



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM
DALI**

**AŞİL TENDON RÜPTÜRÜ OLUŞTURULAN
RATLARDA PENTOKSİFİLİN VE ALFA
TOKOFEROL TEDAVİSİNİN İYİLEŞME ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA TOKER**

DÜZCE-2022



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM
DALI**

**AŞIL TENDON RÜPTÜRÜ OLUŞTURULAN
RATLARDA PENTOKSİFİLİN VE ALFA
TOKOFEROL TEDAVİSİNİN İYİLEŞME ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. MUSTAFA TOKER
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DOÇ. DR. ZEKERİYA OKAN KARADUMAN
(TEZ DANIŞMANI)**

DÜZCE-2022

ÖNSÖZ

Tez hazırlama sürecinde tecrübelerini ve bilgi birikimini benimle paylaşan, daima desteğini gördüğüm danışman hocam **Doç. Dr. Zekeriya Okan KARADUMAN'a**

Ortopedi ve Travmatoloji eğitimi aldığım süre boyunca üzerimde sayısız emekleri olan değerli hocalarım başta **Prof. Dr. Zafer Orhan** olmak üzere, **Doç. Dr. Mehmet ARICAN**, **Doç. Dr. Yalçın TURHAN** ve **Doç. Dr. Erdem DEĞİRMENCİ'ye**,

Beş yıllık asistanlık dönemimde bana az ya da çok bir şeyler öğreten, sabır gösteren, bilmediklerimi anlatan tüm asistan ağabeylerime ve birlikte çalışmaktan zevk duyduğum, hepsi de çok değerli birer uzman hekim olacak olan asistan kardeşlerime,

Tezimin histopatolojik çalışmasında katkıları yadsınamaz olan sayın **Dr. Öğr. Üyesi Sinem KANTARCIOĞLU COŞKUN'a**,

Beraber çalışmaktan memnuniyet duyduğum hastanemiz klinikleri ve ameliyathanelerinde görevli, hemşire, teknisyen ve diğer çalışanlarına, bu çalışmanın gerçekleşmesinde laboratuvar imkânlarını ve yardımlarını esirgemeyen Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına ve Düzce Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına,

Eğitim hayatım boyunca bana her türlü imkanı sağlayan, sevgilerini hep hissettiğim kıymetli anneme, babama ve sevgili kardeşlerime, tanıştığımız ilk günden beri hep yanımda olan, en büyük destekçim, değerli eşim **Meryem Sena TOKER'e**

Teşekkürü borç bilirim.

Ekim 2022

Dr. Mustafa TOKER

ÖZET

Amaç: Aşıl tendon hasarı oluşturulan sıçanlar üzerinde pentoksifilin ve alfa tokoferol tedavilerinin ayrı ayrı ve birlikte kullanıldıklarında gösterdikleri etkileri incelemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 230 ± 30 gr ağırlığında 48 adet Wistar türü dişi rat kullanılmıştır. Hayvanlar, kontrollü sıcaklık ($23-25^{\circ}\text{C}$), $60\pm 5\%$ nem ve 12:12 saatlik açık / kapalı döngüsü olan bir odada kafeste olacak şekilde yerleştirildi. Sıçanlar, her grupta 6 hayvan olacak şekilde randomize olarak 8 gruba ayrıldı. Bir haftalık iklimlendirme periyodundan sonra, her bir sıçana 10 mg/kg ksilazin hidroklorür ve 50 mg/kg ketamin HCl'nin intraperitoneal enjeksiyonuyla anestezi uygulandı. Anestezi sonrası tüm ratlara aşılotomi sonrası uç uca (end to end) yöntemle primer tendon sutureasyonu uygulandı. Postoperatif grup 2a ve 2b'ye pentoksifilin (PTX), grup 3a ve 3b'ye alfa-tokoferol (aTP), grup 4a ve 4b'ye her iki ilaç intraperitoneal yoldan uygulanmaya başlandı. Pentoksifilin 50 mg/kg/gün ve alfa-tokoferol 100 mg/kg/gün dozlarında verildi. Deney boyunca kontrol grubuna herhangi bir ilaç verilmedi. 14. gün sonunda grup 1a, 2a, 3a ve 4a grubundaki sıçanlar servikal dislokasyon uygulanarak kurban edildi ve aşıl tendonları rezekt edildi. Bu tendonlar histopatolojik incelemeye gönderildi. 2b, 3b, 4b grubundaki sıçanlara aynı dozlarda ilaç verilmeye devam edildi. 28. gün sonunda kalan 4 grup aynı şekilde kurban edilerek tendonları toplandı ve histopatolojik incelemeye gönderildi.

Bulgular: Yapılan istatistiksel analiz sonucunda 14. gün PTX grubunun vaskülarite değerleri kontrol, aTP ve PTX+aTP gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,018$, $p=0,027$, $p=0,029$). 14. gün PTX ve aTP gruplarının kollajen dizilimi kontrol grubundan daha sıkı ve düzgün bulunmuştur ($p=0,043$, $p=0,019$). 28. gün PTX grubunun kollajen dizilimi aTP, PTX+aTP ve kontrol gruplarından daha sıkı ve düzgün bulunmuştur ($p=0,003$, $p=0,016$, $p=0,03$).

Sonuç: Pentoksifilin hem erken dönemde neovaskülarizasyon ile hem de geç dönemde kollajen dizilimini düzelterek tendon iyileşmesini katkıda bulunurken, alfa tokoferol erken dönemde kollajen dizilimini olumlu etkilemiş fakat geç dönemde bu etkisini yitirmiştir. Pentoksifilin ve alfa-tokoferol birlikte kullanıldığında ise erken ve geç dönemde tendon iyileşmesine olumlu bir etki sağlamamıştır. Bu kombinasyon tedavisinin tendon iyileşmesi üzerine etkilerinin anlaşılması için ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Pentoksifilin, alfa tokoferol, E vitamini, aşıl tendonu, tendon iyileşmesi

ABSTRACT

Objective : We aimed to investigate the effects of pentoxifylline and alpha-tocopherol treatments, when used separately and together, on rats with Achilles tendon injury.

Materials and Methods: 48 Wistar female rats weighing 230 ± 30 g were used in the study. Animals were housed in a cage in a room with controlled temperature ($23-25^{\circ}\text{C}$), $60 \pm 5\%$ humidity, and a 12:12 hour on/off cycle. Rats were randomly divided into 8 groups with 6 animals in each group. After one week acclimatization period, each rat was anesthetized by intraperitoneal injection of 10 mg/kg xylazine hydrochloride and 50 mg/kg ketamine HCl. After anesthesia, primary tendon repair was applied to all rats with end-to-end method after achilotomy. Postoperatively, pentoxifylline (PTX) was administered to groups 2a and 2b, alpha-tocopherol (aTP) to groups 3a and 3b, and both drugs to groups 4a and 4b were started to be administered intraperitoneally. Pentoxifylline was given at doses of 50 mg/kg/day and alpha-tocopherol at doses of 100 mg/kg/day. No drug was given to the control group throughout the experiment. At the end of the 14th day, the rats in groups 1a, 2a, 3a and 4a were sacrificed by applying cervical dislocation and their Achilles tendons were resected. These tendons were sent for histopathological examination. The rats in groups 2b, 3b, and 4b continued to be given the same doses of the drug. At the end of the 28th day, the remaining 4 groups were sacrificed in the same way, their tendons were collected and sent for histopathological examination.

Results: As a result of the statistical analysis, the vascularity values of the 14th day PTX group were found to be statistically significantly higher than the control, aTP and PTX+aTP groups ($p=0.018$, $p=0.027$, $p=0.029$). On the 14th day, the collagen arrangement of the PTX and aTP groups was found to be tighter and smoother than the control group ($p=0.043$, $p=0.019$). On the 28th day, the collagen sequence of the PTX group was found to be tighter and smoother than the aTP, PTX+aTP and control groups ($p=0.003$, $p=0.016$, $p=0.03$).

Conclusion: Pentoxifylline contributed to tendon healing both by neovascularization in the early period and by correcting the collagen arrangement in the late period, while alpha tocopherol positively affected the collagen arrangement in the early period, but lost its effect in the late period. When pentoxifylline and alpha-tocopherol were used together, it did not provide a positive effect on tendon healing in the early and late periods. We think that further research is needed to understand the effects of this combination therapy on tendon healing.

Keywords: Pentoxifylline, alpha tocopherol, vitamin E, achilles tendon, tendon healing

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract).....	iii
İçindekiler.....	iv
Şekiller Dizini.....	v
Tablolar Dizini.....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar.....	vii
1 Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Tendon yapısı ve histolojisi.....	3
2.2. Tendon innervasyonu.....	5
2.3. Tendon kanlanması.....	6
2.4. Aşıl tendon anatomisi ve fonksiyonu.....	7
2.5. Aşıl tendon biyomekaniği.....	10
2.6. Tendon iyileşmesi.....	12
2.7. Aşıl tendon yaralanması.....	14
2.7.1. Epidemiyoloji.....	14
2.7.2. Etyoloji.....	14
2.7.3. Klinik bulgular ve tanı.....	15
2.7.4. Tedavi seçenekleri ve komplikasyonlar.....	17
2.8. Pentoksifilin.....	20
2.9. Alfa tokoferol.....	21
3. Gereç ve Yöntem.....	23
3.1. Çalışma planı.....	23
3.2. Cerrahi teknik.....	24
3.3. Histopatolojik değerlendirme.....	27
3.4. İstatistiksel analiz.....	31
4. Bulgular.....	32
4.1. Histopatolojik bulgular.....	32
4.2. İstatistiksel değerlendirmeler.....	43
5. Tartışma.....	54
6. Sonuç.....	61
7. Kaynaklar.....	62
8. Ekler.....	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tendonun histolojik yapısı.

Şekil 2. Aşıl tendonunun yaralanmaya ve tendinopatiye en yatkın bölgesi olan hipovasküler alanı.

Şekil 3. Aşıl tendonunun yük-gerinim grafiği.

Şekil 4. Tendon iyileşme aşamaları.

Şekil 5. Cerrahi alanın tıraş edilerek hazırlanması.

Şekil 6. Cerrahi alanın povidon iodür ile boyanması.

Şekil 7. Aşıl tendonunun ortaya çıkarılması.

Şekil 8. Tenotomi uygulanmış aşıl tendonu.

Şekil 9. Tendonun uç uca dikilmesi.

Şekil 10. Cilt süturasyonu ve pansuman.

Şekil 11. Eski insizyon yerinden girilerek eksize edilecek tendona ulaşılması.

Şekil 12. Tenotomi hattının proksimalinden yapılan kesi.

Şekil 13. Tenotomi hattının distalinden yapılan kesi.

Şekil 14. Grup 2a denek 2'nin vaskülarite artışını gösteren ışık mikroskobu görüntüsü.

Şekil 15. Grup 1b denek 6 orta derecede hyalinizasyon ışık mikroskobu altındaki görüntüsü.

Şekil 16. Grup 3b denek 5 yuvarlak hücrelerin ışık mikroskobu altındaki görüntüsü.

Şekil 17. Grup 4b denek 2 kollajen dizilimi ışık mikroskobu altında görüntüsü.

Şekil 18. Vaskülarite değerlerinin istatistiksel grafiği.

Şekil 19. İnflamasyon değerlerinin istatistiksel grafiği.

Şekil 20. Kollajen dizilim değerlerinin istatistiksel grafiği.

Şekil 21. Kondroit ve Osseöz Metaplazi değerlerinin istatistiksel grafiği.

Şekil 22. Hyalinleşme değerlerinin istatistiksel grafiği.

Şekil 23. Yuvarlak hücre değerlerinin istatistiksel grafiği.

Şekil 24. Dev hücre değerlerinin istatistiksel grafiği.

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma grupları.

Tablo 2. Çalışmada kullanılan histopatolojik evrelendirme sistemi.

Tablo 3. Grup 1a (Kontrol 14) histopatolojik değerlendirme.

Tablo 4. Grup 2a (PTX14) histopatolojik değerlendirme

Tablo 5. Grup 3a (aTP14) histopatolojik değerlendirme

Tablo 6. Grup 4a (PTX + aTP14) histopatolojik değerlendirme

Tablo 7. Grup 1b (Kontrol 28) histopatolojik değerlendirme

Tablo 8. Grup 2b (PTX 28) histopatolojik değerlendirme

Tablo 9. Grup 3b (aTP28) histopatolojik değerlendirme

Tablo 10. Grup 4b (PTX + aTP 28) histopatolojik değerlendirme

Tablo 11. Vaskülarite verilerinin istatistiksel analizi

Tablo 12. Vaskülarite verilerinin gruplar arası karşılaştırması

Tablo 13. İnflamasyon verilerinin istatistiksel analizi

Tablo 14. Kollajen dizilim verilerinin istatistiksel analizi

Tablo 15. Kollajen dizilim verilerinin gruplar arası 14. Ve 28. gün karşılaştırma analizi

Tablo 16. Kondroit ve Osseöz Metaplazi verilerinin istatistiksel analizi

Tablo 17. Hyalinleşme verilerinin istatistiksel analizi

Tablo 18. Yuvarlak hücre verilerinin istatistiksel analizi

Tablo 19. Dev hücre verilerinin istatistiksel analizi

Tablo 20. Dev hücre verilerinin gruplar arası 14. ve 28. gün karşılaştırma analizi

SİMGELER VE KISALTMALAR

PTX: Pentoksifilin

aTP: Alfa-tokoferol

vitE: E vitamini

ORN: Osteoradyonekroz

ECM: Ekstraselüler matriks

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

BMP: Kemik morfojenik proteini

PDE: Fosfodiesteraz

cAMP: Siklik adenosin monofosfat

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

bFGF: Temel fibroblast büyüme faktörü

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü

TGF-b: Dönüştürücü büyüme faktörü-beta

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tendonlar, kasların oluşturduğu kuvvetleri kemiğe aktaran yumuşak dokulardır. Sağlıklı bir tendonun mekanik fonksiyonunun ve yapısının temellerini anlamak, yaralı tendonda bu özellikleri yeniden oluşturmak için esastır. Tendonların zarar görmesi, genellikle bir kişinin düzgün ve koordineli bir şekilde hareket etme yeteneğini bozan ağrıya neden olur [1]. Tendon patolojileri hem çalışan popülasyonu hem de aktif ve eğlence amaçlı sporcuları etkilemekte ve dünya çapında sağlık sistemlerine çok büyük bir sosyoekonomik yük getirmektedir [2]. Bu sebeple, tendon iyileşmesini hızlandırıcı faktörler araştırılmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda kullandığımız pentoksifilin (PTX), periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve bölgesel dolaşım bozukluklarını içeren bir dizi başka durumun tedavisi için kullanılan, ksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü bir ajandır. Pentoksifilin öncelikle eritrositlerin deforme olabilirliğini artırarak, kan viskozitesini azaltarak ve trombosit agregasyonu ve trombüs oluşumu potansiyelini azaltarak etki eder [3].

PTX, başlangıçta; nispeten sınırlı yan etki spektrumu ile aralıklı kladikasyon tedavisi için sıkça kullanılmış olan ve günümüzde de kullanılmaya devam edilen bir ilaçtır [4]. Bununla beraber; in vitro ve in vivo çalışmalar, PTX'in tümör nekroz faktör alfa (TNF-a) dahil olmak üzere sitokin üretimini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. İlacın TNF-a seviyesini düşürme yeteneği, siklik adenosin monofosfatı (c-AMP) artırma yeteneği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [5]. Ayrıca, nötrofil sekestrasyonunu azaltarak, reaktif oksijen türleri üreterek ve trombositleri aktive ederek iskemi/reperfüzyon (I/R) hasarını iyileştirdiği gösterilmiştir [6]. PTX, bir başka önemli özelliği olan anti-inflamatuar etkisini ise interlökin 1 (IL-1), ve interlökin 6 (IL-6) düzeylerini azaltarak gösterir [7]. Tüm bu sebeplerden ötürü PTX'in kemik iyileşmesine olumlu yönde katkı gösterdiği birçok çalışmayla gösterilmiştir [4, 8-10]. Benzer şekilde tendon iyileşmesine olan pozitif etkileri de ortaya çıkarılmıştır [11, 12].

Vitamin E, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonları sırasında üretilen lipid radikalleri ile reaksiyona girerek hücre zarlarını koruyan, iyi bilinen antioksidan özelliklere sahip, yağda çözünen bir moleküldür [13]. E vitamini izomerleri arasında, vücut tarafından emildiği için alfa-tokoferol (aTP) en yüksek biyoyararlanıma sahiptir [14]. Yapılan çalışmalarda aTP'nin ikincil kırık iyileşmesinin normal kemik yeniden şekillenme fazı sırasında kemik oluşumu üzerine olumlu etki ettiği, böylece kırık iyileşmesini hızlandırma potansiyeli olduğu gösterilmiştir [15, 16]. Plasencia ve ark. aşıllı tendon hasarı oluşturdukları tavşanlara Vitamin E içeren hidrojel uygulamışlar ve tendon iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini görmüşlerdir [17].

Bu tekil etkilerinin yanında PTX ve aTP; anti-inflamatuar, antioksidan ve anti-fibrojenik özelliklerinin birlikte kullanılmasıyla, aynı zamanda özellikle de osteoradyonekroz (ORN) tedavisinde sıkça başvurulmuş ve iyi bilinen bir kombinasyondur [18, 19]. Vardareli ve ark. ise yaptıkları hayvan deneyinde bu kombinasyonun karaciğer üzerinde iskemi reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir [20].

Yaptığımız literatür çalışmasında tekil kullanımda kemik ve tendon iyileşmesi üzerine etkileri birçok çalışmada gösterilmiş olsa da birlikte kullanımı oldukça yaygın olan bu iki ilacın bu yönleriyle incelenmediğini gördük. Biz çalışmamızda bu iki ajanın tendon iyileşme sürecinde tek başına ve birlikte kullanıldıklarında farklı bir etki gösterip göstermeyeceğini ortaya çıkarmayı hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tendon Yapısı ve Histolojisi

Tendonlar şekil bakımından farklılık gösterir ve yuvarlak kordlar, kayış benzeri bantlar veya düz şeritler şeklinde olabilir. Sağlıklı bir tendon, parlak beyaz görünümündedir ve fibroleastik bir dokuya sahiptir [21].

Yapısal olarak tendon, bir hücre dışı matriks (ECM) ağı içinde yer alan tenoblastlar ve tenositlerden oluşur. Tenoblastlar olgunlaşmamış tendon hücreleridir. Yüksek metabolik aktivitelerini yansıtan çok sayıda sitoplazmik organel ile iç şeklinedirler. Zamanla tenoblastlar uzar ve tenositlere dönüşür. Bunlar, azalmış metabolik aktivite ile tenoblastlardan daha düşük bir çekirdek-sitoplazma oranına sahiptir. Tenoblastlar ve tenositler birlikte, tendonların hücresel elemanlarının %90-95'ini oluşturur [22].

Tendonların hücresel elemanlarının geri kalan %5-10'u, kemik tutunma ve yerleştirme bölgelerindeki kondrositlerden, tendon kılıfının sinovyal hücrelerinden ve kılcal endotel hücreleri ve arteriyollerin düz kas hücreleri dahil olmak üzere vasküler hücrelerden oluşur [21]. Tenositler, kollajeni ve ECM'nin tüm bileşenlerini sentezler ve ayrıca enerji üretiminde de aktiftir [23]. Aerobik Krebs döngüsü, anaerobik glikoliz ve pentoz fosfat yolunun tümü insan tenositlerinde mevcuttur [24]. Artan yaşla birlikte, metabolik yollar aerobikten daha çok anaerobik enerji üretimine geçer [25].

Tendon ve bağların oksijen tüketimi, iskelet kaslarından 7,5 kat daha azdır [26]. Düşük metabolik hızları ve iyi gelişmiş anaerobik enerji üretim kapasiteleri göz önüne alındığında, tendonlar, iskemi ve sonrasında gelişecek nekroz riskinden kaçınırken, yükleri taşıyabilir ve uzun süreler boyunca gerginliği koruyabilir. Bununla birlikte, düşük bir metabolik hız, yaralanmadan sonra yavaş iyileşme ile sonuçlanır [21, 27].

Tenositler ve tenoblastlar, tendonun uzun eksenini boyunca kollajen lifleri arasında bulunur [27]. Tendonların kuru kütlesi, toplam tendon kütlesinin yaklaşık %30'unu oluştururken kalan %70'ini su oluşturur. Kollajen tip I, kuru tendon kütlesinin %65-80'ini ve elastin yaklaşık %2'sini oluşturur [23].

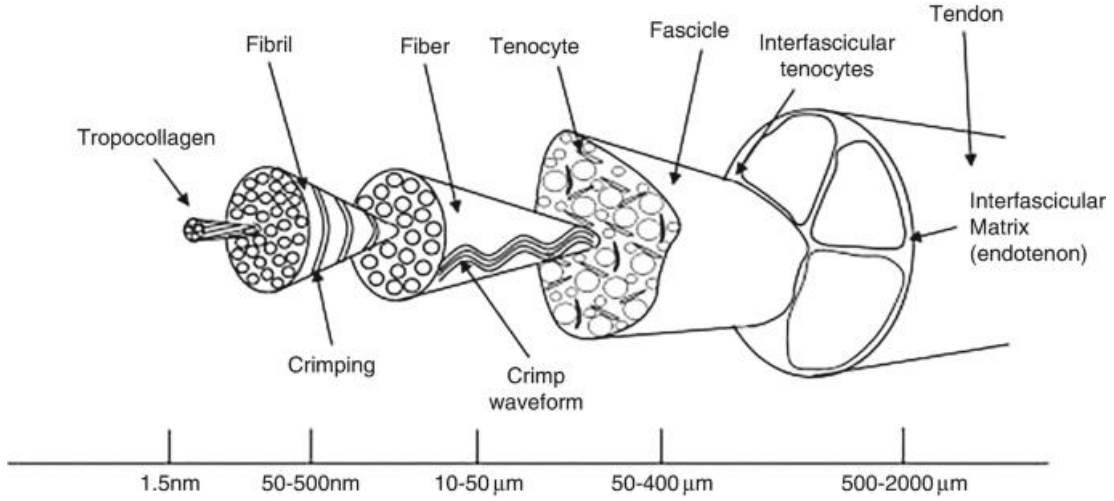
ECM'nin kollajen ve tenositleri çevreleyen temel maddesi, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar (GAG), glikoproteinler ve diğer birkaç küçük molekülden oluşur [22]. Proteoglikanların güçlü hidrofilik doğası, suda çözünür moleküllerin hızlı difüzyonunu ve hücrelerin göçünü sağlar [21]. Fibronektin ve trombospondin gibi yapışkan glikoproteinler, tendondaki onarım ve rejenerasyon süreçlerine katılır. Tendon ECM'nin bir diğer önemli bileşeni olan Tenascin-C, tendon gövdesinde ve

osteotendinöz ve miyotendinöz bileşkelerde bol miktarda bulunur [21, 28]. Tenascin-C, bir dizi tekrarlayan fibronektin tip III alanı içerir ve bu alanların stres kaynaklı açılmasını takiben elastik bir protein olarak da işlev görür [28]. Tenascin-C, kolajen liflerinin hizalanması ve yönlendirilmesinde rol oynayabilir [29].

Sinovyal tendon kılıfları, oldukça yüksek derecede kayganlığın gerekli olduğu el ve ayak tendonları gibi artan mekanik strese maruz kalan bölgelerde bulunur. Sinovyal kılıflar, bir dış fibrotik kılıftan ve ince visseral ve parietal tabakalardan oluşan bir iç sinovyal kılıftan oluşur [30]. İç sinovyal kılıf, tendon gövdesini sarar ve sinovyal sıvıyı üretmek için bir ultrafiltrasyon membranı olarak işlev görür. [21, 31]. Fibrotik kılıf, tendon işlevine yardımcı olmak için dayanak noktası işlevi gören yoğunlaşmaları yani pulleyleri oluşturur. [32]

Kollajen, üçlü sarmal bir polipeptit zinciri olan tropokollajen ile başlayarak artan karmaşıklıkta hiyerarşik seviyelerde düzenlenir. Bunlar, tendonun uzun eksenine paralel uzanan kollajen molekülleri, fibriller, lif demetleri, fasiküller ve nihayet tendonun kendisinden oluşan çok birimli bir yapıdır (şekil 1) [30, 33] .

Fibril en küçük tendon yapısal birimidir; büyük oranda, uçtan uca hizalanmış çubuk benzeri kolajen moleküllerinden oluşur [33]. Lifler, tendon yapısının bir sonraki seviyesini oluşturur. Lifler, kollajen fibrillerinden oluşur ve kan damarlarını, lenfatikleri ve sinirleri içeren ince bir bağ dokusu tabakası olan endotenonla çevrilidir. Lif demetleri fasikülleri oluşturur ve fasikül demetleri, tendonun vasküler, lenfatik ve sinir beslemesini sağlayan ince, gevşek bir bağ dokusu kılıfı olan epitenon tarafından çevrelenir [34]. Yüzeysel olarak, epitenon, tip I ve III kollajen fibrillerinden, bazı elastik fibrillerden ve sinovyal hücrelerin iç astarından oluşan gevşek bir bağ dokusu olan paratenon (bazı bölgelerde sinovyal kılıf) ile çevrilidir [24] Epitenon ve paratenon, bitişikteki doku ile sürtünmeyi azaltan peritendonu oluşturur [33]. Bu tür hiyerarşik yapı, lif demetlerini tendonun uzun eksenine hizalar ve tendonun gerilme mukavemetini sağlar [35].



Şekil 1. Tendonun Histolojik Yapısı

Miyotendinöz bileşke, kas kuvvetlerini tendona aktarır. Bu kavşakta, tendonun kolajen fibrilleri, kas liflerinin kontraktıl proteinleri (aktin ve miyozin) tarafından üretilen gerilme kuvvetlerinin tendon kollajen liflerine iletilmesine izin veren miyofibroblastlar tarafından oluşturulan derin girintilere yerleştirilir. Bu yapı aynı zamanda kas kasılması sırasında tendonlardaki gerilimi de azaltır. Ancak miyotendinöz bileşke aynı zamanda kas-tendon ünitesinin en zayıf noktasıdır [36].

Tendonlar kemik ve kasları birbirine bağlar. Tendon-kemik birleşimine entezis denir. İki tür entezis vardır: fibröz entezis ve fibrokartilajinöz entezis. Fibröz enteziste tendon çocuklukta periosteuma ve yetişkinlikte kemiğe yapışır. Fibrokartilajinöz enteziste ise mekanik yükleri dağıtan hiyalin fibrokartilajın bir geçiş bölgesi bulunur [33].

Osteotendinöz bileşke (entezis) dört bölgeden oluşur: yoğun bir tendon bölgesi, fibrokartilaj, mineralize fibrokartilaj ve kemik [37]. Osteotendinöz bileşkenin özel yapısı, kollajen lifinin bükülmesini, yıpranmasını, kesilmesini ve arızalanmasını önler [38].

2.2. Tendon İnnervasyonu

Tendon innervasyonu kutanöz, kas ve peritendinöz sinir gövdelerinden kaynaklanır. Miyotendinöz bileşkede sinir lifleri çaprazlanır ve endotenon septaya

girer. Sinir lifleri paratenonda zengin pleksuslar oluşturur ve dallar epitenonu delerek geçer [21].

Çoğu sinir lifi aslında tendonun ana gövdesine girmez, ancak yüzeyinde sinir uçları olarak sonlanır. Miyelinli liflerin sinir uçları, basınç veya gerilimdeki değişiklikleri algılamak için özel mekanoreseptörler olarak işlev görür. Bu mekanoreseptörler, Golgi tendon organları, tendonların kas insersiyolarında en fazla sayıdadır [39]. Golgi tendon organları, esasen, büyük miyelinli sinir liflerinin bir grup dalını çevreleyen ince, hassas bir bağ dokusu kapsülüdür. Bu lifler, tendonun kollajen lif demetleri arasında sonlanır [40].

Miyelinsiz sinir uçları nosiseptör görevi görür ve ağrıyı algılar ve iletir. Tendonda hem sempatik hem de parasempatik lifler bulunur [21].

2.3. Tendon Kanlanması

Tendonlar kan beslemesini iki ana kaynaktan alır: Muskulotendinöz bileşke ve osteotendineöz bileşkedeki intrinsik sistemler ve paratenon veya sinovyal kılıf yoluyla ekstrinsik sistemden. İntrinsik sistemlerden ekstrinsik sistemlere kanlanma oranı tendondan tendona değişir. Muskulotendinöz bileşkede kastan perimisyal damarlar tendonun fasikülleri arasında devam eder. Bununla birlikte, kastan kaynaklanan kan damarlarının, tendonun proksimal üçte birinin ötesine uzanması olası değildir. Osteotendinöz bileşkeden gelen kan beslemesi zayıftır ve ekstrinsik sistemden gelen damarlar periosteal damarlarla iletişim kurmasına rağmen, tendonun insersiyon bölgesi ile sınırlıdır [41].

Sürtünmeyi azaltmak için kılıflarla sarılmış tendonlarda, ana damarlardan gelen dallar vinkülden (mezotenon) geçerek sinovyal kılıfın visseral tabakasına ulaşır ve burada bir pleksus oluştururlar [30]. Bu pleksus tendonun yüzeysel kısmını beslerken, vinküllerden bazı damarlar epitenonu da delerek yollarına devam eder. Bu penetran damarlar endotenon septumda seyrederek peri-tendinöz ve intra-tendinöz vasküler ağlar arasında bir bağlantı oluşturur [21].

Sinovyal kılıfın yokluğunda, paratenon damar sisteminin dış bileşenini sağlar. Paratenona giren damarlar enine seyrederek ve tekrar tekrar dallanarak karmaşık bir damar ağı oluşturur [42]. Paratenondan gelen arter dalları, bol anastomozlu intratendinöz bir vasküler ağı oluşturduğu endotenon septalarında seyretmek için epitenonu penetre ederek geçer [22, 43]. Bağlantı bölgelerinde ve bükülme, sürtünme veya sıkıştırma bölgelerinde tendon vaskülaritesi tehlikeye girer [43].

Aşil tendonunda, anjiyografik enjeksiyon teknikleriyle, tendon insersiyonunun 2-7 cm proksimalinde bir hipovaskülerite bölgesi gösterilmiştir [41]. Benzer bir hipovaskülerite zonu, tendon insersiyonundan itibaren 1 cm içinde, volar plağa bitişik fleksör digitorum profundus tendonunun dorsal yüzeyinde mevcuttur [44].

Genel olarak, tendon kan akımı artan yaş ve mekanik yüklenme ile azalır ve tepe egzersiz peritendinöz kan akımı o bölgedeki maksimum kan akımı kapasitesinin yalnızca yaklaşık %20'sine ulaşır [21].

2.4. Aşil Tendon Anatomisi ve Fonksiyonu

Aşil tendonu vücuttaki en güçlü ve en büyük tendondur. Gastroknemius ve soleus kaslarının distalde bir araya gelmesiyle oluşur ve plantaristen küçük bir katkı alabilir. Kaslar ve aşil tendonu bacağın arka, yüzeyel kompartmanındadır. Aşil tendonunu oluşturan gastrosoleus kas grubu ayak bileğinin ana plantar fleksörleridir [45].

Aşil tendonu, koşma, zıplama, zıplama ve atlama sırasında vücut ağırlığının on katına kadar gerilme yükleri ile vücuttaki en yüksek yüklere maruz kalır [46]. Aşil tendonu, özellikle biyomekanik uyumsuzluklar da mevcutsa, yokuş yukarı ve aşağı koşarken strese maruz kalır. Gergin bir aşil tendonu ise ayak bileğinin dorsifleksiyonunu sınırlar [47].

Gastroknemius en yüzeydeki kastır. Gastroknemiusun medial başı, medial suprakondiler hattın arkasındaki femurun popliteal yüzeyinden ve medial femoral kondilin üzerindeki addüktör tüberkülden kaynaklanır. Daha büyük ve daha uzundur ve lateral başa göre daha distale uzanır [48]. Lateral baş daha kısadır ve lateral femoral kondilin lateral yüzeyinin arka kısmından, lateral epikondilin üstünden ve arkasından ve kondil üzerindeki linea aspera lateral dudağının bir kısmından çıkar. Her iki baş da oblik popliteal ligamentten (diz eklem kapsülünün bir parçası) kaynaklanır ve kasların yüzeyinde kısa bir mesafe boyunca uzanan güçlü düz tendonlarla femur kondillerine bağlanır. [49].

Bireylerin %27 ila %29'unda maksimum stres noktasında lateral başta bir sesamoid kemik (fabella) mevcut olabilir [49] ve kapsülün posterolateral kısmında fabello-fibular ligamente rastlanabilir [50]. Bursa iki baş arasından derine uzanabilir. Medial başın derinliklerindeki bursa bazen diz eklemi ile ilişkili olur ve Baker kistlerini ortaya çıkarır [47].

Soleus kası geniş ve düz bir kastır. Gastroknemiustan daha geniştir ve kas lifleri gastroknemiustan daha distale uzanır. Fibula başının arka yüzeyinden ve fibula arka

yüzeyinin üst dörtte birinden, fibula ve tibia arasındaki fibröz bir arktan ve tibianın medial sınırının orta üçte birinden kaynaklanır. Popliteal damarlar ve tibial sinir fibröz arkın altından geçer [47].

Soleus, aralarında vasküler multi-pennat kas liflerinin büyük bir kısmı bulunan iki aponevrotik lamelden oluşur. Kas lifleri, gastroknemiusun aponevrozunun önünde yer alan soleusun arka aponevrozunda son bulur. Kasların aponevrotik lifleri, birleşmeden önce değişken bir mesafe boyunca birbirine paralel uzanır [49]. Büyük safen venden perforan damarlar, zengin bir damar ağı içeren soleusa girer. Soleus gastroknemius ile birleşir ve aşıl tendonunun en derin kısmını oluşturur [47].

Soleusun tendinöz kısmı genellikle aşıl tendonuna katkıda bulunan tendonların en büyüğüdür ve temel plantar fleksördür [51]. Soleus postural bir kastır ve ayakta dururken vücudu dik tutar. Ağırlık merkezi diz ekleminin hareket ekseninin önünden geçerken, ayak bileğinden vücudun öne eğilimine karşı koymak için soleus kasılır. Soleus kası yalnızca ayak bileği eklemine etki eder [52].

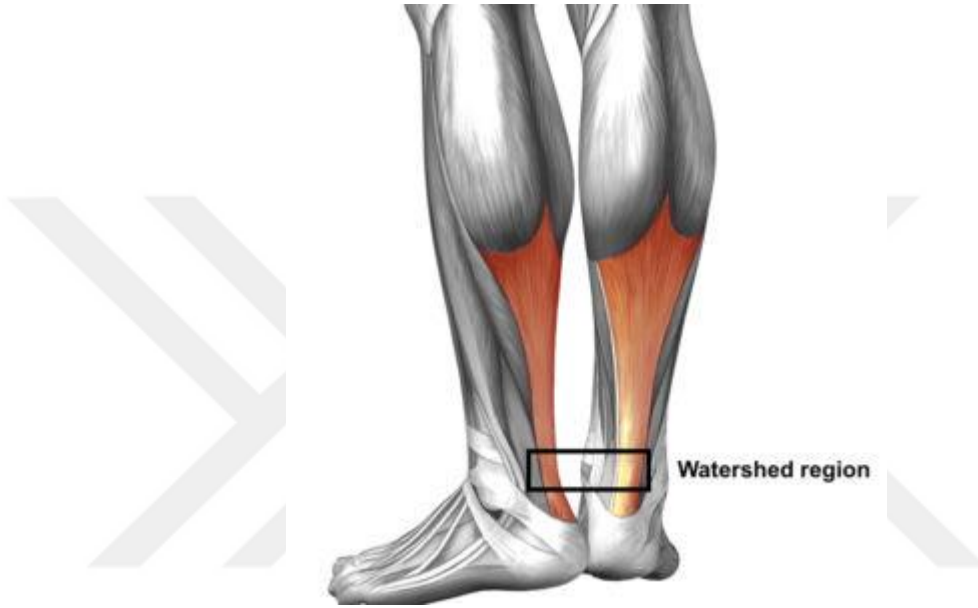
Plantaris kası değişken bir boyuta sahiptir ve bireylerin %6 ila %8'inde bulunmayabilir. Lateral femoral kondilin üzerindeki popliteal yüzeyden başlar. Kas gövdesi genellikle 5 cm ila 10 cm uzunluğundadır ve gastroknemius ile soleus arasında distal olarak uzanan uzun bir tendon ile devam eder. Tendon, aşıl tendonunun önünde, aşıl tendonunun medial sınırına girer. İnsanların %6 ila %8'inde fleksör retinakulumu yapışır [49]. Bu tendon greft olarak da kullanılabilir.

Aşıl tendonu yaklaşık 15 cm uzunluğundadır ve bacağın ortasında gastroknemius ve soleusun kas-tendon bağlantısında başlar. Tendon, gastroknemius ile birleştiği yerde düzleşir ve kalkaneusa yapışma yerine yaklaşık 4 cm kala yuvarlak hale gelir. Bu seviyede, kalkaneusun arka yüzeyinin alt kısmının ortasındaki pürüzlü bir alana girmek için düzleşir, sonra genişler ve kıkırdaklı hale gelir. Ön yüzeyinde ise, neredeyse insersiyonuna kadar soleustan kas liflerini alır [47,53]

Soleus ve gastroknemius kaslarının aşıl tendonuna katkılarında ve füzyon derecelerinde farklılıklar vardır. O'Brien yaptığı bir çalışmada deneklerin %52'sinde, soleusun aşıl tendonuna %52, gastroknemius ise %48 katkıda bulunduğunu göstermiştir. Soleus lifleri tendonun ön ve orta kısmını oluşturur. Deneklerin %35'inde gastroknemius ve soleus kaslarının her biri %50 katkıda bulunmuştur. Deneklerin %13'ünde ise gastroknemius tendonun üçte ikisini oluşturmuştur [47]. Soleusun tendinöz kısmı 3 cm ile 11 cm arasında, gastroknemius kısmı ise 11 cm ile 16 cm arasında değişmektedir [54].

Aşıl tendonu distale doğru inerken 90 derece kıvrılır ve gastroknemius bileşeni esas olarak tendonun posterolateral kısmında bulunur. Rotasyon, soleusun

gastroknemius bileşenine katılma eğiliminde olduğu bölgenin üzerinde başlar ve minimal füzyon varsa rotasyon derecesi daha fazladır. Bükülme, tendon içinde kalkaneal insersiyosunun 2 cm ila 5 cm üzerinde en belirgin olan bir stres alanı oluşturur [47]. Bu bölgede kan akımı oldukça zayıftır ve bu nedenle bir tendinopati ve rüptür bölgesidir (şekil 2) [30].



Şekil 2. Aşil tendonunun yaralanmaya ve tendinopatiye en yatkın bölgesi olan hipovasküler alanı

İnsersiyonun derin ve hemen proksimalinde kalkaneusun arka yüzeyindeki tüberosite ile aşil tendonu arasında uzanan retrokalkaneal bursa bulunur. Doğumda mevcut olan bursa kalın duvarlı, kama şeklinde bir kesedir. Ortalama uzunluğu 22 mm, genişliği 4 mm ve derinliği 8 mm'dir [55]. Tendon üzerindeki fibro-kıkırdak bölgesi arka duvarı oluşturur. Retrokalkaneal bursanın ön duvarı kalkaneusun arka yüzündeki 0,5 mm ila 1 mm kalınlığındaki kıkırdaklı tabakadır [47].

Aşil tendonu, posterior tibia ve kalkaneusun arka yüzeyinin üst kısmı arasındaki alana Kager üçgeni denir ve aşil tendonunu derin fleksörlerden ayırır.

Kan damarları Kager üçgeni içinde yer alır ve aşil tendonunu besler [47]. Tendonun ek yerindeki bazı kollajen lifleri Sharpey liflerini oluşturur. Endotenon

periosteum ile sürekli hale gelir. İnsersiyonda periost yoktur [51], ancak yüzeyel liflerin bir kısmı kalkaneusun fibröz dokusu ile devamlılık gösterir ve kalkaneusun alt sınırından geçerek plantar fasyaya katılır [47]. Aşıl tendonunu plantar fasyaya bağlayan liflerin sayısı yaşla birlikte azalır [47].

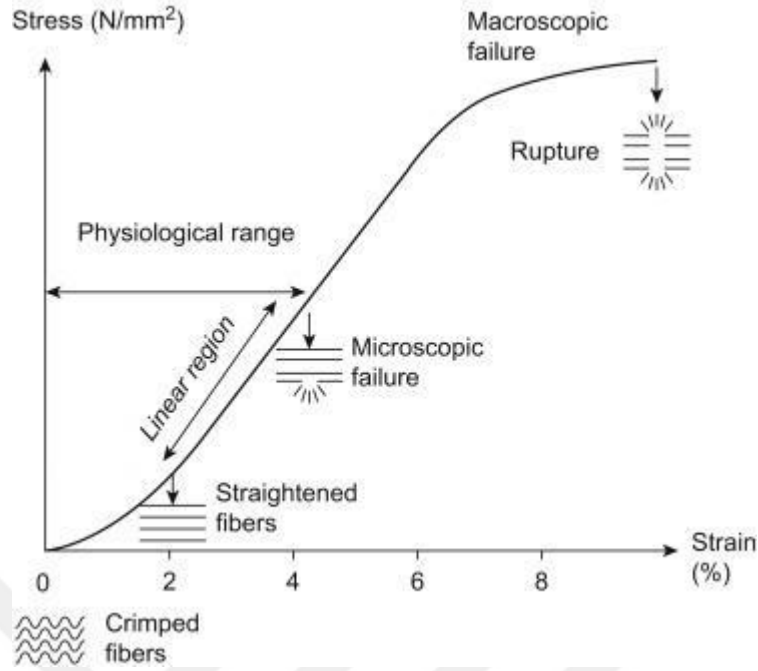
Aşıl tendonu etrafında gerçek bir sinovyal kılıf olmamasına rağmen, mukopolisakkaritler açısından zengin, gevşek bağ dokudan oluşan ince bir membranı olan bir paratenon ile çevrilidir [27]. En dış tabaka gevşek, yağlı bağ dokudan, elastik doku olarak işlev gören ve geniş bir hareket aralığına izin veren gevşek bir fibriller dokudan oluşur [24]. Mekanik işlevi, tendonun çevre dokuların yüzeyinden serbestçe kaymasını sağlamaktır. Fibrilleri, fasikülleri ve tüm kası çevreleyen bağ dokusu, esas olarak tip I kollajenden ve küçük bir bileşen tip III kollajenden oluşur. Sinirler ve kan damarları paratenondan geçer. Paratenon ve epitenon arasında sıvı bulunabilir ve sürtünmeyi önler [56].

2.5. Aşıl Tendon Biyomekaniği

Aşıl tendonu insan vücudundaki en güçlü, en büyük ve en kalın tendondur. Yaklaşık 150 mm uzunluğa, 5-7 mm kalınlığa ve yaklaşık 20 mm genişliğe sahiptir [47]. Aşıl tendonu, ayak bileği plantar fleksörleri tarafından üretilen kuvvetleri iletir. Ayrıca diz, ayak bileği ve subtalar eklemi geçer ve etki eder. Bu sayede optimal hareket ve stabilite sağlar [57].

Aşıl tendonunun bükümlü bir yapıya sahip olduğu bildirilmiştir: proksimalden distal uca bakıldığında, bu bükülme sol bacakta saat yönünde ve sağ bacakta saat yönünün tersine olmuştur [58]. Aşıl tendonunun elastik özellikleri, yaşlandıkça kalınlıkta bir azalma ve sertlikte bir artış olmak üzere değişir [59]. Gençler daha düşük sertliğe (Young modülüsü) ve daha yüksek çekme kopma stresine sahiptir [57].

Tendona etki eden mekanik kuvvetlerle tendonun bu etkiye verdiği cevap en iyi şekilde tendona ait stress-strain eğrisinde görülebilir (şekil 3) [33]. Dinlenme durumunda, kollajen lifleri ve fibrilleri kıvrımlı bir konfigürasyon gösterir. Tendonun %2'ye kadar gerildiği eğrinin ilk konkav kısmı, kıvrım deseninin düzleşmesini temsil eder. Bu noktanın ötesinde, kollajen üçlü sarmalların molekül içi kayması nedeniyle tendon lineer bir şekilde deforme olur ve lifler daha paralel hale gelir. Gerinim %4'ün altında kalırsa, tendon elastik bir şekilde davranır ve yük kaldırıldığında orijinal uzunluğuna döner. Gerinim %4'ü aştığında mikroskobik hasar meydana gelir ve %8-10'un ötesinde, moleküler kayma ile intrafibril hasarından kaynaklanan makroskopik hasar oluşur [21].



Şekil 3. Aşıl tendonunun yük-gerinim grafiği

Tendonların çekme mukavemeti kalınlık ve kollajen içeriği ile ilgilidir ve 1 cm² alana sahip bir tendon 500-1.000 kg arasında taşıma kapasitesine sahiptir. Zıplama ve ağırlık kaldırma gibi zorlayıcı aktiviteler sırasında tendonlara çok yüksek yükler biner [21]. İnsan aşıl tendonunda, koşu sırasında vücut ağırlığının 12,5 katına karşılık gelen 9 kN'luk kuvvetler kaydedilmiştir. Bu kuvvetler tendonun nihai gerilme mukavemetini aştığı için, etki eden mekanik kuvvetin oluşma hızı da tendon kopmasında önemli bir rol oynayabilir [60].

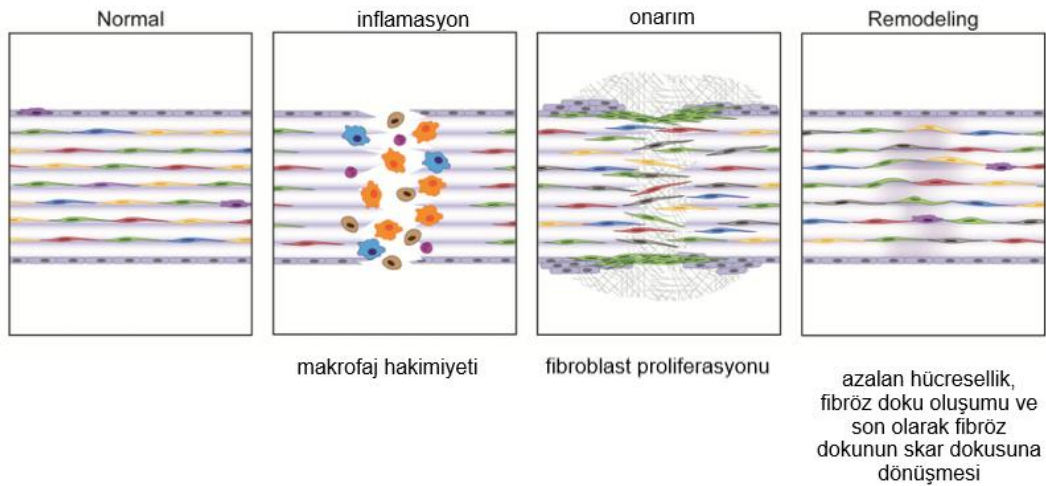
Çalışmalar, immobilizasyonun ve fiziksel aktivite eksikliğinin tendon özellikleri üzerinde olumsuz etkileri olduğunu göstermiştir [61, 62]. Bu muhtemelen kesit alanındaki ve Young modülündeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır [57]. Aşıl tendonunun ortalama kesit alanı koşucularda koşmayanlara göre daha fazladır, ancak sertlikte hiçbir farklılık kaydedilmemiştir [63]. Ek olarak, kadınlara kıyasla, erkeklerin aşıl tendonlarının daha sert olduğu, daha büyük bir kesit alanına sahip olduğu ve daha yüksek bir maksimum yırtılma kuvvetine sahip olduğu bildirilmiştir [57, 64].

Tıpkı cilt ve ligamanlar gibi tendonlar da viskoelastiktir ve farklı gerilme oranlarına duyarlıdır. Tendonun viskoelastik davranışı muhtemelen kollajen, su ve kollajenli proteinler ile kollajen olmayan proteinler (örneğin proteoglikanlar) arasındaki etkileşimlerden kaynaklanır [33]. Bir malzemenin viskoelastisitesi, gerilme-gevşeme ve kayma miktarı gibi parametreler ile tanımlanır [60]. Viskoelastik

olmaları nedeniyle, tendonlar düşük gerilme hızlarında daha fazla deforme olabilir. Bu nedenle, tendonlar daha fazla enerji emer, ancak yükleri aktarmada daha az yeteneklidir. Yüksek gerilme oranlarında, tendonlar yüksek derecede sertlik ile daha az deforme olur ve büyük yükleri hareket ettirmede daha etkilidir [30, 33].

2.6. Tendon İyileşmesi

Tendon iyileşmesi iç içe geçmiş üç aşamaya ayrılabilir: inflammatuar, onarım ve yeniden şekillenme aşamaları (şekil 4) [65]. Yaklaşık 24 saat süren ilk inflammatuar fazda eritrositler, trombositler ve inflammatuar hücreler (örn., nötrofiller, monositler ve makrofajlar) yara bölgesine göç eder ve fagositoz yoluyla nekrotik materyalleri temizler. Bu arada, bu hücreler, kollajen sentezini ve birikimini başlatmak için tendon fibroblastlarını toplayan vazoaktif ve kemotaktik faktörleri serbest bırakır [33]. Tenositler yavaş yavaş yaraya göç eder ve tip III kollajen sentezi başlatılır [21, 66]



Şekil 4. Tendon iyileşme aşamaları (Nichols ve ark., 2019'dan uyarlanmıştır).

Yaralanmadan birkaç gün sonra onarım aşaması başlar. Birkaç hafta süren bu aşamada, fibroblastlar bol miktarda kollajen ve proteoglikanlar gibi ECM bileşenlerini sentezler ve bunları yara bölgesine bırakır. Onarım aşamasında, su içeriği ve glikozaminoglikan konsantrasyonu yüksek kalır [33].

Yaklaşık 6 hafta sonra yeniden şekillenme aşaması başlar. Bu faz, azalmış hücresellik ve azalmış kollajen ve glikozaminoglikan sentezi ile karakterizedir. Bu aşamada iyileşen doku yeniden boyutlandırılır ve yeniden şekillendirilir. Bu süre

zarfında onarılan doku fibröz dokuya dönüşür, bu da 10 hafta sonra tekrar skar benzeri tendon dokusuna dönüşür. Ayrıca kollajen lifleri arasındaki kovalent bağ artar, bu da daha yüksek sertlik ve gerilme mukavemeti ile onarılmış doku ile sonuçlanır. [21, 33].

Yeniden şekillenme aşaması, konsolidasyon ve olgunlaşma aşamasına ayrılabilir. Konsolidasyon aşaması yaklaşık 6. haftada başlar ve 10. haftaya kadar devam eder. Bu dönemde tenosit metabolizması yüksek kalır ve tenositler ve kollajen lifleri stres yönünde dizilir. Bu aşamada daha yüksek oranda tip I kollajen sentezlenir. 10 hafta sonra, bir yıl boyunca fibröz dokunun skar benzeri tendon dokusuna kademeli olarak değişmesiyle olgunlaşma aşaması gerçekleşir. Bu aşamanın ikinci yarısında tenosit metabolizması ve tendon vaskülaritesi azalır [21, 66, 67]

Tendon iyileşmesi, epitenon ve endotenon tenositlerinin proliferasyonu yoluyla intrinsik olarak veya çevredeki kılıf ve sinovyumdan hücrelerin istilası ile ekstrinsik olarak gerçekleşebilir. Epitenon tenoblastları proliferasyon ve migrasyon ile onarım sürecini başlatır. Kopmuş tendonlarda iyileşme, vaskülarite veya hücresel destek için adezyonlara ihtiyaç duymadan yalnızca epitenondan gelen hücreler tarafından gerçekleştirilebilir [21, 68]. İntrinsik tenositler, bu onarım sürecine katkıda bulunur ve epitenon hücrelerinden daha büyük ve daha olgun kollajen salgılar. Buna rağmen, epitenon ve tenositlerdeki fibroblastlar onarım sırasında kollajen sentezler ve farklı hücreler muhtemelen farklı zamanlarda farklı kollajen türleri üretir [21].

Başlangıçta kollajen epitenon hücreleri tarafından üretilir, daha sonra endotenon hücreleri kollajen sentezler [21]. Her hücre tipinin nispi katkısı, meydana gelen travmanın tipinden, anatomik pozisyonundan, bir sinovyal kılıfın varlığından ve onarım gerçekleştikten sonra hareketin neden olduğu stres miktarından etkilenebilir [69]. Tendon kılıfındaki hücreler, epitenon ve endotenon hücrelerine kıyasla daha az kollajen ve glikozaminoglikan üretir. İntrinsik iyileşme, gelişmiş biyomekanik ve daha az komplikasyon ile sonuçlanır. Özellikle önemli bir ayrıcalık olarak tendon kılıfı içinde normal bir kayma mekanizması devam ettirilebilir. Ekstrinsik iyileşmede, yara dokusu, tendon kaymasını bozan yapışıklık oluşumuna neden olur. Belli anatomik bölgelerde belli iyileşme paternleri öne çıkabilir [21, 70].

Doku iyileşmesi sırasında büyüme faktörleri önemli bir rol oynar. Tendon iyileşmesinde aktiviteleri iyi anlaşılmış beş büyüme faktörü vardır [71]: İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β). Tendon yaralanmalarını takiben, tüm bu faktörler belirgin şekilde düzenlenir ve iyileşme sürecinde aktiftir. IGF-I, erken inflamatuvar faz sırasında yüksek oranda eksprese edilir ve tendon fibroblastlarının proliferasyonunu ve göçünü destekler ve ardından kollajen ve proteoglikan üretimini artırır [33]. PDGF, tendon yaralanmasından kısa bir süre sonra üretilir ve diğer

büyüme faktörlerinin üretimini uyarır. TGF-b, tendon iyileşmesinin inflamatuvar ve onarım aşamalarında aktiftir. VEGF, endotelial hücre proliferasyonunu uyarır, anjiyogenezi artırır ve ayrıca kapiler geçirgenliği artırır. bFGF, hücresel göçü ve proliferasyonu düzenler ve ayrıca anjiyogenezi destekler.[33, 72, 73]

TGF-b süper ailesinin bir alt grubu olan kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler), doku farklılaşmasını etkileyerek kemik ve kıkırdak oluşumunu indükler [33]. BMP'ler ayrıca tendon iyileşmesini de etkiler. Hem BMP-13 hem de BMP-14'ün, kesilen sıçan aşil tendonunda tendon kallusunun miktarını arttırdığı ve böylece iyileşme tendonunun gücünü arttırdığı gösterilmiştir [74].

2.7. Aşil Tendon Yaralanması

Aşil tendonu vücuttaki en büyük ve en güçlü tendon olmasına rağmen aynı zamanda en sık yaralanan tendondur. Aşil tendon rüptür insidansı; artan ortalama yaş, spor yapan insan sayısındaki artış ve obezitenin yaygınlaşması nedeniyle son zamanlarda giderek artmaktadır [75].

2.7.1. Epidemiyoloji

Aşil tendonu yırtılması, tüm büyük tendon yırtılmalarının %20'sini oluşturur. Tahmini insidans, 100.000 popülasyonda 11 ila 37 arasında değişmektedir. Erkekler, kadınlara göre aşil tendonu yırtılmasına 2 ila 12 kat daha yatkındır [75-77]. Aşil tendon rüptürü insidansı bimodal dağılım gösterir. Spordaki yüksek enerjili yaralanmalar ilk tepe noktasından sorumludur, oysa yaşlılarda meydana gelen ikinci pik, çoğunlukla, dejenere aşil tendonunun spontan rüptürü veya kronik aşil tendinopatisinde rüptür gibi düşük enerjili yaralanmalarla ilişkilidir. Akut spor yaralanmaları olan genç hastalarda, tendon iyileşmesi için konservatif tedavi genellikle yeterlidir. Ancak yaşlılarda dejenere olmuş tendonun yırtılması farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirir, çünkü tendon operatif onarımdan sonra bile tekrar yırtılmaya karşı savunmasız kalır. Bu nedenle, aşil tendonunun akut rüptürünü dejenere tendon rüptüründen ayırt etmek önemlidir [75].

2.7.2. Etyoloji

Aşil tendon rüptürlerinin kesin nedeni bilinmemektedir, çünkü spontan rüptür yaşayan hastaların çoğunda rüptürden önce hassasiyet, sertlik, rahatsızlık, rüptüre aşil tendonu bölgesinde daha önce teşhis edilen bir hastalık bulunmamıştır [30, 76]. Bununla birlikte, yırtılmış aşil tendonları üzerine yapılan histopatolojik çalışmalar, bu deneklerin hemen hemen hepsinde hipoksik ve mukoid dejenerasyon, zayıf vasküler beslenme, doku ve hücre nekrozu, kalsifikasyon ve tendolipomatozis gibi belirgin dejeneratif değişikliklerin yanı sıra yırtılma yerinde ve çevresinde düzensiz, dejenere

kollajen lifleri olduğunu göstermektedir. [76, 78, 79]. Ayrıca aşil tendon rüptürü olan hastalar arasında profesyonel, beyaz yakalı çalışanların aşırı temsil edildiğine dair kanıtlar vardır [80]. Bu bulguları bir araya getirdiğimizde, sedanter bir yaşam tarzının ani veya tekrarlayan hareketlerle birlikte aşil tendonunun kendiliğinden yırtılmasına yol açtığına inanılmaktadır [76].

Aşil tendon rüptürlerinin önemli bir kısmı, daha önceden tendon dejenerasyonunun etiyolojik bir faktör olarak izlenemediği durumlarda ortaya çıkar. Bu durumlarda, kopma daha çok oldukça yüksek kuvvet gerektiren aktivitelerin bir sonucudur [30, 76]. Koşu sırasında aşil tendonunun kollajen liflerinde yatay, eksenel ve rotasyonel değişikliklere neden olan ön ayak veya kalkaneal valgus veya varus dizilim bozuklukları gibi ayak bileği ve ayağın biyomekanik olarak istenmeyen pozisyonları, yırtılma için önemli predispozan faktörlerdir [30, 76].

Spontan aşil tendon rüptürüne neden olduğu savunulan bir takım ilaçlar da mevcuttur. Bunlar arasında; anabolik steroidler, florokinolonlar ve kortikosteroidler sayılabilir. Özellikle kortikosteroid grubu ilaçlar hem ortopedistler hem de romatologlar tarafından klinik pratikte sık olarak kullanıldıklarından aşil tendon rüptürüne eğilimi artırıp arttırmadıkları tartışma konusudur [76]. Her iki uçta sonuç bildiren çalışmalar olsa da kortikosteroidler ve aşil tendon rüptürü ilişkisi hala belirsizliğini korumaktadır [81].

2.7.3. Klinik bulgular ve tanı

Akut aşil tendon rüptürünün tanısı çoğunlukla ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayeneye dayanır. Tipik olarak hastalar bacaklarının arkasından bir patlama sesi geldiğini veya bir başkasının kendilerine arkadan tekme attığını hissettiklerini söylerler. Direkt travma ile aşil tendon rüptürü oldukça nadirdir. Travma sonrasında duyulan ani acı hissi zamanla düzelir ve hasta doktorun karşısına sıklıkla topallama, yürürken denge kuramama gibi şikayetler ile gelir [75, 77].

Eğer bir spor yaralanması söz konusu değilse aşil tendon rüptürünü belirlemek daha zordur. Yaşlı hastalarda ve olaydan birkaç gün sonra doktora başvuran hastalarda aşil tendon rüptürü %25 oranında gözden kaçmaktadır [82]. Tanı atlanmasının bir başka sebebi de sağlam ekstremitik ayak fleksörlerinin plantar fleksiyonu devam ettirmesi nedeniyle Thompson testinin yanlış negatif sonucu vermesidir [83].

Aşil tendon rüptürünün tanısı kliniklidir. Yaralanmadan sonraki 2-3 gün içinde aşil tendonunun kalkaneusa yapışma yerinin 2 cm ile 7 cm proksimalinde bir boşluk palpe edilebilir. Daha sonra boşluk sıklıkla hematoma ve fibröz doku ile doldurulur; şişlik, ödem ve morarma palpasyonu zorlaştırabilir [77].

Çeşitli tanı testleri kullanılmıştır. Baldır sıkma testi (Thompson testi) ve diz fleksiyon testi herhangi bir ekipman olmadan yapılabildiğinden fizik muayenede ilk basamağı oluşturur. Thompson testi basit ve güvenilirdir. Hasta muayene masasına yüzüstü yatırılır ve ayak bilekleri masadan sarkıtılır. Muayene eden kişi baldırı en kabarık olan bölgesinden sıkar ve soleus kasını deforme ederek aşıl tendonunun ayağı plantar fleksiyona getirmesini bekler. Pozitif testte ayak plantar fleksiyona gelmeyecektir. Plantar fleksiyon yoksa, test total yırtılmayı gösterir. Diz fleksiyon testi de yine yüzüstü pozisyonda yapılır. Hastadan dizlerini 90 derece fleksiyona getirmesi istenir. Testin pozitif olduğu durumda tibia vertikal pozisyondayken, etkilenen taraftaki ayak nötr veya dorsifleksiyona (hiperdorsifleksiyon işareti) düşer ve tendon kopması teşhis edilir. Genellikle, parmak ucu testi akut durumda çok ağrılıdır, ancak geç ve ihmal edilen rüptürlerde basit ve etkilidir; total rüptür, hastanın yaralı taraftaki topuğu yerden kaldıramamasına neden olur [77].

Amerikan ortopedik cerrahlar akademisinin (AAOS) klinik uygulama kılavuzlarına göre, akut aşıl tendon rüptürü tanısı, aşağıdaki fizik muayene testlerinden iki veya daha fazlası ile konulabilir: (1) pozitif Thompson testi, (2) plantar fleksiyon kuvvetinde azalma, (3) palpe edilebilir bir defekt varlığı ve (4) hafif manipülasyonla artmış pasif ayak bileği dorsifleksiyonu [84].

Akut Aşıl tendon rüptürünün teşhisi öncelikle klinikdir ve görüntüleme testleri ile desteklenir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya ultrasonografi, doğrulayıcı bir test olarak faydalı olabilir. MRG dinamik bir görüntüleme yöntemi olmadığı için kısmi veya tam rüptürü yeterince belirlemede güvenilir değildir. Buna karşılık, ultrasonografi yırtığın yerini, tendonun yırtık uçları arasındaki boşluğu ve kısmi/tam yırtılmayı belirlemede daha etkilidir [75].

Tedavi planlamasında düz radyografi (ayak bileğinin lateral görüntüleri) kullanılır. Her şeyden önce, önceden var olan dejenerasyon veya kronik tendinopati düşündüren kalsifik lezyon, Haglund çıkıntısı veya kalkaneus avülsiyon kırığının varlığını saptamada diğer görüntüleme modalitelerinden üstündür [75].

Kronik aşıl tendinopatisinde rüptür olması durumunda, konservatif tedavi veya direkt onarımdan sonra tekrar rüptür riski yüksektir. Yırtılmış uçlardaki patolojik dokunun doğrudan iyileşmesi çoğu zaman bu durumda mümkün değildir. Böyle bir durumda cerrah, tendon rekonstrüksiyonu gibi sağlıklı doku kullanan diğer tedavi seçeneklerini değerlendirmelidir. Bu nedenle, akut aşıl tendon rüptürünün ayırıcı tanısı için önceden var olan tendinopatinin varlığının veya yokluğunun doğrulanması son derece önemlidir. Düz radyografi bu amaç için MRG veya ultrasonografiden daha uygundur [75].

2.7.4. Tedavi seçenekleri ve komplikasyonlar

Akut aşıl tendon rüptürü tedavisinin konservatif mi yoksa cerrahi yolla mı yapılacağı hala büyük bir tartışma konusudur. Cerrahi tedavi aktif hayata daha erken bir dönüş vaat ederken bir takım komplikasyonları da beraberinde getirir. Konservatif tedavi bu komplikasyonların birçoğunu (sural sinir hasarı gibi) bertaraf eder. Öte yandan yeniden rüptür gibi hiç de masum olmayan ve yönetimi zor bir başka komplikasyonu gün yüzüne çıkarır.

Geleneksel konservatif tedavi, 6 ila 8 haftalık alçı immobilizasyonu gerektirir. Ayak bileği ilk 4 hafta plantar fleksiyon pozisyonunda ve takip eden 2-4 hafta nötral pozisyonunda alçıya alınır. Konservatif tedavi, cerrahi onarım ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir rüptür oranı ile ilişkilendirilmiştir [85]. Bununla birlikte bazı çalışmalar, alçı immobilizasyon süresinin kısaltılması ve erken fonksiyonel rehabilitasyonun kullanılmasıyla nüksetme oranlarının azaltılabileceğini öne sürmüştür [86, 87]. Rehabilitasyon, ister konservatif ister operatif olsun, tedavinin ayrılmaz bir parçasıdır. Bu nedenle, optimal rehabilitasyon stratejilerinin geliştirilmesine çok fazla çaba harcanmaktadır [75].

Ameliyatsız tedavide, tedavi başarısı için rehabilitasyon esastır. Geçmişte, konservatif tedaviden sonra hareket açıklığı egzersizlerine ve ağırlık vermeye, operatif onarımdan sonrakiler kadar erken izin verilmiyordu. Bununla birlikte, son çalışmalar, akut aşıl tendon rüptürünün konservatif tedavisinden sonra erken rehabilitasyonun yararlarının altını çizmektedir [88].

Alçıyla immobilizasyondan sonra erken rehabilitasyon kadar, fonksiyonel bir yürüme desteğinin zamanında uygulanması da önemlidir. Saleh ve ark. tarafından yapılan prospektif randomize bir çalışmada 8 haftalık alçı immobilizasyonu, 3 haftalık alçı immobilizasyonu ve ardından fonksiyonel bir orteze erken mobilizasyon karşılaştırıldı. Bu çalışma sonucunda fonksiyonel bir orteze kullanımının ayak bileği dorsifleksiyonunun daha hızlı iyileşmesine ve normal aktivitelere daha erken dönüşe yol açtığı bulunmuştur [89].

Fonksiyonel rehabilitasyon protokolleri, akut aşıl tendon rüptürünün konservatif tedavisinin olmazsa olmaz bir parçasıdır. Bu protokoller, bilgili ve koopere hastalarda uygulandığında etkili olmaktadır; işbirliği yapmayan uyumsuz hastalarda operatif onarım bir tedavi seçeneği olarak ön planda düşünülmelidir. Akut bir aşıl tendonu yaralanmasından sonraki ilk 8 hafta boyunca, hastaların hiperdorsifleksiyonunu önlemek için bir orteze takmaları gerekir. İlk 6 ay boyunca, düşük yaralanma riskli faaliyetler tedrici bir şekilde gerçekleştirilir; 6 aydan sonra, futbol ve basketbol gibi yüksek riskli aktivitelere izin verilir [75].

Ayak bileği fleksör kas gücünün yaralanma öncesi seviyesine kadar iyileşmesini desteklemek için, rehabilitasyon, yaralanmadan sonraki ilk yıl boyunca, özellikle ilk 6 ay boyunca makul ölçüde agresif olmalıdır. Çünkü yaralanmanın üzerinden 1 yıl geçtikten sonra baldır kas kuvvetinin geri kazanılması ne konservatif ne de operatif tedavi ile sağlanamaz [75].

Cerrahi tedavide temel olarak iki ana seçenek vardır; açık onarım ya da perkütan tamir. Her ikisinin de konservatif tedaviye temel üstünlükleri daha düşük yeniden rüptür oranlarıdır.

Uçtan uca sütürlemeden başlayan, fasyal takviye veya tendon greftleri ile güçlendirme gibi karmaşık onarımlara kadar uzanan birçok farklı açık onarım tekniği tanımlanmıştır. Erken teşhis edilen yırtıklar için tercih edilen yöntem, yırtılma yerindeki yıpranmış tendon uçlarından 2 cm ila 4 cm arasında Bunnell veya Kessler tipi sütürlerle basit uç uca sütür olmuştur. Bildirilen sural sinir yaralanmaları ve yara komplikasyonları nedeniyle birçok cerrah medial insizyonu tercih eder. Uçtan uca dikiş yöntemiyle tendon 6 cm ila 8 cm uzunluğunda medial yaklaşımla düşük komplikasyon oranlarıyla dikilebilir [77].

Güçlendirme (augmentasyon) tekniği genellikle geç başvuran yırtılmalar, ihmal edilen vakalar veya yeniden rüptür vakalarında kullanılır. Augmentasyon çoğunlukla operasyonun ikinci adımıdır ve uçtan uca dikişe ekstra güç katar. Tendon onarımını güçlendirmek için lokal veya uzak doku kullanılabilir. Onarım için uygun olan lokal doku, tek bir şerit halindeki gastroknemius fasyasıdır. Bu fasya tek, döndürülmüş ve aşağı çevrilmiş bir şerit olarak, döndürülmüş ve aşağı çevrilen iki şerit (bir medial ve bir lateral) olarak veya serbest flep olarak kullanılabilir. Basit takviye için veya tek tendon transfer prosedüründe kullanılabilecek diğer lokal dokular, plantaris tendonu, peroneus tendonu, fleksör hallucis longus tendonu veya fleksör digitorum longus tendonudur. Mevcut uzak tendonlar, serbest flep olarak fasya lata ve distal rüptürlerin yeniden bağlanması için patellar tendon-kemik greftidir [77].

Perkütan onarım, çoklu stab insizyonlar kullanılarak yapılabilir. Bu insizyonlar yoluyla tendonun proksimal ve distal kısımlarına bir dikiş atılır. Sütür bağlanır, tendon uçları ayak bileği plantar fleksiyonunda iken biraraya getirilir. Perkütan onarımda sütür kör olarak geçirilirse sural sinir hasarına neden olabilir [75].

Mini açık onarım tekniği, açık onarımın postoperatif yara enfeksiyonu ve perkütan onarımda sural sinir yaralanması gibi komplikasyonları en aza indirmek için geliştirilmiştir. Yırtılma bölgesi üzerinde küçük bir cilt kesisi yapılır ve cilt altı yumuşak doku künt bir şekilde yayılır. Mini açık onarım tekniği için çeşitli cihazlar gereklidir. Paratenonun altındaki insizyondan bir cihaz sokulur ve dikiş, dış kılavuzdan cilt yoluyla tendonun içine ve karşı tarafa geçirilir. Genellikle proksimal ve distal

tendon uçlarından üç dikiş atılır. Cihaz ve dikiş, kopan tendon uçlarının yerleştirilmesi için dışarı çekilir ve dikişler ayak bileği plantar fleksiyon pozisyonunda iken bağlanır. Mini açık teknikle yapılan perkütan onarım, açık onarıma kıyasla daha düşük yara komplikasyon oranları ile sonuçlanır ve kozmetik görünümü iyileştirir. Ancak, mini-açık, perkütan onarım ve açık onarım arasında genel komplikasyon oranları önemli ölçüde farklı değildir [75].

Tendon iyileşmesi için erken fonksiyonel rehabilitasyon ameliyatın kendisinden daha önemlidir. Huang ve ark. yaptıkları çalışmada erken ayak bileği hareket egzersizleri ile birlikte erken ağırlık vermenin, tek başına geleneksel immobilizasyon veya erken ayak bileği hareket egzersizlerine göre postoperatif iyileşme için daha etkili olduğunu bildirmiştir [90]. Rehabilitasyon protokollerine göre ameliyattan hemen sonra 30° sabit plantar fleksiyonda tam yük verilmeye başlanır; postoperatif ikinci haftadan sonra serbest plantar fleksiyonda kontrollü ayak bileği mobilizasyonu ve 0°de sınırlı dorsifleksiyona geçilir. Ameliyat sonrası uzun süreli immobilizasyon istenmez. Özellikle ortez veya alçıda 3 haftadan fazla immobilizasyondan kaçınılmalıdır. Uzun bacak alçı immobilizasyonu artık önerilmemektedir [75].

Ortezde tam yük vermeye ameliyattan hemen sonra veya ameliyattan sonra en az 3 hafta içinde başlanır ve ameliyat sonrası 6 ila 8 hafta boyunca giydirilmelidir. Erken hareket açıklığı egzersizleri için çıkarılabilir bir ortez kullanımına izin verilmesine rağmen, hasta ayak bileğini hiperdorsifleksiyona getirmemesi konusunda uyarılmalıdır [75].

Erken ağırlık vermenin önemi konusunda geniş bir fikir birliği olmasına rağmen, ameliyat sonrası ayak bileği pozisyonu hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Genel olarak, ayak bileği başlangıçta kademeli dorsifleksiyon ile plantar fleksiyon pozisyonunda tutulur. Bununla birlikte, bazı yazarlar, ameliyattan hemen sonra, tam yük vermeye izin vermek için nötr ayak bileği pozisyonunu önermektedir [91]. Ryu ve ark. yaptıkları çalışmada ameliyattan hemen sonra nötr ayak bileği pozisyonunda ağırlık vererek ambulasyona başlayan toplam 112 hastada nüksetme vakası olmadığını bildirmiştir [91].

Soroceanu ve ark. cerrahi tedavinin sonuçlarını konservatif tedavi ile karşılaştırmış, erken yük verme ve erken mobilizasyon temelli bir rehabilitasyon protokolünün uygulandığı çalışmalarda, iki tedavi arasında tekrar ameliyat oranının farklı olmadığı sonucuna varmıştır. Buna karşılık cerrahi tedavi uygulanan hastalarda %15,8 daha fazla komplikasyon (derin ven trombozu, yara enfeksiyonları, cilt ve tendon nekrozu, sural sinir yaralanması, tendon uzaması, ayak bileği hareket açıklığında azalma) meydana geldiğini göstermişlerdir [92].

Cetti ve arkadaşları, basit uçtan uca dikişlerle yapılan açık cerrahinin ardından alçı immobilizasyonunun, alçı immobilizasyonu ile konservatif tedaviye göre daha iyi sonuç ve hasta memnuniyeti ile sonuçlandığını bulmuşlardır. Prospektif, randomize çalışmaya 111 hasta dahil edilmiş ve cerrahi tedaviden sonra %5.4'lük ve konservatif tedaviden sonra %12,7'lik tekrar rüptür oranı bulunmuştur. Ortalama işten ayrılma süresinde veya majör komplikasyonlarda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Cerrahi olmayan tedavi, daha düşük minör komplikasyon oranlarıyla sonuçlanırken; cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda, 12 aylık takipte cerrahi öncesi dönemle aynı seviyede spor aktivitelerine devam etme oranı, daha az derecede kas atrofisi ve daha iyi ayak bileği hareketi olduğu görülmüştür [93].

2.8. Pentoksifilin

Pentoksifilin, güçlü periferik vazodilatör etkili ksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır [3]. Pentoksifilin çok uzun yıllardır aralıklı kladikasyo tedavisi için dünyanın hemen her yerinde kullanılmaktadır [94].

Pentoksifilinin kan akışını arttırdığı birincil mekanizma, eritrosit deformabilitesini artırması, kan viskozitesini azaltması, trombosit agregasyonu ve plazma fibrinojen konsantrasyonlarını azaltması gibi hemoreolojik özelliklerde genel bir iyileşme ile ilgilidir. Ayrıca lökositlerin endotel adezyonunu da azaltarak muhtemel endotel hasarını en aza indirir [3]. Pentoksifilin hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyesini artırarak vazodilatör etki gösterir [94].

PTX uygulamasıyla hem periferik dolaşım hem de serebral dolaşım; özellikle de iskemik alanlarda kan akışının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Diyabet hastalarında yapılan çalışmalarda alt ekstremitedeki vasküler komplikasyonlar üzerine olumlu etkileri kanıtlanmıştır. Ayrıca merkezi dolaşım da oksijen ve glukoz tüketimini arttırdığı gösterilmiştir [3].

Daha sınırlı kullanımı olmakla beraber, görme ve duyma bozukluklarında, orak hücre anemisinde ve sperm motilite bozukluklarında etkinliği gösterilmiştir [3].

Bir başka önemli etki olarak nötrofil sekestrasyonunu azalttığı, reaktif oksijen türleri ürettiği ve trombositleri aktive ettiği, böylece iskemi/reperfüzyon hasarını minimize ettiği gösterilmiştir [5, 6].

Pentoksifilinin anti-inflamatuar etkisi de yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu etkisini IL-1, IL-6 ve TNF-a gibi sitokin seviyelerini azaltarak gösterir. TNF-a seviyesini azaltma yeteneği cAMP düzeyini arttırmasına bağlanmıştır [5, 7].

Bazı in vitro çalışmalar, yüksek cAMP seviyelerinin osteoblastların yeni kemik oluşturma aktivitesini arttırdığını göstermiştir [95]. Fosfodiesteraz (PDE) inhibitörleri, cAMP'nin PDE'ler tarafından parçalanmasını engelleyerek hücre içi cAMP seviyelerinin yükselmesini sağlar. Bu nedenle, PTX gibi PDE'yi inhibe eden ajanların uygulanmasının, hücre içi cAMP seviyelerini yükselterek kemik kütlesini artırma potansiyeline sahip olduğu düşünülmüştür [5, 95].

Horiuchi ve ark. yaptıkları çalışmada PTX'in kemik morfogenetik proteini (BMP) ile indüklenen yeni kemik oluşumu üzerine anabolik bir etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada BMP yüklü implantlar yerleştirilen farelere 3 hafta boyunca subkutan yolla 50 mg/kg/gün PTX enjekte edilmiş ve çalışma sonunda bu kemiklerin kontrol grubuna göre hem boyut olarak daha büyük hem de kalsiyum içeriği olarak daha zengin olduğu görülmüştür [96].

Aydın ve ark. ve Şahin ve ark. yaptıkları çalışmalarda PTX'in daha önceden bilinen anjiyogenezis üzerine olumlu etkileri, periferik vazodilatör etkisi ve hasarlı dokularda iskemik hasarı azaltıcı etkisinin tıpkı kemik iyileşmesi gibi tendon iyileşmesinde de histolojik ve biyomekanik olarak olumlu etkileri olabileceğini göstermişlerdir [10, 11].

PTX ve alfa-tokoferol kombinasyonun ise özellikle yüz bölgesinde görülen osteoradyonekroz tedavisinde sıkça kullanıldığı ve başarılı sonuçlar alındığı birçok çalışmayla kanıtlanmıştır [18, 19].

Pentoksifilin kullanım şekli endikasyona göre değişmekle beraber genel öneri, oral yoldan 400 mg günde 3 kez tok karna verilmesidir. Pentoksifilin etkileri 2 ila 4 hafta içinde görülebilir. Uygulanabilir olduğunda intravenöz uygulama, günde infüzyon başına 200 ila 300 mg arasında değişebilir. Maksimum günlük iv doz ise 1200 mg'dir [3].

Pentoksifilin tedavisi sırasında en sık görülen şikayet gastrointestinal semptomlardır. Bununla birlikte, dispepsi, mide bulantısı ve kusma, gaz ve şişkinlik daha nadir görülen diğer yan etkilerdir. Ayrıca, baş dönmesi ve baş ağrısı gibi santral yan etkiler de nadir olarak görülebilir. Bu yan etkilerin bir çoğu doz bağımlıdır ve doz azaltılarak giderilebilir [94].

2.9. Alfa-Tokoferol

E vitamini doğadaki en güçlü, yağda çözünen, zincir kırıcı antioksidan olarak kabul edilir [97]. E vitamininin sekiz farklı doğal formu vardır: dört tokoferol izomeri (α , β , γ ve δ izomerleri) ve dört tokotrienol izomeri (α , β , γ ve δ izomerleri). Tüm bu

izomerler arasında α - tokoferol, insan dokularında en yüksek biyoyararlanıma sahip olduğu için çalışmalarda en çok kullanılan formdur [13].

E vitamini için önerilen günlük alım miktarı kadınlar için 8 mg (12 IU) ve erkekler için 10 mg (15 IU)'dır. Doğal E vitamininin ana kaynağı bitkisel yağlardır. Yağda çözünen bir molekül olan E vitaminin temel işlevi dokuyu oksidatif hasardan korumaktır. Diyetle alındıktan sonra E vitamini bağırsak lümeninden kolayca emilir, aynı zamanda hücre zarındaki lipidler ve proteinler arasında dağılır. E vitamini molekülleri, serbest radikali yakalayarak serbest radikal zincir reaksiyonlarını kesebilir ki bu da ona antioksidan özelliklerini verir [98].

E vitaminin antioksidan özelliği dışında da kullanım alanları araştırılmaktadır. Birçok in vivo ve in vitro çalışmada, E vitamininin antiproliferatif etkisi gösterilmiştir. Bunu büyük ihtimalle protein kinaz C (PKC) yolunu kullanarak yapmaktadır [98].

Katarakt ve glokom da klinik olarak E vitamininin sıkça kullanıldığı durumlardır. Yapılan hayvan deneylerinde E vitamininin tavşan kornea endotel hücresinin hayatta kalma süresini iki katına çıkardığı ve mitokondriyal aktivite üzerindeki etkisiyle retinal hücre sağkalımını arttırdığı gösterilmiştir [98, 99].

Ayrıca eritrosit fotohemoliz, fotoeritem, fotoyaşlanma ve fotokarsinogenez gibi bazı cilt patolojilerinde de profilaktik koruyucu özelliği vardır [98].

Yapılan çalışmalarda kandaki yüksek alfa tokoferol düzeylerinin ve beslenme yoluyla yüksek miktarda alınan alfa tokoferolün daha yüksek kemik yoğunluğuna ve osteoporoz ile ilişkili kırık riskinin azalmasına yol açtığı ortaya çıkmıştır [14, 100].

Durak ve ark. yaptıkları hayvan deneyinde femur kırık modeli uyguladıkları tavşanlara günlük alfa tokoferol enjekte etmişler ve çalışma sonunda kontrol grubuna göre daha iyi bir kırık iyileşmesi gözlemlemişlerdir [15].

Bunun yanında E vitaminin kırık iyileşmesi üzerine etki etmediğinin görüldüğü bir çalışmada, Sarısözen ve ark. tibia kırık modeli uyguladıkları sıçanlara E ve C vitamini tedavisi uygulamış ve deney sonunda E vitamini uygulanan ratlarda anlamlı bir farklılık görmemişlerdir [101].

E vitamini ve tendon iyileşmesi ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar kırık iyileşmesi üzerine olanlara nispeten azdır. Bunlardan birinde Plasencia ve ark. [17], aşıl tendon hasarı oluşturdıkları tavşanlara E vitamini içeren hidrojel uygulamışlar ve tendon iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini görmüşlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 11.08.2021 tarihli toplantı sonucu 2021/07/02 karar numarası ile Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından onay almış olup; Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışmada laboratuvar hayvan bakım ilkeleri izlenmiştir. Çalışmada kullanılan hayvanlar Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilmiştir. Çalışmada 230 ± 30 gr ağırlığında 48 adet Wistar türü dişi rat kullanılmıştır (Her grupta 6 adet rat x 8 grup = 48 rat). Hayvanlar, kontrollü sıcaklık ($23-25^{\circ}\text{C}$), $60\pm 5\%$ nem ve 12:12 saatlik açık / kapalı döngüsü olan bir odada kafeste olacak şekilde yerleştirildi. Deney boyunca hayvanların yem ve su alımı serbest bırakıldı. Yem olarak standart kemirgen yemi kullanıldı.

Sıçanlar, her grupta 6 hayvan olacak şekilde randomize olarak 8 gruba ayrıldı (tablo 1). Bir haftalık iklimlendirme periyodundan sonra, her bir sıçana 10 mg/kg ksilazin hidroklorür ve 50 mg/kg ketamin HCl'nin intraperitoneal enjeksiyonuyla anestezi uygulandı. Anestezi sonrası tüm ratlara aşılotomi sonrası uç uca (end to end) yöntemle primer tendon sutureasyonu uygulandı. Postoperatif grup 2a ve 2b'ye pentoksifilin (PTX, Trentilin® ampul 100mg, Santa Farma, İstanbul, Türkiye), grup 3a ve 3b'ye alfa-tokoferol (aTP, Evigen® ampul 300mg, Aksu Farma, İstanbul, Türkiye), grup 4a ve 4b'ye her iki ilaç intraperitoneal yoldan uygulanmaya başlandı. PTX 50 mg/kg/gün ve aTP 100 mg/kg/gün dozlarında verildi. Deney boyunca kontrol grubuna herhangi bir ilaç verilmedi. 14. gün sonunda grup 1a, 2a, 3a ve 4a grubundaki sıçanlar servikal dislokasyon uygulanarak sakrifiye edildi ve çalışmaya dahil aşıll tendonları rezeke edildi. Bu tendonlar histopatolojik incelemeye gönderildi. 2b, 3b, 4b grubundaki sıçanlara aynı dozlarda ilaç verilmeye devam edildi. 28. gün sonunda kalan 4 grup aynı şekilde sakrifiye edilerek tendonları toplandı ve histopatolojik incelemeye gönderildi. Çalışma öncesinde, sırasında ya da sonrasında hiçbir hayvana profilaktik antibiyotik uygulanmadı. Çalışma sırasında hiçbir hayvanda yara yeri enfeksiyonu görülmedi ve hiçbir hayvan deney süresi içinde ölmedi.

Tablo 1. Çalışma grupları

Grup 1a	Kontrol grubu 14. gün sakrifiye edildi	Grup 3a	aTP grubu 14. gün sakrifiye edildi
Grup 1b	Kontrol grubu 28. gün sakrifiye edildi	Grup 3b	aTP grubu 28. gün sakrifiye edildi
Grup 2a	PTX grubu 14. gün sakrifiye edildi	Grup 4a	PTX + aTP grubu 14. gün sakrifiye edildi
Grup 2b	PTX grubu 28. gün sakrifiye edildi	Grup 4b	PTX + aTP grubu 28. gün sakrifiye edildi

3.2. Cerrahi Teknik

Gerekli takip ve hazırlıkları yapılan sıçanlar müdahale odasına alındı. Her bir sıçanın ağırlığı elektronik tartı ile tartılarak anestezi ilaç dozu hesaplandı. Anestezi olarak Ketamin (Ketalar®, Pfizer, İstanbul, Türkiye) 50 mg/kg ve Xylazine (Rompun®, Bayer, İstanbul, Türkiye) 10 mg/kg kombinasyonu kullanıldı. Anestezi intraperitoneal olarak sağ kasık bölgesinden uygulandı. Sıçanların sol aşil tendon üzeri tıraş edildikten sonra (Şekil 5) povidon iyodür (Batticon®, ADEKA, Türkiye) ile boyanarak sterilizasyon sağlandı (Şekil 6).



Şekil 5. Cerrahi alanın tıraş edilerek hazırlanması



Şekil 6. Cerrahi alanın povidon iodyür ile boyanması

Aşil tendonu, proksimalde gastroknemius kası ile distalde kalkaneus kemiği arasında kalan bölgede, longitudinal olarak, 11 bistüri ile ciltte 1.5 cm kesi yapılarak açığa çıkarıldı. Aşil tendonun etrafını saran kılıfa (paratenon) yine longitudinal kesi yapılarak aşil tendonu ortaya çıkarıldı (Şekil 7). Aşil tendonuna kalkaneus yapışma yerinin yaklaşık 1 cm proksimalinden, medialden laterale doğru 11 numaralı bistüri ile tenotomi uygulandı (Şekil 8). Diseksiyon ve tenotomi sırasında çevre dokulara zarar verilmemesi için azami çaba gösterildi. Tenotomi sonrası tendon uçları 3/0 polypropylene dikiş materyali ile uç uca (end to end) methodla suture edilerek tamir edildi (Şekil 9). Daha sonra sonra cilt 3/0 polypropylene ile primer suture edildi ve yara yeri batikonla silinerek pansuman yapıldı. (Şekil 10).



Şekil 7. Aşil tendonunun ortaya çıkarılması



Şekil 8. Tenotomi uygulanmış aşı tendonu



Şekil 9. Tendonun uç uca dikilmesi



Şekil 10. Cilt sutureasyonu ve pansuman

Cerrahi işlem sonunda hayvanlara herhangi bir immobilizasyon uygulanmadı. Kafeslerine alındıktan sonra tüm hayvanların sorunsuz şekilde uyandığı gözlemlendi.

3.3. Histopatolojik Değerlendirme

14. gün sonunda 1a, 2a, 3a ve 4a grubundaki sıçanlar ve 28. gün sonunda 1b, 2b, 3b ve 4b grubundaki sıçanlar servikal dislokasyon uygulanarak kurban edildi ve eski insizyon hattı üzerinden girilerek ağıl tendonlarına ulaşıldı (Şekil 11). Tenotomi hattının proksimalinden (Şekil 12) ve distalinden (Şekil 13) kesilen ağıl tendonları eksize edildi.



Şekil 11. Eski insizyon yerinden girilerek eksize edilecek tendona ulaşılması



Şekil 12. Tenotomi hattının proksimalinden yapılan kesi



Şekil 13. Tenotomi hattının distalinden yapılan kesi

Histopatolojik değerlendirme yapılacak tendonlar %10'luk nötral formolin solüsyonuna konularak Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD Laboratuvarına ulaştırıldı. Burada bir gün bekletilen örnekler otomatik doku takip makinasında 14 saatlik işlemle alkol, tolüen ve parafin basamaklarından geçirilerek tümüyle parafin blok haline getirildi. Daha sonra parafin bloklara gömülen örnekler 5-6 mikronluk longitudinal kesitler halinde kesildi.

Örnekler Hematoksilen Eosin ve Masson Trikrom bağ dokusu (kollajen) boyama yöntemleri ile boyandı. Boyamanın ardından tüm gruplardaki tendonlarının iyileşme durumu, Movin [102] ve Bonar [103] evreleme yöntemi kullanılarak, binoküler çift başlı ışık mikroskopunda değerlendirildi. Movin ve Bonar evreleme yöntemi Palabıyık ve ark. [12] tarafından uygulanan modifikasyona dev hücreler de eklenerek tekrar modifiye edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmada kullanılan histopatolojik evrelendirme sistemi.

Değişkenler	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Vaskülarite	Belirgin olmayan kan damarları	Her 10 büyütme sahada 1 den az kılcal damar kümesi	Her 10 büyütme sahada 1-2 adet kılcal damar kümesi	Her 10 büyütme sahada 2’den fazla kılcal damar kümesi
Kollajen Dizilimi	Sıkı bağlanmış, iyi ayrılmış demetlerde, normal kıvrımlı, pürüzsüz, yoğun, parlak homojen polarizasyon paterninde düzenlenmiş kollajen	Azalmış fiber polarizasyonu: ayrılmış demetlerin onarımı ve tek liflerin ayrıştırılması	Doku demetinin kaybedilmesiyle liflerin ayrılması, dokunun genelinde normal polarizasyon deseninin net kaybı	Tamamen mimari kaybı ve liflerin ayrışması
İnflamasyon	Yangısal süreç yok	Hafif derecede inflamasyon, nadiren inflamatuvar hücre görünümü	Orta derecede inflamatuvar hücre infiltrasyonu	İleri derecede inflamatuvar görüntü
Kondroid ve Osseöz Metaplazi	Yok	Nadiren, bazı alanlarda mevcut	Sahaların çoğunda mevcut	Her sahada metaplazi var
Hyalinleşme	Heterojen hücre yapısı görünümü	Nadiren hyalinizasyon görüntüsü	Orta derecede homojen görünüm	Yüksek derecede homojen görünüm
Yuvarlak Hücreler	Belirgin sitoplazması olmayan iğsi şekilde çekirdek	Belirgin sitoplazması olmayan yuvarlaklaşmaya başlamış çekirdek	Hafif genişlemiş ve küçük sitoplazma, yuvarlak çekirdek	Bol miktarda sitoplazma ve laküna formasyonu olan, büyük yuvarlak çekirdek
Dev Hücreler	Yok	Sahaların yarısından azında mevcut	Sahaların yarısında veya daha çoğunda mevcut	Sahaların tümünde dev hücre var

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartile range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

Grup 1a (Kontrol 14) (tablo 3):

Denek 1 için vaskülerite 0 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 2 için vaskülerite 3 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 3 için vaskülerite 1 puan, inflamasyon 1 puan, kollajen dizilimi 2 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Denek 4 için vaskülerite 0 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 1 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Denek 5 için vaskülerite 0 puan, inflamasyon 1 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 6 için vaskülerite 0 puan, inflamasyon 1 puan, kollajen dizilimi 2 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 1 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Tablo 3. Grup 1a (Kontrol 14) histopatolojik değerlendirmesi.

	Vaskülarite	İnflamasyon	Kollajen Dizilimi	Kondroit ve Osseöz Metaplazi	Hyalinleşme	Yuvarlak Hücreler	Dev Hücreler
K14-1	0	0	1	0	0	0	1
K14-2	3	0	2	0	1	0	1
K14-3	1	1	2	0	0	0	0
K14-4	0	0	1	1	1	0	0
K14-5	0	1	1	0	0	0	1
K14-6	0	1	2	1	0	1	0

Grup 2a (PTX 14) (tablo 4):

Denek 1 için vaskülarite 3 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Denek 2 için vaskülarite 3 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Denek 3 için vaskülarite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

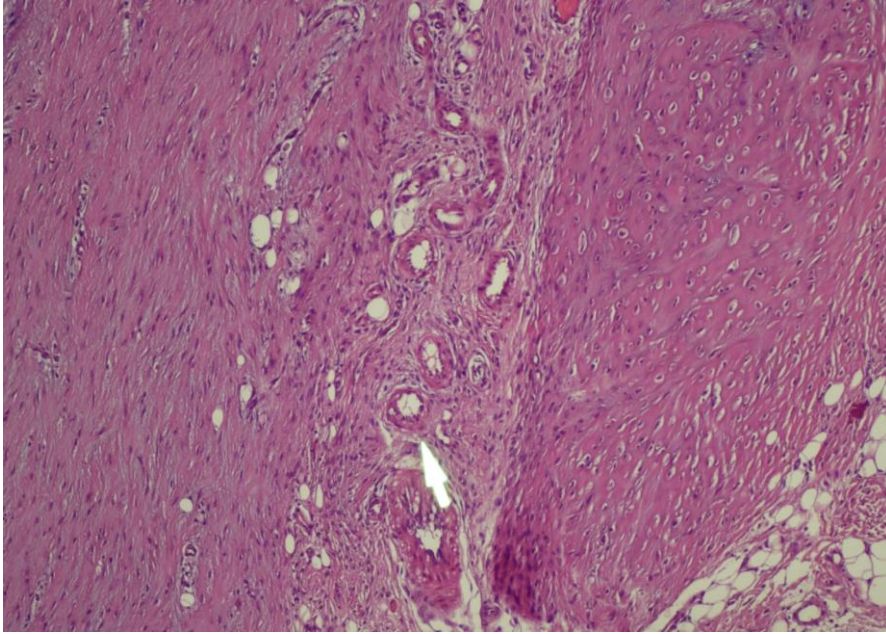
Denek 4 için vaskülarite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Denek 5 için vaskülarite 3 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 6 için vaskülerite 3 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 0 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 1 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 2 puan olarak bulundu.

Tablo 4. Grup 2a (PTX14) histopatolojik değerlendirmesi

	Vaskülerite	İnflamasyon	Kollajen Dizilimi	Kondroit ve Osseöz Metaplazi	Hyalinleşme	Yuvarlak Hücreler	Dev Hücreler
PTX14-1	3	0	1	0	0	0	0
PTX14-2	3	0	1	0	0	0	0
PTX14-3	2	0	1	0	0	0	1
PTX14-4	2	0	1	0	1	0	0
PTX14-5	3	0	1	0	0	0	1
PTX14-6	3	0	0	1	0	0	2



Şekil 14. Grup 2a denek 2'nin vaskülerite artışını gösteren ışık mikroskobu görüntüsü.

Grup 3a (aTP14) (tablo 5):

Denek 1 için vaskülerite 1 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 0 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 2 için vaskülerite 1 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 0 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Denek 3 için vaskülerite 1 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 0 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Denek 4 için vaskülerite 3 puan, inflamasyon 1 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Denek 5 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 1 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Denek 6 için vaskülerite 1 puan, inflamasyon 1 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Tablo 5. Grup 3a (aTP14) histopatolojik değerlendirmesi

	Vaskülerite	Inflamasyon	Kollajen Dizilimi	Kondroit ve Osseöz Metaplazi	Hyalinleşme	Yuvarlak Hücreler	Dev Hücreler
aTP14-1	1	0	0	0	0	0	1
aTP14-2	1	0	0	0	0	0	0
aTP14-3	1	0	0	0	0	0	0
aTP14-4	3	1	1	0	0	0	0
aTP14-5	2	1	1	0	1	0	0
aTP14-6	1	1	1	0	0	1	0

Grup 4a (PTX + aTP14) (tablo 6):

Denek 1 için vaskülerite 3 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 3 puan olarak bulundu.

Denek 2 için vaskülerite 0 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 1 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 3 için vaskülerite 0 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 4 için vaskülerite 1 puan, inflamasyon 1 puan, kollajen dizilimi 2 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 5 için vaskülerite 1 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 3 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 6 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 2 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Tablo 6. Grup 4a (PTX + aTP14) histopatolojik değerlendirmesi

	Vaskülerite	İnflamasyon	Kollajen Dizilimi	Kondroit ve Osseöz Metaplazi	Hyalinleşme	Yuvarlak Hücreler	Dev Hücreler
PTX+aTP14-1	3	0	1	0	1	1	3
PTX+aTP14-2	0	0	1	1	1	0	1
PTX+aTP14-3	0	0	1	0	0	1	1
PTX+aTP14-4	1	1	2	0	0	0	1
PTX+aTP14-5	1	0	3	0	1	1	1
PTX+aTP14-6	2	0	2	0	0	0	1

Grup 1b (Kontrol 28) (tablo 7):

Denek 1 için vaskülerite 0 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 1 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 2 puan olarak bulundu.

Denek 2 için vaskülerite 3 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 2 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 2 puan olarak bulundu.

Denek 3 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 2 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 2 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 2 puan olarak bulundu.

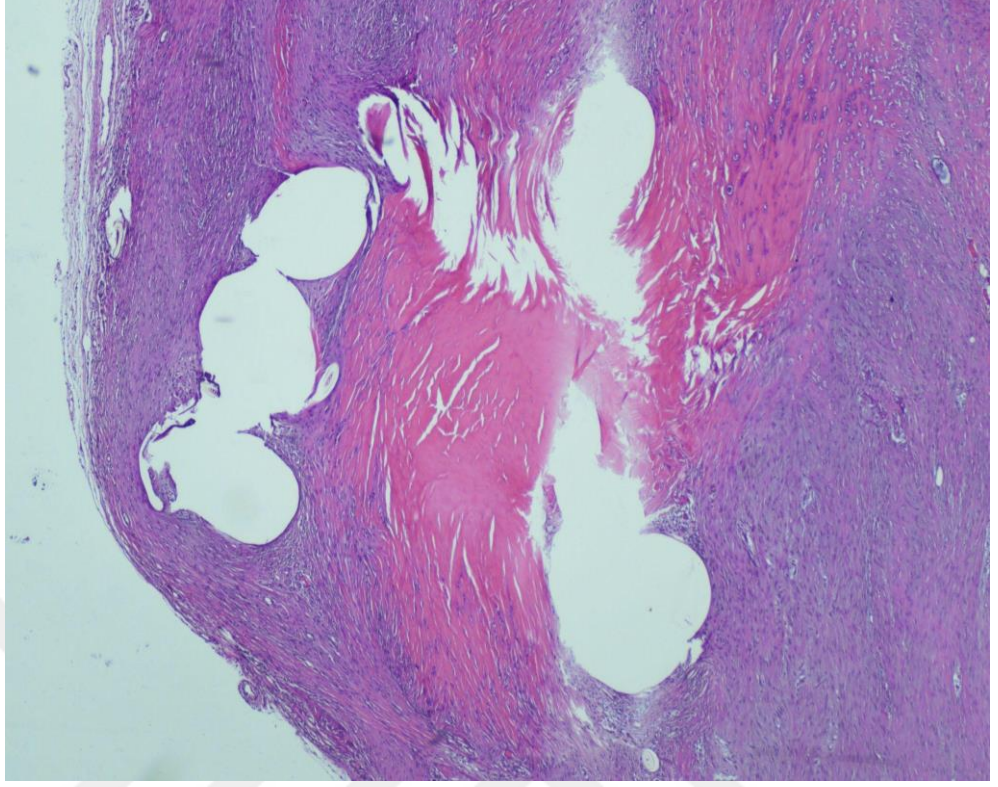
Denek 4 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 2 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 3 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 5 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 3 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 3 puan olarak bulundu.

Denek 6 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 1 puan, kollajen dizilimi 2 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 2 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 2 puan olarak bulundu.

Tablo 7. Grup 1b (Kontrol 28) histopatolojik değerlendirmesi

	Vaskülerite	İnflamasyon	Kollajen Dizilimi	Kondroit ve Osseöz Metaplazi	Hyalinleşme	Yuvarlak Hücreler	Dev Hücreler
K28-1	0	0	1	1	1	1	2
K28-2	3	0	1	2	1	0	2
K28-3	2	0	2	2	1	1	2
K28-4	2	0	2	3	1	1	1
K28-5	2	3	1	0	0	0	3
K28-6	2	1	2	0	2	1	2



Şekil 15. Grup 1b denek 6 orta derecede hyalinizasyon ışık mikroskobu altındaki görüntüsü.

Grup 2b (PTX28) (tablo 8):

Denek 1 için vaskülarite 1 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 2 için vaskülarite 2 puan, inflamasyon 1 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 3 için vaskülarite 3 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 4 için vaskülarite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 0 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Denek 5 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 1 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 6 için vaskülerite 3 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 0 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

Tablo 8. Grup 2b (PTX 28) histopatolojik değerlendirmesi

	Vaskülerite	İnflamasyon	Kollajen Dizilimi	Kondroit ve Osseöz Metaplazi	Hyalinleşme	Yuvarlak Hücreler	Dev Hücreler
PTX28-1	1	0	1	0	0	0	1
PTX28-2	2	1	1	0	1	0	1
PTX28-3	3	0	1	0	0	1	1
PTX28-4	2	0	0	0	0	0	0
PTX28-5	2	0	1	1	1	0	1
PTX28-6	3	0	0	0	0	0	0

Grup 3b (aTP28) (tablo 9):

Denek 1 için vaskülerite 3 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 2 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 0 puan olarak bulundu.

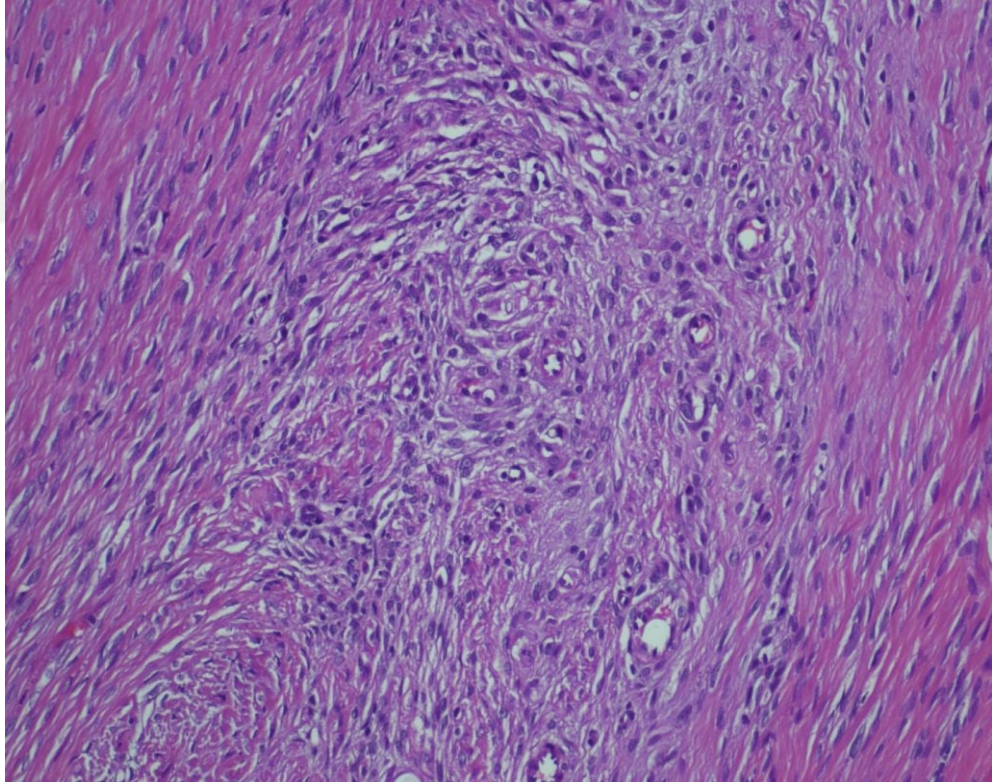
Denek 2 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 2 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 1 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 2 puan olarak bulundu.

Denek 3 için vaskülerite 1 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 2 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 4 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 1 puan, kollajen dizilimi 3 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 5 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 3 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 2 puan olarak bulundu.

Denek 6 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 2 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 2 puan, hyalinleşme 2 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.



Şekil 16. Grup 3b denek 5 yuvarlak hücrelerin ışık mikroskobu altındaki görüntüsü.

Tablo 9. Grup 3b (aTP28) histopatolojik değerlendirmesi

	Vaskülerite	İnflamasyon	Kollajen Dizilimi	Kondroit ve Osseöz Metaplaz i	Hyal inleş me	Yuvarlak Hücreler	Dev Hücrele r
aTP28-1	3	0	2	0	0	0	0
aTP28-2	2	0	2	1	1	0	2
aTP28-3	1	0	2	0	1	0	1
aTP28-4	2	1	3	0	0	0	1
aTP28-5	2	0	3	0	1	1	2
aTP28-6	2	0	2	2	2	0	1

Grup 4b (PTX + aTP 28) (tablo 10):

Denek 1 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 2 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 2 puan, hyalinleşme 0 puan, yuvarlak hücreler 2 puan, dev hücreler 2 puan olarak bulundu.

Denek 2 için vaskülerite 1 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 3 için vaskülerite 1 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 1 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 0 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 0 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

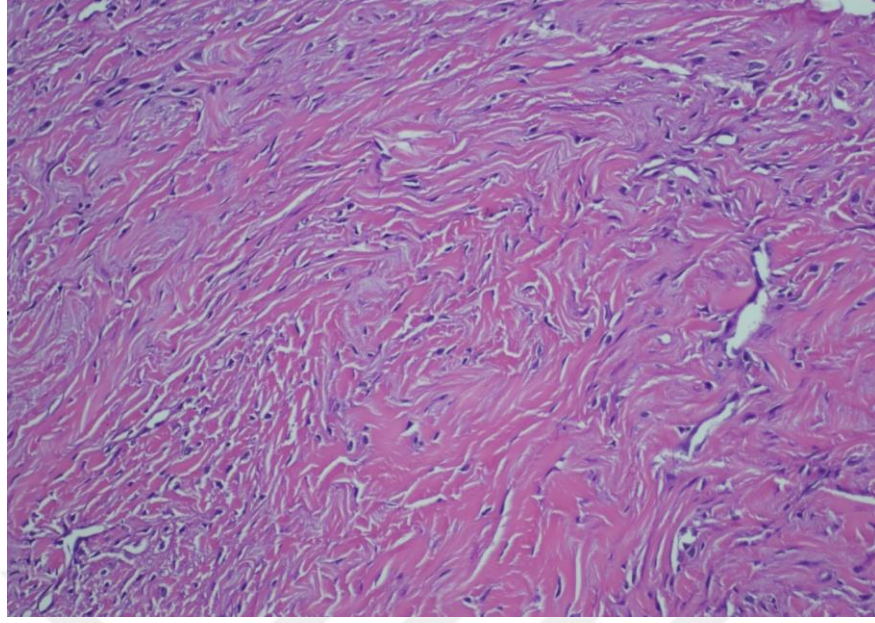
Denek 4 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 3 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 1 puan, hyalinleşme 2 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 3 puan olarak bulundu.

Denek 5 için vaskülerite 3 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 3 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 2 puan, hyalinleşme 1 puan, yuvarlak hücreler 2 puan, dev hücreler 1 puan olarak bulundu.

Denek 6 için vaskülerite 2 puan, inflamasyon 0 puan, kollajen dizilimi 3 puan, kondroit ve osseöz metaplazi 2 puan, hyalinleşme 3 puan, yuvarlak hücreler 1 puan, dev hücreler 2 puan olarak bulundu.

Tablo 10. Grup 4b (PTX + aTP 28) histopatolojik değerlendirmesi

	Vaskülerite	İnflamasyon	Kollajen Dizilimi	Kondroit ve Osseöz Metaplazi	Hyalinleşme	Yuvarlak Hücreler	Dev Hücreler
PTX+aTP 28-1	2	0	2	2	0	2	2
PTX+aTP 28-2	1	0	1	0	1	0	1
PTX+aTP 28-3	1	0	1	0	1	0	1
PTX+aTP 28-4	2	0	3	1	2	1	3
PTX+aTP 28-5	3	0	3	2	1	2	1
PTX+aTP 28-6	2	0	3	2	3	1	2



Şekil 17. Grup 4b denek 2 kollajen dizilimi ışık mikroskobu altında görüntüsü.

4.2. İstatistiksel Değerlendirmeler

PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 14.Gün Vaskülarite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,024$). PTX grubunun Vaskülarite değerleri Kontrol, VITE ve PTX+VITE gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,018$, $p=0,027$, $p=0,029$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 28.Gün Vaskülarite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,862$). PTX Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Vaskülarite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,107$). VITE Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Vaskülarite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,194$). PTX+VITE Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Vaskülarite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,243$). Kontrol Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Vaskülarite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,212$).

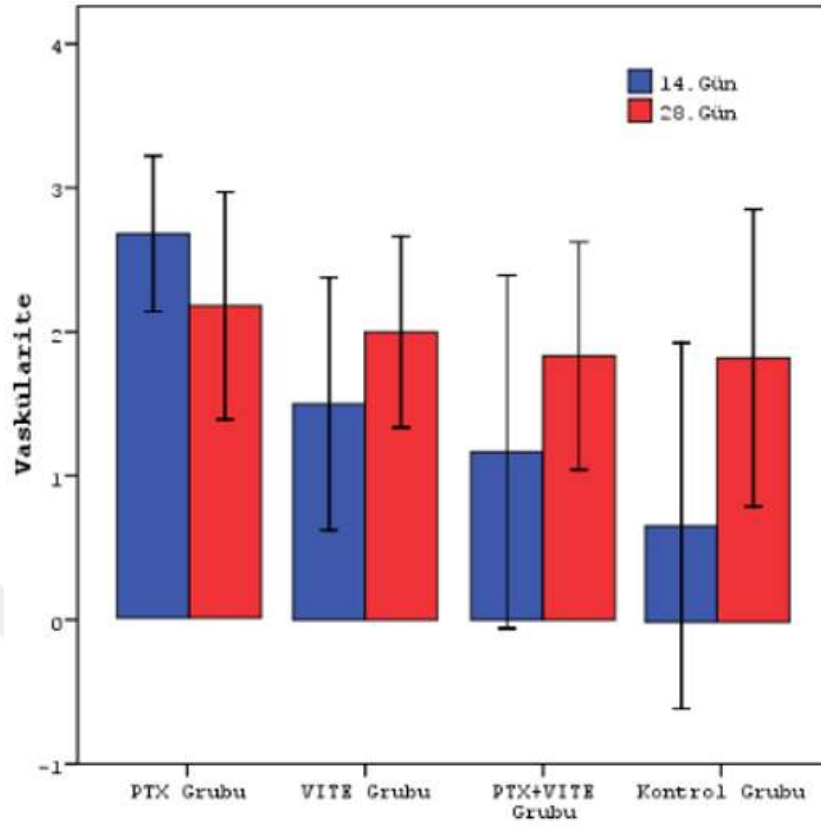
Tablo 11. Vaskülarite verilerinin istatistiksel analizi

Vaskülarite		PTX Grubu	VITE Grubu	PTX+VITE Grubu	Kontrol Grubu	p*
14.Gün	Ort±SS	2,67±0,52	1,5±0,84	1,17±1,17	0,67±1,21	0,024
	Median (IQR)	3 (2-3)	1 (1-2,25)	1 (0-2,25)	0 (0-1,5)	
28.Gün	Ort±SS	2,17±0,75	2±0,63	1,83±0,75	1,83±0,98	0,862
	Median (IQR)	2 (1,75-3)	2 (1,75-2,25)	2 (1-2,25)	2 (1,5-2,25)	
p‡		0,212	0,194	0,243	0,107	

*Kruskal Wallis Testi ‡Mann Whitney U testi

Tablo 12. Vaskülarite verilerinin gruplar arası karşılaştırması

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	p
Kontrol Grubu / VITE Grubu	0,075
Kontrol Grubu / PTX+VITE Grubu	0,342
Kontrol Grubu / PTX Grubu	0,018
VITE Grubu / PTX+VITE Grubu	0,492
VITE Grubu / PTX Grubu	0,027
PTX+VITE Grubu / PTX Grubu	0,029



Şekil 18. Vaskülerite değerlerinin istatistiksel grafiği

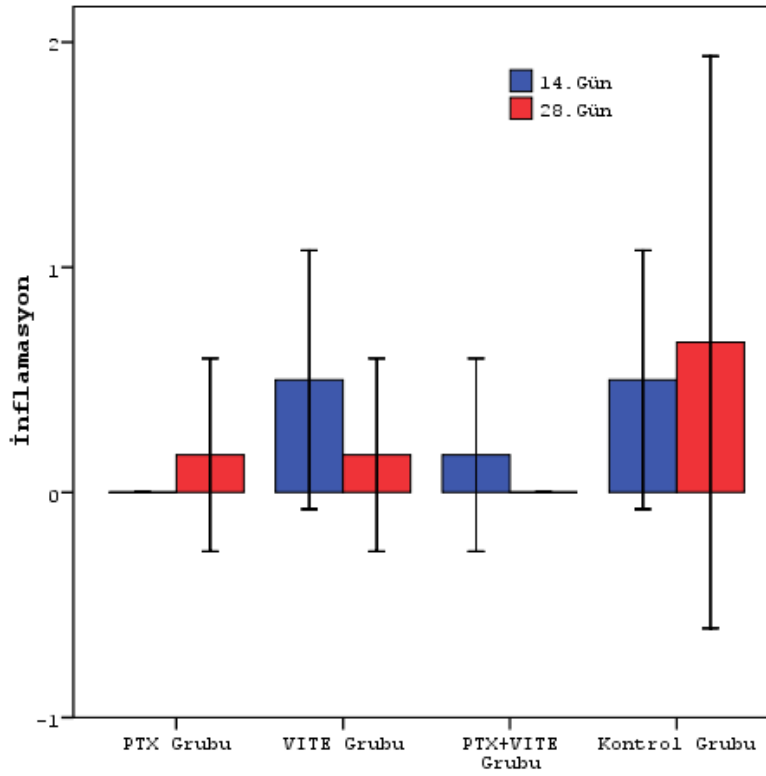
PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 14.Gün İnflamasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,156$). PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 28.Gün İnflamasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,477$).

PTX Grubunun 14.Gün ve 28.Gün İnflamasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,317$). VITE Grubunun 14.Gün ve 28.Gün İnflamasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,241$). PTX+VITE Grubunun 14.Gün ve 28.Gün İnflamasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,699$). Kontrol Grubunun 14.Gün ve 28.Gün İnflamasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,784$).

Tablo 13. İnflamasyon verilerinin istatistiksel analizi

İnflamasyon		PTX Grubu	VITE Grubu	PTX+VITE Grubu	Kontrol Grubu	p*
14.Gün	Ort±SS	0±0	0,5±0,55	0,17±0,41	0,5±0,55	0,156
	Median (IQR)	0 (0-0)	0,5 (0-1)	0 (0-0,25)	0,5 (0-1)	
28.Gün	Ort±SS	0,17±0,41	0,17±0,41	0±0	0,67±1,21	0,477
	Median (IQR)	0 (0-0,25)	0 (0-0,25)	0 (0-0)	0 (0-1,5)	
p‡		0,317	0,241	0,699	0,784	

*Kruskal Wallis Testi ‡Mann Whitney U testi



Şekil 19. İnflamasyon değerlerinin istatistiksel grafiği

PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 14.Gün Kollajen Dizilimi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,024$). Kontrol grubunun Kollajen Dizilimi değerleri PTX ve VITE gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,043$, $p=0,019$), PTX+VITE grubunun Kollajen Dizilimi değerleri PTX ve VITE gruplarından istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksek bulunmuş ($p=0,045$, $p=0,02$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 28.Gün Kollajen Dizilimi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,006$). PTX grubunun Kollajen Dizilimi değerleri VITE, PTX+VITE ve Kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,003$, $p=0,016$, $p=0,03$), Kontrol grubunun Kollajen Dizilimi değerleri VITE grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,03$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

PTX Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Kollajen Dizilimi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,523$). VITE Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Kollajen Dizilimi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,348$). PTX+VITE Grubunun 28.Gün Kollajen Dizilimi değerleri 14.Gün değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). Kontrol Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Kollajen Dizilimi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=1$).

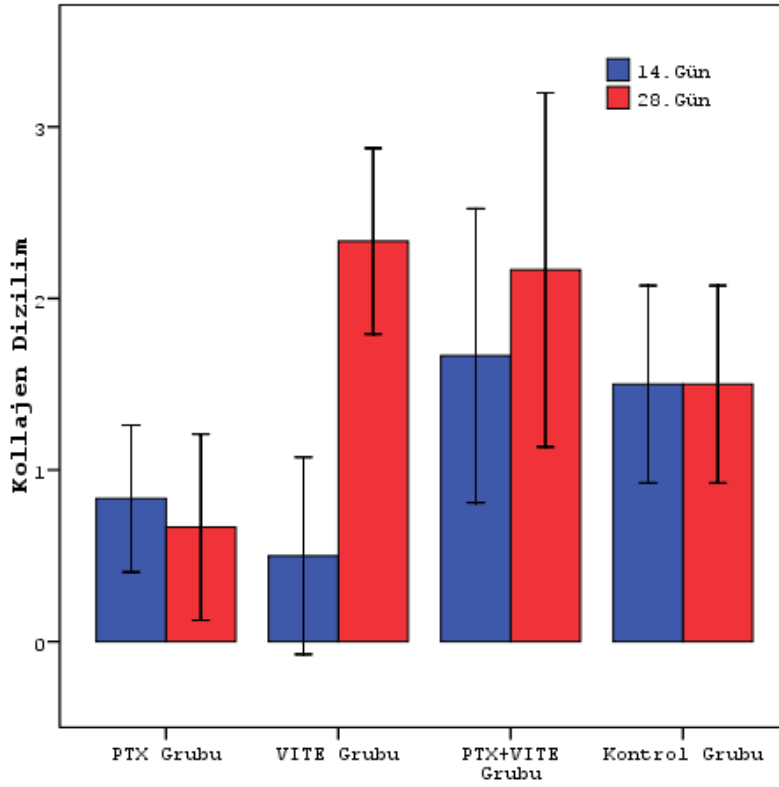
Tablo 14. Kollajen dizilim verilerinin istatistiksel analizi

Kollajen Dizilim	PTX Grubu	VITE Grubu	PTX+VITE Grubu	Kontrol Grubu	p*
14.Gün Ort±SS	0,83±0,41	0,5±0,55	1,67±0,82	1,5±0,55	0,015
Median (IQR)	1 (0,75-1)	0,5 (0-1)	1,5 (1-2,25)	1,5 (1-2)	
28.Gün Ort±SS	0,67±0,52	2,33±0,52	2,17±0,98	1,5±0,55	0,006
Median (IQR)	1 (0-1)	2 (2-3)	2,5 (1-3)	1,5 (1-2)	
p‡	0,523	0,003	0,348	1,000	

*Kruskal Wallis Testi ‡Mann Whitney U testi

Tablo 15. Kollajen dizilim verilerinin gruplar arası 14. Ve 28. gün karşılaştırma analizi

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	14.Gün	28.Gün
PTX Grubu / VITE Grubu	0,241	0,003
PTX Grubu / PTX+VITE Grubu	0,045	0,016
PTX Grubu / Kontrol Grubu	0,043	0,03
VITE Grubu / PTX+VITE Grubu	0,02	0,863
VITE Grubu / Kontrol Grubu	0,019	0,03
PTX+VITE Grubu / Kontrol Grubu	0,789	0,201



Şekil 20. Kollajen dizilim değerlerinin istatistiksel grafiği

PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 14.Gün Kondroit Ve Osseöz Metaplazi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,513$). PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 28.Gün Kondroit Ve Osseöz Metaplazi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,138$).

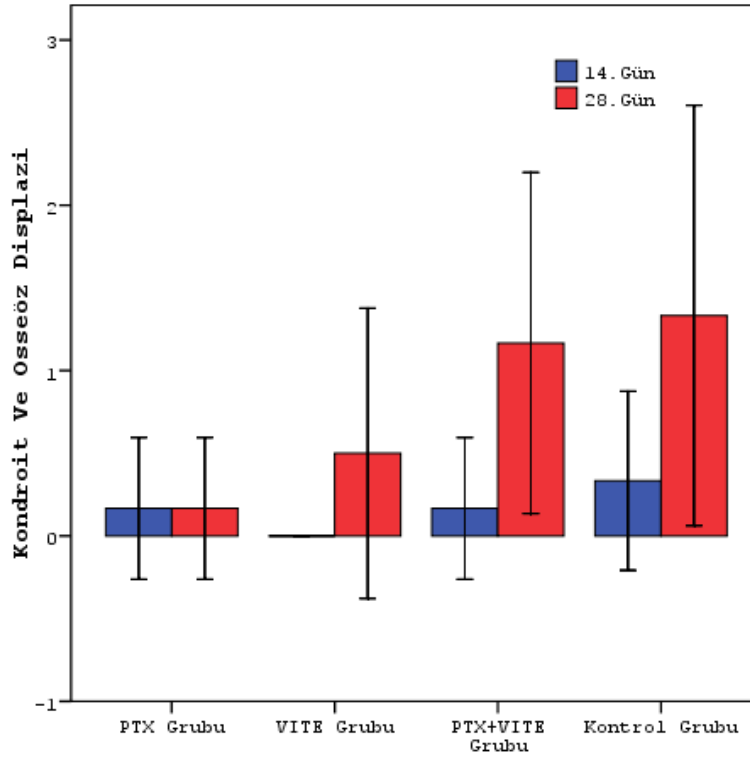
PTX Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Kondroit Ve Osseöz Metaplazi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=1$). VITE Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Kondroit Ve Osseöz Metaplazi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,140$). PTX+VITE Grubunun Kondroit Ve Osseöz Metaplazi değerleri 14.Gün değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,058$). Kontrol Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Kondroit Ve

Osseöz Metaplazi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,120$).

Tablo 16. Kondroit ve Osseöz Metaplazi verilerinin istatistiksel analizi

Kondroit Ve Osseöz Metaplazi	PTX Grubu	VITE Grubu	PTX+VITE Grubu	Kontrol Grubu	p*
14.Gün Ort±SS	0,17±0,41	0±0	0,17±0,41	0,33±0,52	0,513
Median (IQR)	0 (0-0,25)	0 (0-0)	0 (0-0,25)	0 (0-1)	
28.Gün Ort±SS	0,17±0,41	0,5±0,84	1,17±0,98	1,33±1,21	0,138
Median (IQR)	0 (0-0,25)	0 (0-1,25)	1,5 (0-2)	1,5 (0-2,25)	
p‡	1,000	0,140	0,058	0,120	

*Kruskal Wallis Testi ‡Mann Whitney U testi



Şekil 21. Kondroit ve Osseöz Metaplazi değerlerinin istatistiksel grafiği.

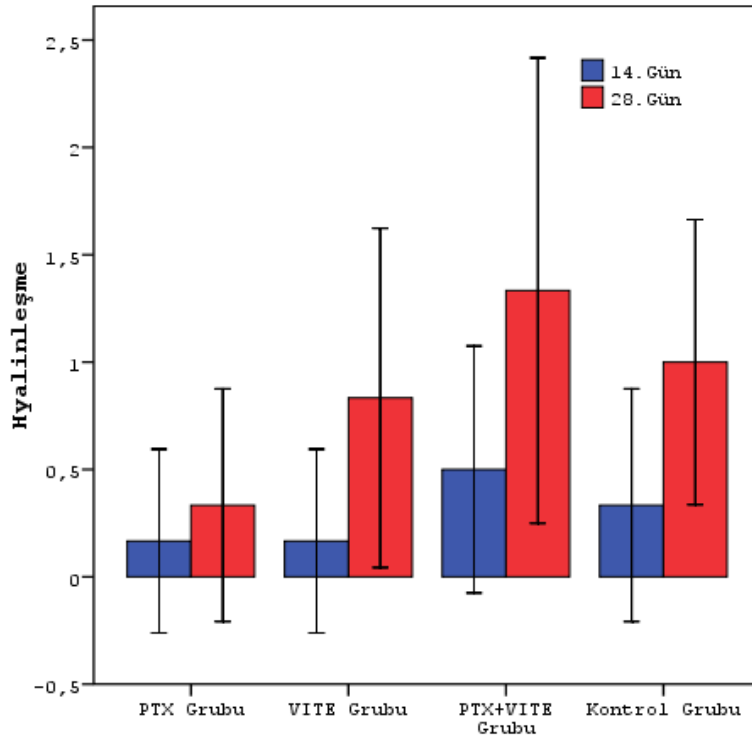
PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 14.Gün Hyalinleşme değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,547$). PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 28.Gün Hyalinleşme değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,178$).

PTX Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Hyalinleşme değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,523$). VITE Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Hyalinleşme değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,083$). PTX+VITE Grubunun Hyalinleşme değerleri 14.Gün değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,116$). Kontrol Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Hyalinleşme değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,075$).

Tablo 17. Hyalinleşme verilerinin istatistiksel analizi

Hyalinleşme		PTX Grubu	VITE Grubu	PTX+VITE Grubu	Kontrol Grubu	p*
14.Gün	Ort±SS	0,17±0,41	0,17±0,41	0,5±0,55	0,33±0,52	0,547
	Median (IQR)	0 (0-0,25)	0 (0-0,25)	0,5 (0-1)	0 (0-1)	
28.Gün	Ort±SS	0,33±0,52	0,83±0,75	1,33±1,03	1±0,63	0,178
	Median (IQR)	0 (0-1)	1 (0-1,25)	1 (0,75-2,25)	1 (0,75-1,25)	
p‡		0,523	0,083	0,116	0,075	

*Kruskal Wallis Testi ‡Mann Whitney U testi



Şekil 22. Hyalinleşme değerlerinin istatistiksel grafiği.

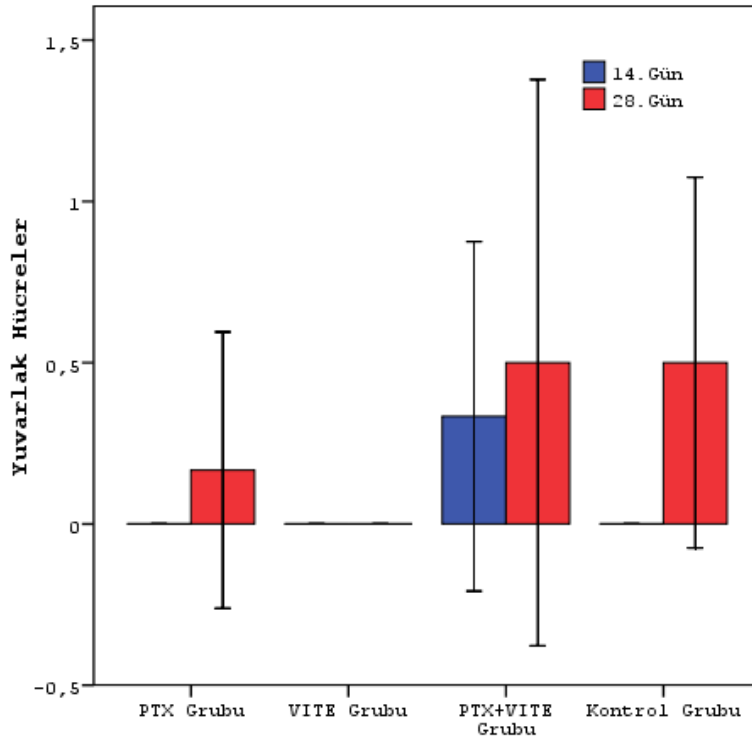
PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 14.Gün Yuvarlak Hücreler değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,099). PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 28.Gün Yuvarlak Hücreler değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,250).

PTX Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Yuvarlak Hücreler değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,317). VITE Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Yuvarlak Hücreler değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=1). PTX+VITE Grubunun Yuvarlak Hücreler değerleri 14.Gün değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,847). Kontrol Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Yuvarlak Hücreler değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,056).

Tablo 18. Yuvarlak hücre verilerinin istatistiksel analizi

Yuvarlak Hücreler	PTX Grubu	VITE Grubu	PTX+VITE Grubu	Kontrol Grubu	p*
14.Gün Ort±SS	0±0	0±0	0,33±0,52	0±0	0,099
Median (IQR)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-0)	
28.Gün Ort±SS	0,17±0,41	0±0	0,5±0,84	0,5±0,55	0,250
Median (IQR)	0 (0-0,25)	0 (0-0)	0 (0-1,25)	0,5 (0-1)	
p‡	0,317	1	0,847	0,056	

*Kruskal Wallis Testi ‡Mann Whitney U testi



Şekil 23. Yuvarlak hücre değerlerinin istatistiksel grafiği.

PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 14.Gün Dev Hücre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,043$). PTX+VITE grubunun Dev Hücre değerleri VITE ve Kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,006$, $p=0,043$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). PTX, VITE, PTX+VITE ve Kontrol Gruplarının 28.Gün Dev Hücre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,024$). PTX grubunun Dev Hücre değerleri PTX+VITE ve Kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ($p=0,031$, $p=0,007$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

PTX Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Dev Hücre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,859$). VITE Grubunun Grubunun 28.Gün Dev Hücre değerleri 14.Gün değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,023$). PTX+VITE Grubunun 14.Gün ve 28.Gün Dev Hücre değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,338$). Kontrol Grubunun 28.Gün Dev Hücre değerleri 14.Gün değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,006$).

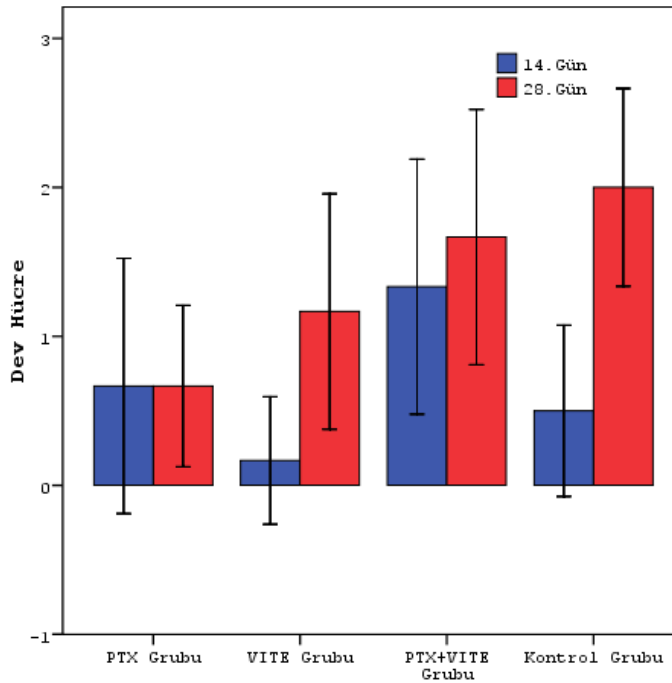
Tablo 19. Dev hücre verilerinin istatistiksel analizi

Dev Hücre		PTX Grubu	VITE Grubu	PTX+VITE Grubu	Kontrol Grubu	p*
14.Gün	Ort±SS	0,67±0,82	0,17±0,41	1,33±0,82	0,5±0,55	0,043
	Median (IQR)	0,5 (0-1,25)	0 (0-0,25)	1 (1-1,5)	0,5 (0-1)	
28.Gün	Ort±SS	0,67±0,52	1,17±0,75	1,67±0,82	2±0,63	0,024
	Median (IQR)	1 (0-1)	1 (0,75-2)	1,5 (1-2,25)	2 (1,75-2,25)	
p‡		0,859	0,023	0,338	0,006	

*Kruskal Wallis Testi ‡Mann Whitney U testi

Tablo 20. Dev hücre verilerinin gruplar arası 14. ve 28. gün karşılaştırma analizi

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	14.Gün	28.Gün
PTX Grubu / VITE Grubu	0,211	0,206
PTX Grubu / PTX+VITE Grubu	0,150	0,031
PTX Grubu / Kontrol Grubu	0,789	0,007
VITE Grubu / PTX+VITE Grubu	0,006	0,337
VITE Grubu / Kontrol Grubu	0,241	0,067
PTX+VITE Grubu / Kontrol Grubu	0,043	0,382



Şekil 24. Dev hücre değerlerinin istatistiksel grafiği.

5. TARTIŞMA

Ortopedi ve Travmatoloji pratiğinde tendon yaralanmaları önemli yer tutmaktadır. Bunlar içinde en sık görüleni ve işgücü kaybına en fazla sebep olanı ise; insan vücudundaki en kalın ve en güçlü tendon olan aşil tendonudur [75]. Aşil tendon yaralanma insidansının artması son dönemde artan obezite oranı, yaşlı popülasyonun artması ve rekreatif sporcuların çoğalması ile açıklanmaktadır [104].

Aşil tendonunun kalkaneusa yapışma yerinin 2-5 cm üzerinde hipovasküler bir alan bulunur ve bu alan tam kat rüptürlerin en sık görüldüğü yerdir [30]. Bizim çalışmamızda da ratlara uygulanan tenotomiler, aşil tendon iyileşmesi üzerine yapılan araştırmaların yoğunlaştığı bu bölgeden yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda tüm spontan aşil tendon rüptürlerinin %60 ila %75 arası bir oranda spor ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [80, 105, 106]. Bunların çok az bir kısmı profesyonel sporcudur. Çok büyük kısmını ise haftada bir ya da daha az oranda sportif faaliyetlere katılım gösteren beyaz yakalı çalışanlar oluşturur [80]. Bu da aşil tendon rüptürünü hastalara acı ve rahatsızlık veren bir hastalık olmanın ötesinde; topluma ve sağlık sistemine ciddi ekonomik külfet olan bir durum haline getirir. Akut aşil tendon rüptürünün konservatif mi yoksa cerrahi yolla mı tamir edileceği günümüzde hala tartışmalıdır [107 - 109]. Bu tartışmanın temelinde, konservatif tamir sonrası görülen yüksek yeniden rüptür oranları, bunun yanında; cerrahi tedavi sonrası görülen yara yeri problemleri ve sural sinir zedelenmesi gibi sorunlar bulunur. Konservatif tedavi sonrası görülen yeniden rüptür oranını düşürmek için postop erken dönemde başlayan fonksiyonel rehabilitasyonun önemine vurgu yapılmış ve uyumlu hastalarda anlamlı sonuçlar alınmıştır [88]. Cerrahi sonrası görülen komplikasyonları azaltmak için; longitidüal insizyonun orta hat yerine daha medialden yapılması önerilmiştir. Son dönemde ise mini-açık teknik ön plana çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda geleneksel açık teknik ile karşılaştırıldığında mini-açık cerrahi sonrası sural sinir komplikasyonlarının daha az olduğu ve hastaların fonksiyonel hayata daha hızlı geçiş sağladığı gösterilmiştir [110]. Yine mini-açık teknik ile perkütan tekniği karşılaştıran bir çalışma, mini-açık tekniğin cerrahi sırasında daha iyi bir görüş sağladığını ve böylece sural sinir zedelenme oranını düşürdüğünü göstermiştir [111]. Bu avantajlarına rağmen cerrahi sırasında özel bir cihaz gereksinimi olması nedeniyle kullanımı hala sınırlıdır. Günümüzde genel kabul gören uygulama hasta bazlı tedavi seçimidir. Yüksek beklentili genç hastalarda cerrahi tedavi daha çok ön plana çıkarken; daha az beklentisi olan, fonksiyonel rehabilitasyon sürecine tam bir uyum göstereceğini garanti eden hastalar alçı ya da breys ile immobilizasyon tedavisinden fayda görürler.

İşte tüm bu nedenler ışığında aşil tendon rüptürünün nasıl tedavi edileceği geçmişten günümüze hep tartışmalı ve sürekli araştırmaların yapıldığı bir alan

olmuştur. Tendon iyileşme sürecini hızlandırmak ve normal hayata dönüş süresini azaltmak bu araştırmaların temel noktasını oluşturur.

Tendon iyileşmesi birbiri içine geçmiş üç aşamadan oluşur. Başlangıçta inflamatuvar hücreler ve eritrositler yaralanma bölgesine göç ederler. İlk 24 saatte nekrotik hücreleri fagosit etme görevi olan makrofajlar ve monositler baskın hücrelerdir. Vasküler geçirgenliğin artması, anjiyogenezin başlaması, tenosit proliferasyonunun uyarılması ve daha fazla inflamatuvar hücrenin toplanması ile vazoaaktif ve kemotaktik faktörler salınır. Tenositler olay yerine göç ederken tip III kollajen sentezini başlatırlar. Birkaç gün sonra başlayan onarım aşaması yaklaşık 6 hafta sürer. Bu aşamada su içeriği ve glikozaminoglikan konsantrasyonu oldukça yüksektir. 6. haftadan sonra remodelizasyon aşaması başlar ve tip I kollajen oranı artar. Yaklaşık 10. haftadan itibaren iyileşme dokusu fibröz dokudan skar benzeri dokuya dönüşür ve bu şekilde remodelizasyon yaklaşık bir yıl devam eder [112]. Tendon iyileşmesini hızlandırmak için bu aşamalara etki edecek ilaçlar ya da yöntemler denenmiştir.

Plateletten zengin plazma (PRP), tam kanın santrifüj edilmesiyle elde edilir. Birçok endikasyonda pratik klinik kullanıma girmiş bir tedavi şeklidir. Aşıl tendon rüptürü iyileşmesi üzerine etkisini inceleyen birçok deneysel hayvan çalışması yapılmıştır. Takamura ve ark. tavşanlar üzerine yaptıkları deneyde aşıl tendon rüptürü uyguladıkları denekleri iki gruba ayırmışlar ve bir gruba PRP tedavisi uygulamışlardır. Histopatolojik inceleme sonucu PRP'nin tendon iyileşmesinin inflamatuvar ve onarım fazlarını hızlandığını, böylece remodelizasyon fazının daha erken başladığını ortaya koymuşlardır [113]. Çirci ve ark. da yaptıkları hayvan deneyi ile PRP'nin akut aşıl tendon rüptürü sonrası iyileşmeyi hızlandığını göstermişlerdir [114].

Bir başka araştırmada ise traneksamik asit (TXA) sistemik ve lokal yoldan sıçanlara uygulanmış, 15. ve 30. gün sonunda aşıl tendon iyileşmesine olan etkileri histopatolojik ve immünohistokimyasal açıdan analiz edilmiştir. Bulunan sonuçlar TXA'nın fibrosis oluşumunu azalttığını ve tendon iyileşmesine negatif yönde bir etki yapmadığı yönünde olmuştur [115]. Benzer şekilde, başka bir hayvan deneyinde lokal olarak uygulanan TXA tendon iyileşmesini hızlandırmıştır [116].

Çalışmamızda kullandığımız PTX, benzer şekilde tendon iyileşmesini hızlandırmak için araştırmalara konu olan bir ilaçtır. Bizim çalışmamızda PTX grubunun 14. gün vaskülarizasyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. Ayrıca 28. gün kollajen dizilim paterni PTX grubunda anlamlı olarak daha düzenlidir. Palabıyık ve ark. yaptıkları çalışmada 36 adet sıçanı randomize olarak 3 eş gruba ayırmış ve tüm deneklere aşıl tendonunun kalkaneusa yapışma yerinden tenotomi uygulamışlardır ve daha sonra tendonları onarmışlardır. PTX grubu, Hiperbarik Oksijen (HBO) grubu ve kontrol grubu olarak üçe ayrılan denekler 6 hafta

boyunca izlenmiştir. PTX grubuna 1 hafta boyunca 50 mg/kg/gün dozunda pentoksifilin uygulanmış, HBO grubuna ise yine 1 hafta boyunca günde 2 saat 2.5 atm %100 oksijen uygulanmıştır. 6 hafta sonunda sakrifiye edilen denekler histopatolojik olarak incelendiğinde bizim çalışmamızdan farklı olarak PTX grubundakilerin vaskülarite, inflamasyon, kollajen oryantasyonu, kondroid ve osseöz metaplazi ve hyalinizasyon düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Biyomekanik inceleme ise PTX uygulanan gruptaki tendonların daha dayanıklı olduğunu ortaya koymuştur [12].

PTX'in özellikle erken dönemde periferik vazodilatör etkisiyle yeni damar oluşumuna katkı sağladığını söyleyebiliriz. Bizim çalışmamızda neovaskülarizasyon PTX grubunda yüksek bulunmuştur. Benzer etkiler başka araştırmalar ile de gösterilmiştir. Şahin ve ark. 36 adet tavşan kullandıkları çalışmalarında kontrol ve PTX grubu olarak iki grup oluşturmuşlar ve tüm hayvanlara parsiyel tenotomi uygulamışlardır. PTX grubuna 100 mg/kg/gün dozunda pentoksifilini 4-6 hafta boyunca intramusküler yoldan vermişler, 4. ve 6. haftalarda sakrifiye ettikleri denekleri histopatolojik olarak incelemişlerdir. Yine bu çalışmada neovaskülarizasyon etkisinin yanı sıra bizim çalışmamızla paralel şekilde PTX grubunun kollajen dizilimi de istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düzenli bulunmuştur [11].

PTX, çalışmalarda farklı dozlarda kullanılmış olsa da kemik ve tendon iyileşmesi modellerinin büyük bir çoğunluğunda 50 mg/kg/gün dozajı tercih edilmiştir [8, 12, 96, 117, 118]. Benzer şekilde biz çalışmamızda PTX dozunu 50 mg/kg/gün olarak belirledik. Farklı dozların farklı etkiler gösterip göstermeyeceğini konu alan çalışmalarında Farahani ve ark. 35 adet Wistar türü dişi sıçan kullanmışlar ve denekleri beş eşit gruba ayırmışlardır. Tüm deneklere femoral osteotomi uygulanmış ve intramedüller Kirschner teli ile kırık tespit edilmiştir. Birinci gruba cerrahi işlemin 15 gün öncesinden başlayarak 50 mg/kg/gün PTX, ikinci gruba cerrahi işlem sonrası başlayarak 50 mg/kg/gün PTX, üçüncü gruba cerrahi işlem sonrası 100 mg/kg/gün ve dördüncü gruba cerrahi işlem sonrası 200 mg/kg/gün PTX vermişlerdir. Beşinci grup kontrol grubudur. Altı hafta sonunda osteotomi sonrası fiksasyon uygulanan tüm femurlar toplanarak biyomekanik çalışma yapılmıştır. Sonuçlar şaşırtıcı şekilde düşük doz PTX (50 mg/kg/gün)'in kemik iyileşmesini biyomekanik özellikler bakımından olumsuz etkilediğini, yüksek doz PTX (200mg/kg/gün)'in ise tam tersine olumlu yönde bir etki gösterdiğini ortaya koymuştur [4]. Yaptığımız literatür taramasında pentoksifilinin düşük dozlardaki bu negatif etkisini gösteren başka bir yayına rastlamadık.

Aydın ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada 61 adet sıçanı randomize olarak iki gruba ayırmışlar ve bir gruba PTX tedavisi verirken kalanları kontrol grubu olarak belirlemişlerdir. Kapalı femur kırığı oluşturulan ratlara 7. , 14. ve 21. günlerde ötenazi uygulanmış ve alınan femurlar radyolojik ve histopatolojik incelemeye alınmıştır.

Radyolojik kallus formasyonunda çalışma ve kontrol grubu arasında bir fark gözlenmezken, histolojik değerlendirmede 7. gün incelenen dokularda PTX grubu kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla kallus formasyonu göstermiştir. Buna karşın 21. gün değerlendirmesinde ise kontrol grubu histolojik olarak belirgin şekilde fazla kallus formasyonu göstermiştir. Bu veriler ışığında PTX'in erken dönemde hematolojik etkileri nedeniyle kırık iyileşmesine olumlu etki ederken, geç dönemde anti-inflamatuar etkileri nedeniyle olumsuz etki ettiği sonucuna varmışlardır [10]. Bizim çalışmamız 28 günlük bir çalışma olduğundan PTX'in erken ve geç dönem etkilerini daha iyi ortaya koyabileceğimizi düşünüyoruz. Bu çalışmaya destek olabilecek şekilde bizim çalışmamızda da PTX 14. günde neovaskülarizasyon yönünden diğer tüm grupların önünde olmakla beraber 28. gün değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. 28. gün inflamasyon değerleri analiz edildiğinde gruplar arası anlamlı bir fark izlemedik. Yine 28. gün kollajen dizilimleri incelendiğinde PTX diğer tüm gruplardan anlamlı olarak daha düzenlidir. Bu nedenlerle çalışmamızda geç dönemde PTX'in tendon iyileşmesi üzerine negatif etki ettiği gözlemlenmedi. Tam tersine hem erken hem de geç dönemde olumlu etkileri ortaya konuldu.

Anjiogenezis hem kemik hem de tendon iyileşme aşamalarında kritik öneme sahiptir. VEGF de bu süreçte hem kemik hem de tendon iyileşmesinde katkısı olduğu iyi bilinen büyüme faktörlerinden biridir [71]. Çalışmamızda gösterdiğimiz, PTX'in neovaskülarizasyona olan uyarıcı etkisinin VEGF üzerindeki etkisiyle anjiogenezisi uyardığı gibi kapiller permeabiliteyi ve endotel hücre proliferasyonu arttırarak da ortaya çıkmış olabileceğini düşünüyoruz. Kırık iyileşmesi modelinde bu düşüncüyü destekleyen çalışmalar yapılmıştır. Çakmak ve ark. segmental kemik defekti oluşturdukları sıçan modelinde PTX tedavisi ile destekledikleri grupta vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır [5]. Bir başka çalışmada Pedretti ve ark. cilt flebi modeli uyguladıkları sıçanlarda PTX'in flep iyileşmesine olan etkilerini incelemişlerdir. 10 günlük tedavi sonrası yapılan incelemelerde PTX tedavisi alan grubun artmış anjiogenezis ve reepitelizasyon özellikleri gösterdiği, ayrıca ölçülen VEGF düzeyinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olduğu görülmüştür [119].

PTX'in kemik ve tendon iyileşmesinde anjiogenezisi uyarıcı etkisini güçlendirmek ya da desteklemek için başka bir ilaç veya tedavi yöntemiyle kombinasyonu bazı araştırmacılarca denenmiştir. Bizim çalışmamızda da PTX'in tek başına tendon iyileşmesi üzerine olumlu değişiklikler gösterdiği, fakat; aTP ile kombine edildiğinde aynı etkiyi göstermediği ortaya konulmuştur. Tıpkı bizim çalışmamızda olduğu gibi bir kombinasyon denemesi gerçekleştiren Atalay ve ark. seksen adet Wistar cinsi sıçan kullanmışlar, tüm deneklere femur kırık modeli uyguladıktan sonra dört delikli mini plak ile rijit fiksasyon uygulamışlardır. Bir gruba

PTX tedavisi, bir gruba elektromanyetik alan (EMA) tedavisi verirken bir gruba da bu iki tedaviyi birlikte uygulamışlardır. 21. ve 30. günlerde sakrifiye ettikleri deneklerden topladıkları femurları histopatolojik incelemeye göndermişler ve PTX ve EMA'nın tek başına kırık iyileşmesine olumlu etki ederken birlikte kullanıldığında aynı etkiyi göstermediğini görmüşlerdir [8].

Doku travması sonrası ortaya çıkan süperoksitlerin oluşturduğu lipid peroksidasyonu antioksidan denilen bir takım ajanlarla durdurulur ya da yavaşlatılır. aTP, serbest oksijen radikallerini daha az reaktif formlarına dönüştürerek hücre membranını bu lipid peroksidasyonundan korur [120]. aTP, E vitamini izomerleri arasında biyoyararlanımı en fazla olanıdır. Bu özellikleriyle aTP'nin kırık iyileşmesi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada Durak ve ark. yirmi adet erkek tavşanı iki eşit gruba ayırmışlar, tüm deneklere kapalı femur kırığı uyguladıktan sonra alçı ile kırığı immobilize ederek 21 gün takip etmişlerdir. Kontrol grubuna herhangi bir ilaç vermezken, tedavi grubuna cerrahi işlem öncesi ve postop 5 gün boyunca 20 mg/kg aTP tedavisi vermişlerdir. Çalışma sonunda yapılan histopatolojik inceleme sonucu aTP tedavisi alan grubun belirgin bir şekilde daha iyi kırık iyileşmesi gösterdiğini ortaya koymuşlardır [15].

Benzerlikler içeren kırık iyileşmesi ve tendon iyileşmesi basamaklarını incelediğimizde azalmış iskemi reperfüzyon hasarının tendon iyileşmesini hızlandırabileceğini düşündük. Bu düşüncemizi destekler şekilde aTP grubunda 14. gün kollajen dizilimi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düzenli olsa da diğer parametrelerin buna eşlik etmemesi sebebiyle net bir sonuç elde edemedik. Benzer bir düşünce ile, Savvidis ve ark. ortopedik bir implantın vücuda yerleştirildikten sonra tıpkı kırılan bir kemikten sonra olduğu gibi iskemi reperfüzyon hasarı oluşturduğu düşüncesiyle aTP tedavisinin bu süreci hafifleteceğini ve implantın osteointegrasyonunu hızlandıracağını varsaymışlar ve çalışmaları sonunda bunu kanıtlamışlardır [121].

Sarisözen ve ark. ise tibia kırığı oluşturdukları sıçanlarda, aTP ile tıpkı E vitamini gibi antioksidan özelliğiyle bilinen C vitaminini kıyaslamışlardır. Deneyin 4. günü kapalı tibia kırığı oluşturulan ratlara herhangi bir fiksasyon ya da immobilizasyon uygulanmamıştır. 14. ve 21. günlerde sakrifiye edilen denek tibiaları histopatolojik incelemeye gönderilmiştir. İnceleme sonunda E vitaminin kırık iyileşmesini hızlandırıcı bir etki göstermediği ortaya konmuştur [101]. Bu çalışmada seçilen kemiğin kanlanması zayıf olan tibia olması kaynama üzerine olumsuz etki yapmış olabilir. Bizim çalışmamızda da aşıl tendonunun hipovasküler alanında (watershed area) yaptığımız tenotomi sonrası aTP tendon iyileşmesinde etkinlik göstermemiştir. Tendon gövdesinde olmasa da osteotendinöz bileşke hasarı sonrası iyileşme sürecinde aTP etkili olabilir. Bunun için ileri deneysel ve klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın aTP değerlendirmesi açısından kısıtlayıcı faktörlerinden biri deneklerimizin dişi olmasıdır. Erkek sıçanlar daha yüksek enerji verimliliği, daha fazla adipoz doku ve yüksek hidrojen peroksit üretimi nedeniyle daha zayıf bir antioksidan mekanizmaya sahiptir. Bu da onları doğal olmayan yollardan alınacak antioksidan tedavilere karşı daha duyarlı yapar [122]. Çalışmamızda aTP tedavisinin etkilerini bariz şekilde göremememizin bir sebebi bu olabilir.

PTX ve aTP'nin birlikte kullanımı özellikle osteoradyonekroz (ORN) tedavisi ve profilaksisi amacıyla bir süredir kullanılan ve üzerinde durulan bir kombinasyondur. Seo ve ark. 48 adet Sprague-Dawley türü erkek sıçan üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada eksternal radyasyon uyguladıkları denekleri yalnızca PTX, yalnızca aTP ve bu iki ilacın kombinasyonunu alanlar şeklinde gruplandırmışlardır. Yedi hafta sonunda CO₂ solutularak sakrifiye edilen sıçanlar klinik, histolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmişlerdir. Bu incelemeler sonucunda ORN modeli oluşturulmuş sıçanlarda aTP + PTX kombinasyonun osteogenezis ve anjiogenezisi arttırdığını görmüşlerdir [118].

Nguyen ve ark. 48 erkek sıçan kullandıkları çalışmalarında 8 adet deneğe radyasyon vermemiş, kalanları dört eşit gruba ayırarak tamamına eksternal radyasyon vermiştir. Radyasyon verilen birinci gruba PTX, ikinci gruba aTP, üçüncü gruba PTX + aTP kombinasyonu verilmiş; dördüncü gruba herhangi bir ilaç verilmemiştir. Yedi hafta sonunda sakrifiye edilen denekler mandibulaları rezeke edilerek histopatolojik değerlendirme ve mikro-BT ile analiz edilmiştir. Bu ilaç kombinasyonunu (PTX + aTP) araştıran diğer çalışmalardan farklı olarak kemik korteksi incelenmiştir. Yapılan analizler sonucunda PTX + aTP kombinasyonun kemik korteks kalitesini ve kalınlığını anlamlı düzeyde artırdığı tespit edilmiştir [123].

Bu çalışmalardan farklı olarak biz kendi çalışmamızda, PTX + aTP kombinasyon tedavisinin diğer gruplara üstünlük sağlamadığını gördük. Buradaki olası bir etken ORN deneysel çalışmalarının sıklıkla 7 hafta ya da daha uzun sürmesidir. Bizim çalışmamız 28. günde sonlanmıştır fakat PTX + aTP grubunun 14. ve 28. gün karşılaştırmalı analizinde 28. gün kondroit ve osseöz metaplazi seviyesi, 28. gün hyalinizasyon miktarı ve yine 28. gün yuvarlak hücre sayısı 14. gün verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Bu da kombinasyon tedavisinin geç dönemde ve uzun kullanımda etkili olabileceğini düşündürür. Fakat; bu düşünceler şu aşamada ileri incelemelere muhtaçtır.

PTX + aTP kombinasyon tedavisi ORN dışında çok az endikasyonda araştırma konusu olmuştur. Vardareli ve ark. sıçan karaciğerlerinde iskemi oluşturduktan sonra deneklere PTX, PTX + aTP tedavisi vermişler ve kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Yaptıkları histolojik incelemede hem PTX hem de PTX + aTP grubunun iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığını, kombinasyon tedavisinin bir miktar daha fazla etkili

olduğunu fakat PTX tedavisine istatistiksel anlamda fark yaratacak kadar bir üstünlük kurmadığını görmüşlerdir [20]. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak tendon iyileşmesinde PTX'in tek başına kullanımının kombinasyon tedavisine üstün olduğu görülmüştür. Biz, çalışmamızın bu kombinasyon tedavisini yeni bir endikasyonda deneyen nadir çalışmalardan olduğunu, tendon iyileşmesi üzerinde ise yapılan ilk araştırma olduğunu yaptığımız literatür taramasında gördük. Bu yönüyle çalışmamızın literatüre değer katacağını düşünüyoruz.

Birçok çalışmayla bu kombinasyonun etkinliği gösterilmiş olsa da sinerjistik etkisini tam olarak hangi mekanizmalar ile gerçekleştirdiği bilinmemektedir. İlaçların tek başına gösterdikleri etkilerden yola çıkılarak kombine edilmesi yoluna gidilmiştir. Bir sistematik inceleme ve meta-analiz çalışmasında Kolokythas ve ark. PTX + aTP kombinasyon tedavisinin ORN tedavi yönetiminde faydalı olduğunu fakat bu iki ilacın birlikte kullanımı için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur [124]. Bu yakın zamanlı meta-analiz çalışması PTX + aTP kombinasyonun halen açıklığa kavuşturulamamış birçok yönü olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın bir başka kısıtlayıcı yönü histopatolojik inceleme idi. Alınan örnekler ışık mikroskopunda incelenirken tek patoloğ tarafından aynı gün içinde değerlendirildi. Böylece subjektif değerlendirmelerin önüne geçmeye çaba gösterdik. Preparatlar değerlendirilirken ortaya anlamlı istatistiksel verilerin çıkabilmesi için Palabıyık ve ark. tarafından kullanılan skalayı modifiye ettik ve bu skora sistemini kullandık [12]. Ayrıca patoloğları yanıltan dev hücre formasyonlarını da minimize edebilmek açısından skorlama sistemimize dev hücre sayısını da dahil ettik. Dev hücre sayılarının istatistiksel analizinde anlamlı bias oluşturacak bir sonucun ortaya konmadığını gördük.

6. SONUÇ

Pentoksifilin grubunda erken dönemde neovaskülarizasyonun diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla olduğunu gördük. Uzun dönemde ise pentoksifilin kullanılan grubun kollajen diziliminin diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha düzgün mimaride ve daha homojen olduğunu gördük. Bunu istatistiksel analizler de desteklemiştir. Bu verilere göre pentoksifilin tendon iyileşmesinin hem erken hem de geç döneminde olumlu etkiye sahip olduğunu söyleyebiliriz. Deneysel ve klinik çalışmalar ile desteklenirse pentoksifilin tedavisinin aşıl tendon rüptürü sonrası işe ve spora erken dönüşü sağlayabileceğini düşünüyoruz.

Alfa-tokoferol tedavisi alan grupta erken dönemde kollajen dizilimi kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düzgün ve homojen olsa da geç dönemde bu etkisini sürdürememiştir. Pentoksifilin ve alfa-tokoferol kombinasyon tedavisi alan grup erken ve geç dönemde tendon iyileşmesine olumlu ya da olumsuz bir etkide bulunmamıştır. Pentoksifilin ve alfa-tokoferolün sinerjistik etkisini hangi mekanizmalar ile gösterdiğini ortaya çıkarmak için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Hast MW, Zuskov A, Soslowsky LJ. The role of animal models in tendon research. *Bone Joint Res.* 2014 Jun;3(6):193-202.
2. Benjamin M, Ralphs JR: Tendons and ligaments--an overview. *Histol Histopathol* 1997;12:1135-1144
3. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs.* 1987 Jul;34(1):50-97.
4. Vashghani Farahani MM, Masteri Farahani R, Mostafavinia A, Abbasian MR, Pouriran R, Noruzian M, Ghoreishi SK, Aryan A, Bayat M. Effect of Pentoxifylline Administration on an Experimental Rat Model of Femur Fracture Healing With Intramedullary Fixation. *Iran Red Crescent Med J.* 2015 Dec 28;17(12):e29513.
5. Çakmak G, Şahin MŞ, Özdemir BH, Karadeniz E. Effect of pentoxifylline on healing of segmental bone defects and angiogenesis. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2015;49(6):676-82. English, Turkish.
6. Adams JG Jr, Dhar A, Shukla SD, Silver D. Effect of pentoxifylline on tissue injury and platelet-activating factor production during ischemia-reperfusion injury. *J Vasc Surg* 1995;21:742–9.
7. Neuner, P., Klosner, G., Schauer, E., Pourmojib, M., Macheiner, W., Grunwald, C., Knobler, R., Schwarz, A., Luger, T. A., and Schwarz, T. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1 beta, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor-alpha by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology* 83:262–269; 1994.
8. Atalay Y, Gunes N, Guner MD, Akpolat V, Celik MS, Guner R. Pentoxifylline and electromagnetic field improved bone fracture healing in rats. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Sep 9;9:5195-201.
9. MalekiGorji M, Golestaneh A, Razavi SM. The effect of two phosphodiesterase inhibitors on bone healing in mandibular fractures (animal study in rats). *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2020 Aug 31;46(4):258-265.
10. Aydin K, Sahin V, Gürsu S, Mercan AS, Demir B, Yildirim T. Effect of pentoxifylline on fracture healing: an experimental study. *Eklem Hastalik Cerrahisi.* 2011 Dec;22(3):160-5.

11. Şahin AA, Özturan KE, Çıraklı A, Yılmaz F, Boz M, Kızılay H. The effect of pentoxifylline on Achilles tendon healing in tenotomized rabbits. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2019 Dec;30(3):259-66.
12. Palabıyık MT, Akalın Y, Yalçın Ö, Şahin İG, Çevik N, Öztürk A. The Effect of Pentoxifylline and Hyperbaric Oxygen on Achilles Osteotendinous Junction Injury: An experimental animal model study. *Ortopediya Travmatoloji Rehabilitasyonu*. 2019 Dec 31;21(6):437-446.
13. Borhanuddin B, Mohd Fozi NF, Naina Mohamed I. Vitamin E and the healing of bone fracture: the current state of evidence. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012:684510.
14. Shuid AN, Mohamad S, Muhammad N, Fadzilah FM, Mokhtar SA, Mohamed N, Soelaiman IN. Effects of a-tocopherol on the early phase of osteoporotic fracture healing. *J Orthop Res*. 2001; 29:1732-1738.
15. Durak K, Sonmez G, Sarisozen B, Ozkan S, Kaya M, Ozturk C. Histological assessment of the effect of alpha-tocopherol on fracture healing in rabbits. *J Int Med Res*. 2003;31:26-30.
16. Mohamad S, Shuid AN, Mokhtar SA, Abdullah S, Soelaiman IN. Tocotrienol supplementation improves late-phase fracture healing compared to alpha-tocopherol in a rat model of postmenopausal osteoporosis: a biomechanical evaluation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;2012:372878.
17. Plasencia MA, Ortiz C, Vázquez B, San Román J, López-Bravo A, López-Alonso A. Resorbable polyacrylic hydrogels derived from vitamin E and their application in the healing of tendons. *J Mater Sci Mater Med*. 1999 Oct-Nov;10(10/11):641-8.
18. Banjar A, Patel V, Abed H. Pentoxifylline and tocopherol (vitamin E) with/without clodronate for the management of osteoradionecrosis: A scoping review. *Oral Dis*. 2021 Oct 25.
19. Kolokythas A, Rasmussen JT, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Feb;48(2):173-180.
20. Vardareli E, Saricam T, Koken T, Degirmenci I, Aral E, Erenoglu E. The effect of alpha-tocopherol and pentoxifylline on ischemia-reperfusion induced liver injury in rats. *Hepatogastroenterology*. 1998 Sep-Oct;45(23):1505-8.

21. Sharma P, Maffulli N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006 Apr-Jun;6(2):181-90.
22. Kannus P, Jozsa L, Jarvinen M. Basic science of tendons. In: Garrett WJ, Speer K, Kirkendall DT (eds) *Principles and Practice of Orthopaedic Sports Medicine.* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA; 2000:21-37.
23. O'Brien M. Structure and metabolism of tendons. *Scand J Med Sci Sports* 1997; 7:55-61.
24. Kvist M, Jozsa L, Jarvinen M, Kvist H. Chronic Achilles paratenonitis in athletes: a histological and histochemical study. *Pathology* 1987; 19:1-11.
25. Kannus P, Jozsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73:1507-1525.
26. Vailas AC, Tipton CM, Laughlin HL, Tchong TK, Matthes RD. Physical activity and hypophysectomy on the aerobic capacity of ligaments and tendons. *J Appl Physiol* 1978; 44:542-546.
27. Williams JG. Achilles tendon lesions in sport. *Sports Med* 1986; 3:114-135.
28. Kannus P, Jozsa L, Jarvinen TA, Jarvinen TL, Kvist M, Natri A, Jarvinen M. Location and distribution of noncollagenous matrix proteins in musculoskeletal tissues of rat. *Histochem J* 1998; 30:799-810.
29. Mackie EJ, Ramsey S. Expression of tenascin in joint-associated tissues during development and postnatal growth. *J Anat* 1996; 188:157-165.
30. Jozsa L, Kannus P. *Human Tendon: Anatomy, Physiology and Pathology.* Human Kinetics, Champaign, USA; 1997.
31. Lundborg G, Myrhage R. The vascularization and structure of the human digital tendon sheath as related to flexor tendon function. An angiographic and histological study. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 11:195-203.
32. Doyle JR. Anatomy of the finger flexor tendon sheath and pulley system. *J Hand Surg (Am)* 1988; 13:473-484.
33. Wang JH. Mechanobiology of tendon. *J Biomech.* 2006;39(9):1563-82.

34. Kastelic J, Galeski A, Baer E. The multicomposite structure of tendon. *Connect Tissue Res.* 1978;6(1):11-23.
35. Stouffer, D.C., Butler, D.L., Hosny, D., 1985. The relationship between crimp pattern and mechanical response of human patellar tendon-bone units. *Journal of Biomechanical Engineering* 107, 158–165.
36. Garrett Jr, W.E., 1990. Muscle strain injuries: clinical and basic aspects. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 22, 436–443.
37. Benjamin M, Ralphs JR. Fibrocartilage in tendons and ligaments— an adaptation to compressive load. *J Anat* 1998; 193(Pt 4):481-494.
38. Evans EJ, Benjamin M, Pemberton DJ. Fibrocartilage in the attachment zones of the quadriceps tendon and patellar ligament of man. *J Anat* 1990; 171:155-162.
39. Lephart SM, Pincivero DM, Giraldo JL, Fu FH. The role of proprioception in the management and rehabilitation of athletic injuries. *Am J Sports Med* 1997; 25:130-137.
40. Barr ML, Kiernan JA. *The Human Nervous System An Anatomical Viewpoint.* JB Lippincott Company, London, UK; 1988.
41. Carr AJ, Norris SH. The blood supply of the calcaneal tendon. *J Bone Joint Surg (Br)* 1989; 71:100-101.
42. Reynolds NL, Worrell TW. Chronic Achilles peritendinitis: etiology, pathophysiology, and treatment. *J Orthop Sports Phys Ther* 1991; 13:171-176.
43. Field PL. Tendon fibre arrangement and blood supply. *Aust N Z J Surg* 1971; 40:298-302.
44. Leversedge FJ, Ditsios K, Goldfarb CA, Silva MJ, Gelberman RH, Boyer MI. Vascular anatomy of the human flexor digitorum profundus tendon insertion. *J Hand Surg (Am)* 2002; 27:806-812.
45. Williams PC, Warwick R, Dyson M, et al, editors. *Gray's anatomy.* 37th edition. London; 1993.
46. Williams SK, Brage M. Heel pain—plantar fasciitis and Achilles enthesopathy. *Clin Sports Med* 2004;23:123 – 44.

47. O'Brien M. The anatomy of the Achilles tendon. *Foot Ankle Clin.* 2005 Jun;10(2):225-38.
48. Warwick R, Williams PC, editors. *Gray's anatomy*. 35th edition. Edinburgh (Scotland) Longmans; 1973.
49. Hollinshead WH. *Anatomy for surgeons, vol. 3. The back and limbs*. 2nd edition. Harper and Row Publishers; 1969.
50. Kaplan EB. The fabellofibular ligament and the short lateral ligaments of the knee. *J Bone Joint Surg* 1961;43-A:169 – 79.
51. Kvist M. Achilles tendon injuries in athletes. *Sports Med* 1994;18:173 – 201.
52. Plastanga NP, Field D, Soames R. *Anatomy and human movement structure and function*. 2nd edition. 1994
53. O'Brien M. Functional anatomy and physiology of tendons. *Clin Sports Med* 1992;11(3): 505 – 20.
54. Curwin S, Standish WD. *Tendonitis: its etiology and treatment*. Lexington (MA) Collamore Press; 1984
55. Jones DC. Retrocalcaneal bursitis and insertional tendonitis. *Sports Med Arthroscopy Rev* 1994;2
56. Romanelli DA, Almekinders LC, Mandelbaum BR. Achilles rupture in the athlete: current science and treatment. *Sports Med Arthroscopy Rev* 2000;8:377 – 86.
57. Winnicki K, Ochała-Kłos A, Rutowicz B, Pękala PA, Tomaszewski KA. Functional anatomy, histology and biomechanics of the human Achilles tendon - A comprehensive review. *Ann Anat.* 2020 May;229:151461.
58. Edama, M., Kubo, M., Onishi, H., Takabayashi, T., Inai, T., Yokoyama, E., Hiroshi, W., Satoshi, N., Kageyama, I., 2015. The twisted structure of the human Achilles tendon. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 25, e497-503.
59. O'Brien, T.D., Reeves, N.D., Baltzopoulos, V., Jones, D.A., Maganaris, C.N., 2010. Mechanical properties of the patellar tendon in adults and children. *J. Biomech.* 43, 1190–1195.

60. Butler DL, Grood ES, Noyes FR, Zernicke RF. Biomechanics of ligaments and tendons. *Exerc Sport Sci Rev* 1978; 6:125-181.
61. Kvist, M.H., Lehto, M.U., Jozsa, L., Jarvinen, M., Kvist, H.T., 1988. Chronic achilles paratenonitis. An immunohistologic study of fibronectin and fibrinogen. *Am. J. Sports Med.* 16, 616–623
62. Narici, M. V, Maganaris, C.N., 2006. Adaptability of elderly human muscles and tendons to increased loading. *J. Anat.*
63. Rosager, S., Aagaard, P., Dyhre-Poulsen, P., Neergaard, K., Kjaer, M., Magnusson, S.P., 2002. Load-displacement properties of the human triceps surae aponeurosis and tendon in runners and non-runners. *Scand. J. Med. Sci. Sport.* 12, 90–98.
64. Maffulli, N., Longo, U.G., Ronga, M., Khanna, A., Denaro, V., 2010. Favorable Outcome of Percutaneous Repair of Achilles Tendon Ruptures in the Elderly. *Clin. Orthop. Relat. Res.*
65. Nichols AEC, Best KT, Loiselle AE. The cellular basis of fibrotic tendon healing: challenges and opportunities. *Transl Res.* 2019 Jul;209:156-168.
66. Oakes BW. Tissue healing and repair: tendons and ligaments. In: Frontera WR (ed) *Rehabilitation of Sports Injuries: Scientific Basis*. Blackwell Science, Oxford, UK; 2003:56-98.
67. Abrahamsson SO. Matrix metabolism and healing in the flexor tendon. Experimental studies on rabbit tendon. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg Suppl* 1991; 23:1-51.
68. Gelberman RH, Manske PR, Akeson WH, Woo SL, Lundborg G, Amiel D. Flexor tendon repair. *J Orthop Res* 1986; 4:119-128.
69. Koob TJ. Biomimetic approaches to tendon repair. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2002; 133:1171-1192
70. Strickland JW. Flexor tendons: acute injuries. In: Green D, Hotchkiss R, Pedersen W (eds) *Green's Operative Hand Surgery*. Churchill Livingstone, New York, USA; 1999:1851-1897.
71. Molloy, T., Wang, Y., Murrell, G., 2003. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Medicine* 33, 381–394.

72. Shah, M., Revis, D., Herrick, S., Baillie, R., Thorgeirson, S., Ferguson, M., Roberts, A., 1999. Role of elevated plasma transforming growth factor-beta1 levels in wound healing. *American Journal of Pathology* 154, 1115–1124.
73. Ferrara, N., 1999. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney International* 56, 794–814.
74. Aspenberg, P., Forslund, C., 2000. Bone morphogenetic proteins and tendon repair. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 10, 372–375.
75. Park SH, Lee HS, Young KW, Seo SG. Treatment of Acute Achilles Tendon Rupture. *Clin Orthop Surg*. 2020 Mar;12(1):1-8.
76. Jarvinen TA, Kannus P, Maffulli N, Khan KM. Achilles tendon disorders: etiology and epidemiology. *Foot Ankle Clin*. 2005;10(2):255-66.
77. Movin T, Ryberg A, McBride DJ, Maffulli N. Acute rupture of the Achilles tendon. *Foot Ankle Clin*. 2005;10(2):331-56.
78. Kvist M, Jozsa L, Jarvinen M. Vascular changes in the ruptured Achilles tendon and paratenon. *Int Orthop* 1992;16(4):377 – 82.
79. Jarvinen TAH, Jarvinen TLN, Józsa L, et al. Collagen fibers of the ruptured human tendons display decreased thickness and crimp angle. *J Orthop Res* 2004;22:1303 – 9.
80. Jozsa L, Kvist M, Balint BJ, et al. The role of recreational sport activity in Achilles tendon rupture. A clinical, pathoanatomical, and sociological study of 292 cases. *Am J Sports Med* 1989;17(3):338 – 43.
81. Paavola M, Kannus P, Jarvinen TAH, et al. Tendon healing: adverse role of steroid injection— myth or reality. *Foot Ankle Clin* 2002;7(3):501 – 13.
82. Ballas MT, Tytko J, Mannarino F. Commonly missed orthopedic problems. *Am Fam Physician* 1998;57:267 – 74.
83. Inglis AE, Sculco TP. Surgical repair of ruptures of the tendo Achillis. *Clin Orthop Relat Res*. 1981;(156):160-9.
84. Chiodo CP, Glazebrook M, Bluman EM, et al. Diagnosis and treatment of acute Achilles tendon rupture. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010;18(8):503-10.

85. Khan RJ, Fick D, Keogh A, Crawford J, Brammar T, Parker M. Treatment of acute achilles tendon ruptures: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(10):2202-10.
86. Willits K, Amendola A, Bryant D, et al. Operative versus nonoperative treatment of acute Achilles tendon ruptures: a multicenter randomized trial using accelerated functional rehabilitation. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(17):2767-75.
87. Nilsson-Helander K, Silbernagel KG, Thomee R, et al. Acute achilles tendon rupture: a randomized, controlled study comparing surgical and nonsurgical treatments using validated outcome measures. *Am J Sports Med.* 2010;38(11):2186-93.
88. Young SW, Patel A, Zhu M, et al. Weight-bearing in the nonoperative treatment of acute Achilles tendon ruptures: a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(13):1073-9.
89. Saleh M, Marshall PD, Senior R, MacFarlane A. The Sheffield splint for controlled early mobilisation after rupture of the calcaneal tendon: a prospective, randomised comparison with plaster treatment. *J Bone Joint Surg Br.* 1992;74(2):2069.
90. Huang J, Wang C, Ma X, Wang X, Zhang C, Chen L. Rehabilitation regimen after surgical treatment of acute Achilles tendon ruptures: a systematic review with meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2015;43(4):1008-16.
91. Ryu CH, Lee HS, Seo SG, Kim HY. Results of tenorrhaphy with early rehabilitation for acute tear of Achilles tendon. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2018;26(3):2309499018802483.
92. Soroceanu A, Sidhwa F, Aarabi S, Kaufman A, Glazebrook M. Surgical versus nonsurgical treatment of acute achilles tendon rupture. A meta-analysis of randomized trials. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:2136–2143
93. Cetti R, Christensen SE, Ejsted R, et al. Operative versus nonoperative treatment of Achilles tendon rupture. A prospective randomized study and review of the literature. *Am J Sports Med* 1993;21:791 – 9.
94. Frampton JE, Brogden RN. Pentoxifylline (oxpentifylline). A review of its therapeutic efficacy in the management of peripheral vascular and cerebrovascular disorders. *Drugs Aging.* 1995 Dec;7(6):480-503.
95. Kimmel DB, Bozzato RP, Kronis KA, Coble T, Sindrey D, Kwong P, et al. The effect of recombinant human (1–84) or synthetic human (1–34) parathyroid hormone

on the skeleton of adult osteopenic ovariectomized rats. *Endocrinology* 1993;132:1577–84.

96. Horiuchi H, Saito N, Kinoshita T, Wakabayashi S, Tsutsumimoto T, Takaoka K. Enhancement of bone morphogenetic protein-2-induced new bone formation in mice by the phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline. *Bone* 2001;28:290–4.

97. C.Castellini, E. Mourvaki, A. DalBosco, and F. Galli, “Vitamin E biochemistry and function: a case study in male rabbit,” *Reproduction in Domestic Animals*, vol. 42, no. 3, pp. 248–256, 2007.

98. Engin KN. Alpha-tocopherol: looking beyond an antioxidant. *Mol Vis*. 2009;15:855-60.

99. Neuwirth-Lux O, Billson F. Vitamin E and rabbit corneal endothelial cell survival. *Aust N Z J Ophthalmol* 1987; 15:309-14.

100. Michaëlsson, K., Wolk, A., Byberg, L., Årnlöv, J., & Melhus, H. Intake and serum concentrations of α -tocopherol in relation to fractures in elderly women and men: 2 cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2014; 99(1); 107

101. Sarisözen B, Durak K, Dinçer G, Bilgen OF. The effects of vitamins E and C on fracture healing in rats. *J Int Med Res*. 2002 May-Jun;30(3):309-13.

102. Movin T, Gad A, Reinholt F, Rolf C. Tendon pathology in long-standing achillodynia. Biopsy findings in 40 patients. *Acta Orthop Scand*. 1997; 68: 170-175.

103. Cook J, Feller J, Bonar S, Khan K. Abnormal tenocyte morphology is more prevalent than collagen disruption in asymptomatic athletes' patellar tendons. *J Orthop Res*. 2004; 22: 334-338.

104. Raikin SM, Garras DN, Krapchev PV. Achilles tendon injuries in a United States population. *Foot Ankle Int*. 2013;34(4):475-80.

105. Schönbauer HR. Diseases of the Achilles tendon. *Wien Klin Wschr* 1986;98(Suppl 168):1 – 47.

106. Plecko M, Passl R. Ruptures of the Achilles tendon: causes and treatment. *J Finn Orthop Traumatol* 1991;14:201 – 4.

107. Thevendran G, Sarraf KM, Patel NK, Sadri A, Rosenfeld P. The ruptured Achilles tendon: a current overview from biology of rupture to treatment. *Musculoskelet Surg.* 2013; 97(1):9-20.
108. Ochen Y, Beks RB, van Heijl M, Hietbrink F, Leenen LPH, van der Velde D, Heng M, van der Meijden O, Groenwold RHH, Houwert RM. Operative treatment versus nonoperative treatment of Achilles tendon ruptures: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019 Jan 7;364:k5120.
109. Myhrvold SB, Brouwer EF, Andresen TKM, Rydevik K, Amundsen M, Grün W, Butt F, Valberg M, Ulstein S, Hoelsbrekken SE. Nonoperative or Surgical Treatment of Acute Achilles' Tendon Rupture. *N Engl J Med.* 2022 Apr 14;386(15):1409-1420.
110. Munegato D, Gridavilla G, Guerrasio S, Turati M, Cazzaniga C, Zanchi N, Zatti G, Bigoni M. Mini open *versus* open repair techniques in Achilles tendon rupture: clinical and isokinetic evaluation. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2018 Jan 10;7(3):554-561.
111. Li Y, Jiang Q, Chen H, Xin H, He Q, Ruan D. Comparison of mini-open repair system and percutaneous repair for acute Achilles tendon rupture. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021 Oct 30;22(1):914.
112. Hajipour B, Navali AM, Mohammad SA, Mousavi G, Akbari MG, Miyandoab TM, Roshangar L, Saleh BM, Kermani TA, Laleh FM, Ghabili M. Phenytoin accelerates tendon healing in a rat model of Achilles tendon rupture. *Bratisl Lek Listy.* 2016;117(9):543-546.
113. Takamura M, Yasuda T, Nakano A, Shima H, Neo M. The effect of platelet-rich plasma on Achilles tendon healing in a rabbit model. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2017 Jan;51(1):65-72.
114. Çirci E, Akman YE, Şükür E, Bozkurt ER, Tüzüner T, Öztürkmen Y. Impact of platelet-rich plasma injection timing on healing of Achilles tendon injury in a rat model. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2016;50(3):366-72.
115. Sarı A, Dinçel YM, Karabağ S, Çetin MÜ. Histopathological and immunohistochemical investigation of the local and systemic effects of tranexamic acid on the healing of the Achilles tendon in rats. *Jt Dis Relat Surg.* 2021;32(1):152-161.

116. Bozkurt O, Bağır M, Mirioğlu A, Tekin M, Biçer ÖS, Özkan C, Erdoğan K. The histological effect of tranexamic acid on tendon-to-bone healing histologically in rats. *Jt Dis Relat Surg*. 2021;32(3):688-697.
117. Dincel YM, Alagoz E, Arikan Y, Caglar AK, Dogru SC, Ortes F, Arslan YZ. Biomechanical, histological, and radiological effects of different phosphodiesterase inhibitors on femoral fracture healing in rats. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018 May-Aug;26(2):2309499018777885.
118. Seo MH, Myoung H, Lee JH, Yang HC, Woo KM, Lee SK, Kim SM. Effects of pentoxifylline and tocopherol on an osteoradionecrosis animal model. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020 Jul;48(7):621-631.
119. Pedretti SLDC, Rena CL, Orellano LAA, Lazari MG, Campos PP, Nunes TA. Benefits of pentoxifylline for skin flap tissue repair in rats. *Acta Cir Bras*. 2020 Dec 18;35(11):e301105.
120. Witting LA: Vitamin E and lipid antioxidants in free-radical initiated reactions. In: *Free Radicals in Biology, Volume IV* (Pryor WA, ed). New York: Academic Press, 1980; pp295 – 319.
121. Savvidis M, Papavasiliou K, Taitzoglou I, Giannakopoulou A, Kitridis D, Galanis N, Vrabas I, Tsiridis E. Postoperative Administration of Alpha-tocopherol Enhances Osseointegration of Stainless Steel Implants: An In Vivo Rat Model. *Clin Orthop Relat Res*. 2020 Feb;478(2):406-419.
122. Catal`a-Niell A, Estrany ME, Proenza AM, Gianotti M, Llad`o I. Skeletal muscle and liver oxidative metabolism in response to a voluntary isocaloric intake of a high fat diet in male and female rats. *Cell Physiol Biochem*. 2008;22:327-336.
123. Nguyen TTH, Eo MY, Seo MH, Myoung H, Kim SM, Lee JH. Effects of pentoxifylline and tocopherol on a rat-irradiated jaw model using micro-CT cortical bone analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Dec;276(12):3443-3452.
124. Kolokythas A, Rasmussen JT, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Feb;48(2):173-180.

8. EKLER

8.1. Özgeçmiş

Ad Soyad: Mustafa Toker

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mezun Olduğu Lise: Isparta Anadolu Lisesi

Profesyonel İş Tecrübesi:

Ekim 2017 'den günümüze

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD (Arş. Gör.)

Eylül 2016 – Eylül 2017

Bayat İlçe Devlet Hastanesi (Pratisyen Hekim)

