolla verilebilmektedir. Ozon gazı toksik bir gaz olmakla beraber kontrollü bir şekilde kullanımında tıbbi açıdan faydaları vardır. Kontrolsüz kullandığında ise zehirleyici etkisi ortaya çıkabilmektedir[88]. Bu çalışmada deneysel aşıl rüptüründen hemen sonra rektal yolla ozon tedavisi başlanacak ve haftada 3 defa olacak şekilde (günde 1x1-40mikrogram/ml) rektal yolla yapılmıştır. Ozonx ozon jeneratörü (biyozonix gmbh münih germany) ozon iletim sistemi olarak kullanılmış olup üretici tarafından verilen bilgiye göre ozonx cihazı 2100 ppm sabit konsantrasyonunda ozon üretip bağlı el aparatı ile iletmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

Çalışma, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında 60 adet 1 yaşında, ağırlıkları 450-500 gram olan Wistar-Albino tipi erkek ratlar üzerinde yapıldı(resim 1). 30 adet rat kontrol grubunu ve 30 adet rat ise tedavi (ozon tedavisi alan) grubunu oluşturmak üzere ikiye ayrıldı. Çalışmaya başlanmadan önce Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve İnceleme Komisyonundan deney hayvanları etik kurul onayı alındı. (Karar tarihi: 30/12/2015 Karar No: 2015/10-3). 50 mg Ketamin+10 mg ksilazin ile genel anestezi altında kontrol ve tedavi grubundaki tüm ratların her iki aşıl tendonlarında kesi oluşturulup tekrar onarımları yapıldı. Kontrol grubuna rutin besleme ve barındırma dışında herhangi bir tedavi uygulanmadı. Tedavi (ozonoterapi) grubundaki ratlara ise haftada 4 gün olacak şekilde ve günde bir kez rektal yoldan ozon tedavisi uygulandı. 2. haftanın sonunda 10 adet tedavi grubundan ve 10 adet kontrol grubundan olmak üzere 20 adet rat, 4. haftanın sonunda 10 adet tedavi grubundan ve 10 adet kontrol grubundan olmak üzere 20 adet rat ve 6. haftanın sonunda da 10 adet tedavi grubundan ve 10 adet kontrol grubundan olmak üzere 20 adet rat, i.p yolla yüksek doz Ketamin+ ksilazin anestezi verildikten sonra kalpten kan alma yolu ile sakrifiye edildi. Tüm ratların aşıl tendonlarının öncelikle makroskopik incelemeleri gerçekleştirildi(resim 4). Sakrifiye edilen hayvanların sağ aşıl tendonları histopatolojik olarak, sol aşıl tendonları ise mekanik olarak incelenmek üzere alındı.

## **3.2. Yöntem**

### **3.2.1 Anestezi**

Denekler tartılarak anestetik ilaçların dozu belirlendi. Hayvanlara i.p Ketamin HCL (50mg/kg ketalar Eczacıbaşı İstanbul Türkiye) ve Xylazine (5mg/kg rompun; Bayer İstanbul Türkiye) kombinasyonu verildi..

### **3.2.2 Cerrahi İşlem**

Enfeksiyondan korunmak için hayvanlara işlem öncesi ve sonrası 2' şer gün (30 mg / kg) seftriakson intramüsküler yolla verildi. Deneklere anestezi verildikten sonra Betadine scrub (10% povidone iodine, Merkez-Türkiye) solüsyonu ile cerrahi steril alan oluşturuldu. Bacak posteroinferiorundan 3 cm'lik kesi ile cilt geçildi. Aşil tendonu ortaya çıkarıldı. Aşil tendonu kesilip tekrar modifiye kessler yöntemi ile 3/0 poliprolen sütürü kullanılarak uç uca onarıldı(resim 2). Açılan insizyon yeri steril 10 cc SF ile yıkandı ve 2/0 poliprolen sütürü kullanılarak primer basit sütür tekniği ile dikildi. Daha sonra yara yeri povidoniodür ile silinerek rat ameliyat masasından alındı. Ratların her iki bacağına plantar fleksyonda uzun bacak alçı yapıldı.

### **3.2.3. Histopatolojik İnceleme**

Ratlar, ketamin ve ksilazin ile sağlanan yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildi. Ratların sağ aşil tendonları diseksiyonla çıkarılarak % 10' luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Rutin olarak çeşme suyunda yıkanan, dereceli alkoller ve ksilol serilerinden geçirilen dokular, parafinizasyona tabi tutuldu. Daha sonra dokular parafine gömülerek parafin bloklar elde edildi. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotomda, 5 µm kalınlığında alınan kesitler etüvde kurutulduktan sonra tümü Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyanarak (Luna 1968), binoküler başlıklı ışık mikroskopunda (Olympus BX50-F4, Tokyo, Japan) incelendi. Histopatolojik olarak preparatlara, Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Laboratuvarında kontrol ve tedavi grupları ile ilgili bilgisi olmayan tek bir patolog tarafından kör bir değerlendirilme yapıldı. Preparatlardan mikroskopik fotoğraflar çekilerek dijital ortama aktarıldı(resim 6-11). Preparatların histopatolojik incelemelerinde gözlenen değişiklikler, Arslantaş ve arkadaşlarının (2015) yaptıklarına benzer şekilde skorlandı[89]. İncelemelerde remodeling (0: yok, 1:

kısmen, 2: tam ancak immatür değil, 3: tam ve immatür ), fibroblastik proliferasyon (0: yok, 1: kısmen, 2: tam ancak immatür değil, 3: tam ve immatür ), kollagen birikimi (0: yok, 1: kısmen, 2: tam ancak immatür değil, 3: tam ve immatür ) ve yangı (0: yok, 1: az, 2: orta, 3: bol) gibi iyileşmeyi gösteren lezyonlar şiddetlerine göre değerlendirildi. İyileşme dereceleri (remodeling, fibroblastik proliferasyon, kollagen birikimi) kesitlerde, şekillenmemiş veya oluşmamışsa 0, kısmen şekillenmişse 1, şekillenmiş ancak tam olgunlaşmamışsa 2, şekillenmiş ve tam bir bütünlük sağlanmışsa 3, yine aynı şekilde yangı hücrelerinin yoğunluğuna göre oluşan yangı söz konusu değilse 0, az ise 1, orta ise 2 ve bol ise 3 olarak değerlendirildi.



**Resim 1;** Denejde kullanılacak ratlardan görüntüler



**Resim 2;** Onarılmış aşil tendonu

Ratların bakımları ve beslenmeleri Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında, aynı veteriner hekim kontrolünde, bakım sorumluları tarafından sağlandı. Tedavi(ozonoterapi grubu) grubuna haftada 4 gün, günde 1 defa, ozon makinası 1/8 e alınarak yüksek basınçla 60 gama olacak şekilde ayarlanıp her seansta rektal yoldan 4 er cc ozon tedavisi verildi.

2. haftada (resim 3,4), 4.haftada ve 6. Haftada 10 adet tedavi grubundan ve 10 adet kontrol grubundan olmak üzere 20' şer adet rat yüksek doz Ketamin + ksilazin anestezi verildikten sonra kalpten kan alma yolu ile sakrifiye edilip sakrifiye edilen hayvanların sağ aşil tendonları histopotolojik olarak, sol aşil tendonları biyomekanik olarak incelenmek üzere alındı(resim 4). %10 formaldehit solüsyonuna yerleştirildi.



**Resim 3;** Tedavi grubu aşil tendon 6rneği



**Resim 4;** alışma için alınan iyileşmiş aşil tendon 6rneği

## 4. BULGULAR

### 4.1. Biyomekanik Bulgular[90]

Biyomekanik incelemede daha önce anlatıldığı gibi yüksek doz anestezi altında kalpten kan alma yoluyla ratlar sakrifiye edildikten sonra 2. 4. ve 6. haftada sakrifiye edilen kontrol ve tedavi grubundan 10' ar adet ratın sol aşil tendonları disseke edilerek %10 sulandırılmış formaldehid solusyonuna yerleştirildi. Ratlarda histopatolojik ve biyomekanik çalışmanın paralel yürümesi amacıyla ratlara 1 den 60 a kadar numaralar verilip ayrı kaplarda taşıma işlemi gerçekleştirildi. Deneyin yapılacağı Hatay Tosyalı Holding fabrikasına götürüldü. Instron marka 600 LX model cihaz ile saniyede 50 newton olacak şekilde çekme işlemi yapıldı(resim 5). Test esnasında diğer tüm dokular gevşetildi. Böylece yükün neredeyse tamamı aşil tendon üzerinden geçti. Aşil tendonunun çekmeye karşı hangi Kn kuvvetinde koptuğu görüntülendi ve kaydedildi. Biyomekanik değerlendirme yapılacak olan cihazın alt aparatına ratın aşil tendonunun kalkaneus tüberküle yapışma kısmı; üst aparatına ise aşil tendonun proksimal kısmı birer tutma aparatı yardımı ile yerleştirildi. Makinaya bağlanan tendonun içerdiği başlangıç yük değeri ve çekme gerilmesi değeri makina tarafından ölçülüp kaydedildi. Tendona germe yapılarak binen yük ve çekme gerilmesi arttırıldı. Kopma anındaki yük ve çekme gerilmesi parametreleri kaydedildi. Her tendon için ayrı ayrı tendonda kopmaya neden olacak yük ve çekme gerilmesi kaydedildi. Test sırasında kopan tendonlar makroskobik olarak incelendi ve kopmaların bir kısmının daha önce sütüre edilen yerden olduğu kalan kısmının ise proksimalden kas tendon bileşkesinden olduğu gözlemlendi.

2. haftada biyomekanik çalışma sonucu Mann-Withney U testi ile elde edilen istatistiki verilerle tedavi gurubu ve kontrol gurubu kıyaslandı. Bulgular ve ortalamalar tablo olarak aşağıda belirtildi

**Tablo 1:** Mann-Withney U testi (2.hafta)

	grubu	N	Mean Rank	Sum of Ranks
bazalyuk	ozon tedavili	10	12,10	121,00
	kotrol grubu	10	8,90	89,00
	Total	20		
Kopmasırasında yük	ozon tedavili	10	10,60	106,00
	kotrol grubu	10	10,40	104,00
	Total	20		
Bazalçekmege rilmesi	ozon tedavili	10	12,80	128,00
	kotrol grubu	10	8,20	82,00
	Total	20		
kopmaanın dacekilm egerilmesi	ozon tedavili	10	9,80	98,00
	kotrol grubu	10	11,20	112,00
	Total	20		

4. haftada biyomekanik çalışma sonucu Mann-Withney U testi ile elde edilen istatistiki verilerle tedavi gurubu ve kontrol gurubu kıyaslandı. Bulgular ve ortalamalar tablo olarak aşağıda belirtildi

**Tablo 2:** Mann-Withney U testi (4.hafta)

	grubu	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Bazalyuk	ozon tedavili	10	12,90	129,00
	kotrol grubu	10	8,10	81,00
	Total	20		
Kopmasırasında yük	ozon tedavili	10	12,20	122,00
	kotrol grubu	10	8,80	88,00
	Total	20		
Bazalçekmege rilmesi	ozon tedavili	10	11,90	119,00
	kotrol grubu	10	9,10	91,00
	Total	20		
Kopmaanın dacekilm egerilmesi	ozon tedavili	10	12,20	122,00
	kotrol grubu	10	8,80	88,00
	Total	20		



6. haftada biyomekanik çalışma sonucu Mann-Withney U testi ile elde edilen istatistiki verilerle tedavi gurubu ve kontrol gurubu kıyaslandı. Bulgular ve ortalamalar tablo olarak aşağıda belirtildi.

**Tablo 3:** Mann-Withney U testi (6.hafta)

	grubu	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Bazalyuk	ozon tedavili	10	8,90	89,00
	kotrol grubu	10	12,10	121,00
	Total	20		
kopmasirasındayük	ozon tedavili	10	14,10	141,00
	kotrol grubu	10	6,90	69,00
	Total	20		
bazalçekmegerilmesi	ozon tedavili	10	9,50	95,00
	kotrol grubu	10	11,50	115,00
	Total	20		
Kopmaanındacekilm egerilmesi	ozon tedavili	10	14,40	144,00
	kotrol grubu	10	6,60	66,00
	Total	20		



**Resim 5;** Biyomekanik çalışmanın yapıldığı makina

#### 4.1.1 Biyomekanik Çekme Testi Parametrelerin Hesaplanması:

**Bazal yük(kN);** Tendonun çekme makinesine bağlandığı anda bilgisayarın otomatik olarak ölçüp verdiği tendon yükünü göstermektedir.

**Bazal çekme gerilmesi(MPa);** Tendonun çekme makinesine bağlandığı andaki gerimini göstermektedir.

**Kopma sırasında yük(kN);** Materyalin koptuğu andaki kuvvet değeridir. Birimi kN'dur.

**Kopma anında çekme gerilmesi(MPa);** Numunenin kopmadan dayanabileceği en yüksek kuvvet değeridir.

Biyomekanik çalışmada 2. haftada 4. haftada ve 6.haftada ayrı ayrı kontrol ve tedavi grubu arasında; bazal yük, bazal çekme gerilmesi, kopma sırasındaki yük, kopma anında çekilme gerilmesi karşılaştırıldı. Biyomekanik bulgular arasında istatistiksel değerlendirme yapıldı.

#### 4.1.2 Biyomekanik Çalışmanın İstatistiksel Değerlendirilmesi

Windows için IBM SPSS 23.0 versiyon (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) yazılım program ile Mann-Withney U testi kullanılarak değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 4:** 2. hafta biyomekanik test istatistiği

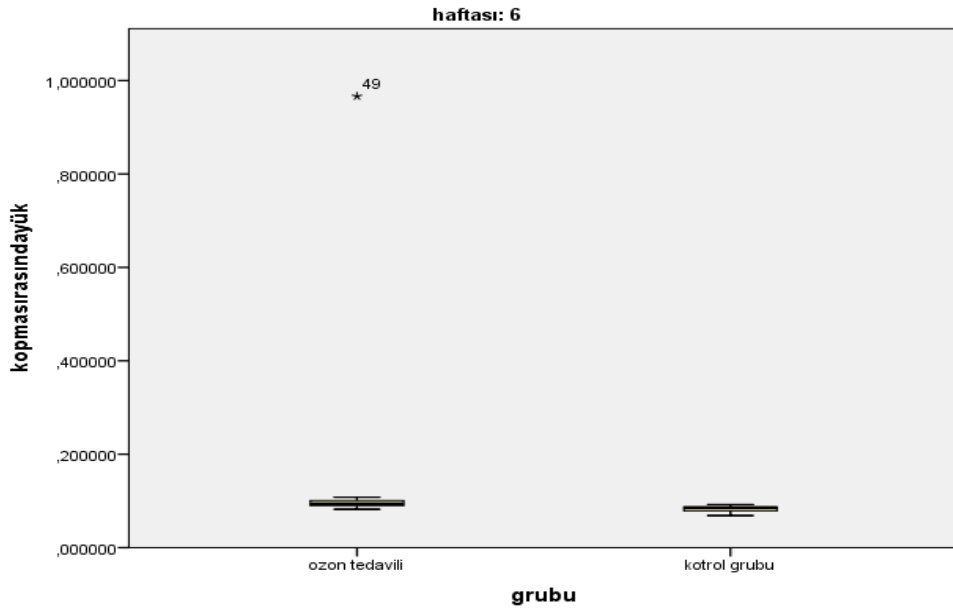
	bazalyük	kopmasirasın dayük	bazalçekmege rilmesi	kopmaanında cekilmegerilm esi
Mann-Whitney U	34,000	49,000	27,000	43,000
Wilcoxon W	89,000	104,000	82,000	98,000
Z	-1,209	-,076	-1,739	-,529
Asymp. Sig. (2-tailed)	,226	,940	,082	,597
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,247 <sup>c</sup>	,971 <sup>c</sup>	,089 <sup>c</sup>	,631 <sup>c</sup>

**Tablo 5:** 4. hafta biyomekanik test istatistiği

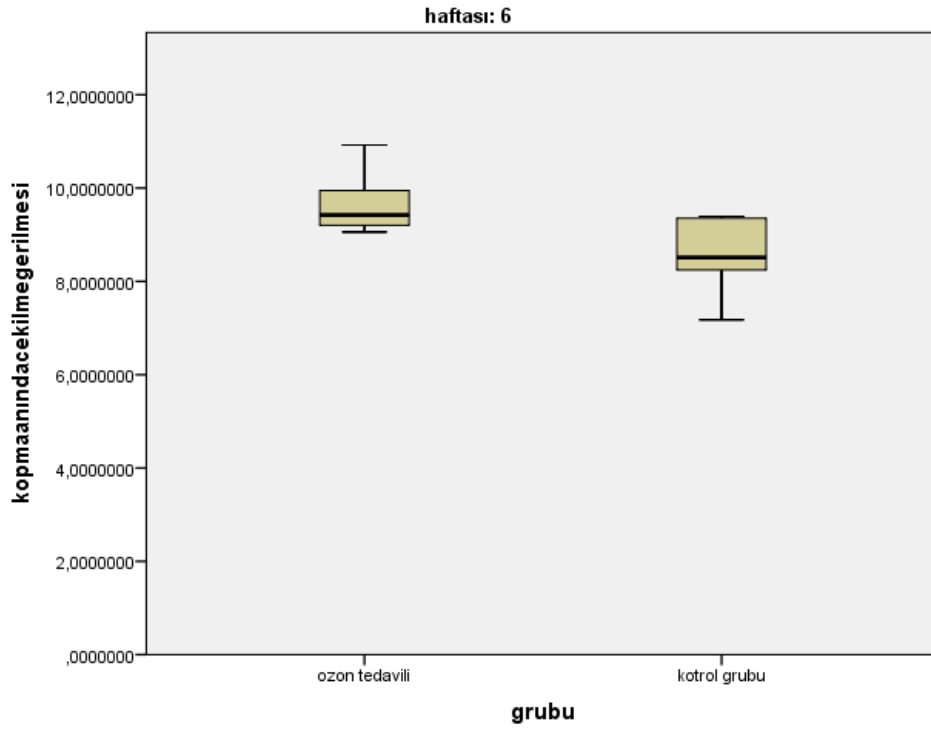
	bazalyu k	kopmasirasın dayük	bazalçekmeg erilmesi	kopmaanında cekilmegeril mesi
Mann-Whitney U	26,000	33,000	36,000	33,000
Wilcoxon W	81,000	88,000	91,000	88,000
Z	-1,814	-1,285	-1,058	-1,285
Asymp. Sig. (2-tailed)	,070	,199	,290	,199
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,075 <sup>c</sup>	,218 <sup>c</sup>	,315 <sup>c</sup>	,218 <sup>c</sup>

**Tablo 6:** 6. hafta biyomekanik test istatistiği

	bazalyu k	kopmasirasın dayük	bazalçekmeg erilmesi	kopmaanında cekilmegeril mesi
Mann-Whitney U	34,000	14,000	40,000	11,000
Wilcoxon W	89,000	69,000	95,000	66,000
Z	-1,209	-2,721	-,756	-2,948
Asymp. Sig. (2-tailed)	,226	<b>,007</b>	,450	<b>,003</b>
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,247 <sup>c</sup>	,005 <sup>c</sup>	,481 <sup>c</sup>	,002 <sup>c</sup>



**Şekil 3:** 6.hafta kopma sırasındaki yük dağılım grafiği



**Şekil 4:** 6. hafta kopma anındaki çekilme gerilmesi dağılım grafiği

2. ve 4. haftada bakılan bazal yük, bazal çekme gerilmesi, kopma sırasındaki yük, kopma anında çekilme gerilmesi testlerinden hiç birinde kontrol grubu ile tedavi grubu arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı. 6. haftada bakılan bazal yük ve bazal çekme gerilmesi testlerinde kontrol grubu ile tedavi grubu arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı. 6. haftada tedavi grubu ile kontrol grubu arasında bakılan kopma sırasındaki yük ve kopma sırasında çekme gerilmesi  $p < 0.05$  olduğundan anlamlı olarak kabul edildi.

#### **4.2. Histopatolojik Bulgular**

Araştırmada 60 ratın sağ aşil tendonu mikroskopik olarak incelendi ve elde edilen histopatolojik bulgular skorlanmış olarak Tablo 7 de sunuldu. Arslantaş ve arkadaşlarının kullandığı evrelemeden yararlandı[89].

**Tablo 7; Histopatolojik bulgular**

		Remodeling	FibroblastikProliferasyon	KollagenBirikimi	Yangı
2. Hafta	Kontrol	0	0,5	2,4	1,4
	Tedavi	0,2	1,1	2,8	2,5
4. Hafta	Kontrol	0,1	0,7	1,8	2
	Tedavi	0,8	2,1	2,5	2,1
6. Hafta	Kontrol	0,1	0,9	1,8	2,4
	Tedavi	0,8	2,2	2,2	2,2

**Tablo 8; 2. hafta histopatolojik bulgularda Mann-Withney U testi**

	grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Remodeling	2kontrol	10	9,50	95,00
	2tedavi	10	11,50	115,00
	Total	20		
Proliferasyon	2kontrol	10	8,05	80,50
	2tedavi	10	12,95	129,50
	Total	20		
Kollajen	2kontrol	10	8,90	89,00
	2tedavi	10	12,10	121,00
	Total	20		
Inflamasyon	2kontrol	10	6,50	65,00
	2tedavi	10	14,50	145,00
	Total	20		

4. haftada histopatolojik çalışma sonucu Mann-Withney U testi ile elde edilen istatistiki verilerle tedavi gurubu ve kontrol gurubu kıyaslandı. Bulgular ve ortalamalar tablo olarak aşağıda belirtildi.

**Tablo 9;** 4. hafta histopatolojik bulgularda Mann-Withney U testi

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Remodeling	4kontrol	10	7,45	74,50
	4tedavi	10	13,55	135,50
	Total	20		
Proliferasyon	4kontrol	10	6,70	67,00
	4tedavi	10	14,30	143,00
	Total	20		
Kollajen	4kontrol	10	8,25	82,50
	4tedavi	10	12,75	127,50
	Total	20		
Inflamasyon	4kontrol	10	10,15	101,50
	4tedavi	10	10,85	108,50
	Total	20		

6. haftada histopatolojik çalışma sonucu Mann-Withney U testi ile elde edilen istatistiki verilerle tedavi gurubu ve kontrol gurubu kıyaslandı. Bulgular ve ortalamalar tablo olarak aşağıda belirtildi.

**Tablo 10;** 6. hafta histopatolojik bulgularda Mann-Withney U testi

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Remodeling	6kontrol	10	7,90	79,00
	6tedavi	10	13,10	131,00
	Total	20		
Proliferasyon	6kontrol	10	6,80	68,00
	6tedavi	10	14,20	142,00
	Total	20		
Kollajen	6kontrol	10	9,40	94,00
	6tedavi	10	11,60	116,00
	Total	20		
Inflamasyon	6kontrol	10	11,30	113,00
	6tedavi	10	9,70	97,00
	Total	20		

2 ile 6. haftada histopatolojik çalışma sonucu Mann-Withney U testi ile elde edilen istatistiki veriler kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Bulgular ve ortalamalar tablo olarak aşağıda belirtildi

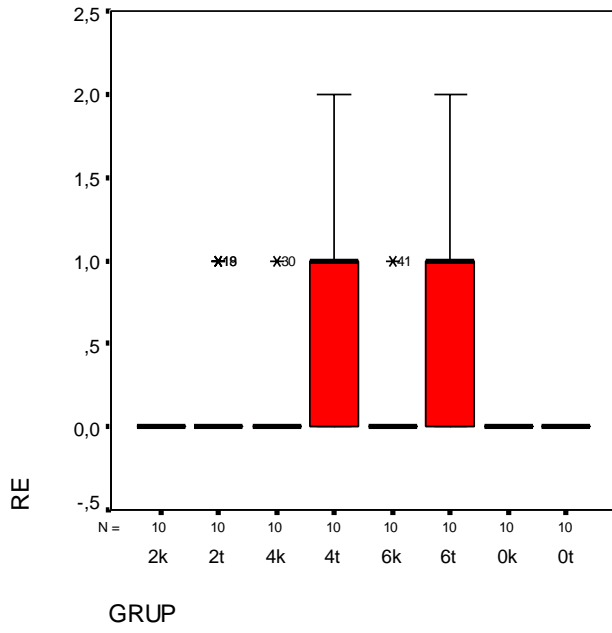
**Tablo 11;** Mann-Withney U testi (2-6. Hafta kontrol grubu karşılaştırması)

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
remodeling	2kontrol	10	10,00	100,00
	6kontrol	10	11,00	110,00
	Total	20		
proliferasyon	2kontrol	10	8,95	89,50
	6kontrol	10	12,05	120,50
	Total	20		
kollajen	2kontrol	10	12,20	122,00
	6kontrol	10	8,80	88,00
	Total	20		
inflamasyon	2kontrol	10	6,70	67,00
	6kontrol	10	14,30	143,00
	Total	20		

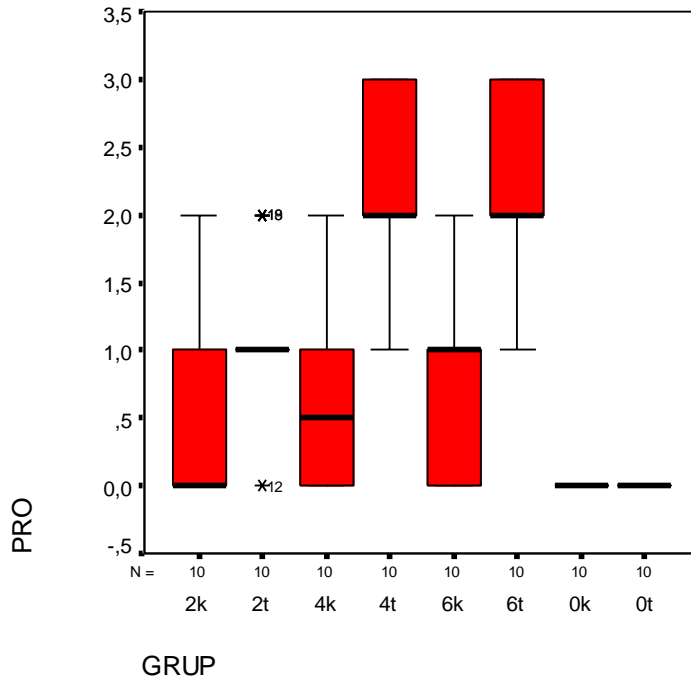
2 ile 6. haftada histopatolojik çalışma sonucu Mann-Withney U testi ile elde edilen istatistiki veriler tedavi grupları arasında karşılaştırıldı. Bulgular ve ortalamalar tablo olarak aşağıda belirtildi

**Tablo 12;** Mann-Withney U testi (2-6. Hafta tedavi grubu karşılaştırması)

	Grup	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Remodeling	2tedavi	10	8,30	83,00
	6tedavi	10	12,70	127,00
	Total	20		
proliferasyon	2tedavi	10	7,00	70,00
	6tedavi	10	14,00	140,00
	Total	20		
Kollajen	2tedavi	10	12,70	127,00
	6tedavi	10	8,30	83,00
	Total	20		
inflamasyon	2tedavi	10	11,75	117,50
	6tedavi	10	9,25	92,50
	Total	20		

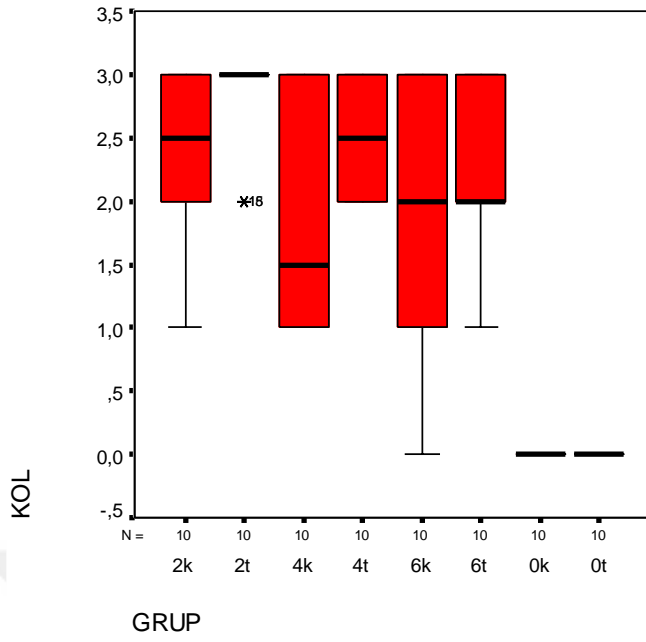


Şekil 5; 6 hafta boyunca elde edilen remodelling dağılım grafiği

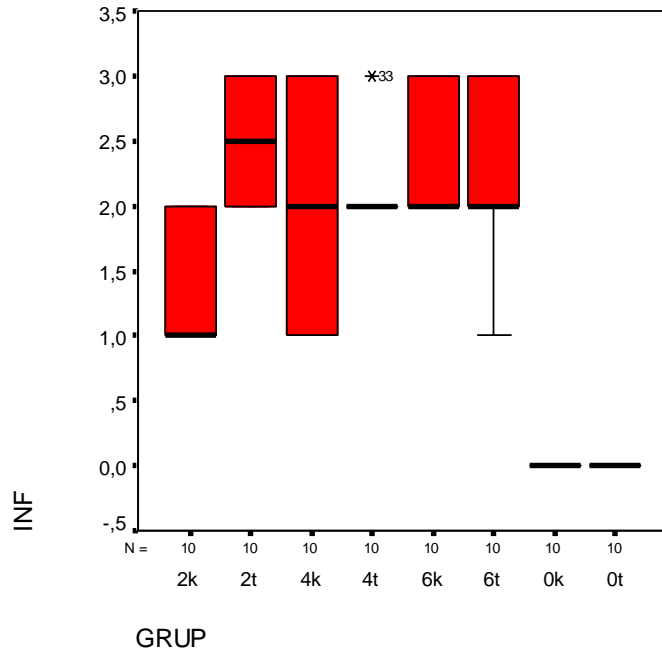


Şekil 6; 6 hafta boyunca elde edilen proliferasyon dağılım grafiği

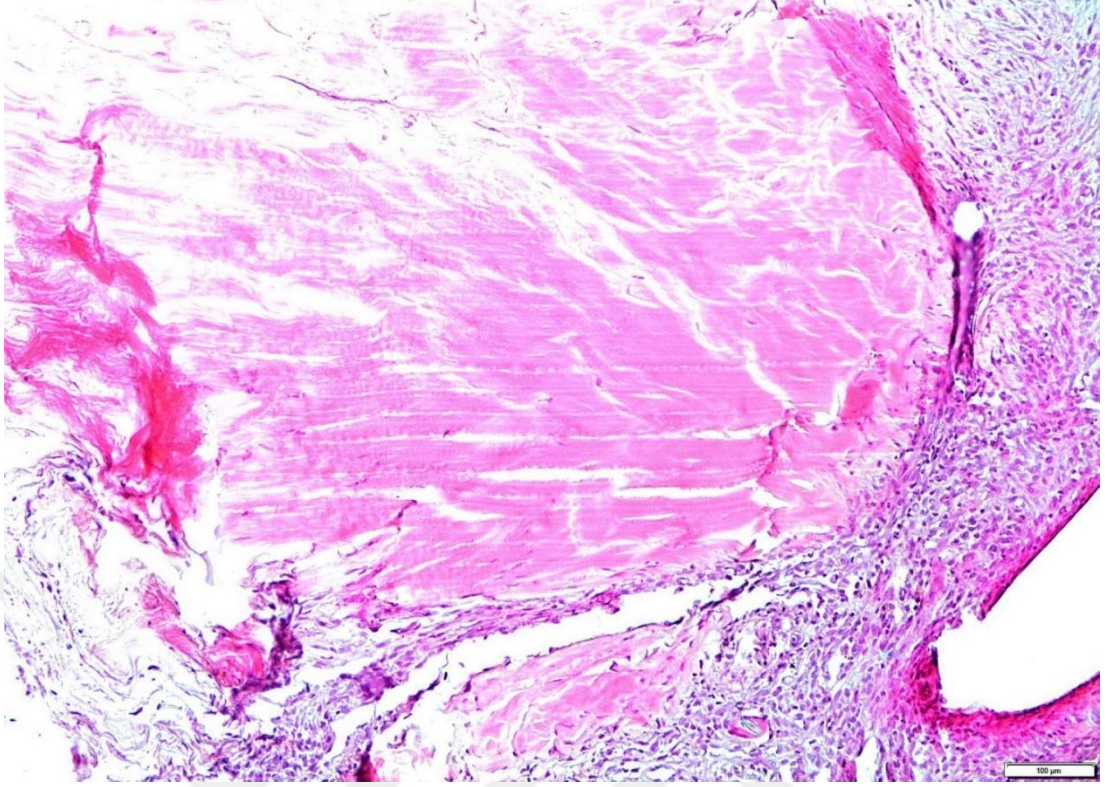




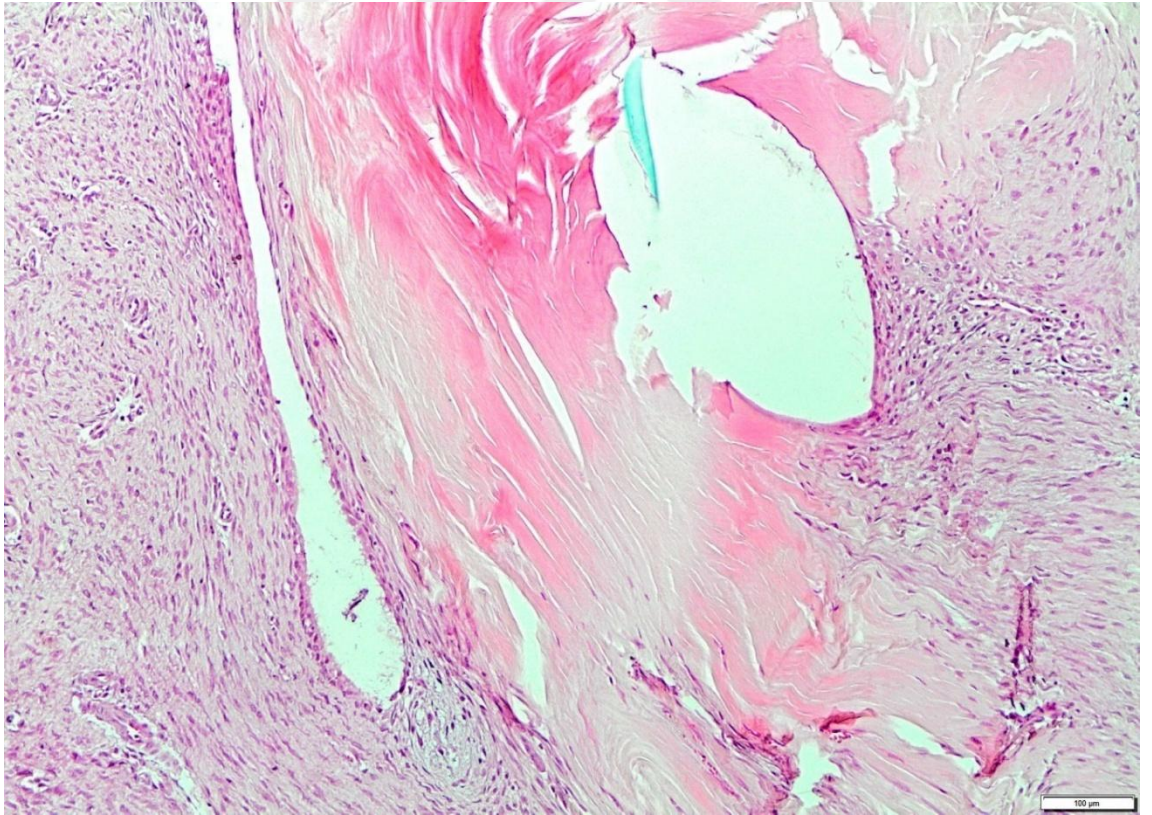
Şekil 7; 6 hafta boyunca elde edilen kollajen birikimi dağılım grafiği



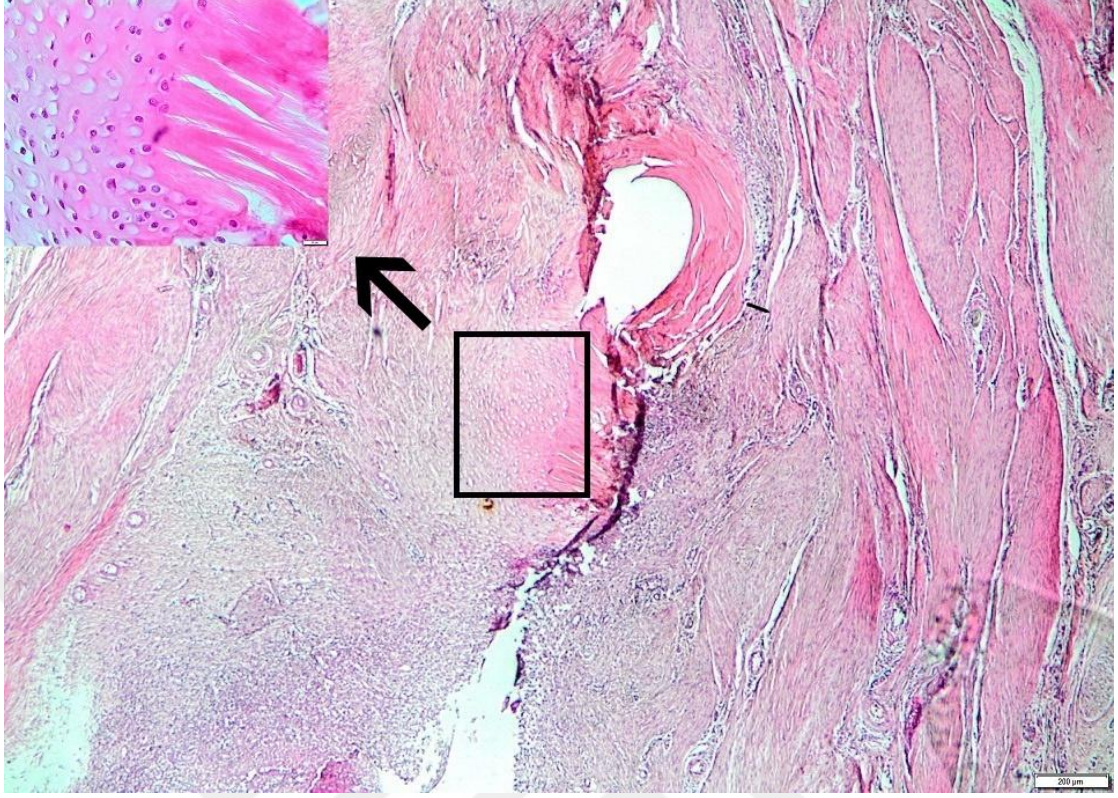
Şekil 8; 6 hafta boyunca elde edilen inflamasyon birikimi dağılım grafiği



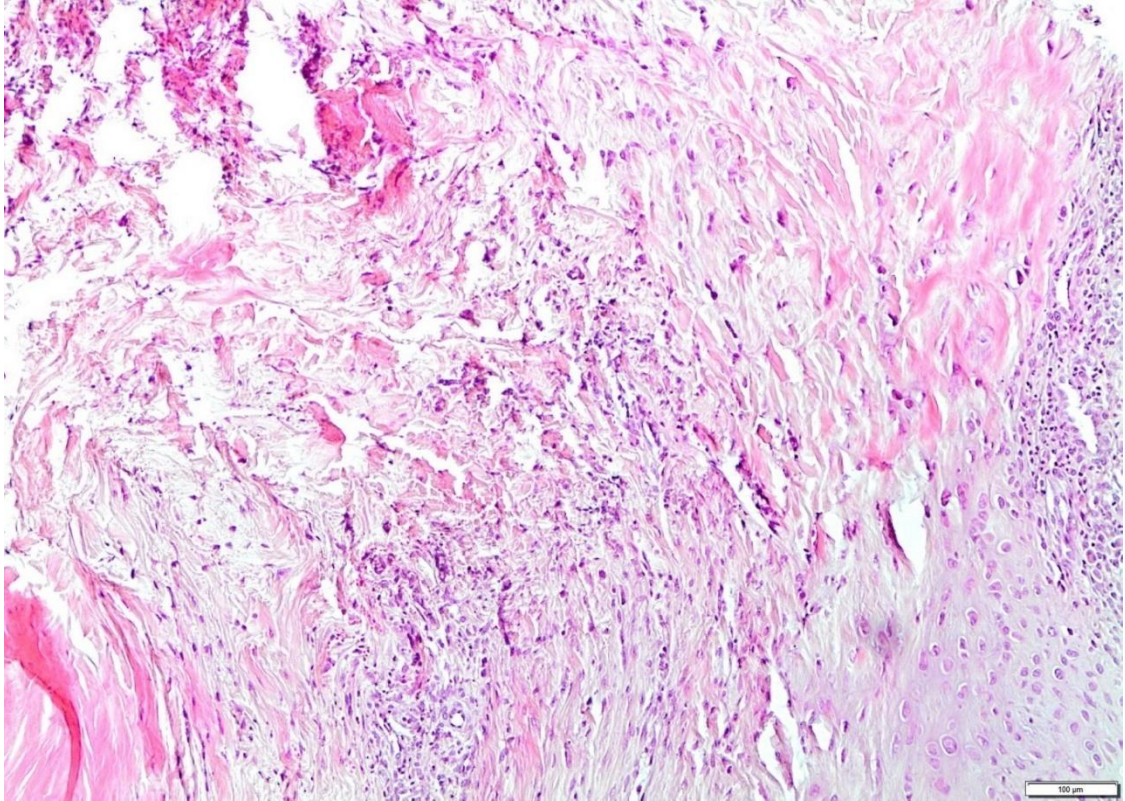
**Resim 6;** 2. hafta kontrol grubu patoloji örneği



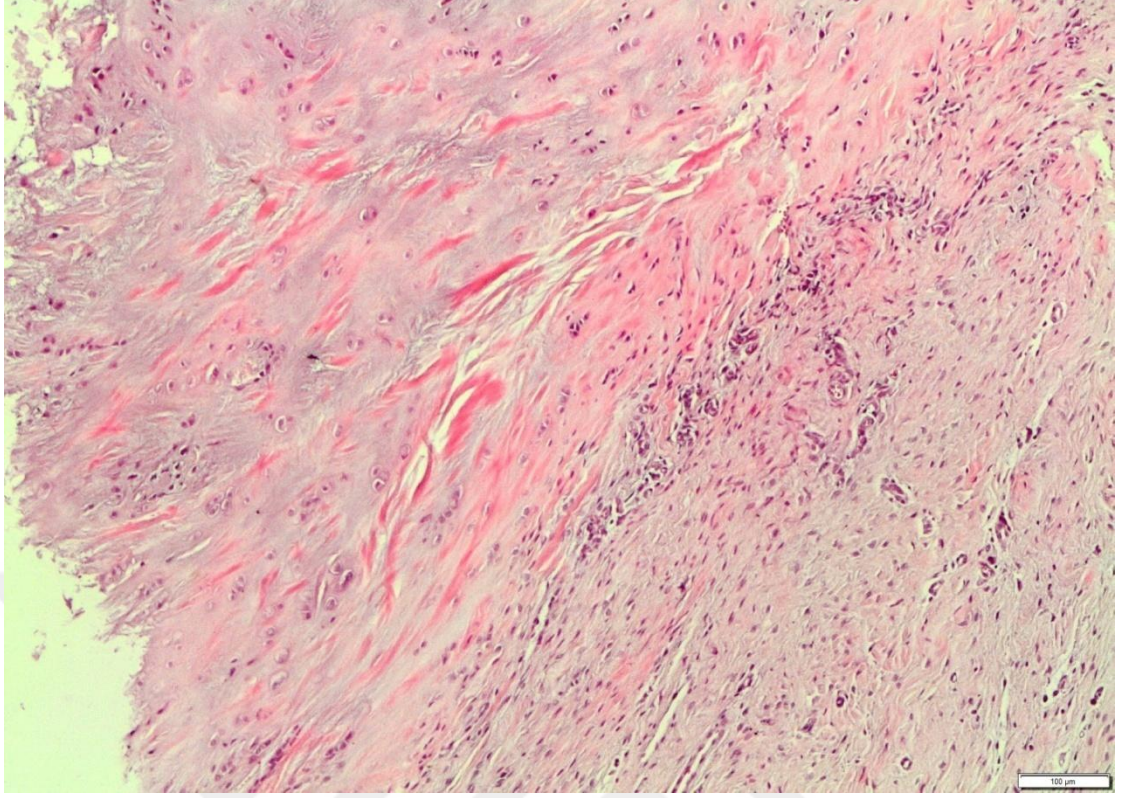
**Resim 7;** 4. hafta kontrol grubu patoloji örneği



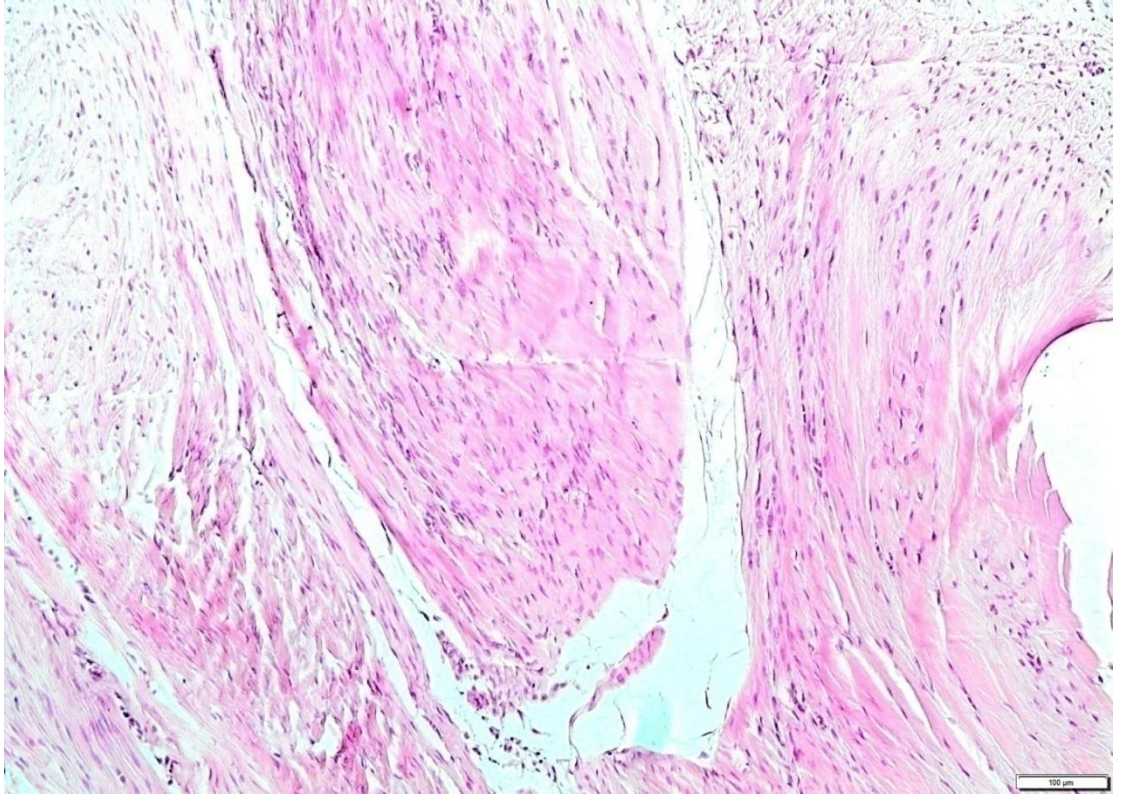
**Resim 8;** 6. hafta kontrol grubu patoloji örneği



**Resim 9;** 2. hafta tedavi grubu patoloji örneği



**Resim 10;** 4. hafta tedavi grubu patoloji örneği



**Resim 11;** 6. hafta tedavi grubu patoloji örneği

#### 4.2.1. Histopatolojik Çalışmanın İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Aşil tendonları materyal ve metot bölümünde belirtildiği şekilde histolojik olarak incelendi. Elde edilen veriler Windows için IBM SPSS 23.0 versiyon (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) yazılım program ile Mann-Withney U testi kullanılarak değerlendirildi.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 13;** 2. hafta tedavi ve kontrol gurubunun istatistiki karşılaştırması

	remodeling	proliferasyon	kollajen	inflamasyon
Mann-Whitney U	40,000	25,500	34,000	10,000
Wilcoxon W	95,000	80,500	89,000	65,000
Z	-1,453	-2,032	-1,446	-3,245
Asymp. Sig. (2-tailed)	,146	<b>,042</b>	,148	<b>,001</b>
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,481 <sup>b</sup>	,063 <sup>b</sup>	,247 <sup>b</sup>	,002 <sup>b</sup>

**Tablo 14;** 4. hafta tedavi ve kontrol gurubunun istatistiki karşılaştırması

	remodeling	proliferasyon	kollajen	inflamasyon
Mann-Whitney U	19,500	12,000	27,500	46,500
Wilcoxon W	74,500	67,000	82,500	101,500
Z	-2,675	-2,987	-1,813	-,313
Asymp. Sig. (2-tailed)	<b>,007</b>	<b>,003</b>	,070	,754
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,019 <sup>b</sup>	,003 <sup>b</sup>	,089 <sup>b</sup>	,796 <sup>b</sup>

**Tablo 15;** 6. hafta tedavi ve kontrol gurubunun istatistiki karşılaştırması

	remodeling	proliferasyon	kollajen	inflamasyon
Mann-Whitney U	24,000	13,000	39,000	42,000
Wilcoxon W	79,000	68,000	94,000	97,000
Z	-2,332	-2,914	-,876	-,702
Asymp. Sig. (2-tailed)	<b>,020</b>	<b>,004</b>	,381	,483
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,052 <sup>b</sup>	,004 <sup>b</sup>	,436 <sup>b</sup>	,579 <sup>b</sup>

**Tablo 16;** 2-6. hafta kontrol grupları arasında karşılaştırma istatistiği

	remodeling	proliferasyon	kollajen	inflamasyon
Mann-Whitney U	45,000	34,500	33,000	12,000
Wilcoxon W	100,000	89,500	88,000	67,000
Z	-1,000	-1,276	-1,364	-3,130
Asymp. Sig. (2-tailed)	,317	,202	,172	<b>,002</b>
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,739 <sup>b</sup>	,247 <sup>b</sup>	,218 <sup>b</sup>	,003 <sup>b</sup>

**Tablo 17;** 2-6. hafta tedavi grupları arasında karşılaştırma istatistiği

	remodeling	proliferasyon	kollajen	inflamasyon
Mann-Whitney U	28,000	15,000	28,000	37,500
Wilcoxon W	83,000	70,000	83,000	92,500
Z	-1,910	-2,827	-1,910	-1,076
Asymp. Sig. (2-tailed)	,056	<b>,005</b>	,056	,282
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,105 <sup>b</sup>	,007 <sup>b</sup>	,105 <sup>b</sup>	,353 <sup>b</sup>

2. haftada kollagen birikimi ve remodeling parametrelerinde kontrol ve tedavi grupları arasında belirgin bir fark gözlenmedi. Fibroblastik proliferasyon tedavi grubunda kontrol grubuna göre daha anlamlı olduğu gözlemlendi. Yapılan istatistiksel çalışmada, 2. haftadaki kontrol ve tedavi grupları karşılaştırıldığında fibroblastik proliferasyon ve inflamasyonun anlamlı ( $P<0.05$ ) olduğu görüldü. Tedavi grubunda fibroblastik proliferasyon anlamlı iken, kontrol grubunda inflamasyonun daha anlamlı olduğu belirlendi (resim 6, resim 9).

4. haftada remodeling ve fibroblastik proliferasyonun parametrelerinin tedavi grubundaki ratlarda artış gösterdiği belirlendi ve yapılan istatistik sonucuna göre remodeling ( $P=0.007$ ) ve fibroblastik proliferasyonun ( $P=0.003$ ) kontrol grubuna göre anlamlı olduğu görüldü. İstatistiksel açıdan anlamlı olmamasına rağmen kollagen birikiminin kontrol grubuna göre tedavi grubunda daha fazla olduğu gözlemlenirken, inflamasyonun kontrol ve tedavi gruplarında benzer olduğu tespit edildi (Resim 7, Resim 10).

6. haftada da tedavi grubunda remodeling ( $P=0.020$ ) ve fibroblastik proliferasyonun ( $P=0.004$ ) yapılan istatistiksel çalışmada kontrol grubuna göre anlamlı olduğu belirlendi. Yangının istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen tedavi grubunda kontrol grubuna göre iyileşme açısından daha anlamlı olduğu gözlemlendi (Resim 8, Resim 11).

2. ve 6. haftalarda histopatolojik olarak iyileşme derecelerinde remodeling ve fibroblastik proliferasyonun kademeli olarak arttığı ve kollagen birikiminde iyileşme açısından pozitif yönde fibroblastik proliferasyon artarken, kollagen birikiminin azaldığı görüldü. Yangının 6. haftanın sonunda kontrol grubuna göre azalmaya başlaması iyileşmenin tedavi grubunda olumlu sonuçlar verdiği gözlemlendi.

2. ve 6. haftada alınan tendonların kontrol gruplarının karşılaştırılmasında değerlendirilen parametrelerden sadece inflamasyonun anlamlı ( $P<0.05$ ) olduğu

istatistiksel olarak değerlendirildi. Tedavi gruplarının karşılaştırılmasında ise değerlendirilen parametrelerden sadece fibroblastik proliferasyonunda daha fazla artış görülmüş olup istatistiki olarak anlamlı olduğu tespit edildi.



## 5. TARTIŞMA

Tendon, kaslar ile kuvvetin iletileceği iskelet parçası arasında yer alan, büyük bir kısmını birbirine paralel kollajen liflerin oluşturduğu, mezoderm kökenli hücreden fakir bir bağ dokusu örneğidir [13]. Tendonlarda kopma, aktif hareketlerde kısıtlılık, kas gücünün kemiğe iletilmemesi gibi problemler yaratmaktadır. Tendonda iyileşme tam sağlandıktan sonra tendon gücü tamama yakınına ulaşabilmektedir [18]. Cerrahi tekniğin kötü olması (sütürün uygun boyutta olmaması, tendon uçlarının uygun hale getirilmemesi, iyi düğüm atılmaması, yüksek gerimde sütür atılması, pulleyin onarılmaması vs.), yaraya ait sebepler (kirli olması, defektif olması, damar sinir yaralanmasının eşlik etmesi gibi) tendon gücünün kazanılamamasına yada tendonda tekrar kopmaya sebep olabilmektedir. Tendon iyileşmesinde önemli faktörler bölgenin damarlanması ve düzgün tamir tekniğidir. Böbrek üstü bezi yada böbrek yetmezliği gibi durumlar, ilaç kortikosteroid ilaç kullanım gibi diğer eşlik eden hastalıklarda düzeltilmelidir. Travmanın şekli şiddeti yaranın kirliliği defektif olup olması cerrahinin zamanlaması da(erken primer, geç primer, sekonder ve geç sekonder) iyileşmeyi etkileyen faktörler arasındadır[48]. Aşil tendonu, vücudumuzdaki en güçlü ve en kalın tendondur. Diğer tendonlara göre vücutta en sık travmaya maruz kalan ve kopan tendondur [72]. Genellikle egzersizi düzenli yapmayan orta yaşı, sosyokültürel, ekonomik ve eğitim düzeyi yüksek olan erkeklerde, spor sırasında ters bir hareket ya da direkt travma ile meydana gelmektedir [74]. Aşil tendon yaralanma etyopatolojisinde çeşitli kuramlar mevcuttur. Bunlardan biri kronik dejenerasyon kuramıdır. Bu kuramda dejenerasyona uğrayan tendon dejenere olup aşırı yüklenme olmaksızın aşil tendonu yırtılabilir[78]. Tekrarlayan mikrotravma, ilerleyen yaş ve tendonun bazı bölgelerindeki hipovaskülarite diğer yatkınlık yaratan faktörlerdendir. Inglis ve Sculco histolojik çalışmasında aşil tendonlarının yırtıklarında kronik dejenerasyondan ziyade kanama ve inflamasyonun hakim olduğu akut bulguların saptandığını ileri sürmüştür. Aynı zamanda normalde kas tendon bileşkesine aşırı yük binince tendonun gerilmesini engelleyen refleks sisteminde de bozukluk olduğunu bu nedenle tendonun dayanma



gücü aşıp tendonda kopma yarattığını belirtmişlerdir[84]. Aşıl tendonunda kanlanmayı, diğer tendonlara benzer şekilde üç farklı bölgeden kaynaklanan damarlar sağlar. Bu bölgeler; çevre bağ dokusu, kas tendon bileşkesi ve kemikle tendonun birleşme bölgesidir [32]. Tendonda yırtıklar Lagergren ve İndolm' ün anjiyografik çalışmalarında gösterdikleri gibi nispeten daha az kanlanan bölge olan kalkaneus yapışma yerinin 2–6 cm proksimalinde oluşur [81]. Diğer tendonlarda olduğu gibi aşıl tendonunda da yaşla birlikte damarlanma ve kanlanma azalmaktadır [77]. Yaşın artması ile birlikte kollajen çapraz bağlarındaki değişiklik sonucu sertlikte artma ve visko elastisitede kayıpta yırtıklarda artışa sebep olan faktörlerdir [77]. Ayrıca bu bölgede olan tekrarlayan mikrotravmalar iyileşmeyi geciktirip dejenerasyon sonucu tekrar kopmalara sebep olabilmektedir [77]. Aşıl tendonunda yırtılmaya sistemik lupus eritematosis, romatoid artrit, gut gibi hastalıklar, lokal ya da sistemik kortikosteroid uygulamaları zemin hazırlar[82]. Tendonun içi uygulanan kortikosteroidin tendonda zayıflama sürecini başlattığını savunan çalışmalar mevcuttur [82]. Bunun tersi olarak Mc Whorter ve ark. sıçan zerine bir çalışma yapmış olup travmatize aşıl tendonuna bir defa hidrokortizon asetat enjeksiyonu yapmışlar ve tendonda histopatolojik veya biyomekanik değişikliklerin anlamlı bir oranda gözlenmediğini kanıtlamışlardır[91]. Balasubraaniam ve Prathap tavşanlarda aşıl tendonlarında kortikosteroid enjeksiyonu sonrası oluşan histolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Hidrokortizon enjekte edilen tendon kısmında kollajende nekroz, sekiz haftada tendon tamirinde tamamlanma ve distrofik kalsifikasyon geliştiğini belirtmişlerdir[92]. Bu çalışmalar ışığında bazı bilim adamları steroid enjekte edilen tendonların spontan olarak yırtılabilecekleri sonucuna varmışlardır[92]. Ancak bu yırtılma steroidten olabileceği gibi tendonda önceden var olan ancak bilinmeyen bir patoloji sebebiyle de olabilir. Bunun net ayrımı yapılamamıştır[90]. Özellikle sporcularda tendinopati olup lokal enjeksiyon yapılırsa mutlaka 2 hafta o bölge istirahat ettirilmelidir. Aksi durumda tendon yırtığına sebep olabilir [77]. Sistemik kortikosteroid uzun süre kullanımında da aşıl tendon yırtıkları bildirilmiştir [93]. Hugate yaptığı bir çalışma da bir gruba steroid bir gruba salin enjekte etmiş ve karşılaştırma da steroid enjeksiyonunun tendon gücünde azalmaya sebep olduğunu saptamıştır [90]. Çok önemli bir işleve sahip olup vucutta en çok travmaya uğrayan tendon olan aşıl tendonun kopması sonrası uygulanması gereken tedavi halen tartışmalıdır [77, 94, 95]. Günümüzde tendon iyileşmesini hızlandırmak için ve daha

güçlü bir tendon yapısı elde etmek için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan bir kısmı tendon iyileşmesi üzerine hiperbarik oksijenin etkisi[8], tendon greflerinin iyileşme üzerine etkisi [7], tendon iyileşmesini hızlandırma ve iyileşmeden tekrar yaralanma(rerüptür) riskini azaltma amaçlı elektrik akımları[5], ameliyatla uygulanan biyoaktif greft[6], gen tedavisidir[9]. Aspenberg yaptığı çalışmada trombosit konsantrasyonlarının sıçan aşil tendonlarına enjekte edilmesinin tendon iyileşmesine katkı sağladığını belirtmişlerdir [96]. Kurtz insülin benzeri büyüme faktörünün tendon iyileşmesine katkısının olduğunu çalışmasında saptamıştır [97]. Çoban ve ark. steroid enjekte ederek dejenerasyon modeli oluşturup sıçan aşil tendonlarına tenotomi sonrası onarım uygulayıp tedaviye insan amniyon sıvısı ve amniyon membranını eklemişler ve bunların iyileşme üzerine etkilerini biyomekanik ve histopatolojik yönden değerlendirmişlerdir. Anlamlı bir sonuca ulaşamamışlardır[98]. Tedavi de hangi yöntem seçilirse seçilsin amaç tendona eski işlevini kazandırmak ve hastanın eski yaşam standartlarına kavuşmasını sağlamaktır. Inglis ve Sculco, sporcularda konservatif tedavi ile cerrahi tedaviyi karşılaştırmışlar ve tekrar yırtılma ihtimalinin cerrahi tedavide çok daha düşük bir ihtimal olduğunu belirtmişlerdir[99]. Nistor, literatür taramasında 2647 cerrahi vakayı komplikasyon açısından değerlendirmiştir. Bu çalışmada derin enfeksiyon %1, fistül %3, deri nekrozu %2 ve tekrar yırtılma %2 olup toplam %8'lik bir komplikasyon oranı saptamıştır. Bir başka çalışmada ise cerrahi tedavi sonrası %2-3 gibi bir yeniden yırtılma riski belirtilirken, konservatif tedavi sonrası bu oranın %20-30'lara ulaştığı bildirilmiştir[100]. Cerrahi yapılan tendon kopmalarında, yeniden yırtılma sıklığında azalma, baldırda atrofi ihtimalinin azalması, spora daha erken dönüş ve ayak bileği eklem hareket açıklığının daha iyi olduğu belirtilmiştir[101]. Konservatif tedavi yapılan tendon kopmalarında ise uzun süreli hareketsizliğe bağlı olarak kaslarda atrofi, çevre eklemlerde sertlik, doku içinde yapışıklıklar ve derin ven trombozu gibi sorunlar gelişebilmektedir[102]. Bu tarz komplikasyonlar ve tedavi başarı oranları dikkate alınarak 1980'li yıllarda erken cerrahi ve hareket vermeye yönelik yaklaşımlar ön plana çıkmaya başlamıştır [101]. Ancak cerrahi tedavi sonrasında kesi bölgesinde yumuşak dokuda sorunlar olabilmektedir. Bundan dolayı yırtıklarda cerrahi ve konservatif tedavi yöntemleri kıyaslanacağı zaman sonrasında gelişebilecek komplikasyonlara özellikle dikkat çekilmiştir[86]. Komplikasyonlar genellikle major ve minor olarak ikiye ayrılmaktadır. Major komplikasyonlara örnek olarak derin ven trombozu, pulmoner

emboli, tekrar yırtık ve önemli yara problemleri (derin enfeksiyon, yara ayrılması, cilt nekrozu) verilebilir. Minör komplikasyonlar ise yüzeysel yara enfeksiyonları, cilt yapışıklıkları ve sural sinir yaralanmasına bağlı duyu problemleridir[78].

Ozon gazı 3 adet oksijen atomunun birleşerek meydana geldiği kimyasal bir bileşik olarak tarif edilebilir. Ozon tedavisi belirli bir miktarda oksijen/ozon karışımının vücut boşluklarında ya da dolaşım sistemine uygulanmasıdır. Bu karışım intravenöz, intramüsküler, intraartiküler, intraplevral, intratekal, intradiskal uygulanabildiği gibi topikalde uygulanabilir. Ozon reaktif bir molekül olduğu için hiç bir zaman saf olarak verilmemeli ve belli oranda oksijenle karıştırılarak uygulanmalıdır. Ozonun reaktif özelliğinden dolayı hava ile teması sonucu toksik bir gaz olan nitrojen dioksit(N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) oluşabilmektedir[103]. Ozon uygulaması esnasında oksidatif stres ve lipid oksidasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit ikincil haberci gibi davranarak ozon tedavisinin biyolojik etkilerine aracılık eder. Tekrarlayan ozon uygulamaları sonucunda antioksidan sistem uyarılarak oksidatif strese karşı direnç gelişir. Ayrıca hücre membranında bulunan yağ asitlerinin oksidasyonuna bağlı olarak çeşitli sitokin düzeyleri de artar. Ozon tedavisi özellikle inflamatuvar sürecin yoğun yaşandığı ve immün sistemin ön planda yer aldığı fizyopatolojik durumlarda yardımcı tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu durumlardan bazıları yara iyileşmesi, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, iskemik ve infeksiyöz hastalıklardır[10]. Bunun yanında basit diş ve ağız enfeksiyonlarından hepatitlere kadar uzanan geniş bir aralıktaki çeşitli enfeksiyon hastalıklarında etkin olarak uygulanmaktadır[11, 12]. Ayrıca çeşitli derecelerde artrit ve artroz vakaları ile romatizmal hastalıkları da kapsayan ortopedik hastalıklarda da faydalı etkiler rapor eden araştırmalar dikkat çekmektedir. Buna örnek olarak Mutu ve arkadaşlarının lomber disk hernisi olan hastalarda oksijen/ozon karışımı disk içine enjeksiyonla uygulanmıştır ve gerek hasta memnuniyeti gerekse medikal olarak yapılan değerlendirmede bu tedavinin yararlı olduğu görülmüştür[104]. Ancak literatürde ozon tedavisinin tendon iyileşmesi üzerine etkisi ile ilgili çalışma olmadığından, ratların tendon hasarı sonrasında iyileşme üzerine ozon tedavisinin etkisinin olup olmadığını histopatolojik, biyomekanik olarak araştırdık ve tendon iyileşmesi üzerine ozonun olumlu etkisi olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızda deneysel aşıl rüptüründen hemen sonra rektal yolla ozon tedavisi haftada 4 defa olacak şekilde (günde 1x1 40 mikrogram/ml) yapıldı ve yukarıda

belirtilen mekanizmayla tendon iyileşmesi üzerine olumlu katkıda bulunabileceği düşünüldü. Rektal yol diğer yöntemlere göre daha az toksik olduğundan ve ratlarda daha kolay uygulanabildiğinden tercih edildi. Yapılan çalışmalar domuz, tavşan, köpek ve ratlar üzerine yapılmış olup bizim çalışmamızda denek olarak ratlar kullanıldı. Ratlar maliyetlerinin düşük olması, az yer kaplamaları, deneysel basınç odasında rahat tedavi görebilmeleri, nakliye kolaylığı ve yüksek metabolizma hızları nedeniyle yumuşak doku iyileşmesinin de hızlı olduğu bilindiğinden, bu deney modeli için tercih edildi. Ayrıca östrojen siklusunun tendon iyileşmesini etkileyebileceği düşünülerek çalışmada sadece erkek sıçanlar kullanıldı. Aynı zamanda wistar tipi ratların insan dokusuna daha yakın olması nedeniyle bu tür ratlar seçildi[105]. Aşil tendon kopmaları açık yaralanma ile, spontan yada kapalı yaralanma ile oluşabilir. Bizim kliniğimizde en sık karşılaşılan model kapalı travma sonrası aşil tendon rüptürleridir. Aşil tendonu sık travmaya uğrayan bir tendon olduğundan ve ratlarda yerleşim yeri nedeni ile çalışma daha kolay ve etkin yürütülebileceğinden araştırmada bu tendon tercih edildi. Aşil rüptürü tedavisinde literatürde bir çok tedavi yönteminden bahsedilmektedir. Direkt uç uca onarım(end to end), tendon grefti ile onarım[7], gastroknemius fasyası devrilerek rotasyona uğratılmış ve tek veya çift şerit halinde tendon tamiri şeklinde onarım buna örnek olarak verilebilir[106]. Bu çalışmada aşilde kesi oluşturulup uç uca onarım(end to end) tekniği ile onarım uygulanmıştır. Bu tespit yöntemi akut temiz yaralarda daha uygun bir yöntem olduğundan ve daha basit uygulanabilir olduğundan tercih edilmiştir. Diğer yöntemlere göre dezavantajı daha gergin olmasıdır. Onarım sonrası ratlara atel uygulanmıştır. Ratlarda tendon iyileşmesi için çalışmalar mevcuttur. Çalışmalardan birinde 2. 4. 6. ve 12.haftalarda ratlarda tendon iyileşmesine bakılmıştır[107]. Bir diğer çalışmada 2. 4. ve 8. haftalarda yapılan çalışmalar mevcuttur[108]. Ancak ozon tedavisinin tendon iyileşmesi üzerine etkisi ile ilgili çalışma literatürde bulunmadığından böyle bir çalışma yapmaya karar verdik. 2. hafta 4. hafta ve 6. haftada değerlendirme planladık. Biyomekanik çalışma öncesi daha önce anlatıldığı gibi alınan rat bacağının aşil dışındaki kaslar disseke edilip aşilin izole olarak yükü taşıması için uygun koşul sağlandı. Kopma sonucunda ortaya çıkan değerler sistem tarafından bilgisayar ortamına aktarılarak ölçüldü. 2. ve 4. haftada yukarıda yazılı olan değerler elde edilmiş olup ozon tedavisinin tendon iyileşmesi üzerine biyomekanik açıdan istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görüldü. Bu bilgi ile 4 hafta ozon

tedavisinin biyomekanik anlamda tendon iyileşmesine fayda sağlamadığı düşünöldü. 6. haftada tedavi grubu ile kontrol grubu arasında bakılan kopma sırasındaki yük ve çekme gerilmesi  $p<0.05$  olduğundan anlamlı olarak kabul edildi. Tendon iyileşmesi üzerine 6 hafta verilen ozon tedavisinin biyomekanik olarak tendonda kopmayı azalttığı ve tendon gücünü arttırıp tendonun kopması için daha yüksek enerjili bir travmaya maruz kalması gerektiği saptandı.

2. 4. ve 6. haftada alınan aşil tendonları ayrı ayrı histopatolojik olarak incelendi. Elde edilen veriler istatistiki olarak değeriendirildi. Yapılan istatistiki çalışmada, 2. haftadaki kontrol ve tedavi grupları karşılaştırıldığında fibroblastik proliferasyon ve inflamasyonun anlamlı ( $P<0.05$ ) olduğu, 4. haftada remodeling ve fibroblastik proliferasyonun parametrelerinin tedavi grubundaki ratlarda yapılan istatistik sonucuna göre remodeling ( $P=0.007$ ) ve fibroblastik proliferasyonun ( $P=0.003$ ) kontrol grubuna göre anlamlı olduğu, 6. haftada da tedavi grubunda remodeling ( $P=0.020$ ) ve fibroblastik proliferasyonun ( $P=0.004$ ) yapılan istatistik çalışmasında kontrol grubuna göre anlamlı olduğu belirlendi. Yangının istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen tedavi grubunda kontrol grubuna göre iyileşme açısından daha anlamlı olduğu gözlemlendi. Yangının 6. haftanın sonunda kontrol grubuna göre azalmaya başlaması iyileşmenin tedavi grubunda daha hızlı olduğunu gösterdi.

Bütün bu veriler göz önünde bulundurulduğunda histopatolojik olarak ozon tedavisi verilen ratlarda tendon iyileşmesinin histopatolojik olarak daha hızlı ve daha güçlü olduğu saptandı.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda ratlarda tendon iyileşmesi üzerine ozonun hem histopatolojik hem de biyomekanik açıdan olumlu etkisi çalışmamızca saptandı. Ratların doku benzerliğinin insana yakın olduğu da gözönünde bulundurulduğunda insanlarda tendon iyileşmesinde ozonun 6 hafta kullanılması halinde daha hızlı iyileşme sağlayıp iş gücü kaybını daha aza indirerek ülkemiz ekonomisine olumlu katkıda bulunulabileceği düşünüldü. Bunun ısıpatı için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

1. Peck FH ve ark: A comparative study of two methods of controlled mobilization of flexor tendon repairs in zone 2. 23:41-45, 1998.
2. Chow JA ve ark: Controlled motion rehabilitation after flexor tendon repair and grafting. A multi-centre study. 70:591-5.11, 1988.
3. Kayali C ve ark. The results of primary repair and early passive rehabilitation in zone II flexor tendon injuries in children. [Article in Turkish] Acta Orthop Traumatol Turc; 37:249-53. 2003
4. Thurman RT, Trumble TE, Hanel DP: Two-, four-, and six-strand zone II flexor tendon repairs: an in situ biomechanical comparison using a cadaver model. 23A:261–265, 1998.
5. Aline Fernanda Perez Machado, PT, Eduardo Ferreira Santana: The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on tissue repair.
6. Ali Moshiri, Ahmad Oryan,b and Abdolhamid Meimandi-Parizia: Synthesis, development, characterization and effectiveness of bovine pure platelet gel-collagen-polydioxanone bioactive graft on tendon healing.
7. Chunfeng Zhao, M.D.,1,\* Zhuang Wei, M.D.,1 Ramona: The effects of bio-lubricating molecules on flexor tendon reconstruction in a canine allograft model in vivo
8. Pedro Barata, Mariana Cervaens, Rita Resende: Hyperbaric Oxygen Effects on Sports Injuries.
9. C.H. Evans, S.C. Ghivizzani, and P.D. Robbins : Orthopaedic Gene Therapy – Lost In Translation 26(5):e396-400. doi: 10.1097/SCS.0000000000001871. 2015.
10. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. Int J Artif Organs. 27(3):168-75. 2004.
11. Stübinger S, Sader R, Filippi A. : The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review.37(5):353-9. 2006.
12. Bocci V. : The case for oxygen-ozonetherapy. 64(1):44-9. 2007.

13. Tubiana R. : Tendon lesions Anatomical, pathological and biological considerations. In: Tubiana R (Ed.). TheHand. Philadelphia: W.B. Saunders Co;11-38. 1981.
14. Halit Kayalı, Genel Histoloji, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, Sayfa 201-202.1992.
15. Bloom, W. , Favvcett, D.W. A Textbook of Histology. 9th ed. pp. 112-25.1968.
16. Lister G.D. : Flexor tendon. In JG. Me Carthy ed. Plastic Surgery. Vol: 7, pp: 4516-64. 1990.
17. Wren T.A.L, Yerby. S.A, Beaupre G.S : Mechanical properties of human Achilles tendon. Clin. Biomech. 16: 245-51; 2001.
18. Bredjiklian P.K. : Biologic aspects of flexor tendon laceration and repair. J. Bone Joint Surg. 85A : 539-49; 2003.
19. Bunnell. S. : Repair of tendons in the fingers and two new instruments. Surg. Gynocol. Obstet. 10: 103-10, 1918.
20. Kessler, I. Primary repair without immobilization of flexor tendon division within the digital sheet. Acta, Orth. Scan. 40: 587-601, 1961.
21. Mason, M.L., Shearon, C.G. : The process of tendon repair. An experimental study of tendon suture and tendon graft. Arch. Surg. 25:615-92, 1932.
22. Green, W.L and Niebauer, J.J. : Primary and secondary flexor tendon repairs in "No Man's Land" J. Bone Joint Surg. 56A:1216-22; 1974.
23. Verdan, C.E. : Primary repair of flexor tendons. J. Bone Joint Surg.42A: 647-57; 1960.
24. Cohen MJ, Kaplan L . : Histology and ultra structure of the human flexor tendon sheath. J Hand Surg 12A:25 ,1987.
25. Stbhr P., Mollendorff W., Goertler K. : Histologie undder mikroskopischen anatomie des menschen. WEB. Gustav Fischer Verlag, Jena, 1939.
26. Mayer L. Anatomy and phisiology of tendons. In The Cyclopedia of Medicine, Surgery Specialities. Vol:13: pp:713-26. 1961.
27. Leslie, B.A. : Developmental Anatomy. 4 th ed. pp: 360-61, Philadelphia, W.B. Saunders, 1942.
28. Elliot D.H. : The structure and function of mammalian tendon. Biol. Rew. 40: 392, 1965.



29. Cooper R.R. ve Misol.S. : Tendon and ligament insertion light and electron microscopic study. J. Bone Joint Surg. 52A: 1, 1970.
30. Jackson D.S., Bentley J.P. : Collagen glycosaminoglycan interactions, in Ramchandran, G.S.(Ed): Treatise on collagen.Newyork, Academic press, Vol:2A. 1968.
31. Kastelic J, Galeski A, Baer E. : The multi composite structure of tendon. Connect Tissue Res;6(1):11-23. 1978.
32. Moller M: On the treatment of Achilles tendon rupture, A prospective randomised study of the results after surgical and nonsurgical treatment. Institute of Surgical Sciences, Göteborg, İsveç, 2001.
33. Gambier R., Asvazadurian A. , Venturini G. : Rescherches sur la vascularisation destendons. Rev. Chis. Orthop., 48/3: 225, Mai-juin, 1962.
34. Klein L, Lewis J. : Simultaneous quantification of H3-Collagen loss and Hi-Collagen replacement during healing of rat tendon grafts. J. Bone Joint Surg. 54A: 137, 1972.
35. Nichols H.M. , Lehman W.L , Meek E.C. : Alteration of the blood supply of flexor tendons following injury, Am. J. Surg. Vol: 187:379-83, March, 1959.
36. Braithvaite F., Brockis. J.G. : The vascularization of a tendon graft. Brit. J. Plast. Surg. 4: 130,1951.
37. Peacock E. , Hill C : Some problems in flexor tendon healing. Surgery, Vol: 45:415-23, 1959.
38. Boyes, J.H. : J.B. Lippincott, Histology of tendon repairs. 4 th ed. Bunnell's Surgery of the Hand, pp: 422-5.
39. Brockis J.G. : The blood supply of the flexor and extensor tendons of the fingers in man. J. Bone Joint Surg., 35-B, 131-8, Febr. 1953.
40. Arai H. Die Blutgefasse der Sehnen. Anat. Hefte, 34: 363, 1907.
41. Peer, L.A. : Transplantation of tissues. L. Peer ed. p: 395-39. Baltimore: Williams and Wilkins 1955.
42. Weber E.R, Hardin G. ,Haynes D. : Synovial fluid nutrition of flexor tendon. TendonSurgery in the Hand. Pp:113-21. 1987.
43. Lundborg G. : Superficial repair of severed flexor tendon in synovial environment. J. Hand Surg. 5:451, 1980.

44. Kleinert, H.E. , Kutz, J.E. , Atasoy E. : Primary repair of flexor tendons. *Orth. Clin, of North Amer.* 4: 865-76; 1973.
45. Lindsay, W.K. , Mc.Dougal, E.P. : Direct digital flexor tendon repair. *Plast. Reconst. Surg.* 26: 613-621; 1960.
46. Tubiana, R. : Historical survey of the treatment of tendon lesions in the hand. R. Tubiana ed. *The Hand*, p: 5-7, Philadelphia: WB Saunders ,1988.
47. Skoog, T. ve Perssen, B.T. : An experimental study of the early healing of tendons. *Plast. Reconst. Surg.* 13: 384, 1954.
48. Scott WW, Hotchkiss RN, Pederson WC. : *Green's operative hand surgery.* Scott WW (ed.). 6 th ed. Philadelphia: p.1851–949.Churchill Livingstone; 1999.
49. Miles JW, Grana WA, Egle D, : The effect of anabolic steroids on the biomechanical and histological properties of rat tendon. *J Bone JointSurg Am*;74(3):411-22. 1992.
50. Rees SG, Dent CM, Caterson B. : Metabolism of proteoglycans in tendon. *Scand J Med Sci Sports*;19(4):470-8. 2009.
51. Strickland JW. : Flexor tendon injuries foundations of treatment. *J Am Acad Orthop Surg*; 3:44-54. 1995.
52. Cullen KW, Tolhurst P, Lang D, : Flexor tendon repair in zone 2 followed by controlled active mobilization. *Hand Surg*;(14):396-9.1989.
53. Amadio PC, Wood MB, Cooney WP, : Staged flexor tendon reconstruction in the fingers and hand. *Journal of Hand Surgery*,;13(4):559-562.1988.
54. Strickland JW. : Flexor tendon surgery. Primary flexor tendon repair. *J Hand Surg.*; 14:261–72. 1989.
55. Mass DP, Tuel RJ. : Intrinsic healing of the laceration site in human superficialis flexor tendons in vitro. *J HandSurg.*;(16):24-30. 1991.
56. Kleinert HE, Lubahn JD. : The current state of flexor tendon surgery. *Annales de Chirurgie de la Main*;3(1):7-17. 1984.
57. Abrahamsson SO, Lundborg G, Lohmander LS. Tendon healing in vivo: An experimental model. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.*;23:199-205. 1989.

58. Gordon L, Tolar M, Venkates: Flexor tendon repair using a stainless steel internal anchor. Biomechanical study on human cadaver tendons. *Journal of Hand MSurgery*,23B: 37–40 (1998).
59. Lee AW. : Flexor Tendons. In: Russell RC (Ed.). *Plastic surgery, indications, operations and outcomes*. St Louis: Mosby;. p.1627-54. 2000.
60. Şener M, Akhan S, Kazimoğlu C, : The effects of suramin in prevention of peritendinous adhesions following flexor tendon injury in a chicken model. *Orthopedics*;31(6):1-8. 2008.
61. Sener M, Ercin C, Aydın H, : Fleksör tendon tamirinde yapışıklıkların önlenmesinde kılıf tamiri ve fibrinin etkisi. *Acta Orthop Traumatol Turc*;31(2):160-2. 1997.
62. Esen E, Cila E, Özoğul C, : Düşük molekül ağırlıklı heparinin sıçan tendon iyileşmesi üzerine etkisi. *Acta Orthop Traumatol Turk*;43(1):54-6. 2009.
63. Xia W, Bock C, Murrel AC, : Expression of urokinase- type plasminogen activator and its reseptor is up- regulated during tendon healing. *J Orthop Res*; 21(5):819-25. 55. 2003.
64. Murrell GAC, Szabo C, Hannafin DJ, : Modulation of tendon healing by nitric oksit. *Inflamm Res*;46:19-27. 1997.
65. Oztona V, Yılmaz A, Yılmaz C, : The use of N-butyl-2- cyanoacrylate (Histoacryl) in primary tendon repair: a biomechanical study with sheep flexor tendons. *Acta Orthop Traumatol Turc*;39(3):258-62. 2005.
66. Moran SL, Ryan CK, Orlondo GS, : Effect of 5-flourourasil on fleksor tendon repair. *J Hand Surgery*;25:242-51. 2000.
67. Akali A, Khan U, Khaw, : Decrease in by a single aplication of 5-Flourouracil after flexor tendon injury. *Plas Reconstr Surg*;103(1):151-8. 1999.
68. Özgenel GY, Şamlı B, Özcan M. : Effects of human amniotic fluid on peritendinous adhesion formation and tendon healing after flexor tendon surgery in rabbits. *J Hand Surgery*;86(2):301-7. 2004.
69. Peterson WW, Manske PR, Dunlap J, : Effect of various methods of restoring flexor sheath integrity on the formation adhesions after tendon injury. *JHand Surg Am*;15(2):48-56. 1990.
70. Ueda K, Harashina T, Harada T, : Omentum as gliding material after extensive forearm tenolysis. *Br J Plast Surg*;46(7):590-3. 1993.

71. Silfverskiöld KL, May EJ. : Early active mobilization after tendon transfers using mesh reinforced suture techniques. *Hand Surg*;20:291-300. 1995.
72. Daniel K. Lee, DPM, FACFAS. : A preliminary study on the effects of acellular tissue graft augmentation in acute achille tendon ruptures. *The Journal of Foot&ankle Surgery*;47(1):8-12. 2008.
73. Adam Ajis, Nicola Mafulli : Managment of acute tendo Achilles ruptures. *Foot andankle surgery* (13):132-135. 2007.
74. Moller A, Astron M, Westlin N. : Increasing incidence of Achilles tendon rupture. *Acta Orthop Scand*. 67(5):479–481. (1996).
75. Carlstedt CA. : Mechanical and chemical factors intendon healing: Effect of indomethacin and surgery in the rabbit. *Acta Orthop Scand*. (Suppl 224). 1987.
76. Baykal B, Kırdemir V. : Hiperbarik oksijen tedavisi ve ortopedik uygulamaları. *Totbid Dergisi*;1:114–118. 2002.
77. Karahan M, Erol B. : Aşıl tendon yırtıklarına yaklaşım *Totbid dergisi*;(3):1-2. 2004.
78. Cetti R, Christensen SE, Ejsted R. : Operative versus non operative treatment of Achilles tendon rupture. A prospective randomized study and review of the literature. *Am J Sports Med*, 21(6): 791-9. 1993.
79. Khan RJ, Fick D, Keogh A, : Treatment of acute achilles tendon ruptures. A meta-analysis of randomized,controlled trials.*J.Bone Joint surg Am* ;87(10):2202-10. Oct. 2005.
80. Young SJ, Mafulli N. : Etiology and Epidemiology of Achilles Tendon Problems *The Achilles Tendon*, Verlag-London, 39- 49, 2007.
81. DiStefano VJ, Nixon JE : Achilles tendon rupture Pathogenesis, diagnosis, and treatment by a modified pullout wire technique. *J Trauma*, 12(8): 671-7. 1972.
82. Hasan Tatari, Semlin Gülbahar : Aşıl tendinopatisi. *TOTBİD dergisi*:3-4. 2005(4).
83. Carr A, Norris S: The blood supply of the calcaneal tendon. *J Bone Joint Surg*, 71-B(1): 100-1. 1989.
84. Kannus P, Josza L: Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon *J Bone Joint Surg*, 73-A(10):1507-25. 1991.

85. Strickland JW. :Operative Hand Surgery Chapter 59.FlexorTendonAcuteinjuries.[Green DP. Edt] .1851-1851. 1999.
86. Ronel DN, ; Management of Complications : The Achilles Tendon ,Verlag-London, 208-218, 2007.
87. Thorne HC. :Grabb and Smith's Plastic Surgery 6. Baskı. Tendon iyileşme ve fleksör tendon cerrahisi;.s.803-9. 2009.
88. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful.Velio Bocci.
89. Mustafa Kemal Arslantaş, Reyhan Arslantaş, Emine Nur Tozan : Ostomy Wound Manage. drug evaluation preclinical erythropoietin wound healing ischemia. 61(3):28–33, 2015.
90. Hugate R, Pennypacker J, Saunders M, :The effects of Intratendinous and Retrocalcaneal Intrabursal Injections of Corticosteroid on the Biomechanical Properties of Rabbit Achilles Tendons. J Bone Joint Surg;86A:796-801, 2004.
91. McWhorter JW, Francis RS, Heckmann RA: Influence of local steroid injections on traumatized tendon properties. A biomechanical and histological study. Am J Sports Med,19(5):435-9. 1991.
92. Balasubramaniam P, Prathap K: The effect of injection of hydrocortisone into rabbit calcaneal tendons. J Bone Joint Surg, 54-B(4): 729-34. 1972.
93. Maffulli N : Rupture of the Achilles tendon. J Bone Joint Surg, 81-A(7): 1019-36. 1999.
94. Lea RB, Smith L:Non-Surgical treatment of tendo Achilles rupture.J Bone Surg. 54-A(79):1398-1407. 1972.
95. Nistor L. : Surgical and surgical treatment of achilles tendon rupture. A prospective randomized study. J Bone Joint Surg(Am);63:394-9.1981.
96. Aspenberg P, Virchenko O. : Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. Acta Orthop Scand;75(1):93-9. 2004.
97. Kurtz CA, Loebig TG, Anderson DD : Insulin-like growth Factor I accelerates functional recovery from Achilles tendon injury in a rat model. Am J Sports Med;27(3):363-9. 1999.
98. Çoban I, Satoğlu IS, Gultekin A, : Effects of human amniotic fluid and membrane in the treatment of Achilles tendon ruptures in locally corticosteroid-induced Achilles tendinosis (13):132-135. 2007.

99. Inglis A.E, Sculco TP. : Surgical repair of rupture of the tendo Achillis. Clin Orthop,156:169-9. 1981.
100. Lo IK, Kirkley A, Nonweiler B, : Operative versus nonoperative treatment of acute Achilles tendon ruptures: 7(3):207-11. Med 1997.
101. Karl F. Orishimo MS. Gideon Burstein : Effect of knee flexion angle on achilles tendon force and ankle joint plantar flexion moment during passive dorsiflexion. (47):34-39. 2008.
102. Akgün U, Erol B, Karahan M. : Primary surgical repair with the krakow tecniqucombined with plantaris tendon augmentation in the treatment of acute Achillestendon ruptures. Acta OrthopTraumatol Turc;40(3):228-233. 2006.
103. Bocci V. : Scientific and medical aspects of ozone therapy. Archives of Medical Research.; 37:425–435. 2006.
104. M. Muto, G. Ambrosanio, G. Guarnieri: Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O2-O3 injection. med. 113:695-706. 2008.
105. Jager M, Sager M, Krauspe R: The critical size bony defect in a small animal for bone healing studies (I): Comparative anatomical study on rats' femur. 50(4):107-10. 2005.
106. Arner O , Lindholm A, Lindvall N : Subcutaneous rupture of the Achilles tendon. A new roentgen diagnostic method. Acta Chir Scand. 15; 119:523-5. 1960.
107. Melamed E1, Beutel BG, Robinson D. : Enhancement of acute tendon repair using chitosan matrix. 44(5):212-6. may 2015
108. Kim MY1, Farnebo S, Woon CY : Augmentation of tendon healing with an injectable tendon hydrogel in a rat achilles tendon model. Plast Reconstr Surg. ;133(5):645e-653e May 2014.