



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı**

**LOKAL ANESTEZİK VE STEROİDLERİN
RAT TENDONU ÜZERİNDEKİ
HİSTOLOJİK VE BİYOMEKANİK ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış Kafa

Ankara, 2013



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı**

**LOKAL ANESTEZİK VE STEROİDLERİN
RAT TENDONU ÜZERİNDEKİ
HİSTOLOJİK VE BİYOMEKANİK ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Barış Kafa**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Gökhan Çakmak**

Ankara, 2013

**Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmış
(Proje no: DA 13/38) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

Bizlere bu eğitimi alabilme şansını sağlayan hocamız, Başkent Üniversitesi kurucusu Sayın Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a ve Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Kenan ARAZ'a,

Çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek bana yol gösteren, tez konumun belirlenmesinde, çalışmamın planlanmasında, gerçekleştirilmesinde ve sonuçlandırılmasında her türlü bilimsel katkı ve manevi desteğini esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Gökhan Çakmak'a,

Tezimin yapılması sırasında gerekli izni veren ve hoşgörüyü gösteren, her türlü desteğini ve yardımını esirgemeyen hocalarım, başta bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. İsmail Cengiz Tuncay olmak üzere, Prof. Dr. Hüseyin Demirörs, Prof. Dr. İlhami Kuru, Doç. Dr. Rahmi Can Akgün ve Yrd. Doç. Dr. Orçun Şahin'e,

Tezimin planlanması ve gerçekleştirilmesindeki değerli katkı ve desteklerinden dolayı Sayın Doç. Dr. Ayşe Canan Yazıcı, Yrd. Doç. Dr. Teyfik Demir, Öğr. Gör. Dr. Fatma Helvacıoğlu ve Dr. Didem Bacanlı'ya,

Çalışmalarım sırasında yardım ve fikirlerini esirgemeyen, aynı yolun farklı zamanlardaki yolcuları olan çalışma arkadaşlarım Sayın Dr. İ. Deniz Canbeyli, Dr. Süleyman Altun, Dr. A. Sinan Sarı, Dr. Mustafa Arık ve Dr. Engin Baylar'a,

Tez çalışmamda en az benim kadar emeği olan ve deneyin cerrahi kısmında yardımlarını esirgemeyen Türkiye Cumhuriyeti'nin gelecekteki hekimleri Sayın Dr. Seyhan Özleme, Dr. Elif Eda Aytekin, Dr. Kürşat Şimşek ve Dr. Yeşim Tuncay'a,

Araştırmamda ve özel yaşamımda her fırsatta bana zaman ayırarak manevi destek ve yardımlarını cömertçe gösteren çok değerli dostum Dr. Bahtiyar Haberal'a,

Araştırmam boyunca gösterdikleri manevi destekler için Doç. Dr. Çetin Karataş, Seher Karataş ve Furkan Karataş'a,

Öğrenim hayatımın her safhasında olduğu gibi, tez aşamasında da maddi manevi destekleri, sevgi, inanç ve anlayışlarıyla yanımda olan, varlıklarından her zaman gurur duyduğum sevgili babam Hasan Ali Kafa, sevgili annem Necla Kafa, kardeşim D. Burcu Atça ve eşi Erdem Atça'ya,

Her an yanımda olan, verdiği maddi ve manevi destekle kendimi iyi ve güçlü hissettiren, sevgili eşim Dr. Nihan Kafa'ya,

en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Lokal anesteziklerin, tek başlarına veya kortikosteroidler ile kombine edilerek peri-tendinöz enjeksiyonu, tendinopatilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastanın ağrısının azaltılması ve hareket kaybının engellenmesi bu şekilde sağlanmaktadır. Omuz, dirsek, el bileği, kalça ve ayak bileği çevresi tendinopatilerinde yapılan bu enjeksiyonlar sonucunda hastada olumlu sonuçlar görülmektedir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, daha önce hiç yapılmamış olan rat aşıl tendonunun peri-tendinöz kılıfına, farklı lokal anestezik ve steroidleri hem tek başlarına hem de kombinasyonlarının farklı konsantrasyonlarda enjeksiyonunu takiben tendonda oluşturacakları histolojik ve biyomekanik farklılıklarını göstermektir.

Bu amaçla Wistar Albino cinsi, 100 adet, erişkin dişi sıçanlar kullanıldı. 100 sıçan ağırlıkları eşit dağılacak şekilde, 10'ar sıçandan oluşan 10 gruba ayrıldı. İnflamasyon oluşturduktan sonra gruplara uygun enjeksiyonlar tendonlara uygulandı. Enjeksiyonlarda lokal anestezik olarak lidokainin ve bupivakainin farklı konsantrasyonları ve deksametazonla olan kombinasyonları uygulandı. 1 hafta takip süresi sonrası sakrifikasyon gerçekleştirildi ve tendonların histolojik ve biyomekanik çalışması yapıldı.

Sonuç olarak , tendona en toksik grubun sadece deksametazon enjeksiyonu yapılan grup olduğu, bundan sonra gelen grubun düşük ve yüksek doz lidokain ile kombine edilen deksametazon grubu olduğu tespit edildi. Toksisitesi en az olan grubun ise düşük veya yüksek doz bupivakainle kombine edilen deksametazon grupları olduğu bulundu. Klinik uygulamalarda deksametazonun tek başına uygulanması hastada tendon komplikasyonunu arttırabilir. Bu yüzden enjeksiyonun bir lokal anesteziyle, özellikle de lidokain yerine bupivakain ile kombine edilmesi deksametazonun komplikasyon riskini azaltabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Tendon ruptürü, lokal anestezik, steroid, toksisite.

ABSTRACT

Histological and Biomechanical Effects of Local Anesthetics and Steroids on Rat's Achilles Tendon

Local anesthetics peri-tendinous injection, alone or in combination with corticosteroids, is widely used in the treatment of tendonitis. Reduction of patient pain and prevent the loss of motion is provided in this way. As a result of such injections to the tendinopathies around shoulder, elbow, wrist, hip and ankle, positive results were shown in patients.

The aim of this study was to show the histological and biomechanical differences occurred in peri-tendinous sheath of rat achilles tendon following injection of both different concentrations of local anesthetics and steroids alone and different combinations of them.

Hundred adult female Wistar albino rats were divided into ten groups of 10 rats each. After inflammation was created, injections were performed in tendons according to groups. As a local anesthetic, lidocaine and bupivacaine injections with different concentrations and combinations of dexamethasone were used. After one week follow-up, rats were sacrificed. Obtained tendon sections were examined biomechanically and histologically.

As a result, the most toxic effect on tendon was seen in dexamethasone injection group. This group, in terms of toxicity, was followed by group with dexamethasone in combination with low and high dose lidocaine. The groups with low or high dose bupivacaine combined dexamethasone, were found as the least toxic group. In clinical practice, the application of dexamethasone alone may increase the tendon complications in patients. Therefore, before the injection, dexamethasone should be combined with a local anesthetic, especially bupivacaine instead of lidocaine, so risk of complications might be reduced.

Key words: Tendon rupture, local anesthetic, steroids, toxicity.

İÇİNDEKİLER

<u>Bölüm</u>	<u>Sayfa</u>
Teşekkür	iii
Özet.....	iv
İngilizce özet.....	v
İçindekiler dizini.....	vi
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	viii
Şekiller dizini.....	x
Tablolar dizini	xi
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Tendon anatomisi	3
2.1.1. Muskulotendinöz bileşke	9
2.1.2. Osteotendinöz bileşke	9
2.1.3. Sinir kaynağı	10
2.1.4. Kan kaynağı	11
2.2. Tendon histolojisi.....	13
2.2.1. Kollajen oluşumu	14
2.2.2. Çapraz bağlar	16
2.2.3. Elastin.....	17
2.2.4. Hücreler.....	17
2.2.5. Ara madde	18
2.2.6. Kıvrım	19
2.3. Tendon biyomekaniği	20
2.4. Tendon patolojileri.....	21
2.5. Tendinit tedavi seçenekleri	27
3. Gereç ve Yöntem	29

<u>Bölüm</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Deney hayvanları ve gruplandırma	29
3.2. Top düşürme tekniği	31
3.3. Histolojik gereçler.....	32
3.4. Biyomekanik gereçler	32
3.5. İstatistiksel gereçler	33
4. Bulgular	34
4.1. Histolojik bulgular	34
4.1.1. Kollajen lif düzenlenimi.....	40
4.1.2. Tenosit yapısı	41
4.1.3. Damar oluşumu	42
4.2. Biyomekanik bulgular.....	44
5. Tartışma	47
6. Sonuç ve öneriler.....	51
7. Kaynaklar.....	52

KISALTMALAR ve SİMGELER

Å	: Angström
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ATP	: Adenozin trifosfat
Ca ⁺²	: Kalsiyum iyonu
cc	: Cubic centimeter
cm	: Santimetre
cm ²	: Santimetre kare
dk	: Dakika
DNA	: Deoksiribonükleik asit
gr	: Gram
HCl	: Hidroklorik asit
H&E	: Hematoksilen & eozin
IGF	: Insulin growth factor
IQR	: Interquartile range
kg	: Kilogram
kN	: Kilonewton
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
nm	: Nanometre
NSAİİ	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç
Nt	: Newton
OKB	: Osteokondral bileşke
OTB	: Osteotendinöz bileşke
p	: Yanılma olasılığı
Pa	: Paskal
PDGF	: Platelet derived growth factor
PG	: Prostaglandin
SPSS	: Statistical package for social sciences

TOBB	: Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği
USA	: United States of America
µm	: Mikrometre
%	: Yüzde
°C	: Santigrad derece



ŞEKİLLER

<u>Sekiller</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1: Diz önündeki tendonlar	3
Şekil 2.2: (A) Örgü bileşenli liflerin tendonun alt kısmındaki görüntüsü. (B ve C) Eklemde değişik pozisyonuna göre farklı liflerin gerilmesi.....	4
Şekil 2.3: Multipennat kas lifi	5
Şekil 2.4: Vagina sinovialis tendinis'in kesiti	8
Şekil 2.5: Tendonun transvers kesiti.....	11
Şekil 2.6: Tendonun şematik çizimi	14
Şekil 2.7: Tropokollajen	15
Şekil 2.8: Kollajen oluşumu	16
Şekil 2.9: Yüklenmelere karşı hücre matriks cevabı	23
Şekil 3.1: Deneyde kullanılan materyallerin görünümü.....	29
Şekil 3.2: (A) İntraperitoneal anestezi. (B) Düzenegün hazırlanması ve top düşürme. (C)Aşil tendon kılıfına enjeksiyon.....	30
Şekil 3.3: Rat aşil tendonu.....	32
Şekil 3.4: (A)Test makinası. (B) Üst tutucunun yandan görünümü. (C) Alt tutucunun yandan görünümü.....	33
Şekil 4.1: Kontrol ve %1 lidokain grupları histolojik görüntüleri.....	35
Şekil 4.2: %2 lidokain ve %0,5 bupivakain grupları histolojik görüntüleri.....	36
Şekil 4.3: %0,25 bupivakain ve deksametazon grupları histolojik görüntüleri.....	37
Şekil 4.4: %1 lidokain + deksametazon ve %2 lidokain + deksametazon grupları histolojik görüntüleri.....	38
Şekil 4.5: %0,5 bupivakain + deksametazon ve %0,25 bupivakain + deksametazon grupları histolojik görüntüleri	39
Şekil 4.6: Viskoelastik bir malzemenin yük/uzama ve gerilim/gerinim eğrisi.....	44
Şekil 4.7: Rat tendonunun yük-uzama değişim eğrisi.	45

TABLÖLAR

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1: Tendon patolojileri	22
Tablo 3.1: Gruplar ve enjekte edilen ilaçlar	30
Tablo 4.1: Tendonun histolojik değerlendirilmesi (Bonar skalası)	34
Tablo 4.2: Kollajen lif düzenleniminin gruplara göre dağılımı (Bonar skalası)	40
Tablo 4.3: Tenosit yapısındaki değişikliklerin gruplara göre dağılımı (Bonar skalası) ..	41
Tablo 4.4: Damar oluşumunun gruplara göre dağılımı (Bonar skalası)	43
Tablo 4.5: Biyomekanik olarak grupların akma noktalarının istatistiksel değerlendirilmesi	46

1. GİRİŞ

Tendon yaralanmaları doktora başvurular arasında oldukça sık görülmektedir. Sadece 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), yaklaşık iki milyon insan tendon yaralanması nedeniyle doktora başvurmuştur (1). ABD'de tüm spor yaralanmalarının %30-50'si ile meslek hastalıklarının yaklaşık yarısını aşırı kullanmaya bağlı yaralanmalar oluşturmaktadır. (2, 3). Bu yaralanmaların sonucunda tendonda kopmaya neden olmadan oluşan inflamasyona tendinit (veya tendonit) denilmektedir (4-6). Ayrıca tendinosis terimi de benzer durum için kullanılmaktadır. Fakat tendondaki inflamasyona göre artmış dejeneratif değişiklik ile tendinosis, tendinitten ayrılmaktadır (7, 8). İnflamasyon yaralanmanın erken döneminde oluşur ve yerini hızlı bir şekilde dejenerasyona bırakır (9). Bu patolojik belirsizlikten dolayı tüm kopmamış tendon yaralanmalarına genel olarak tendinopati denilmiştir.

Tendinopati tedavisinde önemli olan tendon etrafındaki inflamasyonu ortadan kaldırarak hastanın ağrısını azaltmak ve eklem hareket açıklığını tekrar eski haline getirmektir. Bunun için birçok tedavi yöntemi tanımlanmıştır. Non-steroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı, soğuk uygulama, bantlama, immobilizasyon ve tendon etrafına yapılan lokal anestezi ve kortikosteroid kombinasyonları bunlardan sadece birkaçıdır.

Lokal anesteziklerin, tek başlarına veya kortikosteroidler ile kombine edilerek peritendinöz enjeksiyonu, tendinitlerin tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (10). Steroidin antiinflatuar etkisinden yararlanılarak hastanın ağrısının azaltılması ve hareket kaybının engellenmesi bu şekilde sağlanmaktadır. Omuz, dirsek, el bileği, kalça ve ayak bileği çevresi tendinopatilerinde yapılan bu enjeksiyonlar sonucunda hastada olumlu sonuçlar görülmektedir (11). Tetik parmak için fleksör tendon çevresindeki A1 pulleye veya aşıl tendiniti için aşıl tendon kılıfına, lokal anestezi ve steroid kombinasyonunun enjeksiyonu birçok klinikte uygulanmaktadır.

Lokal anesteziklerin miyosit, kondrosit ve nöronların da olduğu birçok hücrede toksisitesi gösterilmiştir (12, 13). Bupivakain ve lidokainin bu hücrelerde zaman ve doz bağımlı olarak sitotoksik olduğu bilinmektedir (12, 14-16). Bupivakain, insan eklem kondrositlerinin canlılığını, maruziyetten 30 dakika sonra azaltmaya başlamasına rağmen ropivakainde böyle bir etki görülmemiştir (13).

Lokal anesteziklerin diğer birçok hücredeki toksisitesi araştırılmış fakat tendon hücresindeki etkisi bilinmemektedir. Steroidlerin tek başlarına tendon üzerinde kullanılması ile ilgili birçok çalışma vardır. Steroid enjeksiyonlarının direkt etkisi olarak

tendon rüptürleri bilinmektedir (17-20). Bunun yanında metilprednizolon asetatın a il tendonu üzerine enjeksiyonunun histolojik ve biyomekanik olarak etkisinin olmadığını gösteren çalışma da vardır (21).

Sadece bir çalışmada lokal anestezik ve steroidlerin kombine ve tek ba larına kullanımları ile ilgili sığır tenosit kültür çalışması vardır (22). Bu çalışmada lidokain, ropivakain ve deksametazonun tek ba larına ve kombine kullanımlarının histolojik bulguları değerlendirilmiştir. Görülmüştür ki lidokainin tek başına kullanımı en toksik, deksametazonun tek başına kullanımı en az toksiktir.  kisinin kombine kullanımı ise orta seviyededir.  lgin  olan ise ropivakainin kombine kullanımı tek başına kullanımına göre daha toksiktir. Demek ki lokal anesteziklerin ve steroidin kombine kullanımları ve tek ba larına kullanımları arasında kullanılan ilaca göre farklı sonuçlar görebilmekteyiz.

Bununla ilgili olarak tenosit hücre kültürü dışında, canlı tendon hücresinde yapılmış kombine lokal anestezik ve steroid kombinasyonunun ne histolojik ne de biyomekanik çalışması vardır.

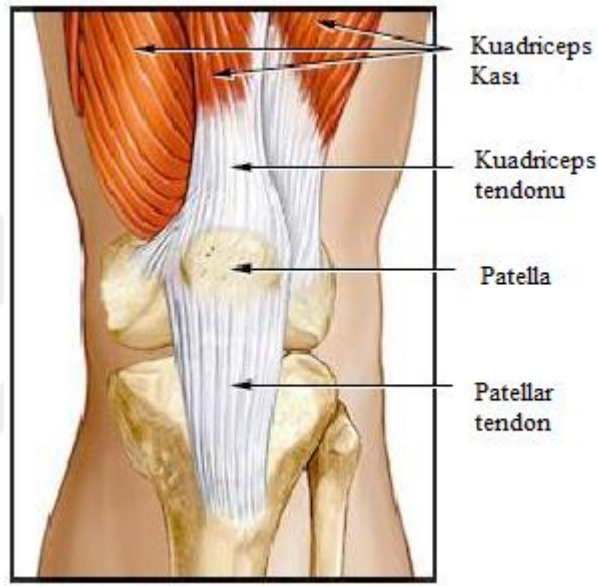
Bizim bu çalışmadaki amacımız, daha önce hiç yapılmamış olan, rat a il tendonu peritendinöz kılıfına farklı lokal anestezik ve steroidleri, hem tek ba larına hem de kombinasyonlarının farklı konsantrasyonlarda enjeksiyonunu takiben oluşan histolojik ve biyomekanik farklılıklarını göstererek, klinikte hangi lokal anestezik ve steroid kombinasyonunun, hangi konsantrasyonda tanı ve tedavimizde uygulamamız gerektiğini gözler önüne sermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tendon anatomisi

Kaslar, karın (venter) ve tendon (tendo) kısımlarından oluşur. Bazı durumlarda kasın proksimal kısmına baş (caput) adı verilir. Kasların başlangıç ve sonlanış kısımları genellikle bağ dokusundan oluşan tendonlardan ibarettir.

Tendon, farklı şekil ve boyutlarda olabilen, uzunluğu ve kalınlığı ihtiyaç bölgesine göre değişebilen, çok sayıda paralel seyreden kollajen liflerinden oluşan, eklem hareketlerinden sorumlu anatomik yapılardır (Şekil 2.1).



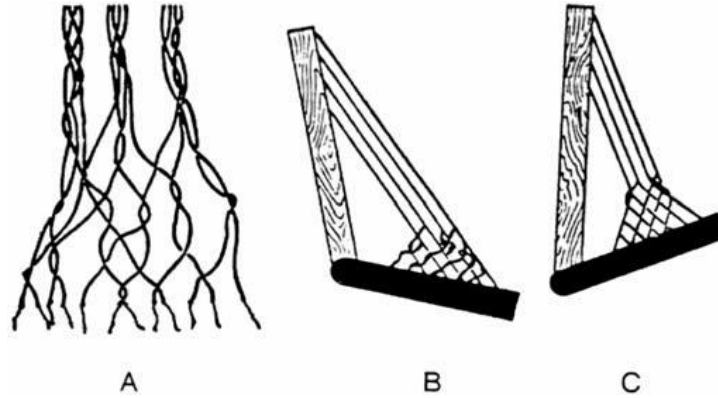
Şekil 2.1
Diz önündeki tendonlar (23).

Tendonların birincil fonksiyonu kastan gelen kuvvetleri kemiklere aktararak hareketi sağlamaktır (24, 25). Tendonlar, kaslara göre çok dayanıklıdırlar ve vücut ağırlığının yaklaşık 17 kat fazlası bir kuvvetle gerilme ve baskılara maruz kalırlar (26). Tendonlar genel olarak kemiklere yapışır. Tendonlar kemiklere yapışırken kemik üzerinde kabartı oluştururlar. Fakat bazı kaslar kemiğe yapışmayıp deri veya fasyaya yapışabilir. Tendonlar şok emici, enerji depolama görevlerinin yanı sıra, postürün sağlanması için gerekli proprioseptif elemanları içermektedir (27). Kasların kas liflerinden oluşan kısımları bol damarlı yapıya sahiptir. Böylece enfeksiyonlara karşı dayanıklıdırlar. Kas lifleri bunun yanında basınca ve sürtünmeye karşı dayanıksızdırlar. Tendonlarda ise damar yoktur. Bundan dolayı enfeksiyonlara karşı çok duyarlıdırlar. Basınca ve sürtünmeye karşı dayanıklıdırlar.

Tendonu yüksek miktarlarda yük bindirmek, tendonu kırılğan hale getirir, daha az enerji absorbe eder, fakat ağır yükleri hareket ettirmek için daha etkilidirler. Bunun tam tersi az miktarda binen yükler tendonu daha viskoz hale getirir, daha fazla enerji absorbe eder ve yükleri kaldırmak için daha az etkilidirler (28). Kesit alanı 6 cm² olan tendon, 4 ile 8 ton ağırlığındaki bir yükü taşıyabilir (29).

Bir kasın proksimalde kalan yapışma yerine origo, distalde kalan yapışma yerine ise insersiyoyu adı verilir. Origo ve insersiyoyu kasın yaptığı harekete göre yer değiştirir. Buna göre bir kasın hareket esnasında sabit kalan kemikteki yapışma yerine origo, hareket eden kemikteki yapışma yerine ise insersiyoyu adı verilir. Tendonlar genellikle kasın çekme yerini kas üzerinde küçük bir alana konsantre etmek eğilimindedirler. Böylece kasın çekme yönünü de belirlemiş olurlar. Ayrıca tendon, kasın karnının ekleme uygun mesafede kalmasını sağlayarak origo ve insersiyosu arasındaki kasın boyunun uzamasını engellemiş olur (26).

Liflerin tendon eksenine dizilim şeklini, muskulotendinöz birimin hareket açıklığı ve tendona uygulanan kuvvet belirler. Kas liflerinin tendona uzun bir şekilde dizilmesi tendon ve kasın daha fazla hareket açıklığının olmasını sağlar. Tendonun gücü, kollajen liflerinin sayısına, büyüklüğüne ve yerleşimine bağlıdır. Ayrıca kalınlığına ve internal liflerinin organizasyonuna da bağlıdır (30) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2

(A) Örgü bileşenli liflerin tendonun alt kısmındaki görüntüsü. (B ve C) Eklemin değişik pozisyonuna göre farklı liflerin gerilmesi (26).

Kollajen lifler tendon içinde değişik şekillerde dağılım gösterirler. Tüm yönlerden gerilmeye maruz kalan tendonlarda kollajen lifler örgü yapısında olurlar ve doku düzensiz şekillenir. Tek bir yönden gerilmeye maruz kalan tendonlarda ise lifler düzenli bir şekilde paralel olarak düzenlenirler. Tendonun çoğu bölümünde ana yapı kollajenden oluşur.

Fuziform kasların tendonlarına, pennat kaslara göre daha fazla gerilim gücü yansır. Çünkü tüm kuvvet tendonun uzun eksenini boyunca aktarılır. Oblik olan kas lifleri tendonun uzun ekseninden çok, yan taraflara doğru kuvvetleri aktarır. Bireyin spor aktivitesi ve mesleği tendonda bulunan liflerin dizilimini değiştirebilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3
Multipennat kas lifi (26).

Liflerin büyük kısmı gerilim yönünde spiral bir şekilde bulunurken, bazı lifler de gerilim yönüne tam dik bir şekilde yer alırlar (31, 32). Küçük çaplı lifler tüm tendon boyunca uzanırken, daha büyük çaplı lifler ise tüm tendon boyunca uzanmazlar (33).

Çoğu zaman tendonların dışarıdan makroskopik olarak bakıldığında detaylı yapısı çözülebilmemesine rağmen, birçok tendonun ince yapısı ve çeşitlilikleri bilinmemektedir. Örneğin elde bulunan fleksör digitorum superficialis'in çatallı, düz ve katlantı yapmış lifleri sayesinde fleksör digitorum profundus bu kasın arasından geçerek distal falanksı insersiyo yapabilmektedir. Bunun bir benzerinin ayakta fleksör digitorum brevis ve longus arasında olduğu ise henüz yeni keşfedilmiştir.

Elektron mikroskobu çalışmalarına kadar tendonlardaki tüm kollajen liflerin paralel olduğu sanılıyordu. Elektron mikroskobu çalışmalarından sonra kollajen liflerin longitudinal, transvers ve horizontal uzandıkları görüldü. Longitudinal uzananların da birbirlerini çaprazladıkları, spiral ve örgü biçimlerini oluşturdukları görüldü (32, 34). Ayrıca elektron mikroskobu tendonun inferiorundaki fibrillerin daha çok longitudinal olduğunu, bir kısmının ise transvers ve horizontal olduğunu gösterdi (34).

Tendonlar çeşitli şekillerde ve büyüklüklerde bulunurlar. Yassı veya yuvarlak olabilirler. Kasların origo veya insersiyolarında veya kasın içinde tendon kavşaklarında bulunabilirler. Aponeuros, birkaç katmandan oluşan sık düzenlenmiş kollajen liflerinin yassı bir tendon oluşturmuş şekline denir. Kollajen lifleri aynı katman içinde paralel seyrederler fakat bitişik katmanlarda değişik yönlerdedirler. Aponeuros bir kasın büyük bir kısmını oluşturabilir. Örneğin eksternal oblik, internal oblik ve transversus abdominis kasları. Eksternal oblik kası rektus kılıfının bir kısmı, inguinal ligament, ve lakunar ligamenti oluşturur. İnternal oblik ve transversus abdominis kası, konjoint tendonu oluşturur. Bicipital aponeuros, biceps brachii kasının ulnaya insersiyoyu yaptığı kısımdır. Pektoralis major, latissimus dorsi ve massater kasları ise katmanlar şeklinde oluşmuş kaslardır (26).

Tendonlar, kasları da oluşturabilirler. Örneğin elde fleksör digitorum profundus tendonundan ve ayakta fleksör digitorum longus tendonundan lumbrikaller ortaya çıkar. Vastus medialisin oblik lifleri, adduktör magnus tendonundan çıkar. Vastus lateralisin oblik lifleri, tractus iliotibialisten çıkar. Semimembranöz tendonu birçok genişleme yaparak oblik popliteal ligamenti ve popliteus kasını çevreleyen fasyayı oluşturur.

Rektus abdominis, hamstringler ve sternokleidomastoid gibi segmental kaslarda, tendinöz kavşaklar bulunmaktadır. Her kavşağın ayrı inervasyon ve kanlanma alanları mevcuttur (26).

Kemik veya eklem yüzeyi çaprazlayan tendonlarda sesamoid kemikler tendon içinde bulunabilirler. Fetusta bu kemikler kıkırdak nodüller şeklinde bulunurlar. Üst ekstremitelerde sesamoid kemikler ekstremitenin palmar tarafında bulunurlar. Adduktör pollicis kasının insersiyoyu yerinde, ulnar tarafta iki başının arasında ve başparmağın proksimal falanksının basisinin radial tarafında fleksör pollicis brevis tendonu içerisinde sesamoid kemikler bulunmaktadır. Pisiform da fleksör karpi ulnaris içinde bulunan sesamoid kemiktir. Radial tüberositaya yapışma yerinde biceps brachii kası içinde de sesamoid kemik bulunabilmektedir.

Kuadriceps tendonu içinde bulunan patella, vücuttaki en büyük sesamoid kemiktir. Gastrokinemius lateral başı içinde (fabella), tibialis anterior tendonu içinde ve tibialis posterior tendonu içerisinde sesamoid bulunabilir (35). Kuboide yapışma yerinden önce peroneus longus tendonu içerisinde sesamoid bulunabilir. Ayrıca fleksör hallucis brevis tendonu insersiyoyu yerinin yanında iki adet sesamoid vardır. Medialde büyük olan, fleksör hallucis brevis tendonunun yarısının ve adduktör hallucis tendonu içerisinde bulunur.

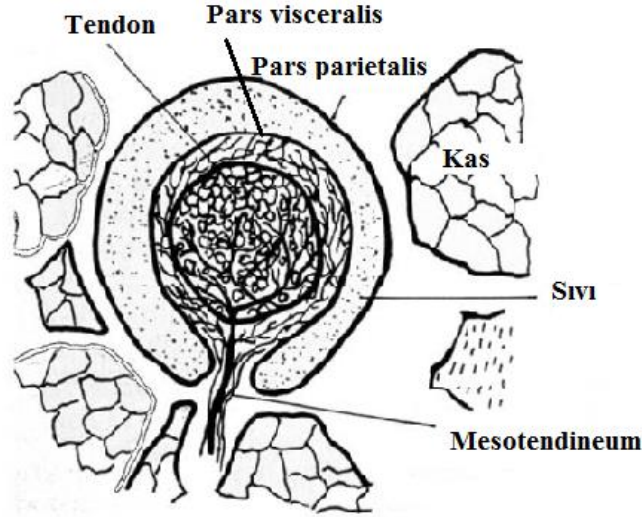
Lateraldeki ise fleksör hallucis brevisin diğer yarısının ve adduktör hallucis tendonu içerisinde. Medial sesamoid genellikle bipartit ve bilateral bulunur (36).

Bazı tendonlar intrakapsüler olabilirler. Biceps brachii'nin uzun başı ve popliteus tendonu buna örnektir. Eklem içerisinde tendonu sinovial membran sarar ve eklem dışına doğru sinovial membran tendon üzerinde devam eder (37). Bunu bilmek eklem çevresi enjeksiyonlarda bizim için önemlidir. Örneğin biceps uzun başını saran sinovial membran latissimus dorsi insersiyosunun alt sınırına, yani aksillanın posterior katlantısının alt sınırına gelir.

Tendonlar fibröz kılıflarla veya retinakula denilen yapılarla sarılı biçimde bulunurlar. Böylece kemik üzerindeki çıkıntılar ve oluklarda kemik üzerinde kayarken kendilerini korumuş olurlar. Bazı pulleyler tendonun oluşundan çıkmasını önleyerek yerinde tutarlar. Transvers humeral ligament, biceps uzun başını yerinde tutarak omuz eklemi içinden çıkmasını önler. Aynı şekilde peroneus brevis ve longus kaslarını saran inferior ve superior retinakula da aynı işlevi görür. Tendonun kemik üzerine kaydığı 38 tendonun 22'sinde fibrokartilaj bulunmaktadır (27). Çoğu retinakula fibröz yapıdadır. Inferior peroneal retinakulum ve orbitada bulunan superior oblik kasın trochlear retinakulumu ise kartilaj yapıdadır (27).

Tendonların fibro-osseous tünellerden veya retinakula altından geçerken sinovial membranları vardır. Membran, sıvı filmle ayrılmış iki adet konsantre, devamlılık gösteren katmandan oluşur. Viseral tabaka tendonu sarar, parietal tabaka ise etraftaki bağ dokusuna tutunmayı sağlar.

Birden fazla yüzü sürtünmeye maruz kalan bir tendonun çevresi vagina tendinis ismi verilen oluşum tarafından sarılır. Bu oluşum bir tarafında kemik, diğer tarafında bir retinakulum bulunan tendonlarda veya benzeri durumlarda görülür ve tendon etrafındaki sürtünmenin azalmasını sağlar. Vagina tendinis, stratum fibrosum ve stratum sinoviale isimli iki ana tabakadan oluşur. Stratum sinoviale de ayrıca pars parietalis ve pars tendinea denilen iki tabakadan oluşur. Vagina sinovialis tendinis gerçekte tendon etrafında ikiye katlanmış bir bursadır ve tendonu sarar. Yalnız tendonun bir kenarı serbest kalır. Tendonun en az baskıya maruz kaldığı tarafta pars parietalis ve pars tendinea birbirleri ile bir plika şeklinde birleşirler. Bu plikaya mesotendineum adı verilir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4
Vagina sinovialis tendinis'in kesiti (26).

Mesotendineum sayesinde tendona damar ve sinirler girer. Tendonun hareket mesafesi çok uzun ise mesotendineum kaybolur veya bunun yerini vinkula denilen ince oluşumlar alır (29). El ve ayaktaki parmakların fibro-osseous kılıflarının içindeki sinovial katlantılara vinkula longa ve vinkula brevia denir. Bunlar fleksör tendonların beslenmesini sağlayan kan damarlarını içerirler. Uzun olan tendonun proksimalinde ve daha incedir. Kısa olan ise tendonun insersiyö yerinin yakınında bulunur (26). Bu şekilde kendi üzerinde ikiye katlanmış bursa'nın duvarları, tendonun etrafında parietal ve viseral olmak üzere iki tüp şekilli tabaka oluştururlar (29). Kılıf hücresel ve vaskülerdir. İçinde sinovial sıvı içerir ve inflamasyona karşı reaksiyon oluşturacağı zaman bu sıvıyı ve hücresel aktivitesini artırır. Bunun sonucunda da yapışıklıklar ve viseral ile parietal tabaka arasında hareketle birlikte sertlikler meydana gelir.

Tendinit veya tenosinovit, tendon ve/veya tendonu saran vagina tendinis'in enfeksiyonudur. Sıklıkla travma ve uzun süreli aşırı egzersiz sonucunda ortaya çıkar. Örnek olarak De Quervain hastalığında, m. abductor pollicis longus ve m. extensor pollicis brevis etrafını saran vagina tendinis'in enfeksiyonu vardır.

Tendonların kemik, kıkırdak, ligament veya başka tendonlara sürtünmesine engel olan, daire veya küre şekilli, içi sıvı dolu yastıkcıklara bursa ismi verilir. Bursalar subtendinöz, artiküler ve subkutanöz olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Subtendinöz bursalar genellikle tendonlarla yukarıda adı geçen oluşumlar arasında bulunur (29). Ayrıca olekranon bursası ve infrapatellar bursa da tendonla deri arasındaki bursalardır (26).

2.1.1. Muskulotendinöz bileşke

Tendonlar mezenkimden gelişir. Kaslarla olan bağlantıları ise daha sonra ikincil olarak gelişir. Myotendinöz bileşke, kas ile tendon arasındaki birleşim yeridir. Kas kasıldığı zaman tendona aktarılan kas kontraksiyonu burada büyük bir mekanik stres oluşturur (25). Kasla tendon birleşim yerindeki kollajen liflerin genişlemesi tutunma alanını oldukça arttırmaktadır (26). Distale doğru, tek veya çoklu yapılarla devam eder. Bu makroskobik olarak görülebileceği gibi sadece mikroskopla görülebilecek şekilde yaygın ağ biçiminde bağlantılarla devam eder. Tendonun lifleri kas kasılınca insersiyon noktasına gücü iyi iletebilmek için özelleşmiş biçimde düzenlenmiştir.

Muskulotendinöz bileşke kasın büyüme plağı olarak düşünülür. Uzamayı sağlayan hücreler ve kollajen depoları burada bulunur. Tendon bu noktadan uzar. Golgi organı ve sinir reseptörleri burada bulunur. Kas hücreleri terminal genişlemeler gösterebilirler. Bu terminal genişlemelere elektron mikroskopuyla bakıldığı zaman yüksek miktarda sarkolemma içerdiği görülür. Bu sarkolemmaya da komşu sarkomerlerden aktin filamanların yapıştığı görülmüştür. (38). Bazal membranda kollajen ve retikuler lifler çok sıkı biçimde birbirlerine tutunmuşlardır. Distrofin, muskulotendinöz bileşke katlantılarında ve muskulotendinöz bileşkenin sarkolemmalarında oluşur. Distrofin myotendonun bileşke katlantılarındaki subplasmalemmal yüzeyle, terminal aktin filamanlarını birleştiren en önemli yapıtaşdır.

2.1.2. Osteotendinöz bileşke

Tendonun kemik içine veya osteotendinöz bileşkeye (OTB) insersiyosunda tendondan fibrokartilaja, fibrokartilajdan lamellar kemiğe bir geçiş zonu vardır. Bu 4 komponentden oluşmaktadır. Saf fibröz doku, mineralize olmayan fibrokartilaj, mineralize fibrokartilaj ve kemik (39). Burada bir veya daha fazla sayıda oldukça göze çarpan basofilik çizgilenmeler mevcuttur. Bu mineralize fibrokartilajın dış tabakasını göstermektedir. Osteokondral bileşkede (OKB) daha yumuşak bir çizgi vardır. Bu çizginin tendon tarafında kondrositler vardır ve OKB' ye doğru tendon lifleri genişleyerek devam eder. Kemikten tendona geçen çok az damar vardır. Kollajen lifler dik açılarla çizgilenmeye ulaşırlar. Açı değiştikçe tendon kıkırdak yapıya dönüşür. Eğer yapışma yeri eklem çok yakınsa fibrokartilaj zonu eklem kıkırdak yapıya dönüşür. OTB'de ve diğer fibrokartilaj alanlarda fibrokartilajın kimyasal bileşenleri yaşla birlikte değişmektedir.

Tendon-kemik bileşkede osteogenesis yumuşak bir mekanik geçiş sağlar. Periosteum özelleşerek dış tabakası fibröz ve yoğun kan damarları içeren, iç tabakası ise hücre içeren yoğun bir bağ dokusundan oluşmuştur. Tendonun yapışma yeri hariç diğer

yerlerinde osteojenik potansiyeli mevcuttur. Periost, dışındaki fibröz tabakadan yoğun kollajen liflerini, altındaki kemiğin yüzeyindeki mineralize kemik matriksinin içine dik bir şekilde göndererek tutunur. Kemik büyümesi sırasında tendondaki kollajen lifler alttaki kemiğin daha derin tabakalarına tutunurlar. Tibia stres kırıklarında, kemik taramalarındaki sıcak alanların neden farklı şekillerde olduğunu, tendonun kemiğe yapışmasındaki çeşitliliklerden açıklayabiliriz (40).

Bir tendon kemiğe çeşitli şekillerde yapışabilir. Epifiz veya diyafize yapışabilir. Yumuşak ve etli bir şekilde periosteuma veya direkt kemik bir çıkıntıya tendinöz bir şekilde yapışabilir. Etli tutunmalar kemik üzerindeki normal bir periostla kaplı alanlardan ayıramazlar. Fakat tendinöz tutunmalar kemik üzerinde bir tüberkül veya çıkıntı oluşturacak şekilde tutunurlar (39).

Eğer tendon yapışma yerinde fibrokartilaj bulunursa, periost bulunmaz. Benjamin ve diğerleri, uzun kemiklerin sonlarına doğru yapışan birçok tendonun, fibrokartilajının olduğunu fakat fibrokartilaj miktarlarının çok değişkenlik gösterdiklerini bulmuş. Fibrokartilajın en belirgin olduğu tendonlar, supraspinatus tendonunda olduğu gibi, genellikle ekleme çok yakın olanlardır. Fibrokartilaj gerilime karşı bir sınırlayıcı gibi davranır, fakat kemikten tendonun ayrılmasını engelleyen kıkırdak matriksidir.

Tendonun yapışma yerinin yapısını değiştiren etkenler sportif aktiviteler ve kişinin mesleğidir. Önkolu pronasyonda çalışan bir cam temizleyici işçisinin, biceps insersiyon yeriyse, önkolu supinasyonda çalışan bir işçinin biceps insersiyon yerinin özellikleri çok farklıdır.

2.1.3. Sinir kaynağı

Tendonlar, sinir kaynaklarını, üzerlerinden geçen duyu sinirlerinden veya hemen yakınındaki derin sinirlerden alırlar. Eğer bir özellikleri yoksa, tendonların bütün sinir kaynakları afferenttir. Afferent reseptörler muskulotendinöz bileşkenin hemen yakınında ya yüzeyde ya da tendonun içinde bulunurlar (41). Sinirler longitudinal bir pleksus oluşturarak sinovial kılıf varsa, endotenon veya mesotenon kıvrımının arasından tendona doğru geçerler. Sinir dalları ayrıca tendonun inferior kısmına veya tendonun yüzeyine ulaşmak için epitenon ve paratenonu da geçerler (42).

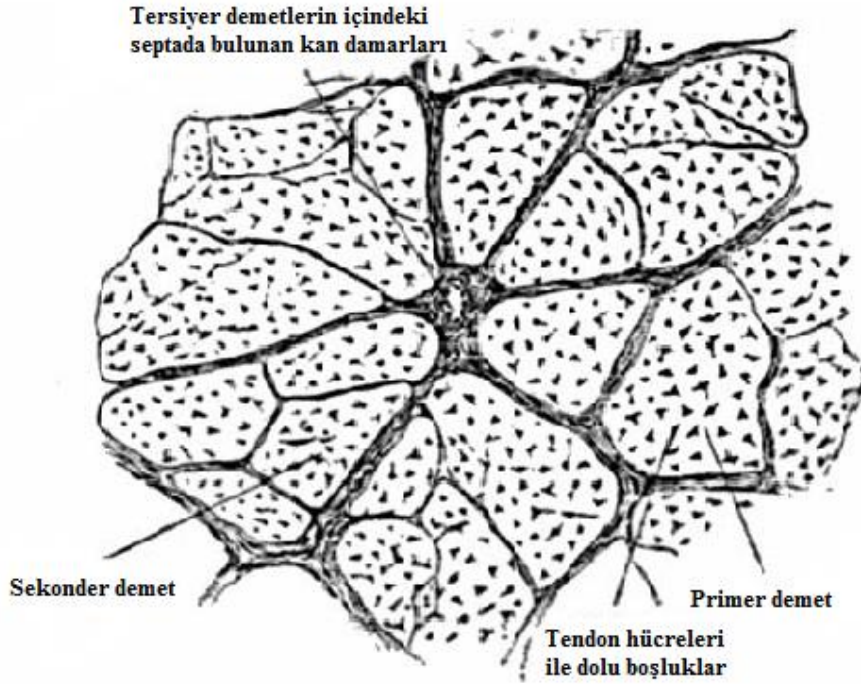
4 tip reseptör bulunur. Tip 1 reseptörler Ruffini korpuskülleridir. Bunlar oval şekilli ve 200 µm ile 400 µm büyüklüğü arasındadırlar. Gerilmeye karşı duyarlı basınç reseptörleridir ve yavaş adapte olurlar (43). Tip 2 reseptörler Vater-Pacini korpuskülleridir. Bunlar hareketle birlikte aktive olan reseptörlerdir. Tip 3 reseptörler Golgi tendon organıdır. Bunlar mekanoreseptörlerdir. Endonöral doku tarafından kapsülle sarılmış

biçimde bulunan miyelinsiz sinir sonlanmalarıdır. 100 µm ve 500 µm büyüklük arasındadırlar. Ektrafusalliflerin yanında uzunlamasına bir şekilde bulunurlar ve kasın uzunluğundan çok gerilimine duyarlıdırlar. Endonöral doku miyelinize olmayan sinirlerin etrafını sarar. Lamellar korpusküller yapıda bulunan bu reseptörün görevi çevre dokulardan kas kontraksiyonuyla oluşan özellikle basınç duyusunun, karşı cevabını sağlamaktır. Basıncın miktarı, kontraksiyonun gücüne bağlıdır. Tip 4 reseptörler serbest sinir sonlanmalarıdır ve ağrı reseptörleri olarak görev yaparlar.

2.1.4. Kan kaynağı

Kan damarları perimisyum ve periosteumdan köken alırlar (Şekil 2.5). Tendonun kanlanma kaynakları çok çeşitlidir ve genellikle 3 bölgeye ayrılır.

- 1) Muskulotendinöz bileşke
- 2) Tendon boyunca
- 3) Osteotendinöz bileşke



Şekil 2.5
Tendonun transvers kesiti (26)

Muskulotendinöz bileşkenin kanlanması, çevre yumuşak dokuların yüzeyel damarlarından olur. Küçük arter dalları, hem tendonu hem kası besler. Fakat arasında kapiller anastomozlar yoksa tendonla kasın beslenmesi tam olarak ayrılmıştır.

Tendonun orta kısmının kanlanması paratenon üzerinden olur. Bu damarlar tendonlarda sürtünmeye maruz kaldıkları için sinovial kılıfla sarılı biçimde bulunurlar ve vinkula üzerinden olur. Küçük kan damarları paratenonu transvers biçimde kat ederler ve tendonun uzun eksenı boyunca ilerlemeden önce birçok defa dal verirler. Damarlar endotenon boyunca ilerleyerek tendonun içine girerler ve arterioller iki adet venülün içinde ilerler. Kapiller, arteriollerden venüllere ilerlerler fakat kollajen demetleri penetre etmezler.

Damarlar osteotendinöz bileşkeyi tendonun distal 1/3 kısmından itibaren besler. Kemik ve tendon arasında fibrokıkırdak tabaka olduğu için damarlar arasında direkt bir bağlantı yoktur. Fakat damarlar arasında indirekt anastomozlar mevcuttur. Köşelerde bulunan tendonlar büyük gerilmelere maruz kalırlar. Eklemleri geçen tendonlar ise daha çok kompresyona maruz kalırlar. Bu özelliklerden dolayı kanlanma düzeyleri de farklı farklı olur. Özellikle kompresyona maruz kalan tendonlarda kollajen Tip-1'den Tip-2'ye değişim meydana gelir.

Tendonların sürtünme, torsiyon ve kompresyona maruz kalmaları kanlanma potansiyellerini bozmaktadır. Özellikle tibialis posterior, supraspinatus ve aşıl tendonlarında görülür (44, 45). Rotator kaf tendonlarında değişik bir kanlanma paterni mevcuttur. İnsersiyonun 0,7 ile 1 cm proksimalinde kanlanmanın çok az olduğu bir alan vardır. Bu alan, kası ve tendonu besleyen damarların birleşmediği bölgede, anterior ve posterior damarlar arasında bulunur. Yeni kanıtlar göstermiştir ki, bu alan supraspinatusun mekanik olarak etkilendiği bölgeye denk gelmektedir ve burada iritasyona bağlı düşük dereceli inflamasyona sekonder neovaskülarizasyon olduğu gösterilmiştir (45).

Eldeki fleksör tendonların kanlanması iki bölgeye ayrılmıştır. Sinovial kılıfla örtülü tendonlar kısa transvers anastomozlarla birlikte uzun longitudinal vasküler demetlerden oluşmuştur. Sinovial kılıflarla çevrili olmayanlar ise tek yönlü kanlanmaya sahiptirler. Fleksör digitorum superficialis ve profundus tendonlarının sinovial kılıfla çevrili olan kısımları kanlanmalarını dorsalden alırlar. Metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklem seviyelerinde ise mekanik kuvvetlere maruz kalan yerlerde avasküler alanlar görülmüştür. Uzun fleksör tendonların kanlanması iki kaynaktan olur. Primer olarak vinkula longa ve brevia aracılığıyla küçük arterlerden tendonun dorsalinden ve sekonder olarak tendonun kollajenine paralel küçük intrinsik longitudinal damarlardan beslenirler (26).

Aşıl tendonu, kanlanmasını muskulotendinöz bileşkeden ve kemik tendon bileşkesinden longitudinal biçimde olacak şekilde sağlar. Kanlanma longitudinal biçimde tendon boyunca sağlanır. İnsersiyonun proksimalinin 2 ile 6 cm arasındaki bölgenin

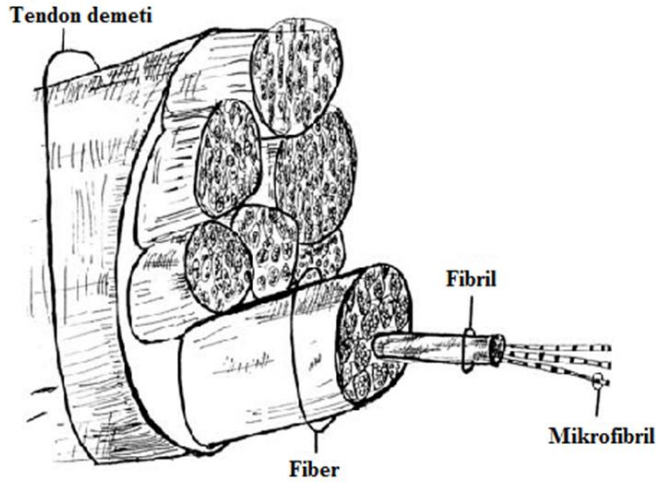
vaskülaritesi azdır. Aşil tendonu kalın ve güçlü bir tendondur. Yaklaşık 15 cm uzunluktadır ve anterior yüzü soleus kasıyla insersiyo yerine kadar ilişki içindedir. Tendon, gastrokinemius bileşke yerinde yataydır, distale gittikçe yuvarlaklaşır. İnsersiyo yerinde ise genişleyerek kıkırdak halini alır (26). Gastrokinemius ve soleus kasları değişime uğrayarak aşil tendonuna dönüşürler. Soleus kası 3 ile 11. cm arasında, gastrokinemius kası 11 ile 16. cm arasında değişime uğrar. Tendon distale doğru ilerledikçe etrafında döner ve gastrokinemius tendonu lateral ve posterior kısmında bulunur. Rotasyon soleusun birleşim yerinin üzerinde başlar ve yapışma sürdükçe rotasyon derecesi artar. Etrafında dönme, tendonda strese yol açar. Bu yer, insersiyo yerinin 2 ile 5 cm arasına denk gelir. Burası aynı zamanda tendonun en az kanlandığı bölgeye denk gelmektedir (25, 46, 47).

2.2. Tendon histolojisi

Tendonlar göreceli olarak avasküler oldukları için beyaz görünürler. Tendon kabaca uniaksiyel bir yapıya sahiptir. Tip 1 kollajen, mukopolisakkaridoz ve proteoglikan jelden oluşur (48). Tendon, % 68 su ve tenositten oluşan ekstraselüler matriks içine gömülü % 30 kollajen ve % 2 elastinden oluşur (49). Elastin, tendonun fleksibilitesini sağlar. Kollajenin proteini olan tropokollajen, tendon ve ligamentin kuru ağırlığının % 65 ile % 80'idir.

Ligament ve tendonlar ana yapılarında Tip 1 kollajen içerdikleri için diğer bağ dokularından ayrılmaktadırlar. Ligamentler % 9 ile % 12 arasında Tip 3 kollajen içermektedirler ve tendonlardan daha fazla hücresel yapıya sahiptirler (50). Tip 2 kollajen özellikle osteotendinöz bileşkede bulunan fibrokartilajda ve pulleylerin yapısında bulunurlar. Kollajen paralel ve dalgalı biçimde bulunan demetler şeklindedirler. Polarize ışık altında kendine has yansıma verirler. Kollajen demetler arasında seyrek biçimde düzenli hücre toplulukları vardır. Tendon kesitlerinde inaktif fibroblastlar görülmektedir (51).

Beş tropokollajen birimi fibrilleri oluşturur. Birkaç fibril birleşerek fiberleri oluşturur (Şekil 2.6).



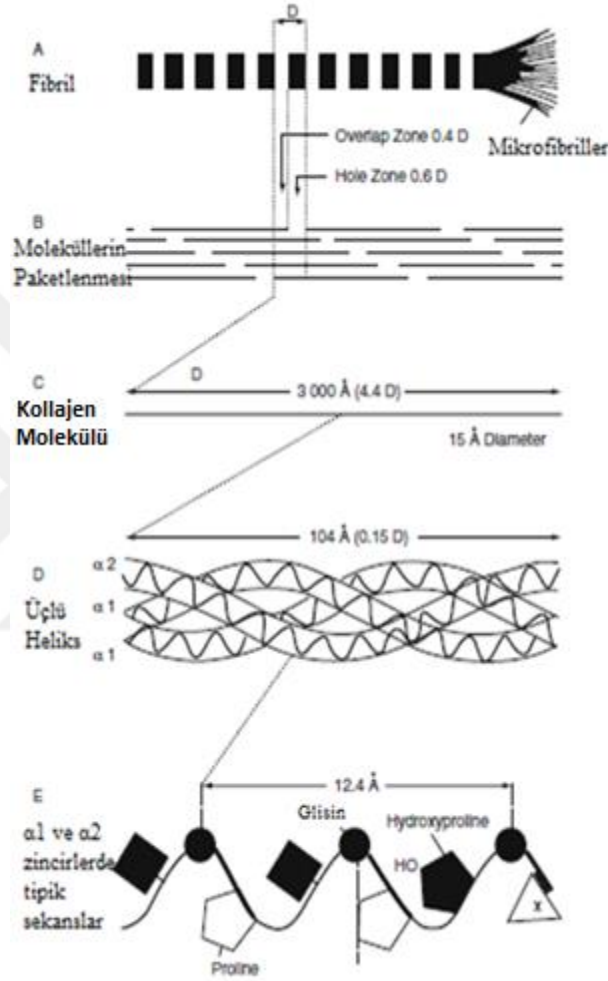
Şekil 2.6
Tendonun şematik çizimi (26).

Bir grup fiber birleşerek kollajen yapının test edilebildiği fasikülleri oluşturur (52). Fasiküller endotenon, epitenon ve paratenon tarafından sarılmıştır. Endotenon kollajen demetleri saran ağ şeklindeki gevşek bağ dokusundan oluşmuştur. Endotenon demetleri bir arada tutan, birbirleri çevresinde hareket etmelerine izin veren ve kan damarı, lenfatik ve sinirlerin bulunduğu yapılardır. Epitenon içte endotenonun etrafını saran ince bir bağ dokusundan oluşmuştur ve tüm tendonu sarar (51). Paratenon en dış tabakadır. Gevşek yapıda, yağ dokusundan zengin bir bağ dokusundan oluşur. İçinden kan damarları ve sinirler geçer. Paratenon ve epitenon içinde sıvı bulunur ve bu sürtünmeyi engeller (48). Paratenonun asıl mekanik etkisi tendonun etraf yumuşak doku içerisinde serbestçe kaymasını sağlamaktır. Fibrilleri ve fasikülleri saran bağ dokusunun esas komponenti Tip 1 kollajen ve çok küçük miktarda Tip 3 kollajendir. Tip 4 kollajen ise bazal membranda bulunur.

2.2.1. Kollajen oluşumu

Kollajenin yapısal birimi tropokollajendir. Ana kollajen olarak Tip-1 kollajen içerir. İnce ve uzun bir protein olup 280 nm uzunluğunda ve 1.5 nm kalınlığındadır (49) (Şekil 2.7). Tropokollajen fibroblastlarda prokollajen olarak üretilir. Daha sonra hücre dışına kollajen oluşması için atılır. 100 amino asit alfa zincirini oluşturmak için birleşir. Proteoglikan ve glikozaminoglikanlar tarafından ince bir kat halinde sarılmış 3 adet alfa zinciri vardır. 2 zincir birbirinin aynısı (alfa-1) diğeri ise hafif farklıdır (alfa-2). Her üçlü polipeptid zinciri sola burgulu heliks yapıyı oluşturur. Daha sonra hidrojen ile birbirlerine yapışarak, sağa burgulu şekilde birbirlerini sararak çubuk şeklinde süperheliks yapıyı oluştururlar (53). Kollajen molekülünün yaklaşık üçte ikisi 3 aminoasitten oluşur. Bunlar

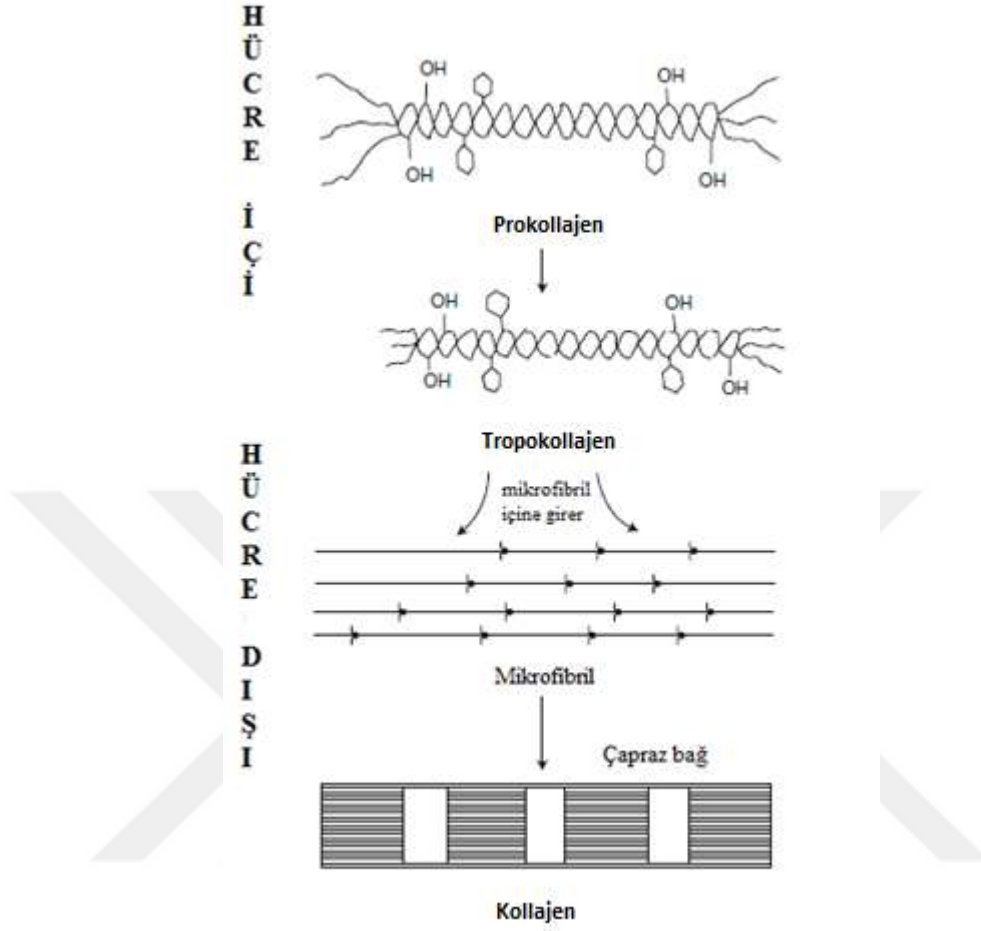
%33 glisin, %15 prolin ve %15 hidroksiprolindir. Her alfa zinciri tekrarlayan şekillerde bu üç aminoasidi içerir. Glisin tekrarlayan üçlü sekanslarda prolin ve hidroksiprolinle birlikte bulunur. Glisin, 3 zincirin içinde bulunarak hidrojenle yapışmış olan zincirlerin stabilitesini daha da arttırır. Kollajen ayrıca diğer proteinlerde sıkça bulunmayan hidroksiprolin ve hidroksilizini (%1.3) de içerir (26).



Şekil 2.7
Tropokollajen (26).

Kollajen sentezindeki ilk basamak her zincirin mRNA'sını oluşturmaktır. Daha sonra polipeptid yapıdaki alfa zincirler granüllü endoplazmik retikulum üzerindeki poliribozomlarda toplanırlar. Sonra sisternalara preprokollajen molekülü olarak atılırlar. Sinyal peptidi kesilerek preprokollajen, prokollajen haline gelir. Üçlü heliks yapı olmadan ve prokollajen oluşmadan önce prolinin yaklaşık yarısı ve lizinin bir kısmı tenoblastlar

içinde hidroksillenir. Hidroksilasyon için çalışan enzimlerin kofaktörleri, C vitamini ve demirdir.



Şekil 2.8
Kollajen oluşumu (26)

Hidroksiprolin, polipeptid zincirler arasındaki hidrojen bağlarıyla ilgiliyken, hidroksilizin ise tropokollajenin içindeki kovalent çapraz bağlarla ilgilidir. Her iki aminoasit de kollajenin gücünü artırır. Vitamin C eksikliğinde idrarda hidroksiprolin miktarı artar ve kollajen yapısı bozulur. Prokollajenin her iki ucunda heliks yapıda olmayan peptidler vardır. Prokollajen hücreyi terk ettiği zaman bu alanlardan birbirlerine yapışarak tropokollajen molekülünü oluştururlar (Şekil 2.8).

2.2.2. Çapraz bağlar

Tropokollajen molekülü elektrostatik ve kimyasal çapraz bağlar sayesinde stabil yapıda bulunur. Hidroksiprolin, polipeptid zincirlerdeki hidrojen bağlarının yapısında bulunur (intramoleküler). Hidroksilizin, bitişik tropokollajen moleküllerinin kovalent çapraz bağlarını oluşturur (intermoleküler). Her ikisi de kollajen yapısını güçlendirir.

Çapraz bağlar enzim bağımlı bir reaksiyon sonucunda lizin ve hidroksilizin ile oluşurlar. Anahtar enzim lizil oksidazdır ve bu kollajen çapraz bağı oluşumunda hız kısıtlayıcı basamaktır.

Hidroksilizinlerin oluşturduğu çapraz bağlar doğal kollajen yapısında en yaygın bulunan çapraz bağlardır. Çapraz bağlar kollajenin gerilme gücünü arttıırırlar dolayısıyla enerji absorbsiyonunu arttıırırlar. Ayrıca proteazlara karşı direnç oluştururlar.

Kollajen lifler sentez sonrası çok kısa zamanda tüm çapraz bağlarını oluştururlar. Çapraz bağlar erken postnatal dönemde maksimum düzeydedir, fiziksel matüriteyle birlikte minimum düzeye düşerler. Yeni sentezlenmiş kollajen molekülleri indirgenebilen çapraz bağlar şeklinde stabilize edilirler. Matürasyonla birlikte sayıları azalır. İndirgenmeyen çapraz bağlar matür kollajende bulunur. Bunlar güçlü, sert ve stabil yapıda kollajendir. İndirgenebilen çapraz bağlar, güçsüz ve gevrek yapıda kollajen oluştururlar. Kollajendeki çapraz bağların yapısı yaşlanmanın en iyi göstergesidir.

Çapraz bağların içerikleri hayatın erken döneminde hızlı metabolik olaylarla yıkılır ve temizlenir. Fakat ileri yaşlarda bunlar birikme eğilimindedir. Örneğin hidroksiprolin genç hayvanlarda yüksek miktarda serbest kalır ve hızlı bir şekilde temizlenir. Fakat yaşlı hayvanlarda çok yavaş ve az miktarda atılır. Dolayısıyla yaşlı hayvanlarda birikme eğilimindedir.

2.2.3. Elastin

Elastin, tendonun elastikliğini sağlar. Hidroksiprolin ve lizin çok fazla içermemesine karşın, glisin ve prolinden zengindir. Valin aminoasidinden zengindir. Desmozin ve isodesmozin içerir. Hidroksilizin olmamasına karşın polipeptidleri arasındaki çapraz bağları valin ile sağlanır. Elastin, heliks yapı oluşturmaz ve hidrofobiktir. Elastin 1µm uzunluğundadır ve tekrarlayan birimleri yoktur. Özel boyanma yöntemleriyle boyanır. İyileşen yara yerlerinde çok az miktarda elastin bulunur.

2.2.4. Hücreler

Tendondaki hücre tipleri tenositler ve tenoblastlardır. Tenositler konik şekilli, yatay, iğsi hücrelerdir ve kesitlerde yıldızsı hücreler olarak görülürler. Tenositler, kollajen lifler arasında dizilmiş hücrelerdir (51). Bu hücreler özelleşerek üç boyutlu bir ağ oluşturarak ekstraselüler matriksle ilişkiyi sağlar. Bu hücreler haberleşmeyi sağlar ve belki de hareketli olabilirler (54, 55).

Tenoblastlar uzun iğsi veya yıldızsı hücrelerdir. Eosinofilik boyanan nükleusları vardır. Tenoblastlar hareketli ve yüksek derecede çoğalabilen hücrelerdir. Bu hücreler kollajen, elastin, proteoglikan ve glikoprotein öncüllerini sentezledikleri için iyi gelişmiş

granüllü endoplazmik retikulumlara sahiptirler. Tendon fibroblastlarının (tenoblastlar) aynı tendonda farklı görevleri olabilir. Epitenositler modifiye fibroblastlardır ve tamir kapasiteleri oldukça gelişmiştir.

2.2.5. Ara madde

Ara madde, kollajen liflerin etrafını saran proteoglikan ve glikoproteinlerin kompleks karışımıdır. Yüksek yoğunluğa sahiptir ve yapısal bütünlüğü korumaya yardım eder. Ayrıca lubrikasyonda ve liflerin birbiri üzerinde kaymasında etkilidir. Ara madde besinlerin ve gazın difüzyonunu sağlar, prokollajenin matür kollajene dönüşmesini düzenler. % 60 ile % 80'ini su oluşturur. Ara maddede bulunan proteoglikanlar ve glikoproteinler tendonun kuru ağırlığının yaklaşık % 1'ini oluştururlar. Bunlar hücreler arası matrikste suyun kalmasını, intermoleküler ve hücrel etkileşimleri sağlarlar. Proteoglikanlar ve glikoproteinler ayrıca fibrillerin ve fiberlerin şekil almasında önemli rol oynarlar. Tropokollajenler arasındaki kovalent çapraz bağlar fibriller yapının şeklinin sabit kalmasını sağlarlar.

Bu makromoleküllerin su bağlama kapasiteleri oldukça önemlidir. Çoğu proteoglikan, 4 kollajen molekülü ile etkileşime girer ve 90 derecede bağlanır. Diğerleri ise sadece 1 adet kollajen ile etkileşime girer ve sadece bu lifin üzerinde paralel bir şekilde durur (56). Matriks, çok sık şekilde fibroblastlarca yenilenir ve enzimler tarafından yıkılır (kollajenaz, proteoglikonaz, glikozaminoglikonaz ve diğer proteazlar).

Proteoglikanlar ve glikoproteinler 2 komponentden oluşur; yapısal glikoproteinler ve glikozaminoglikanlar. Tendonda glikozaminoglikanlarla ilişkili olan en önemli proteoglikanlar; dermatan sülfat, hiyalüronik sülfat, kondroitin 4 sülfat ve kondroitin 6 sülfattır. Tendonda bulunan diğer proteoglikanlar biglikan, dekorin ve aggregandır. Aggrekan tendonun gerilen bölgelerinde bulunan kondroitin sülfat kaplı büyük proteoglikanlardır (57). Fibronektin gibi glikoproteinler karbonhidratların yapıştığı proteinleri içerirler.

Fibronektinler yüksek molekül ağırlıklı, kollajen olmayan ekstraselüler glikoproteinlerdir. Fibronektinler hücre adezyonunda (hücre-hücre, hücre-madde) ve hücre migrasyonunda rol oynarlar. Fibronektin, tip-1 ve tip-3 kollajen demetlerinin organizasyonu için olmazsa olmazdır ve kollajen liflerin formasyonu için şablon görevi görürler.

Hiyalüronat yüksek molekül ağırlıklı matriks glikozaminoglikanıdır. Bu molekül hücre migrasyonunun iskeletini oluşturmak için fibronektinle etkileşime girer. Daha sonra yerini fibronektine bırakır.

İntegrinler hücre yüzey reseptörlerine bağlanan ekstraselüler matriks proteinleridir. Tendonların kemiği sardığı, kompresyonun ve gerilmenin yüksek olduğu noktalarda, yüksek miktarda aggrekan ve biglikan molekülleri vardır. TGF-beta, tendonun kompresyona maruz kalan bölgelerinde farklılaşmadan sorumludur. Kompresyona maruz kalan tendonlar dekorin ve biglikanın her ikisini de içerirken, gerilmeye maruz kalan tendonlar özellikle dekorin içerirler (58).

Proteoglikanların sentezi granüllü endoplazmik retikulumda başlar. Burada protein kısmı sentezlenir. Glikolizasyon, granüllü endoplazmik retikulumda başlar ve sülfatın takıldığı golgi kompleksinde biter. Proteoglikanların dönüşümü 2 ile 10 gün arasında olur. Lizozomal enzimler proteoglikanları yıkarlar. Lizozom içindeki spesifik hidrolaz eksikliklerinde ise proteoglikanlar birikir.

Ara madde oluştuğunda boşluklu yapıdadır. Tropokollajenin oluşumu ve ekstraselüler matriks sıkı ilişki içindedir. Ara madde içindeki proteoglikan miktarı fibril oluşumunu düzenler. Tropokollajen miktarı uygun boyuta eriştiğinde, tendondaki proteoglikan miktarı düşer. Fibrillerin şekillerini oluşturacak kollajen proteinlerin aggregasyonu için yeterli miktardaki ara maddenin mutlaka bulunması gerekir.

2.2.6. Kıvrım

Dinlenme durumunda kollajen lifler, tendonda gerilim yokken kıvrımlı biçimde dururlar. Kıvrım matrikste düzenli sinüzoidal kalıp oluşturur. Kıvrım hem tendonlarda hem de ligamentlerde bulunur. Kıvrımın büyüklüğü ve kıvrım sayısı yapıya özeldir (59). Polarize ışık altında oldukça iyi değerlendirilir. Kıvrım fibröz doku oluşmadan meydana gelen doku hasarlarında, longitudinal ekseninde hafifçe uzayarak tampon görevi görür ve şok emici özellik sağlamış olur.

Kollajen üretimi bir çok faktörden etkilenir. Bunlar; kalıtım, diyet, sinir inervasyonu, doğumsal anomaliler ve hormonlardır. Kortikosteroidler katabolik hormonlardır ve yeni kollajen üretimini de engellerler. İnsülin, östrojen ve testosteron ise kollajen üretimini artırır.

Kollajen bozuklukları osteogenezis imperfakta, Ehlers-Danlos hastalığı, skorbit, ve ilerleyici sistemik sklerozda görülür. Sinir inervasyonunun olmadığı durumlarda kas ve tendonlar atrofiye uğrar ve tendonlardaki kollajen miktarı düşer. Hareketsizlik ayrıca kollajen yıkımını artırır, gerilme kuvvetini azaltır ve metabolik enzimlerin konsantrasyonunu azaltır. Egzersiz kollajen sentezini, liflerin sayısını, büyüklüğünü ve metabolik enzimlerin konsantrasyonlarını artırır. Fiziksel antrenmanlar tendonun gerilme ve maksimum statik gücünü artırır.

2.3.Tendon Biyomekaniği

Tendonlar, kaslardaki kuvveti kemiklere ileten yapılardır. Gastrokinemius ve soleus kaslarının tendonları, ayakta durma, yürüme, koşma ve sıçrama aktiviteleri sırasında aktiftir ve bu hareketler esnasında aşıl tendonu da gastrokinemius ve soleus kasları tarafından yaratılan gerilmeyi kalkaneusa iletir. Tendonlar sadece kasılmış kasların yarattığı gücü kemiklere iletmekle kalmaz, aynı zamanda şekil değiştirip, daha sonra tekrar kendi uzunluklarına dönebilme yeteneğindedirler.

Tenositlerde bulunan aktin ve miyozin kastan kemiğe yük aktarımında uygun bir mekanik yapı oluşturur. Kollajenin mekanik davranışı moleküler yapısındaki bağların sayısı ve biçimiyle değişkenlik gösterir. Tendonların uygun ve etkili bir şekilde çalışabilmesi için yüksek gerici kuvvetlere sınırlı uzama ile karşı koyabilmeleri gerekmektedir. Dinlenme durumundaki tendonlar, kollajen fibrillerinin kıvrılmasına bağlı olarak, dalgalı bir biçime sahiptirler. Bu dalgalı biçim, tendon % 2 seviyesinde gerildiği zaman kaybolur (60).

Tendonun gerici kuvvetlere karşı ilk cevabı liflerinin düzleşmesidir. Bu durum temel olarak kollajenin elastik özelliklerine bağlıdır ve gerilim-gerinim (stress- strain) eğrisinin başlangıcını oluşturur. Gerilme eğrisi tendonun yük altındaki davranışını açıklamada yardımcı olur. Bu noktanın ötesinde tendonlar kollajen üçlü helikslerinin molekülleri arasındaki bağların kırılmasına bağlı olarak çizgisel bir şekilde deforme olurlar ve kollajen fibrilleri paralel hale gelir. Eğrinin ikinci kısmında, kollajen lifleri deforme olur ve yüke doğrusal olarak cevap verirler. Eğer tendondaki gerilme %4'den fazla değilse tendon elastik özellik gösterir ve lifler orjinal durumlarına geri dönerler. %4 ile %8 arasındaki gerilmelerde ise kollajen lifleri birbirleri üzerinde kayar ve çapraz bağlantılar arasında kopmalar başlar, kollajen yapısında mikroskopik düzeyde bozulma başlar. Gerilme seviyesi %8'den fazla olduğunda ise lifler gerici kuvvetlere karşı koyamadığından gözle görülen bir deformasyon vardır. İntrafibriler hasar meydana gelir ve makroskopik kopmalar oluşur. Bu seviyeden sonra ani olarak tam rüptür gerçekleşir ve lifler geri çekilerek düğümlenirler, tomurcuk haline gelirler (61).

Tendon rotasyonu aşıl tendon patolojilerinde önemli bir rol oynar. Dönmüş kollajen lifleri tendon içinde yüksek gerilim oluşumuna yol açar. Bu durum aşıl tendonu içinde temel olarak tendonun kalkaneusa yapışma yerinin 2-5 cm proksimalinde oluşur ki; burası aşıl tendon kopmalarının en sık olduğu bölgedir (62).

Tendon hem sert hem de esnektir. Erkeklerdeki kesitsel alanı bayanlara oranla daha geniştir ve kopması için daha büyük kuvvet gerektirir. Gençlerde ise sertliği daha az, esnekliği ise üst düzeydedir (63).

Tendonun mekanik yük altındaki davranışı, yapısındaki kollajen miktarına, kalınlığına, içeriğine, organizasyonuna, lif çapına ve birbirleri arasındaki stabil çapraz bağların (piridinolin) yoğunluğuna bağlıdır. Tendonların kırılma noktaları çeliğine yakındır. Sıçrama ve yük kaldırma gibi yorucu aktivitelerde çok fazla yük tendon üzerine biner (64, 65).

Tendon gerim kuvveti tip III kollajen yoğunluğu ve proteoglikan/kollajen oranı ile ters orantılıdır. Biyomekanik yüklenme analizleri ve implante elektrodla ile yapılmış çalışmalarda koşma sırasında aşı tendonu üzerinde 9 kN yani vücut ağırlığının 8-12 kat fazlası yük olduğu tespit edilmiş ve bu değerin de aşı tendonunun taşıyabileceği en büyük yüke çok yakın olduğu bulunmuştur (66). Bu değer yürüme sırasında 2,6 kN, bisiklet kullanmada 1 kN civarındadır (67). Tendona uygulanan gerim ne kadar hızlı ve oblik planda ise tendonun kopma riski de o kadar yüksektir ve en yüksek güç eksantrik kas kontraksiyonu esnasında görülür (28). Bir kollajen fibrilinin mekanik gücü, üçlü heliks yapısında oluşturduğu molekül içi bağlarla birlikte çapıyla ilişkilidir. Öyle ki fibril çapı arttıkça biyomekanik dayanıklılık da artmaktadır (68).

Dejenerasyona uğramış tendonlarda ve tendon iyileşmesi sürecinde yoğunluğu artan tip III kollajen fibril çapının tip I'e göre daha küçük olduğu bilinmektedir (69).

2.4. Tendon Patolojileri

Yayınlarda tendon patolojilerinin terminolojisi oldukça karışık olup bununla ilgili düzeltmelere sıklıkla yer verilmektedir. “Tendinozis” terimi ekstrasellüler matriksteki patolojik değişikliği tanımlamak için kullanılmaktadır.

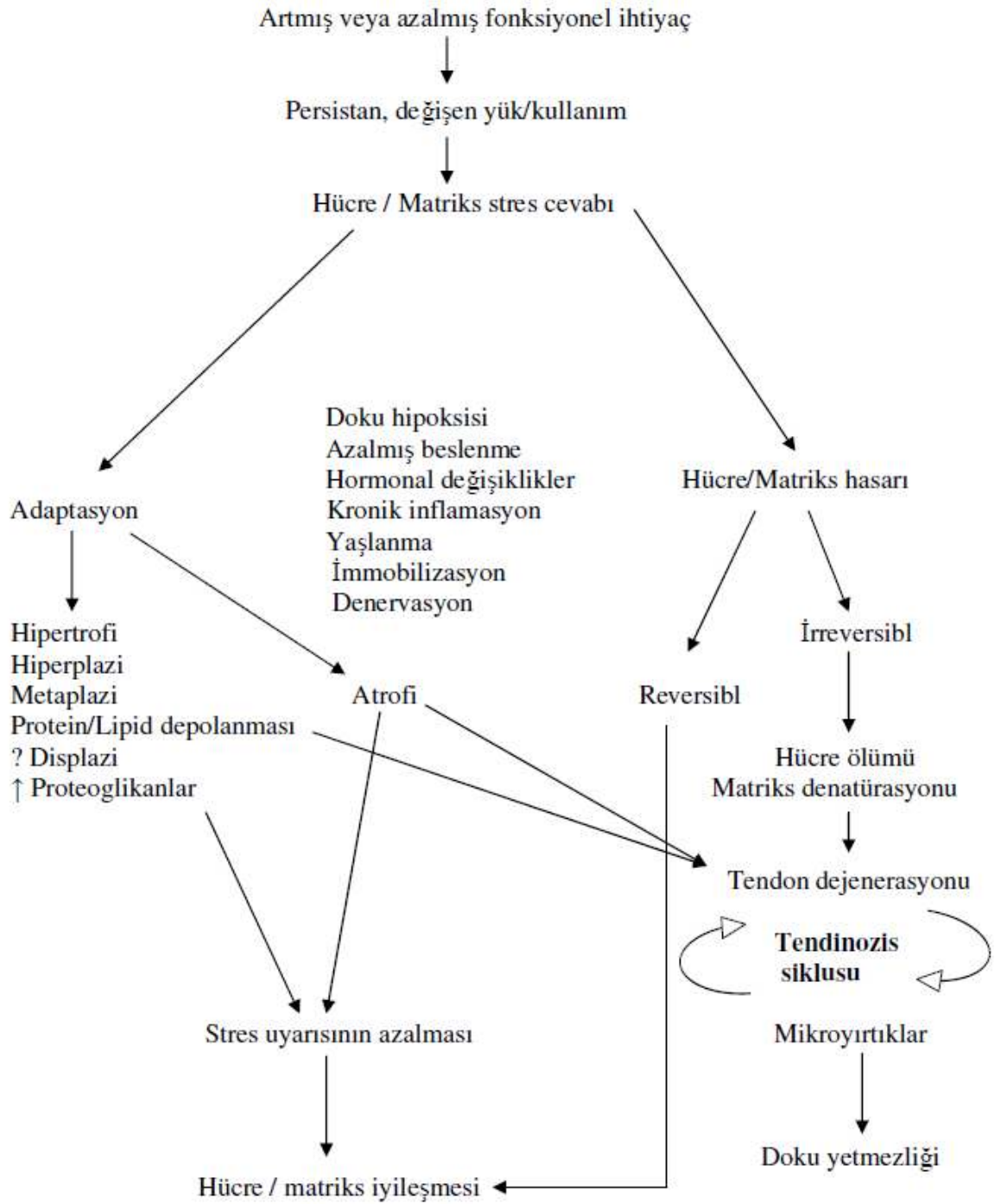
Buna rağmen birçok klinisyen hala “tendinitis” ya da “tendonitis” terimini kullanmaya devam etmektedir. Klinik çalışmalarda ve günlük hayatta genellikle “tendinit” sözcüğü kullanılmasına rağmen alınan biyopsi örneklerinde inflamatuvar hücreler ve prostaglandin E₂ gibi inflamatuvar mediatörlerin saptanmaması, olayın bir inflamasyon süreci olmadığını göstermektedir (61, 70, 71). Yakın zamanda intratendinöz mikrodializ yöntemi ve biyopsi materyallerinin gen teknolojisi ile analizi sonucu prostaglandin (PG) mediatörlü inflamasyonun gelişmediği vurgulanmıştır (72). Sonuç olarak, aşırı kullanıma bağlı olarak tendon ve çevresinde oluşan klinik problemin genel tanımlamasında “tendinopati” teriminin kullanılmasının daha uygun olduğu, “tendinozis” ya da “tendinitis”

terimlerinin, yalnızca histopatolojik incelemeden sonra kullanılması gerektiği önerilmiştir (73) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1
Tendon patolojileri (64, 73).

Patoloji	Açıklama	Örnek	Klinik bulgular
Paratenonitis	Paratenonun hasarı	Aşıl paratenonitis	Ağrı, hassasiyet, ısı artışı, ödem, krepitasyon
Tenosinovitis (paratenonitis formu)	Paratenon ve içindeki sinovial sıvının hasarı	De Quervain tenosinoviti	+Ağrı, hassasiyet, kılıf içinde ödem, krepitasyon, ısı artışı
Tendinozis	İntratendinöz dejenerasyon	Rotator kaf tendinozisi, lateral epikondilit	Noktasal ağrı, palpe edilebilen nodül
Entezopati	Tendonun kemiğe insersiyon noktasında hasarı	İnversiyonel Aşıl tendinozisi	Hassasiyet, tendon insersiyosunda ödem
Yırtık	Tendonun bütünlüğünün parsiyel veya tam kat bozulması	Rotator kaf yırtığı	Ağrı (olmayabilir), güçsüzlük, palpe edilebilen veya edilemeyen boşluk

Yüksek fiziksel aktivite sonrası tendonun aşırı yüklenmesi ve kronik peritendinitin, intrinsik tendon dejenerasyonu (tendinozis) gelişiminde asıl patolojiler olduğu kabul edilir (65). Akut, rekürren, subkronik ve kronik peritendinit safhalarından sonra tendon dejenerasyonu olduğu bilinmektedir. Bu gelişimin hücresel mekanizmaları ise net olarak anlaşılamamıştır (65). Tavşanların kullanıldığı bir çalışmada kronik peritendinitin tendinozise yol açtığı gösterilmiştir (74). Ancak en çok kabul gören görüş hücre matriksinin aşırı yüklenmeye adaptasyonundaki yetmezlik sonucu tendinozis geliştiğidir (64, 65).



Şekil 2.9
Yüklenmelere karşı hücre matriks cevabı(64, 75).

Yüklenmenin tipi (gerim, kompresyon veya makaslayıcı), yüklenmenin paterni (konsantrik veya eksantrik) ve yüklenmenin büyüklüğü tendonun tekrarlayan yüklenmeye karşı cevabını etkiler (Şekil 2.9). “Tendinozis” terimi histolojik veya klinik inflamasyon bulgusunun eşlik etmediği tendon dejenerasyonunu tanımlar ve her zaman semptomatik değildir (65). 342 kronik aşıl tendinozisli hastada yapılan bir çalışmada fiziksel aktivitenin,

histopatolojiyle korele olmadığı fakat lezyonu provake edip semptomların belirgin hale gelmesinde fiziksel aktivitenin önemi üzerinde durulmuştur (72). 35 yaş üzerinde her üç kişiden birinde asemptomatik tendon dejenerasyonu rapor edilmiştir (65). Daha sık görüldüğü spor dalları, atletizm, tenis, badminton, voleybol ve futboldur (76).

Koşma ile ilişkili spor yapanlarda tendonların aşırı kullanımı sonucu oluşan yaralanmaların oranı % 30, tenis oyuncularında ise tenisçi dirseği gelişme oranı % 40'a kadar çıkabilmektedir. Egzersiz sırasında intratendinöz sıcaklığın 43–45°C'ye kadar yükseldiği raporlanmıştır ki fibroblast ölümü 42,5°C de gerçekleşmektedir (77).

Tendon aşırı kullanımına bağlı yaralanmalar genellikle multifaktöryel orjinlidir. İntrinsik ve ekstrinsik faktörler arasında etkileşim patolojinin oluşmasında yaygındır. İntrinsik faktörlerden ekstremite dizilim bozukluğu ve biyomekanik yetmezlik, özellikle atletlerde vakaların üçte ikisinden sorumludur. Yoğun fiziksel aktiviteye bağlı aşırı yüklenme dejenerasyon için en önemli patolojik sinyali verir. Eğer altta intrinsik bir patoloji de varsa tendinopati riski çok artar. Tendonun maruz kaldığı tekrarlayan yükler, fizyolojik eşiği geçerse, kılıfta ya da cisimde dejenerasyon ortaya çıkar. Farklı yükler farklı cevaplar ortaya çıkarır. Tendonda yorgunluk olmadıkça oluşan hasar hızlıca tamir edilir. Fakat tendon tekrarlayan travmalarla zayıf düşmüşse, tamir yeterince olamaz ve sonuçta rüptür olur.

Tamir mekanizması muhtemelen tenositler tarafından yönetilir ve ekstrasellüler matrikste yapım ve yıkım bir dengede tutulur. Mikrotravma tendonda düzensiz yükler sonucu oluşur ve fibriller arasında anormal yük konsantrasyonuna ve sürtünmeye yol açar. Sonuçta lif hasarı ortaya çıkar (61).

Tendinopatinin etyolojisi hala tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir ve hakkında birçok teori ortaya atılmıştır. Bunlardan biri maksimal gerim kuvveti altında tendonda iskemi oluşur. Gevşemeyle birlikte reperfüzyon ve takiben serbest oksijen radikalleri meydana gelir. Oluşan bu radikaller, önce tendon hasarı sonra da tendinopati oluştururlar. İnsan tenositlerinde bulunan peroksiredoksin 5 enzimi, hücreleri serbest oksijen radikallerine karşı koruyan bir kalkan gibidir. Tendinopatide bu enzimin salınımının artması, oksidatif stresin etyolojide rol oynayabileceğini gösterir. Tek başına hipoksi de dejenerasyon yapabilir, çünkü tendonda hücreler yaşamak için oksidatif enerjiden üretilen ATP'ye ihtiyaç duyarlar. Aşırı egzersiz tendonda iskemi oluşturup tenositlerde yıkıma neden olabilir (61).

Hareketle birlikte tendon enerji depolar ve bunun % 5-10'u da ısıya çevrilir. Hızlı koşu esnasında, ekinus pozisyonunda parmak fleksör tendonlarında ısı 45°C'ye kadar çıkar

fakat çok kısa bir süre bu seviyede kaldığından tenositlerde hasar yaratmaz. Ancak tekrarlayan hipertermi, hücre canlılığını etkileyerek tendinozise sebep olabilir.

Aşırı tenosit apoptosisi, fizyolojik bir olaydır ve programlı hücre ölümü olarak adlandırılır. Özellikle rotator kaf tendinopatisinde ön plana çıkar. Gerim kuvveti uygulanmasıyla tenositler stres-aktif protein kinaz salınımını arttırmaları ve apoptosisi tetiklenmiş olur (78). Oksidatif stresler de apoptosisi tetikleyebilir. Rüptüre olmuş supraspinatus tendonunda, normal olan subskapularise göre çok fazla apoptotik hücre bulunmuştur(79).

Florokinolonlar tenosit metabolizmasını inhibe ederler, hücre proliferasyonunu ve kollajen, matriks sentezini azaltarak tendinopatiye neden olurlar (80, 81). Özellikle 60 yaş üzeri hastalarda bu etki daha belirgin bulunmuştur .

Aşıl tendonu diğer tendonlara göre daha yüksek in vivo streslerle karşılaşmasından dolayı, insan vücudunda en sık travmaya uğrayan ve en sık rüptüre olan tendondur.

Tendon yaralanmaları akut ya da kronik, intrinsik veya ekstrinsik sebeplerle, ya da bunların kombinasyonu şeklinde ortaya çıkabilirler. Tendon rüptürlerinin en sık nedeni aşırı eksantrik yüklenmedir. Strainler en sıklıkla, iki eklemi geçen kas tendon ünitelerinde, tip II hızlı kas lifi ünitelerinde ve antagonist-agonist grupların zayıf olanlarında meydana gelir. Yorgunluk, tendonun eksantrik kasılmada absorbe edeceği gücü azalttığından zedelenmeye zemin hazırlar. Kas tendon ünitesinin intrinsik gerginliği de zedelenmeyi kolaylaştırır. Pasif germe pozisyonunda atellenen ünitelerde risk azalmaktadır. Riski arttırdığı kesin olan önemli bir olumsuz etki de steroid kullanımı veya direkt tendon bölgesine enjeksiyonudur (82).

Mekanik yüklenmenin tendon üzerinde pek çok biyokimyasal ve biyomekanik etkileri vardır. Hücre sayısında, DNA sentezinde, kollajen sentezinde, proteoglikan kompozisyonunda ve kollajen kıvrılma paterninde değişiklik olur. Kollajen çapraz bağlarında artış olabilir. Gerim yüklenmesine bağlı olarak tendon liflerinin üç boyutlu yapısı daha organize hale gelir. Bu yapısal farklılıklar sertlikte ve tendonun maksimum gerim gücünde artışla yaralanmaya karşı tendon direncini arttırmaları (65).

Doğumda dijital fleksör ve ekstansör tendonlar aynı mekanik özelliklere sahiptirler, buna karşın büyüme ve yaşlanma ile birlikte daha fazla yük binen fleksör tendonlar ekstansörlere kıyasla daha güçlü ve sert hale gelir. Yüklenmeye karşı yanıt büyümekte olan hayvanlarda erişkin hayvanlara göre daha büyüktür (83).

Uygulanan yüke karşı adaptif değişiklikler de aynı zamanda gözlenir. Gerim kuvvetine maruz kalan bölgelerde, tendonlar lineer yerleşimli yoğun kollajen fibriller

içerir, kollajen sentezi artmıştır ve proteoglikan içeriği azalmıştır (baskın olarak dekorin gibi küçük proteoglikanlar). Zıt olarak primer olarak kompresyon ve sürtünmeye maruz kalan tendon bölgelerinde küçük ve büyük proteoglikan oranlarında artma ve daha az çapraz bağ ağı ile organize daha ince kollajen fibrilleri bulunur. Bu değişikliklerin kompresif yüklenmeye karşı oluştuğu bilinmektedir (65).

Her ne kadar egzersize yanıt net değilse de intermittan stres ve relaksasyonun direkt olarak hücresel yanıt oluşturduğu hipotezi vardır. Yakın zamanda protein fosforilasyonu ve sitazolik Ca^{+2} ve inozitol trifosfat konsantrasyonunda artışın tendon hücrelerinde sinyal transdüksiyonu yarattığı gösterilmiştir. Mekanik yüklenme de aynı zamanda interstisyel sıvı akışına bağlı elektriksel potansiyellere yol açar. Spesifik hücre yüzey moleküllerinin (integrinler) ve spesifik genlerin yüklenmeye cevaben ekspresyonunun artması gösterilmiştir. Ek olarak tendon hücrelerinin iletişimini sağlayan gap junctionlar mekanik yüklenmeye yanıt olarak artar. Aşırı mekanik yüklenme inflamasyon ve lif hasarına, gecikmiş ve azalmış kollajen matürasyonuna ve kollajen çapraz bağlarının inhibisyonuna yol açabilir. In vitro çalışmalar yüklenmenin tek başına mitogenez için yetersiz bir stimulus olduğunu, aynı zamanda trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ya da insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) gibi büyüme faktörlerinin de gerekli olduğunu öne sürmektedir. Bu öneriye göre yüklenmeye yanıt büyüme faktörü salınımı aracılığı ile gerçekleşiyor olabileceği söylenmiştir (65).

Yaşın tendon üzerine belirgin etkisi vardır. Yaşlanma çözünmeyen kollajen miktarında artış, kollajen çapraz bağ matürasyonunda artış, kollajen fibril çapında artış, kollajen döngüsünde azalma, proteoglikan ve su içeriğinde azalma, sellülarite ve vasküleritede azalma ile sonuçlanır. Yaşamın üçüncü dekadında oluşabilecek bu yaşa bağlı değişiklikler daha sert, daha az komplian ve daha zayıf tendona yol açarak yaralanmaya hassasiyeti artırır. Yaralanmaya karşı hassasiyet özellikle kalsifikasyon, mukoid dejenerasyon ya da hipoksik dejenerasyon gibi eşlik eden patolojik değişiklikler varlığında artar (64, 65). İlerleyen yaş ile aerobik metabolik yollar anaerobik enerji üretimi yolları ile yer değiştirirler. Tendonların oksijen tutmaları iskelet kaslarına oranla 7,5 kere daha azdır. Düşük metabolik oran ve mükemmel derecede gelişen anaerobik enerji depolama kapasiteleri tendonların yük taşımaları ve uzun süre gerimlerini sağlayabilmelerini sağlar. Ayrıca iskemi ve nekrozdan korunmaları da bu sayede gerçekleşir. Fakat düşük metabolik oran sonucu hasar sonrası iyileşmeleri yavaş gerçekleşir (61). Yaşa bağlı değişikliklerin azalan fiziksel aktivite nedeni ile olduğu

hipotezi mevcuttur ve deneysel veriler egzersizin yaşlanmayla oluşan tendon özelliklerindeki bozulmayı yavaşlattığını öne sürmektedir (65).

Tendon immobilizasyonu sonucu tendonun gerim gücü, sertliği ve toplam ağırlığı azalmaktadır. Mikroskopik olarak sellülaritede, tüm kollajen organizasyonunda, kollajen fibril çapında ve kollajen çapraz bağlarında azalma vardır. Aynı zamanda proteoglikan ve su içeriği de değişebilir. Patellar tendonun in vivo çalışmalarında streten korunmuş tendonda kuvvet kaybının yük bindirilen tendona göre daha hızlı olduğu görülmüştür. Bu etkinin hücre aracılı olmadığı, daha ziyade kollajenaz tarafından indüklenen kollajenin proteolitik degradasyonu nedeni ile oluştuğu öne sürülmektedir.

Tendon remobilizasyonu, normal biyokimyasal ve biyomekanik özelliklerin geri kazanılması ile sonuçlanır, fakat geri kazanım immobilizasyon süresinden daha uzun sürer. Tendon remobilizasyonu kollajen sentezi ve çapraz bağ oluşumunda artış ile sonuçlanır. Remobilizasyon işlemi boyunca tendon kollajen fiberleri içerik, kalite ve oryantasyon bakımından hala defektlidir ve aktiviteleri boyunca tekrar yaralanma riski mevcuttur. Erken tendon mobilizasyonu immobilizasyonun yan etkilerini azaltmak bakımından önemlidir (77, 84).

2.5.Tendinit tedavi seçenekleri

Tendinitler, vücutta bulundukları yerlere göre tedavi edilirler ve hepsinin tedavi protokolleri farklıdır. Fakat genel anlamda hepsinde yapılabilecek ortak tedaviler vardır. Bu aşamada sadece konservatif yöntemler üzerinde durmak daha anlamlı olacaktır.

Cerrahi tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve alınan sonuçların belirsiz olması nedeni ile esas olarak cerrahi dışı tedavi seçenekleri önem kazanmaktadır. Tendonlarda, egzersiz yardımı ile kollajen sentezi ve metabolik enzim konsantrasyonu çoğaltılabilir ve böylece tendon liflerinin boyutu ve gerilme direnci artırılabilir. Tendonlar iyileşme döneminde ilk olarak hücre mobilizasyonundan sorumlu inflamatuvar yanıt fazı olmak üzere, sırasıyla değişik safhalardan geçer. Son evrede ise organizasyon fazı ile lifler gerilme kuvvetlerine göre yeniden düzenlenir. Bu faz bitiminden sonra ise istirahatın belirli sınırlar içerisinde devam ettirilmesi, tendonu daha fazla hasardan korumak amacı ile uygulanmalıdır. Takip eden süreçte, özellikle 14. gün sonrası kollajen dokusunun gerilim kuvvetlerine göre düzenlenmesini sağlamak için istihate son verilerek tendon hareketi sağlanmalıdır (85). Blazina ve diğerleri yapmış oldukları çalışmada, diz çevresi tendinitleri için yukarıda bahsedilen fazlar ile uyumlu cerrahi dışı bir tedavi protokolü önermişlerdir (86). Buna göre: ilk olarak buz uygulaması, soğuk masaj, antiinflamatuvar tedavi, uzun elastik diz destekleyici ve sınırlı miktarda istirahat önerilmektedir. Yazarlar, semptomların

rahatlamadığı durumlarda, bu tedavilere ek olarak dikkatli bir şekilde tek doz steroid uygulanmasını önermişlerdir. Yanıt vermeyen dirençli olgularda ise cerrahi girişim veya ilgili sporun sonlandırılması düşünülmelidir.

James ve diğerleri patellar tendiniti bulunan 47 dizde yaptıkları çalışmada, ultrason eşliğinde, kuru iğneleme yöntemi kullanarak, patellar tendona, dört hafta ara ile iki defa otolog kan enjeksiyonu yapmışlardır (87). Takiplerde hastaların klinik durumunda önemli derecede iyileşme sağlandığı tespit edilmiş ve hastaların spor aktivitelerine geri dönebildikleri belirtilmiştir. Sonuç olarak, USG takiplerinde genel tendon kalınlığında ve tendinosis olan kısımda otolog kan enjeksiyonu ile birlikte anlamlı bir iyileşme olduğu tespit edilmiş ve bu yöntemin cerrahi dışı tedavi yöntemi olarak güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir.

Tendinit tedavisinde uygulanacak fizik tedavi ve rehabilitasyon teknikleri, cerrahi dışı tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Tüm tendinitlerde eksantrik egzersiz tekniklerinin kullanılması gerektiği literatürde bildirilmiştir (88). Bu egzersizlerin ısınma ve germe hareketleri sonrası, tedrici bir şekilde ağırlık ve hız artırılarak yapılması önerilmektedir. Günümüzde ayak bileği dorsi-fleksörlerine, eksantrik fonksiyonlarını koruması amacı ile kuvvetlendirme egzersizleri yaptırılması giderek önem kazanmaya başlamıştır.

Konservatif tedaviye yanıt vermeyen dirençli olgularda steroid ve lokal anestezi kombinasyonlarının enjeksiyonu düşünülebilir. Bu tedavi son derece dikkatli uygulanmalı ve her türlü konservatif tedavi yöntemi denendikten ve başarısız olduktan sonra en son seçenek olarak tercih edilmelidir.

Literatürde kortizonun tendon zayıflamasına yol açtığı daha önceden sıkça vurgulanmıştır. Fakat literatürde hangi ajanların ne kadar toksik olduğu ve lokal anesteziklerle kombinasyonları ile toksisitelerinde değişiklik olup olmadığı ile ilgili invivo hiçbir çalışma yoktur. Bizim bu çalışmadaki en önemli amacımız klinikte tendinopatiler için çok sıkça uyguladığımız bu tedavinin, maksimum yararlar nasıl yapabileceğimizi araştırmaktır.

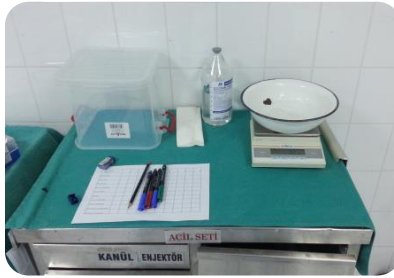
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma randomize, kontrollü bir çalışmadır.

3.1. Deney hayvanları ve gruplandırma

Bu araştırmayı gerçekleştirebilmek için Başkent Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan 15/07/2013 tarihli ve 13/34 sayılı karar ile izin alındı.

Çalışmada Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan Wistar Albino cinsi, 100 adet, erişkin, ortalama 236,06 gr ağırlığında dişi sıçanlar kullanıldı. 100 sıçan ağırlıkları eşit dağılacak şekilde 10'ar sıçandan oluşan 10 gruba ayrıldı (Tablo 3.1).



Şekil 3.1
Deneyde kullanılan materyallerin görünümü

Tablo 3.1
Gruplar ve enjekte edilen ilaçlar.

GRUPLAR	ENJEKTE EDİLEN İLAÇLAR
Kontrol	%0,9 serum fizyolojik
L1	% 1 Lidokain HCl
L2	% 2 Lidokain HCl
B2,5	% 0,25 Bupivakain HCl
B5	% 0,5 Bupivakain HCl
D	Deksametazon
L1 + D	% 1 Lidokain HCl + Deksametazon
L2 + D	% 2 Lidokain HCl + Deksametazon
B2,5 + D	% 0,25 Bupivakain HCl + Deksametazon
B5 + D	% 0.5 Bupivakain HCl + Deksametazon

Hayvanlara 50 mg/kg dozda ketamin ve 6 mg/kg xylasin ile intraperitoneal anestezi uygulandı. Teknisyenin yardımıyla hayvanların bacakları düzeneğin altında tutuldu. Daha sonra top düşürme tekniği ile hayvanların her iki aşıl tendonları üzerine top düşürerek inflamasyon oluşması sağlandı.



A



B



C

Şekil 3.2

(A) İntraperitoneal anestezi. (B) Düzeneğin hazırlanması ve top düşürme. (C) Aşıl tendon kılıfına enjeksiyon.

Ratların her iki aşıllarında, top düşürme tekniğiyle, inflamasyon oluşturduktan sonra 7. saatte, maksimum inflamasyonun olduğu dönemde (89), gruplara ayrılmış olan ratların her iki aşıllar tendonlarının peritendinöz kılıflarına gruplarına uygun enjeksiyonlar yapıldı. Enjeksiyonlar The University of British Columbia’da bulunan hayvan laboratuvarının kılavuzundaki ilaç dozlarının toksik değerlerinin altındaki değerlerde her ilahtan 0.1 cc yapılacak şekilde ayarlandı (90). Lidokain için %2 Aritmal® ampul (Osel, Türkiye), bupivakain için %0,5 Marcaine® flakon (AstraZeneca, Türkiye) ve deksametazon için Dekort® ampul (Deva, Türkiye) kullanıldı. Lidokain ve bupivakainin düşük doz konsantrasyonları, uygun ilaçların bire bir serum fizyolojik ile dilüe edilmesiyle hazırlandı.

Denekler laboratuvar ortamında 7 gün süresince 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık döngüsünde ve 20 ± 2 °C’lik sıcaklıkta tutuldu. Hayvanların kısıtlama olmaksızın ad-libitum beslenmeleri ve suya serbest olarak erişimleri sağlandı.

Ratlar 1. hafta sonunda 150 mg/kg dozunda ketamine ile sakrifiye edildi. Daha uzun beklemekle aşıllar tendonu kendi kendini tamir etmektedir (10). Sağ aşıllar tendonları histolojik çalışma için çıkarıldı. Sol aşıllar tendonları proksimalden gastrokinemius kas-tendon bileşkesinden, distalde kalkaneusun proksimal kısmıyla birlikte çıkarılarak biyomekanik çalışma için saklandı (Şekil 3.3).

Sağ aşıllar tendonları histolojik çalışma için %10’luk nötral tamponlu formaline kasetler içine, her grup farklı kavanozlarda olmak üzere yerleştirildi. Biyomekanik deney için alınan tendonlar %0,9’luk serum fizyolojik ile ıslatılmış spançlar içine alınarak -18°C derin dondurucuya farklı kaplar içine yerleştirildi. Çekme deneyi yapılacağı gün kaplar sırayla çıkarılarak oda sıcaklığında erimeleri sağlandı ve daha sonra biyomekanik deneyleri yapıldı.

Deney yapılmadan önce 3 hayvanla ön çalışma yapılarak hayvanların beslenmesinde ve suya erişimlerinde bir sıkıntı olmadığı gözlemlendi.

3.2. Top düşürme tekniği

Çalışmaya dahil edilen ratların, her iki taraf aşıllar tendonlarında inflamasyon oluşturmak için top düşürme tekniği kullanıldı. Anestezi altındaki ratların sırasıyla ilk önce sağ, sonra sol bacakları gösterilen düzenek altında teknisyen yardımıyla tutuldu. 55 gr ağırlığında, 2.45 cm çapındaki metal top (topun rat üzerinde düştüğü yeri belirlemek amacıyla) sıvı mürekkebe batırıldı. Mürekkeplenen metal top 135 cm’lik yükseklikten 3.45 cm çapındaki bir boru içinden aşıllar tendonu üzerine düşürüldü (91, 92).



Şekil 3.3
Rat aşil tendonu

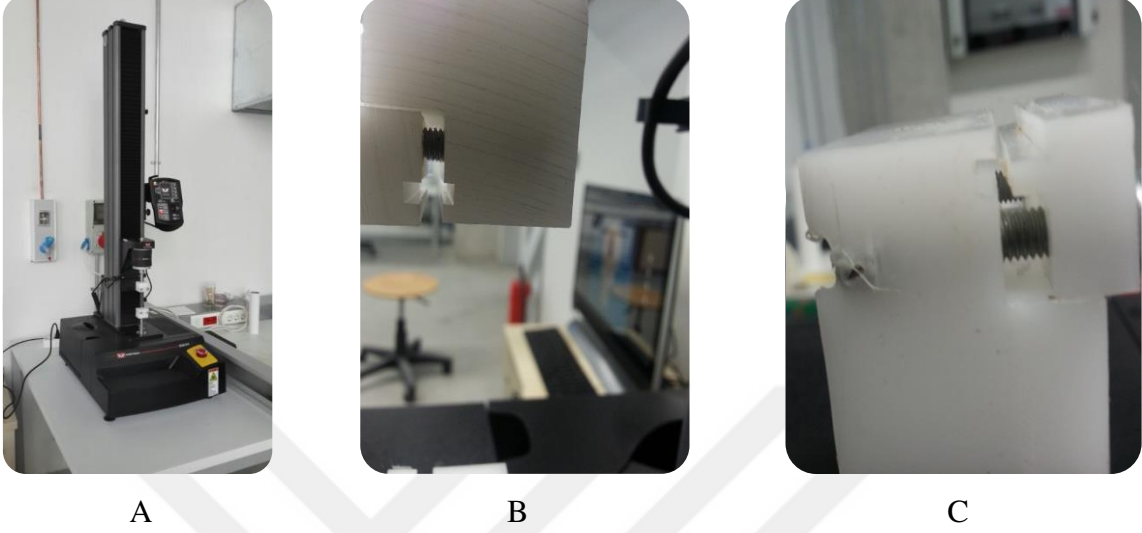
3.3. Histolojik gereçler

Sağ bacadan alınan tendon dokuları 72 saat %10'luk nötral tamponlu formalinde tespit edildikten sonra alışlagelen ışık mikroskop takip yöntemi uygulanarak parafin bloklar oluşturuldu. Parafin bloklardan 5µm kalınlığında alınan beş seri kesit deparafinize edilerek artan alkol serilerinden geçirildi. Hematoksilen-Eozin (Ürün numarası: MHS16, Sigma) ve Masson Trikrom Kit (Ürün numarası: HT15, Sigma) ile boyanan kesitler Leica DM500 görüntülü analiz sisteminde fotoğraflanarak değerlendirildi.

3.4. Biyomekanik gereçler

Biyomekanik inceleme için kullanılacak tendonlar TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Makine Mühendisliği Fakültesi'nde bulunan biyomekanik gerim cihazı olan Instron 5944 universal çekme basma test makinesinin tutucularına her iki uçtan 5 mm uzaklıkta olacak şekilde ve rotasyon yapmayacak şekilde; özel hazırlanmış düzeneğe üst tarafta kalkaneus kemik parçası, alt tarafta muskulotendinöz bileşke olacak şekilde tutturuldu. Üstteki tutucu mekanizmasına iki yüzü de dişi olan kanallar açılarak kalkaneusun, tutucunun dişi yüzleri arasına sıkışması sağlandı. Alttaki tutucuya ise dişi ve erkek yüzler yapılarak, tendonun muskulotendinöz bileşkesinin yüzler arasına sıkışması sağlandı (Şekil 3.4). Ardından 2 kg/Nt yük altında, 2 mm/dk sabit gerimle tendonlar

gerdirildi. Eş zamanlı yük-uzama grafisi İnstron Bluehill 3 adlı programla monitörden izlendi. Daha sonra pdf formatındaki grafikler alınarak tendonların akma noktaları (yield point) karşılaştırıldı.



Şekil 3.4

(A) Test makinası. (B) Üst tutucunun yandan görünümü. (C) Alt tutucunun yandan görünümü.

3.5. İstatistiksel gereçler

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. Parametrik testlerin varsayımlarının sağlanmadığı belirlendiğinden bağımsız iki grup ortancasının karşılaştırılması amacıyla Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup ortancalarının karşılaştırılması amacıyla ise Kruskal-Wallis testi ve ardından çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Bonferroni-Dunn testi kullanıldı.

İstatistik analiz sonuçları, ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca değer ve en küçük-en büyük değerler ve çeyrekler arası değişim (interquartile range, IQR) olarak ifade edildi. $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri setinin analizinde SPSS 17.0 istatistik paket programı kullanıldı (SPSS Ver. 17.0, SSPS Inc, Chicago IL, USA).

4. BULGULAR

4.1. Histolojik bulgular

Tendon kesitleri; kollajen liflerin düzenlenimi, tenosit yapısı, yoğunluğu ve kapiller varlığı açısından değerlendirildi. Ayrıca istatistiksel anlamlılık sağlamak için sonuçlar, Bonar skalası ile sayısal olarak incelendi (Tablo 4.1).

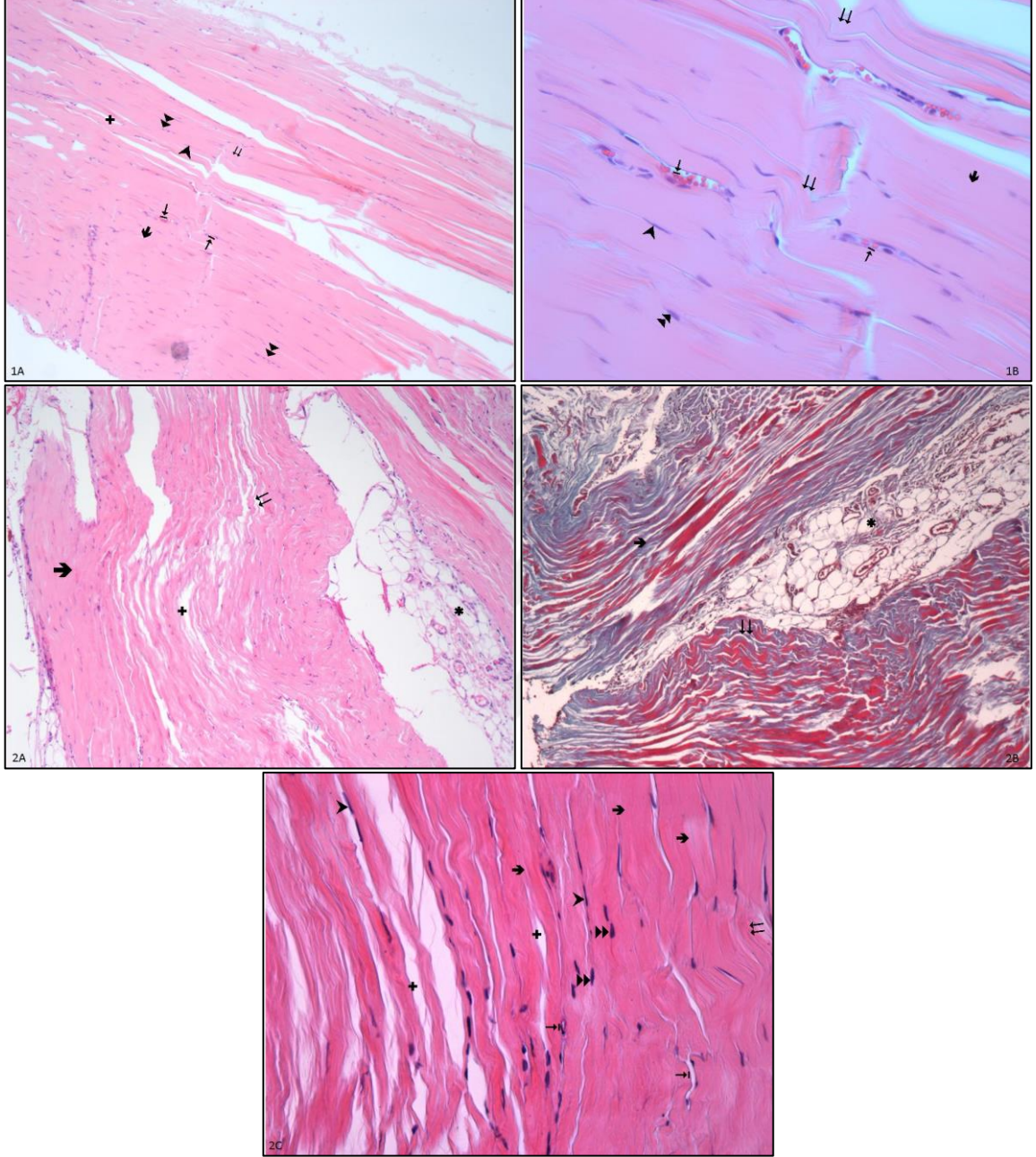
Tablo 4.1
Tendonun histolojik değerlendirilmesi (Bonar skalası).

Grade	0	1	2	3
Tenosit yapısı	Uzun iğ şekilli çekirdek, sitoplazma gözlenmiyor	Oval çekirdek, dar hat olarak izlenen sitoplazma	Yuvarlak çekirdek, belirgin sitoplazma	Yuvarlak ve büyük çekirdek belirgin sitoplazma, laküna, kondrosit ve kondroblast oluşumu
Kollajen lif düzenlenimi	Paralel ve düzenli kollajen lifler	Lifler arasında açılmalar, ondulasyon az	Liflerin düzenleniminde ondulasyon belirgin	Ondulasyon ve lifler arası açılmalar belirgin, doğal yapısını yitirmiş kollajen lif yapısı
Damar oluşumu	Damar yapısı gözlenmiyor	<1	1-2	>2

Kontrol grubunda, küçük büyütme fotoğrafta tendon genel yapısında kollajen lif düzenleniminin yer yer korunduğu ve lif demetleri arasında kapillerlerin varlığı ayırt edildi. Büyük büyütme fotoğraflarda kollajen liflerin düzenleniminde ondulasyon ve ayrılmalar olduğu gözlemlendi. Bu alanlarda kapillerlerin yoğunlaştığı belirlendi. Bu grupta bazı tenositlerin doğal yapıdaki iğsi ve uzun çekirdeklere sahip olduğu görülürken oval çekirdekli ve sitoplazmik sınırları belirgin tenositlerde izlendi (Şekil 4.1).

Lidokain %1 enjekte edilen grupta, küçük büyütme fotoğrafta tendon kesitinde kollajen lif düzenleniminin oldukça bozulduğu ondulasyonun bir önceki gruba göre belirgin olarak arttığı görüldü. Hematoksilen & eozin (H&E) ve masson trikrom ile

boyanan kesitlerde tendonu çevreleyen bağ dokusunda belirgin artış saptandı. Büyük büyütme fotoğrafta oval çekirdekli tenositlerin çoğunlukta olduğu ve yer yer kollajen lif demetleri arasında küçük kapillerlerin varlığı ayırt edildi (Şekil 4.1).

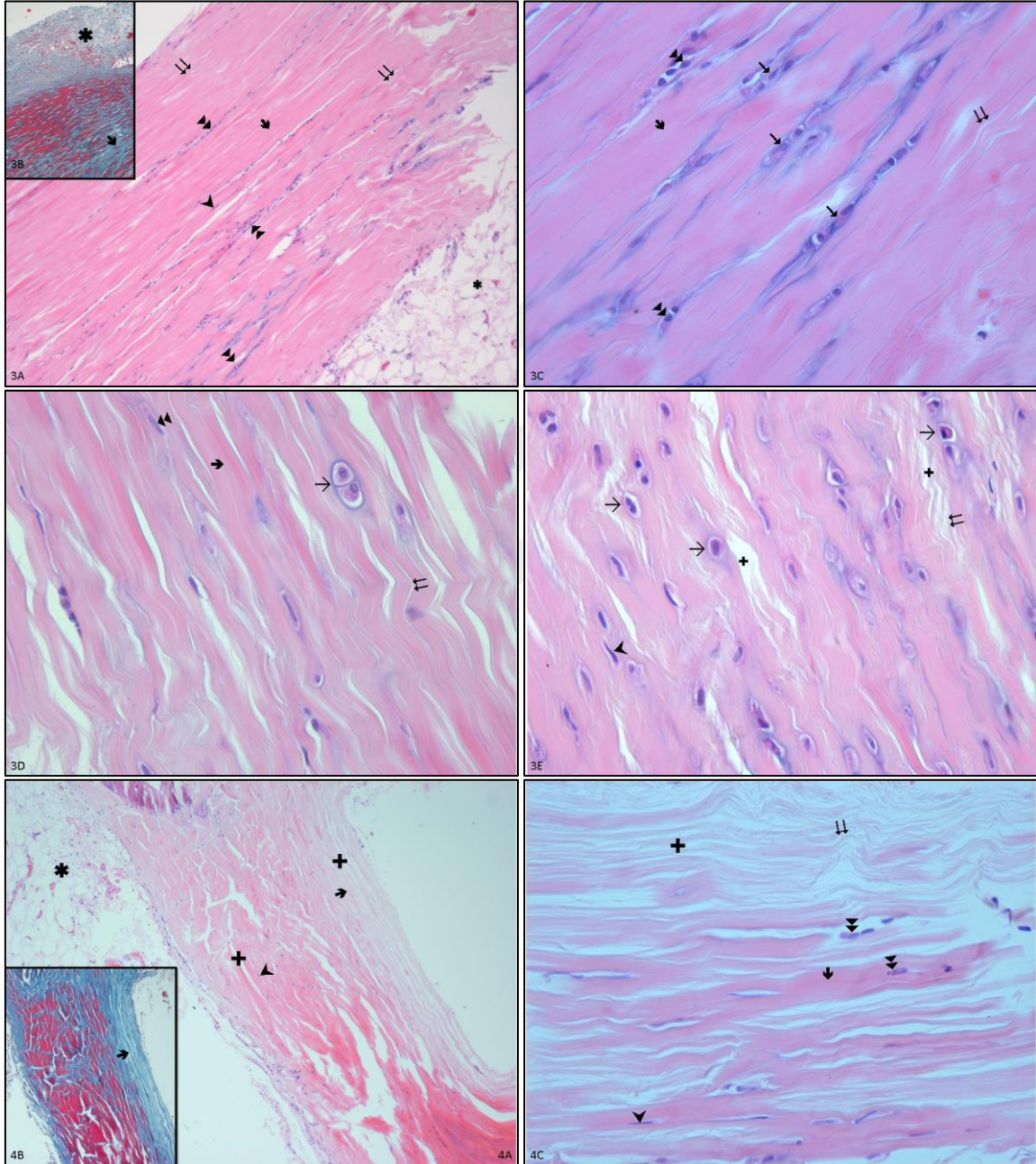


Şekil 4.1

Resim 1A ve 1B: Kontrol grubu; (Hematoksilen &Eozin X100 ve X400). Resim 2A, 2B ve 2C: %1 lidokain grubu (Hematoksilen &Eozin X100, X400 ve Masson Trikrom X100). ➤: iğsi çekirdekli tenosit, ➤➤: oval çekirdekli tenosit, ➡: kollajen lifler, ⇨: kollajen liflerde ondulasyon, +: kollajen lifler arasındaki açılmalar, →: kapiller, *: bağ dokusu.

Lidokain %2 enjekte edilen grupta, lidokain %1 enjekte edilen gruba benzer olarak, H&E ve masson trikrom ile boyanan kesitlerde tendon çevresini saran bağ dokusunda artış izlendi. Kollajen liflerin düzenlenimi bir önceki gruba göre daha düzenli olarak izlendi.

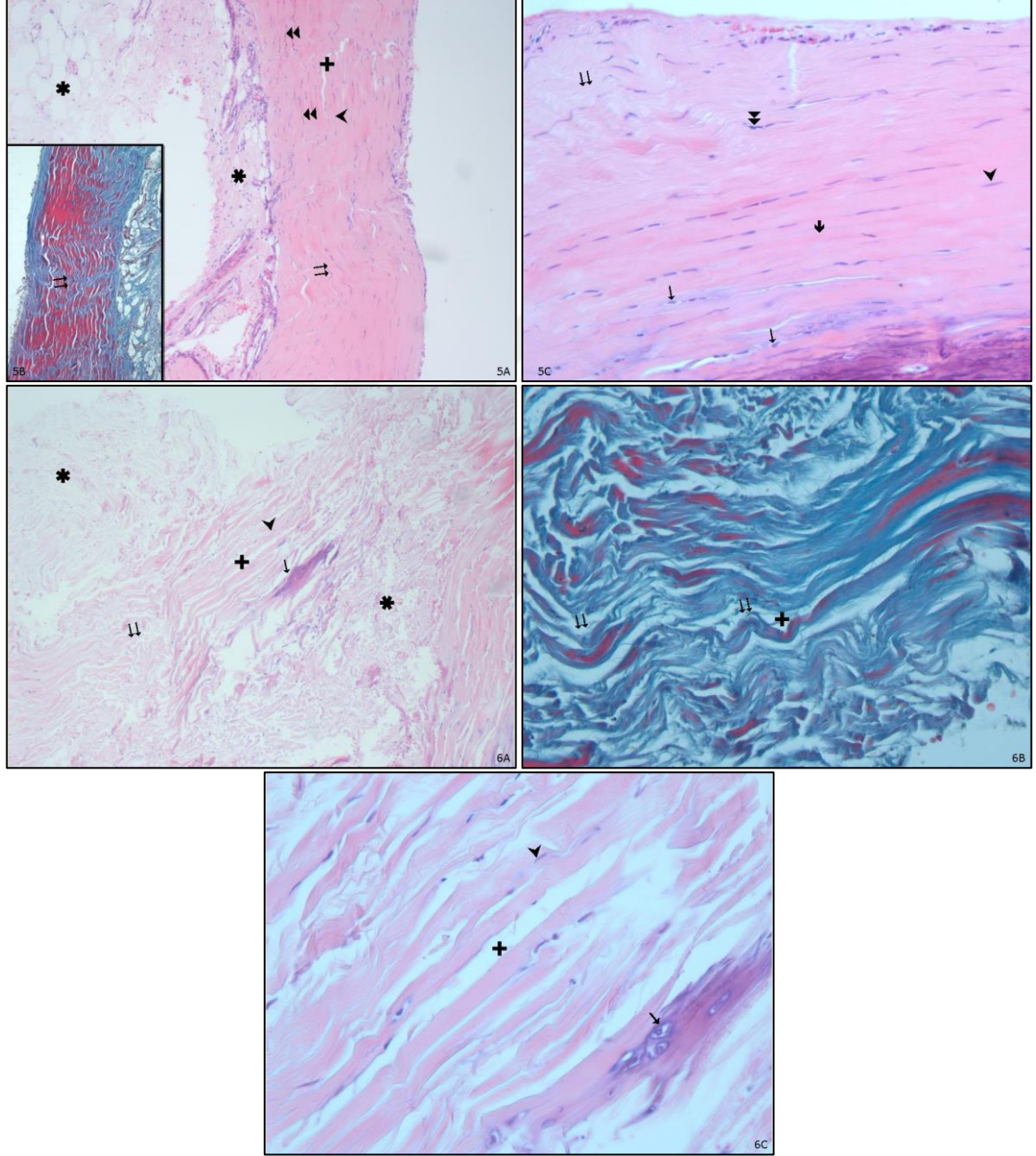
Ancak lifler arasında hücre dizileri oluşturan tenosit kümeleri bu grupta çok daha belirgindi. Büyük büyütme fotoğrafta hücre dizileri oluşturan tenositlerin sitoplazmik sınırlarının belirgin olduğu ve hücre çevresinde bazofilik boyanan alanların varlığı gözlemlendi. Diğer gruplardan farklı olarak tendon kesitlerinde kondrositlerin ve kondroblastların yerleşim gösterdiği izlendi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2

Resim 3A, 3B, 3C, 3D ve 3E: %2 lidokain grubu, (Hematoksilen &Eozin X100, X400 ve Masson Trikrom X100). Resim 4A, 4B ve 4C: %0,5 bupivakain grubu; (Hematoksilen &Eozin X100, X400 ve Masson Trikrom X100). ➤: iğsi çekirdekli tenosit, ➤➤: oval çekirdekli sitoplazması belirgin tenosit, ➡: kollajen lifler, ⇨: kollajen liflerde ondulasyon, →: kondroblast, ➔: kondrosit, +: kollajen lifler arasındaki açılmalar, *: bağ dokusu.

Bupivakain %0,5 enjeksiyonu yapılan grupta küçük büyütme fotoğrafta kollajen lif düzenleniminin belirgin olarak bozulduğu ve lifler arasında ayrılmaların olduğu gözlemlendi. Büyük büyütme fotoğrafta normal çekirdekli tenositlerin yanı sıra oval ve sitoplazmik sınırları belirgin tenositler de görüldü. Diğer gruplarda görülen tenosit yoğunluğundaki artış bu grupta izlenmedi (Şekil 4.2).

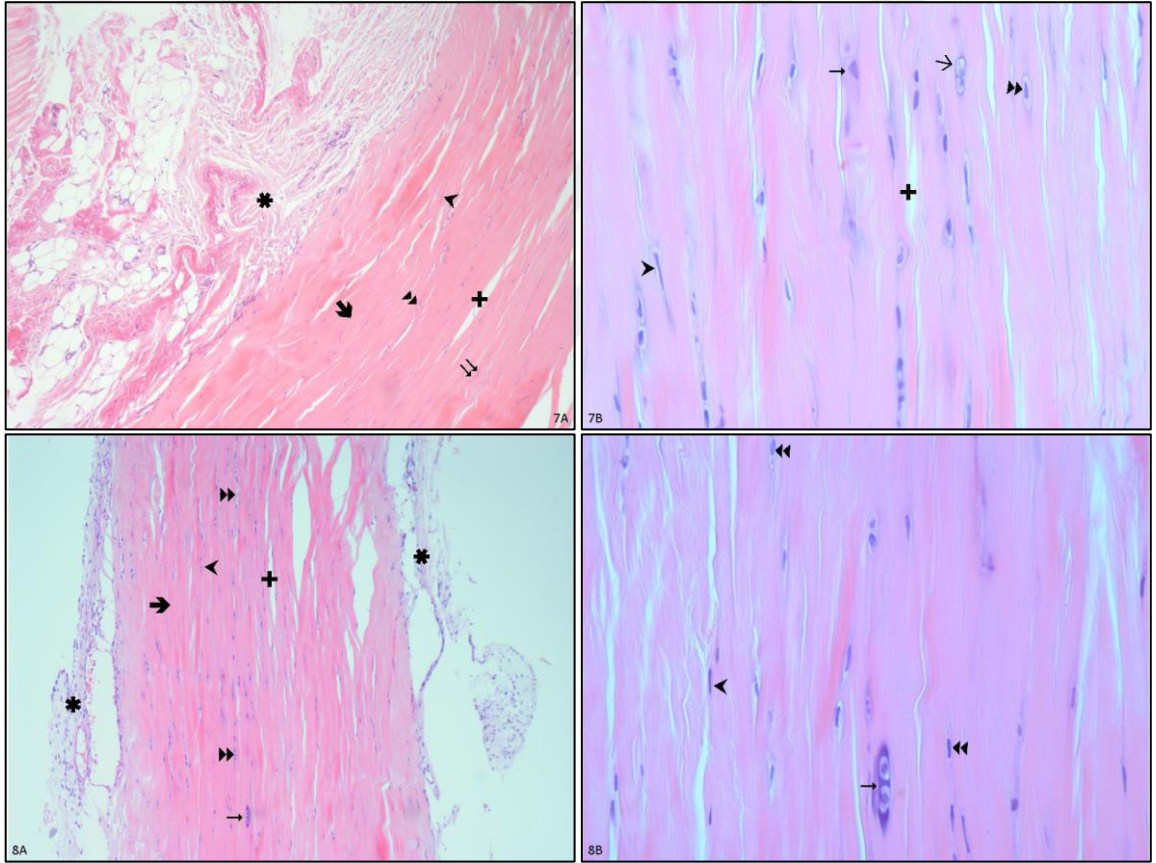


Şekil 4.3

Resim 5A, 5B ve 5C: %0,25 bupivakain grubu, (Hematoksilen &Eozin X100, X400 ve Masson Trikrom X100). Resim 6A, 6B ve 6C: deksametazon grubu, (Hematoksilen &Eozin X100, X400 ve Masson Trikrom X100). ➤: iğsi çekirdekli tenosit, ➤➤: oval çekirdekli tenosit, ➡: kollajen lifler, ➡➡: kollajen liflerde ondulasyon, +: kollajen lifler arasındaki açılmalar, ➞: kondroblast, *: bağ dokusu.

Bupivakain % 0,25 uygulanan grupta küçük büyütme fotoğraflarda bir önceki gruba karşın lif düzenleniminin kısmen korunduğu ancak bazı alanlarda ondulasyonun belirgin olduğu izlendi. Tendonu çevreleyen bağ dokusundaki artış bu grupta da belirtildi. Normal çekirdek yapısına sahip tenositlerin hücre dizileri şeklinde yerleşim gösterdikleri görüldü. Büyük büyütme fotoğraflarda bazı alanlarda kondrosit benzeri hücrelerin varlığı ayırt edildi (Şekil 4.3).

Yalnızca deksametazon enjeksiyonu yapılan grupta, tendonun belirgin olarak normal yapısını yitirdiği gözlemlendi. Kollajen lifler arasında açılmalar ve ondulasyon tendonu çevreleyen bağ dokusundaki artış diğer gruplara karşın çok daha belirgindi. Normal çekirdekli hücrelerin yanı sıra kondroblastların varlığı da tendon yapısında gözlemlendi (Şekil 4.3).



Şekil 4.4

Resim 7A ve 7B: %1 lidokain + deksametazon grubu, (Hematoksilen &Eozin X100). Resim 8A ve 8B: %2 lidokain + deksametazon grubu, (Hematoksilen &Eozin X100 ve X400). >: iğsi çekirdekli tenosit, >>: oval çekirdekli sitoplazması belirgin tenosit, >: kollajen lifler, >: kollajen liflerde ondulasyon, >: kondroblast, >: kondrosit, +: lifler arasındaki açılmalar, *: bağ dokusu.

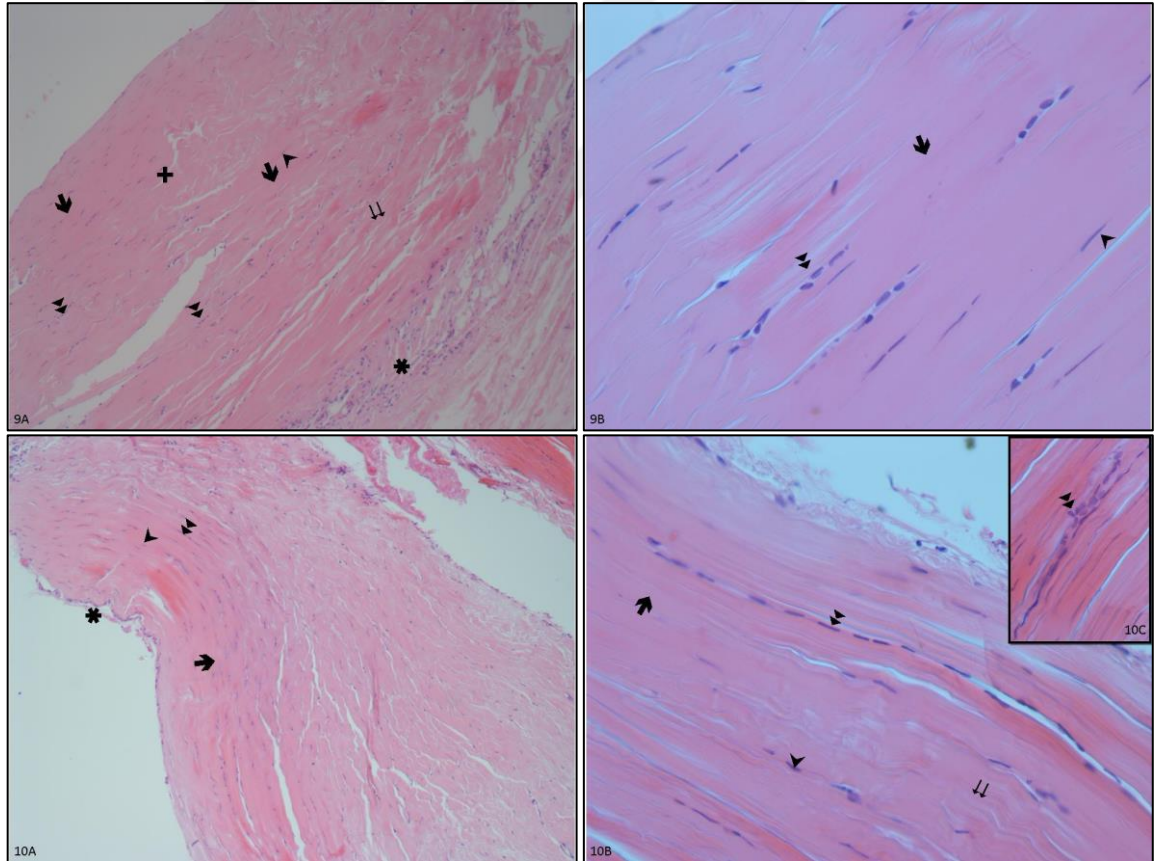
Lidokain %1 ve deksametazon kombinasyonu uygulanan grupta, H&E ile boyanan kesitte tendonu çevreleyen bağ dokusunda belirgin artış izlendi. Kollajen lif

düzenleniminin yer yer korunduğu ancak bazı alanlarda az da olsa dalgalı bir görünüm sergilendiği saptandı. Tenosit yoğunluğunun daha az olduğu saptandı. Büyük büyütme fotoğrafta normal yapıdaki tenositlerin yanı sıra kondroblast ve kondrosit hücreleri belirlendi (Şekil 4.4).

Lidokain %2 ve deksametazon kombinasyonunda kollajen lif düzenleniminin korunduğu ancak bazı alanlarda açılmaların olduğu izlendi. Büyük büyütme incelemelerde normal yapıdaki tenositlerin yanı sıra kondroblastların varlığı da saptandı (Şekil 4.4).

% 0,5 Bupivakain ve deksametazon kombinasyonunda kollajen lif düzenleniminin bazı alanlarda korunduğu ayırt edildi. Büyük büyütme değerlendirmede tenositlerin yer yer hücre dizileri oluşturduğu görüldü (Şekil 4.5).

% 0,25 Bupivakain ve deksametazon kombinasyonunda kollajen lif dağılımının bir önceki gruba benzer olduğu saptandı. Uzun iğ şekilli çekirdekleri ile çok sayıda tenositin hücre dizileri oluşturduğu görüldü (Şekil 4.5).



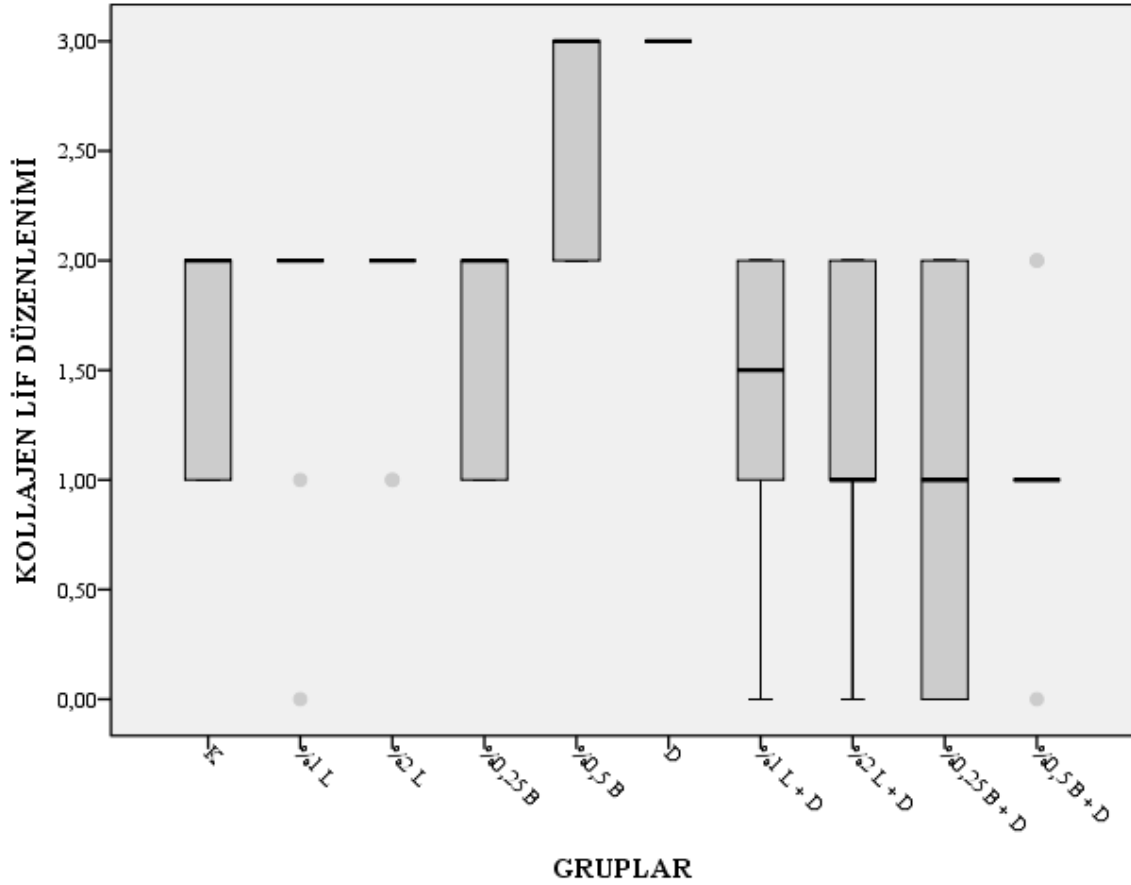
Şekil 4.5

Resim 9A ve 9B: %0,5 bupivakain+ deksametazon grubu, (Hematoksilen &Eozin X100 ve X400). Resim 10A, 10B ve 10C: %0,25 bupivakain+ deksametazon grubu, (Hematoksilen &Eozin X100 ve X400). ➤ iğsi çekirdekli tenosit, ➤➤: oval çekirdekli tenosit hücre dizileri, ➡: kollajen lifler, ⇨: kollajen liflerde ondulasyon, *: bağ dokusu.

4.1.1. Kollajen lif düzenlenimi

Tablo 4.2

Kollajen lif düzenleniminin gruplara göre dağılımı (Bonar skalası). (K) kontrol, (%1 L) %1 lidokain, (%2 L) %2 lidokain, (%0,25 B) %0,25 bupivakain, (%0,5 B) %0,5 bupivakain, (D) deksametazon, (%1 L + D) %1 lidokain ve deksametazon, (%2 L + D) %2 lidokain ve deksametazon, (%0,25 B + D) %0,25 bupivakain ve deksametazon, (%0,5 B + D) %0,5 bupivakain ve deksametazon.



Tendon kollajen lif düzenleniminin, en çok tek başına deksametazon uygulanan grupta belirgin olarak olumsuz etkilendiği görüldü. %0,5 bupivakain enjeksiyonu yapılan grupta da en az deksametazon enjeksiyonu yapılan grup kadar kötü kollajen dizilimi saptandı. Diğer gruplar ise kontrol grubuyla benzer çıkmıştır.

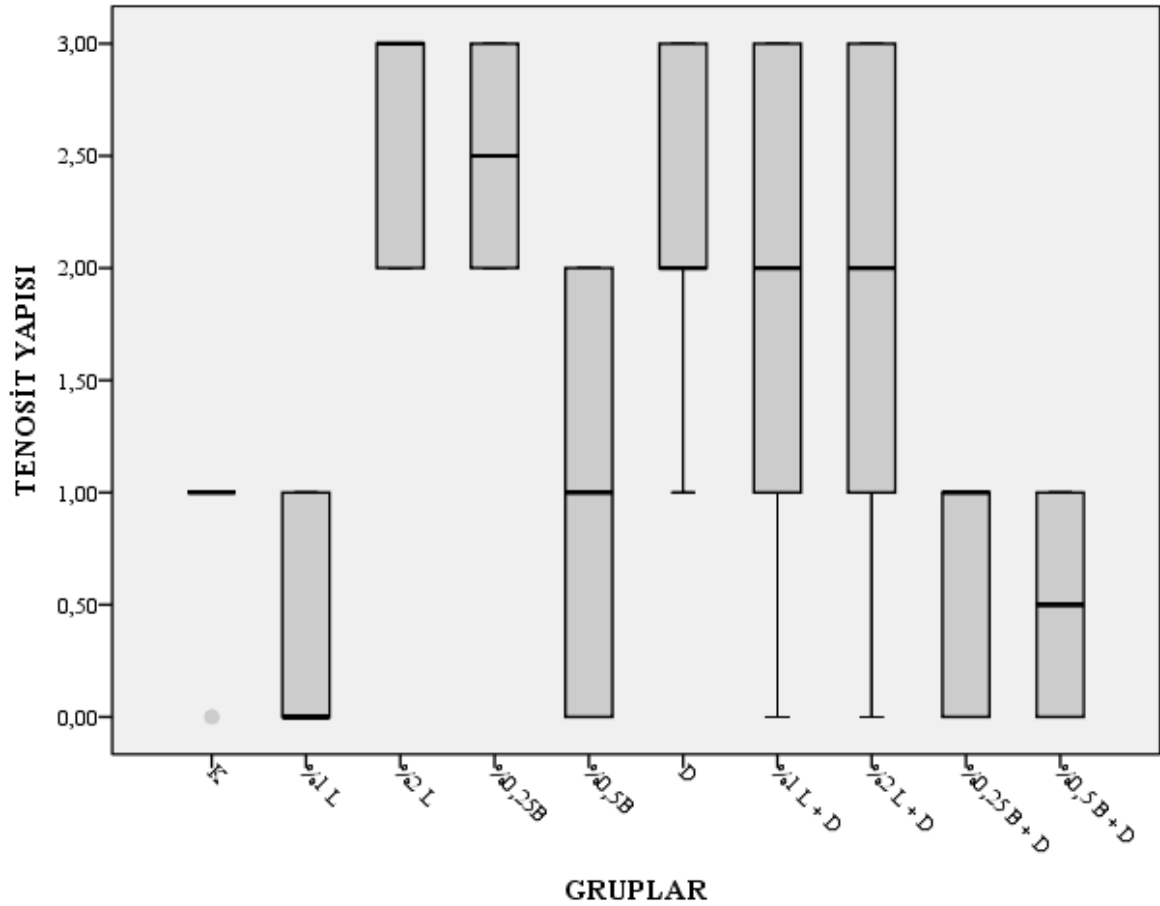
Lidokainin düşük ve yüksek dozdaki deksametazon ile kombinasyonları, tek başına lidokain uygulamalarıyla histolojik görüntü açısından benzer olmasına rağmen, istatistiksel olarak yüksek doz lidokain grupları karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,001$). Bupivakain ve deksametazon kombinasyonları, tek başına bupivakain uygulanan gruplara göre kollajen lif düzenleniminde daha az etkilenmiştir. Doz bağımlı olarak değerlendirildiğinde ise tek başına lidokain uygulanan gruplara bakıldığında, düşük ve yüksek doz lidokain uygulanan gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Bupivakainli gruplara bakıldığında ise yüksek doz bupivakain, düşük doz bupivakaine göre daha olumsuz etkilenmiştir. Doz bağımlı olarak lidokain ve deksametazon kombinasyonları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında, yüksek doz veya düşük doz lidokain ve deksametazon kombinasyonu uygulamanın anlamlı bir farkı görülmemiştir. Aynı şekilde bupivakain ve deksametazon kombinasyonları arasında da doz bağımlı bir fark ortaya çıkmamıştır ($p < 0,001$) (Tablo 4.2).

4.1.2. Tenosit yapısı

Tablo 4.3

Tenosit yapısındaki değişikliklerin gruplara göre dağılımı (Bonar skalası). (K) kontrol, (%1 L) %1 lidokain, (%2 L) %2 lidokain, (%0,25 B) %0,25 bupivakain, (%0,5 B) %0,5 bupivakain, (D) deksametazon, (%1 L + D) %1 lidokain ve deksametazon, (%2 L + D) %2 lidokain ve deksametazon, (%0,25 B + D) %0,25 bupivakain ve deksametazon, (%0,5 B + D) %0,5 bupivakain ve deksametazon.



Hücre popülasyonu üzerindeki en belirgin değişim ise yüksek doz lidokain uygulanan grupta izledi. Bu grupta tenositlerin ağırlıklı olarak oval çekirdekli ve belirgin sitoplazmaya sahip olmalarının yanı sıra tendonda kondrositlerin ve kondroblastların

şekillendiği saptandı. Yüksek doz lidokain, %0.25 bupivakain ve tek başına deksametazon enjeksiyonu yapılan gruplarda benzer tenosit bozuklukları görülmüştür.

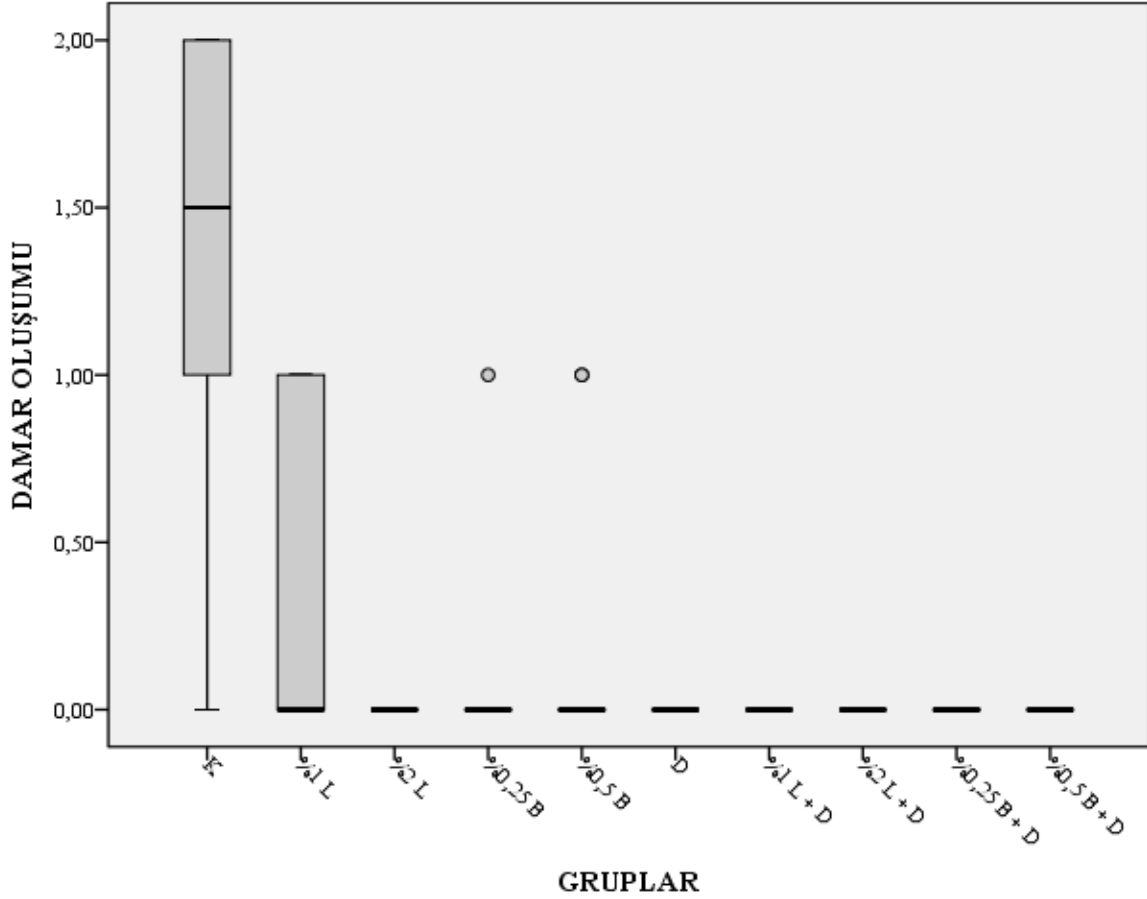
Lidokainin düşük dozdaki deksametazon ile kombinasyonu, tek başına düşük doz uygulanmasına nazaran daha olumsuz çıkmıştır. Tam tersi bir şekilde lidokain ve deksametazon yüksek doz kombinasyonu, tek başına yüksek doz lidokaine göre daha olumlu bir etki ortaya çıkarmıştır. Benzer şekilde bupivakainli gruplar karşılaştırıldığında yüksek doz bupivakain ve deksametazon kombinasyonu, tek başına yüksek doz bupivakain uygulanan grupta anlamlı bir fark ortaya koymamıştır. Düşük doz bupivakain ve deksametazon kombinasyonu ise, tek başına düşük doz bupivakain grubundan daha iyi tenosit yapısına sahiptir. Doz bağımlı olarak değerlendirildiğinde ise tek başına lidokain uygulanan gruplarda, yüksek doz lidokain, düşük doz lidokaine göre tenosit sayı ve yapısında olumsuz bir etki ortaya koymuştur. Bupivakainli gruba bakıldığında ise düşük doz bupivakain yüksek doz bupivakaine göre daha olumsuz etkilenmiştir. Doz bağımlı olarak lidokain ve deksametazon kombinasyonları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında, yüksek doz veya düşük doz lidokain ve deksametazon kombinasyonu uygulamanın anlamlı bir farkı görülmemiştir. Aynı şekilde bupivakain ve deksametazon kombinasyonları arasında da doz bağımlı bir fark ortaya çıkmamıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.3).

4.1.3. Damar oluşumu

Damar oluşumu, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diğer tüm gruplarda anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Ayrıca lidokainin düşük dozdaki deksametazon ile kombinasyonu, tek başına düşük doz uygulanmasına nazaran damar oluşumunda olumsuz etki yaratmıştır. Lidokain ve deksametazon yüksek doz kombinasyonu, tek başına yüksek doz lidokainle istatistiksel olarak benzer çıkmıştır. Benzer şekilde bupivakainli gruplar karşılaştırıldığında bupivakain ve deksametazon kombinasyonlarıyla, tek başına bupivakain uygulanan gruplar arasında anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Doz bağımlı olarak değerlendirildiğinde ise tek başına lidokain uygulanan gruplarda, yüksek doz lidokain, düşük doz lidokaine göre damar oluşumunda istatistiksel olarak düşük olarak bulunmuştur. Bupivakainli gruba bakıldığında ise düşük doz bupivakain yüksek doz bupivakain arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Doz bağımlı olarak lidokain ve deksametazon kombinasyonları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında, yüksek doz veya düşük doz lidokain ve deksametazon kombinasyonu uygulamanın anlamlı bir farkı görülmemiştir. Aynı şekilde bupivakain ve deksametazon kombinasyonları arasında da doz bağımlı bir fark ortaya çıkmamıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4

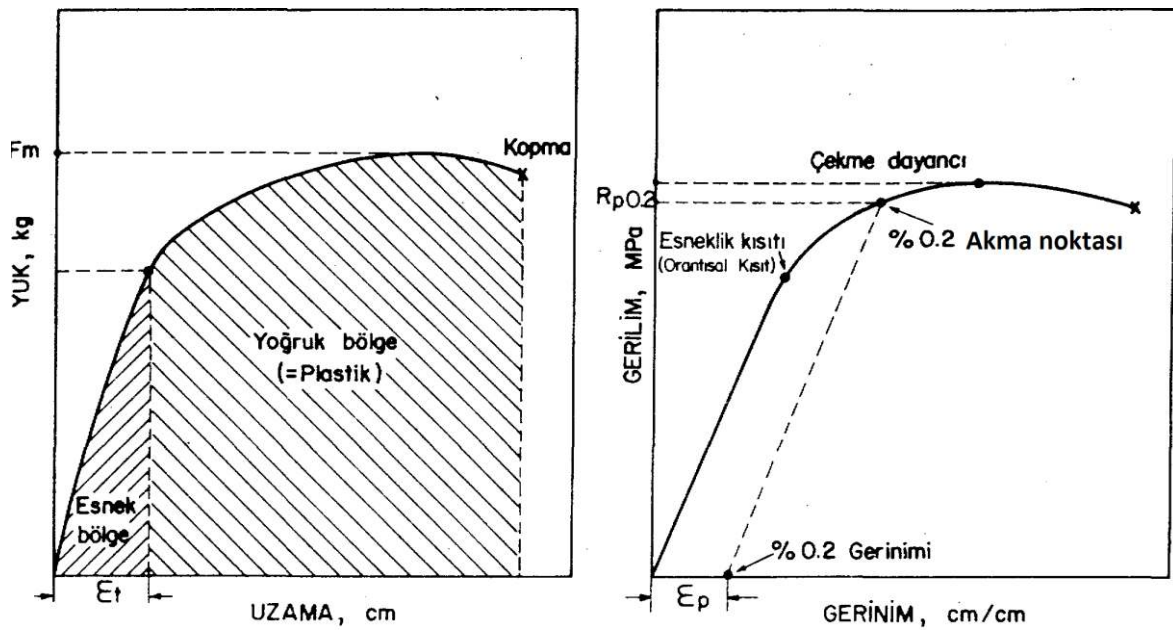
Damar oluşumunun gruplara göre dağılımı (Bonar skalası). (K) kontrol, (%1 L) %1 lidokain, (%2 L) %2 lidokain, (%0,25 B) %0,25 bupivakain, (%0,5 B) %0,5 bupivakain, (D) deksametazon, (%1 L + D) %1 lidokain ve deksametazon, (%2 L + D) %2 lidokain ve deksametazon, (%0,25 B + D) %0,25 bupivakain ve deksametazon, (%0,5 B + D) %0,5 bupivakain ve deksametazon.



Düşük ve yüksek doz lidokain ve deksametazon kombinasyonlarının kollajen lif bütünlüğünün kısmen korunmasında etkin olduğu gözlenmesine karşın normal tenosit yapısının korunmasında yetersiz kaldığı saptandı. %0,5 bupivakain uygulanan grupta kollajen lif bütünlüğünün olumsuz etkilendiği izlenirken kondroblast ya da kondrosit oluşumu gözlenmedi. Düşük ve yüksek doz uygulanan bupivakain ve deksametazon kombinasyonlarının diğer tüm gruplara karşın tenosit morfolojisinin korunmasında daha etkili oldukları saptandı. Buna rağmen tek başına deksametazon enjeksiyonu yapılan grup her 3 değerlendirmede de kontrol grubuna göre anlamlı derecede en çok olumsuz etkilenen grup olmuştur. Sonuç olarak bupivakain ve deksametazon kombine uygulandığında tendon yapısının korunmasında diğer gruplardaki uygulamalara göre daha etkili olduğu kanısına varıldı.

4.2. Biyomekanik bulgular

Biyomekanik test ile elde edilen en önemli veri bizim için akma noktasıdır (yield point). Çünkü akma noktası bir malzemenin elastik deformasyondan, plastik deformasyona yani kalıcı şekil değişikliğine geçtiği gerilim (stress) ya da yük (load) noktasıdır. Elastik deformasyon (esnek bölge) alanındaki bir maddeye uygulanan gerilim veya yük kaldırıldığı zaman, malzeme tekrar eski haline dönebilirken; plastik deformasyon (yoğruk bölge) alanına geçen bir malzeme kalıcı olarak şekil değişikliğine uğramış olur ve tekrar eski haline dönemez. Yani akma noktasını geçen bir tendon artık işlevselliğini yitirmiş sayılır (Şekil 4.6).

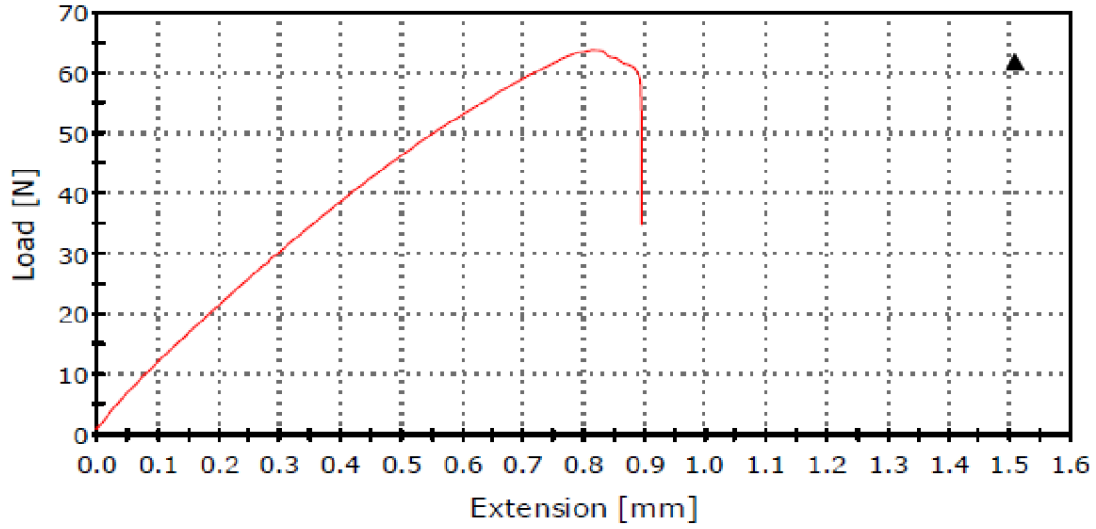


Şekil 4.6

Viskoelastik bir malzemenin yük/uzama ve gerilim/gerinim eğrisi

Elastik modül, bir materyalin sertliğinin ölçülmesi veya deformasyona direnç kapasitesidir. Gerilim/gerinim eğrisinin elastik sınırında eğrinin eğimidir.

$$\text{Elastik modül (Elastic modulus)} = \frac{\text{Gerilim (Stress)}}{\text{Gerinim (Strain)}}$$



	Load at Tensile strength [N]	Tensile extension at Tensile strength [mm]	Load at Yield (Offset 0.022 %) [N]
1	63.82588	0.81606	> 63.82588

Şekil 4.7

Rat tendonunun yük-uzama değişim eğrisi.

Gerilim iç kuvvetlerin yoğunluğudur. Cismin, bir yüke karşı göstermiş olduğu içsel direnci ifade eder. Gerilimi, birim alana etki eden yük olarak ifade ederiz. Birimi paskal (Pa)'dır.

Gerinim yüklenmeye bağlı olarak cisimde oluşan deformasyonun görece olarak ölçülmesidir. Gerinimin birimi yoktur çünkü bir orantıdır.

$$\text{Gerilim (Pa)} = \frac{\text{Yük (N)}}{\text{Birim alan (m}^2\text{)}}$$

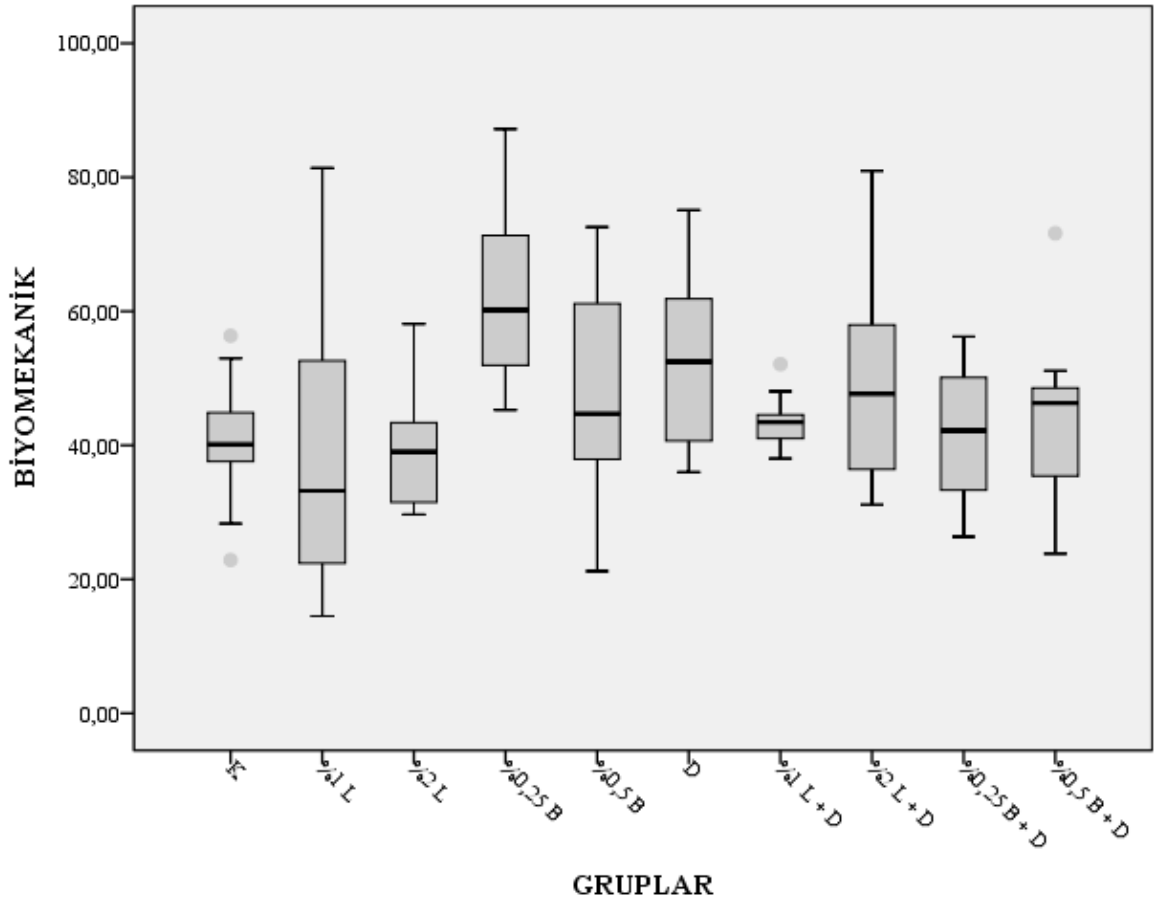
$$\text{Gerinim} = \frac{\text{Uzunlukta değişme (mm)}}{\text{Cismin orijinal uzunluğu (mm)}}$$

Biyomekanik olarak tendonlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, %0,25 bupivakain ve tek başına doksametazon grupları hariç diğer gruplar benzer çıkmıştır. Bu iki grupta ise tendonun dayanma kuvveti kontrol grubundan bile daha iyi çıkmıştır. Lidokainin düşük dozda veya yüksek dozda doksametazon ile kombinasyonları, tek başına düşük doz veya yüksek doz uygulamasıyla benzer çıkmıştır. Bupivakainli gruplar

karşılaştırıldığında düşük doz bupivakain ve deksametazon kombinasyonu, tek başına bupivakain uygulanan gruptan tendon dayanıklılığı açısından daha olumsuz çıkmıştır. Yüksek doz bupivakain grupları arasında ise böyle bir fark görülmemiştir. Doz bağımlı olarak değerlendirildiğinde ise tek başına lidokain uygulanan gruplarda, yüksek doz lidokain ve düşük doz lidokain arasında bir fark görülmemiştir. Bupivakainli gruba bakıldığında ise düşük doz bupivakain, yüksek doz bupivakainden biyomekanik açıdan daha dayanıklı çıkmıştır. Doz bağımlı olarak lidokain ve deksametazon kombinasyonları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında, yüksek doz veya düşük doz lidokain ve deksametazon kombinasyonu uygulamanın anlamlı bir farkı görülmemiştir. Aynı şekilde bupivakain ve deksametazon kombinasyonları arasında da doz bağımlı bir fark ortaya çıkmamıştır ($p<0,001$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5

Biyomekanik olarak grupların akma noktalarının istatistiksel değerlendirilmesi. (K) kontrol, (%1 L) %1 lidokain, (%2 L) %2 lidokain, (%0,25 B) %0,25 bupivakain, (%0,5 B) %0,5 bupivakain, (D) deksametazon, (%1 L + D) %1 lidokain ve deksametazon, (%2 L + D) %2 lidokain ve deksametazon, (%0,25 B + D) %0,25 bupivakain ve deksametazon, (%0,5 B + D) %0,5 bupivakain ve deksametazon.



5. TARTIŞMA

Bu çalışma, değişik konsantrasyonlardaki lidokain ve bupivakainin, tek başlarına veya deksametazon ile kombinasyonlarının in vivo olarak tendonun yapısında ne gibi değişiklikler oluşturduğunu ortaya koyan tek çalışmadır.

Klinikte sıkça lokal anestezi ve steroid kombinasyonları yapılmaktadır. Özellikle kondrosit, miyosit ve nöronlardaki toksisiteleri ile ilgili birçok çalışma vardır (12-14, 93). Fakat tenosit hücreesindeki etkisiyle ilgili çalışma ise çok azdır.

Birçok çalışma, kondrositlerin 15 ile 30 dakika arasında bupivakain ve lidokain ile maruziyeti ile kondrosit canlılığı ve fonksiyonlarında anlamlı derecede düşüş olduğunu göstermiştir (14, 15, 93, 94). Seshari, Coyle ve Chu sığır kondrosit hücre kültüründe, 15 ile 60 dakika maruziyet sonrası, %1 lidokain ve metilprednizolon asetat kombinasyonunun, tek başlarına, %1 lidokain veya metilprednizolon asetatından daha fazla kondrotoksik olduğunu bulmuşlardır (95). Farkas ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmaya göre de insan kondrosit hücre kültüründe lidokain ve betametazon kombinasyonları, tek başlarına lidokain veya betametazondan daha kondrotoksiktir (96). Bizim sonuçlarımız ise tendon üzerinde şunu göstermiştir ki deksametazonun farklı lokal anesteziklerle kombinasyonu farklı sonuçlar ortaya koymaktadır. Deksametazonun lidokaine eklenmesi, lidokainin tendon üzerindeki dejeneratif etkisini arttırırken, bupivakaine eklenmesi anlamlı derecede bupivakainin toksisitesini azaltmıştır. Bunun lidokain veya bupivakainin deksametazonla birlikte hücreye bağlandığı zaman hücre yüzeyindeki sodyum bağımlı kanalların yapısını değiştirdiklerinden dolayı olduğunu düşünmekteyiz(97).

Kortikosteroidlerin, tendonda ve tenositlerde etkisi hala tartışmalıdır. Ama genel olarak tenositte ve tendon yapısında steroidlerin toksik olduğu söylenir ve tendon rüptürlerini arttırdıkları kabul edilir (11, 98). Buna rağmen bazı biyomekanik ve histolojik çalışmalar steroidin bilinen zararlı etkilerini göstermekte başarısız olmuştur (18, 99-101). Plotkin ve diğerlerinin yaptıkları çalışmaya göre, betametazonun çeşitli konsantrasyonlarda, 6 hafta boyunca, haftalık enjeksiyonu sonrası rat kuyruğu tendonunda, histolojik olarak hiçbir anlamlı fark bulamamışlar (101). McWhorter ve diğerlerinin yaptıkları bir çalışmada ise de travmatize rat aşıl tendonlarına tekrarlayan şekillerde hidrokortizon enjeksiyonu yapılan grupta, yapılmayan grup arasında histolojik olarak bir fark bulunmamışlar (18). Benzer bir çalışmada da ratların medial kollateral bağlarına deksametazon yapılan grupta yapılmayan grup arasında histolojik olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (100). Diğer çalışmalar ise tam tersi bir şekilde kortikosteroidlerin tenosit

canlılığı ve fonksiyonlarında azalma olduğunu göstermişlerdir. Wong ve diğerlerinin yaptıkları birçok çalışma göstermiştir ki, deksametazon veya triamsinolon doz bağımlı olarak, tenosit hücre kültüründe ve intakt tendonda tenosit canlılığı ve proliferasyonunu, kollajen ve proteoglikan sentezini azaltmıştır (102-105). Aynı zamanda bu sonuçlar Scutt ve diğerlerinin yaptıkları bir çalışmada da deksametazonun, tenosit ve kollajen üzerine yaptığı negatif etkisiyle korele bulunmuştur (106). Bütün bu çalışmalarla birlikte, bizim çalışmamızda da deksametazon enjekte edilen grubun histolojik çalışmasında tenosit hücre yapısının ve kollajen diziliminin oldukça bozulduğunu tespit ettik. Bunun biyomekanik çalışmamıza yansımamasının sebebini takip süremizin kısıllığından olabileceğini düşündük. Fakat literatürde tam bir konsensus olmadığını gördük. Plotkin ve diğerlerinin yaptıkları çalışmada takip süresi 6 hafta olmasına karşın steroidin olumsuz etkisi bulunamamıştır (101). Steroidin negatif histolojik etkisinin olmasına karşın, bunun biyomekanik olarak anlamlı olamayacak kadar fazla olmadığını ve kliniğe yansımayabileceğini düşündük.

Bu çalışmadaki ilaçlar çoğu zaman tek başlarına değil, steroid ile kombinasyonları şeklinde yapılmaktadır. Piper ve diğerlerinin yaptığı benzer bir çalışma vardır fakat burada karşılaştırılan ropivakain, lidokain ve deksametazonun kombinasyonlarının invitro tenosit hücre kültürü çalışmasıdır (22). Bu çalışmanın sonucunda lidokain, ropivakain ve deksametazonun tek başlarına ve kombine kullanımlarının histolojik bulguları değerlendirilmiştir. Görülmüştür ki lidokainin tek başına kullanımı en toksik, deksametazonun tek başına kullanımı en az toksiktir. İkisinin kombine kullanımı ise orta seviyededir. İlginç olan ise ropivakainin kombine kullanımı tek başına kullanımına göre daha toksiktir. Bizim çalışmamızda ise histolojik olarak bupivakain, lidokain ve deksametazon değerlendirilmiştir. Tendon yapısında en fazla hasarın Piper ve diğerlerinin yaptığı çalışmadan farklı olarak, tek başına deksametazon enjekte edilen grupta ve lidokain ile deksametazon kombinasyonlarının olduğu grupta olduğunu tespit ettik. Yani tek başına veya lidokain ile kombine şekilde yapılan deksametazon, lidokain dozundan bağımsız olarak tendonda histolojik olarak en fazla dejenerasyona yol açan ilaçtır. Fakat ilginç olan ise bupivakainle kombine edilen deksametazonun toksisitesinde, tek başına enjekte edilen bupivakainin aksine, önemli ölçüde azalma olduğu tespit edilmiştir.

Histolojik değerlendirmemizde düşük ve yüksek doz lidokain ve deksametazon kombinasyonlarının kollajen lif bütünlüğünün kısmen korunmasında etkin olduğu gözlenmesine karşın normal tenosit yapısının korunmasında yetersiz kaldığı saptandı. %0,5 bupivakain uygulanan grupta kollajen lif bütünlüğünün olumsuz etkilendiği izlenirken

kondroblast ya da kondrosit oluşumu gözlenmedi. Düşük ve yüksek doz uygulanan bupivakain ve deksametazon kombinasyonlarının diğer tüm gruplara karşın tenosit morfolojisinin korunmasında daha etkili oldukları saptandı. Buna rağmen tek başına deksametazon enjeksiyonu yapılan grup, Bonar skalasında bulunan tenosit yapısındaki değişiklikler, kollajen lif düzenlenimi ve kan damarı oluşumu yönünden değerlendirildiği zaman kontrol grubuna göre anlamlı derecede en çok olumsuz etkilenen grup olmuştur.

Biyomekanik değerlendirmemizde biz tendonun akma noktasındaki (yield point) yükü gruplar arasındaki karşılaştırmamızda değerlendirdik. Çünkü akma noktasını geçen bir tendon plastik deformasyon bölgesine geçtiği zaman artık eski boyuna gelip işlevini yapamaz hale gelmiştir. Solchaga ve diğerlerinin yaptığı tendon biyomekanik çalışmasında maksimum yük, maksimum gerilimdeki gerim miktarı ve elastik modül karşılaştırılmıştır (107). Oxlund ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada da maksimum yük, elastik modül, kopma enerjisi karşılaştırılmıştır (20). Ama bizce bunların hiçbirisi akma noktasındaki kadar hassas değildir. Çünkü çoğu tendon akma noktasını geçtikten sonra dayanabileceği maksimum yüke daha sonra ulaşmaktadır. Halbuki tendon akma noktasını geçtikten sonra çoktan işlevselliğini yitirmiş duruma gelmektedir.

Biyomekanik çalışmamızda tek başına deksametazon ve tek başına %0,25 bupivakain uygulanan gruplar olumlu derecede tendon akma noktasını yükseltirken diğer gruplarda, kontrol grubuyla aynı seviyelerde akma noktası elde ettik ($p<0,001$). Steroidin tendon rüptürü ile ilişkili olduğunu biliyorduk (17-20). Fakat bizim çalışmamızda beklenmedik şekilde rüptür riskinin etkilenmediğini gördük. Olcay ve diğerlerinin yaptığı sıçan aşıl tendonundaki biyomekanik çalışmada literatürün tam tersi olarak rüptür riski tendonlarda artmamıştır (21). Ama bu çalışmada da tendonların kopma anındaki maksimum yüke göre değerlendirildiklerini gördük. Bu çalışmalarda tendon takip süreleri ve steroid enjeksiyon frekansları bizim çalışmamızdan oldukça fazlaydı. Genellikle 6-9 hafta ratlar takip edilmesine karşın bizim çalışmamızda 1 hafta takip edildi. Steroidin tendonda biyomekanik hasar oluşturacak şekilde etki etmesinin belki de 1 haftada oluşamayacağını düşündük. Fakat travma oluştuktan sonraki ilk 1 haftada tendonun tamir mekanizmasının başladığını ve tendonun remodele olduğunu da biliyoruz (10).

Lokal anestezi ve steroid enjeksiyonlarının klinik etkisi ve güvenli kullanımı ile ilgili çalışmalar olmasına karşın, derinlemesine tartışmalar yapılmamıştır. Bazı çalışmalar kortikosteroidin tendon rüptürü insidansını arttırdığını göstermekle birlikte (108), çeşitli tendinopatilerin tedavisinde de hiçbir olumlu etkisinin olmadığını göstermişlerdir (109-111).

Bizim çalışmamız daha önce yapılan lokal anestezi ve steroid kombinasyonlarının güvenilirlik karşılaştırmalarından farklıdır. Çünkü bu çalışmaların neredeyse hepsi in vitro ortamda hücre kültür deneyleri şeklindedir. Bunun sonucunda da çoğunun histolojik bir çalışması olmasına rağmen kanıtlanmış bir biyomekanik çalışması neredeyse yoktur. Olan biyomekanik çalışmalar ise genellikle steroidin tek başına etkilerinden ibarettir ve birbirinden oldukça farklı sonuçlar vardır. Halbuki bu çalışmada ne tek başına lokal anestezi madde, ne de tek başına steroidin etkisi değerlendirilmiştir. Hatta lokal anesteziklerin farklı konsantrasyonları da değerlendirilerek doz bağımlı olarak tenosit hücre toksisitesi araştırılmıştır. Sonuçta bulunmuştur ki her anestezi maddenin farklı konsantrasyonlarda ve kombine edilip edilmemesine göre toksisitesi değişmektedir. En önemlisi de bunların canlı bir organizmada değerlendirilmiş olmasıdır.

Bu çalışmanın ileride yapılacak başka benzer çalışmalara yol göstermesi açısından bazı dikkat edilmesi gereken hususları da mevcuttur. Bu çalışmada biyomekanik ve histolojik veriler gruplar arasında çok farklı olmasa da deksametazon enjekte edilen grubun histolojik olarak en çok etkilenmesine karşın, biyomekanik çalışmaya aynı şekilde yansımaması, ileride yapılacak çalışmaların üzerinde durması gereken bir konudur. Zaten literatürde de steroid ile ilgili farklı sonuçların bulunması hala bu konunun araştırılması gerektiğini gözler önüne sermektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Lokal anesteziğin, tek başlarına veya kortikosteroidler ile kombine edilerek peritendinöz enjeksiyonu, tendinopatilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.
- Steroidin antiinflamatuar etkisinden, lokal anesteziğin maddenin de analjezik etkisinden yararlanılarak hastanın ağrısının azaltılması ve hareket kaybının engellenmesi bu şekilde sağlanmaktadır.
- Lokal anesteziğin miyosit, kondrosit ve nöronların da olduğu birçok hücrede toksisitesi gösterilmiştir. Bupivakain ve lidokainin bu hücrelerde zaman ve doz bağımlı olarak sitotoksik olduğu bilinmektedir. Tendon üzerindeki etkisi ise bu çalışma ile anlaşılmaya çalışılmıştır.
- Lidokain, bupivakain ve deksametazon kullanılarak oluşturulan 10 grup ve toplam 100 ratta, tendona en toksik grubun sadece deksametazon enjeksiyonu yapılan grup olduğu, bundan sonra gelen grubun düşük ve yüksek doz lidokain ile kombine edilen deksametazon grubu olduğu tespit edildi.
- Toksisitesi en az olan grup ise düşük veya yüksek doz bupivakainle kombine edilen deksametazon gruplarıdır.
- Tek başına yüksek ve düşük doz lidokain uygulanan gruplar, kombine deksametazon ve lidokain uygulanan gruplara göre daha az toksik olmalarına rağmen, bupivakain ile kombine edilen gruplarda durum tam tersi olarak bulundu.
- Kollajen liflerin düzenlenimi değerlendirildiğinde, tek başına bupivakain uygulanan gruplarda bupivakain konsantrasyonu arttıkça tendonun kollajen diziliminin ve yapısının bozulduğu, lidokain uygulanan gruplarda ise konsantrasyon değişiklikleri arasında böyle bir fark olmadığı görüldü.
- İleride yapılacak çalışmalarda steroidin tendon üzerine etkisi daha kapsamlı bir şekilde araştırılmalıdır. Biyomekanik çalışmaların histolojik çalışmalar ile örtüşüp örtüşmediği daha çok araştırılmalı ve böylece klinik uygulamamızda hastada oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmek ana hedefimiz olmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Lake SP, Ansorge HL, Soslowsky LJ. Animal models of tendinopathy. *Disabil Rehabil* 30: 1530-1541, 2008.
2. Kannus P. Tendons--a source of major concern in competitive and recreational athletes. *Scand J Med Sci Sports* 7: 53-54, 1997.
3. Nakama LH, King KB, Abrahamsson S, Rempel DM. VEGF, VEGFR-1, and CTGF cell densities in tendon are increased with cyclical loading: An in vivo tendinopathy model. *J Orthop Res* 24: 393-400, 2006.
4. Clancy WG, Jr., Neidhart D, Brand RL. Achilles tendonitis in runners: a report of five cases. *Am J Sports Med* 4: 46-57, 1976.
5. Leadbetter WB, Mooar PA, Lane GJ, Lee SJ. The surgical treatment of tendinitis. Clinical rationale and biologic basis. *Clin Sports Med* 11: 679-712, 1992.
6. Schepsis AA, Leach RE. Surgical management of Achilles tendinitis. *Am J Sports Med* 15: 308-315, 1987.
7. Potter HG, Hannafin JA, Morwessel RM, DiCarlo EF, O'Brien SJ, Altchek DW. Lateral epicondylitis: correlation of MR imaging, surgical, and histopathologic findings. *Radiology* 196: 43-46, 1995.
8. Regan W, Wold LE, Coonrad R, Morrey BF. Microscopic histopathology of chronic refractory lateral epicondylitis. *Am J Sports Med* 20: 746-749, 1992.
9. Khan KM, Maffulli N, Coleman BD, Cook JL, Taunton JE. Patellar tendinopathy: some aspects of basic science and clinical management. *Br J Sports Med* 32: 346-355, 1998.
10. Lehner C, Gehwolf R, Hirzinger C, Stephan D, Augat P, Tauber M, Resch H, Bauer HC, Bauer H, Tempfer H. Bupivacaine induces short-term alterations and impairment in rat tendons. *Am J Sports Med* 41: 1411-1418, 2013.
11. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet* 376: 1751-1767, 2010.
12. Perez-Castro R, Patel S, Garavito-Aguilar ZV, Rosenberg A, Recio-Pinto E, Zhang J, Blanck TJ, Xu F. Cytotoxicity of local anesthetics in human neuronal cells. *Anesth Analg* 108: 997-1007, 2009.
13. Piper SL, Kim HT. Comparison of ropivacaine and bupivacaine toxicity in human articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Am* 90: 986-991, 2008.
14. Chu CR, Izzo NJ, Coyle CH, Papas NE, Logar A. The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Br* 90: 814-820, 2008.
15. Karpie JC, Chu CR. Lidocaine exhibits dose- and time-dependent cytotoxic effects on bovine articular chondrocytes in vitro. *Am J Sports Med* 35: 1621-1627, 2007.
16. Zink W, Graf BM. Local anesthetic myotoxicity. *Reg Anesth Pain Med* 29: 333-340, 2004.
17. Halpern AA, Horowitz BG, Nagel DA. Tendon ruptures associated with corticosteroid therapy. *West J Med* 127: 378-382, 1977.
18. McWhorter JW, Francis RS, Heckmann RA. Influence of local steroid injections on traumatized tendon properties. A biomechanical and histological study. *Am J Sports Med* 19: 435-439, 1991.
19. Morgan J, McCarty DJ. Tendon ruptures in patients with systemic lupus erythematosus treated with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 17: 1033-1036, 1974.
20. Oxlund H. The influence of a local injection of cortisol on the mechanical properties of tendons and ligaments and the indirect effect on skin. *Acta Orthop Scand* 51: 231-238, 1980.

21. Olcay E, Kurt A, Yalaman O. Travmatize tendon üzerine lokal steroid enjeksiyonlarının etkisi (biyomekanik ve histolojik çalışma). *Acta Orthop Traumatol Turc* 27: 195-196, 1993.
22. Piper SL, Laron D, Manzano G, Pattnaik T, Liu X, Kim HT, Feeley BT. A comparison of lidocaine, ropivacaine and dexamethasone toxicity on bovine tenocytes in culture. *J Bone Joint Surg Br* 94: 856-862, 2012.
23. Patellar tendon ruptures, anatomy and biomechanics. Erişim: (<http://www.arthroscopy.com/patendrep.htm>). Erişim tarihi: 27/08/2013.
24. Robert L, Moczar M, Robert M. Biogenesis, maturation and aging of elastic tissue. *Experientia* 30: 211-212, 1974.
25. Kvist M. Achilles tendon injuries in athletes. *Sports Med* 18: 173-201, 1994.
26. O'Brien M. Anatomy of tendons. *Tendon Injuries : Basic Science and Clinical Medicine* (Maffulli N, Renström P, Leadbetter WB). First ed. United States of America, Springer-Verlag, 3-13, 2005.
27. Benjamin M, Qin S, Ralphs JR. Fibrocartilage associated with human tendons and their pulleys. *J Anat* 187 (Pt 3): 625-633, 1995.
28. Fyfe I, Stanish WD. The use of eccentric training and stretching in the treatment and prevention of tendon injuries. *Clin Sports Med* 11: 601-624, 1992.
29. Taner D. Kaslar hakkında genel bilgiler. *Fonksiyonel Anatomi Ekstremiteler ve Sırt Bölgesi* (Taner D). 2'nci baskı ed. Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 20-31, 2000.
30. Oxlund H. Relationships between the biomechanical properties, composition and molecular structure of connective tissues. *Connect Tissue Res* 15: 65-72, 1986.
31. Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 4. Mechanical influences on intact fibrous tissues. *Anat Rec* 226: 433-439, 1990.
32. Jozsa L, Kannus P, Balint JB, Reffy A. Three-dimensional ultrastructure of human tendons. *Acta Anat (Basel)* 142: 306-312, 1991.
33. Kirkendall DT, Garrett WE. Function and biomechanics of tendons. *Scand J Med Sci Sports* 7: 62-66, 1997.
34. Chansky HA, Iannotti JP. The vascularity of the rotator cuff. *Clin Sports Med* 10: 807-822, 1991.
35. Williams PC, Warwick R, Dyson M, Bannister L. *Gray's Anatomy*. 37th ed. London. Churchill Livingstone, 1993.
36. Warwick R, Williams PC. *Gray's Anatomy*. 35th ed. Edinburgh, Scotland. Longmans Green and Company, 1973.
37. Ippolito E, Postacchini F. *Anatomy. The Tendons: Biology-Pathology-Clinical Aspects* (Perugia L, Postacchini F, Ippolito E). 1st ed. Milan, Italy, Editrice Kurtis, 9-36, 1986.
38. Gardner DC, Dodds DC. *Human Histology*. Edinburgh, Scotland. Churchill Livingstone, 1976.
39. Benjamin M, Evans EJ, Copp L. The histology of tendon attachments to bone in man. *J Anat* 149: 89-100, 1986.
40. Ekenman I, Tsai-Fellander L, Johansson C, O'Brien M. The plantar flexor muscle attachments on the tibia. A cadaver study. *Scand J Med Sci Sports* 5: 160-164, 1995.
41. Stilwell DL, Jr. The innervation of tendons and aponeuroses. *Am J Anat* 100: 289-317, 1957.
42. Ruland LJ, Matthews LS. *Gross arthroscopic anatomy in athletic injuries of the shoulder*. New York. McGraw-Hill, 1995.
43. Freeman MA, Wyke B. The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat. *J Anat* 101: 505-532, 1967.

44. Frey C, Shereff M, Greenidge N. Vascularity of the posterior tibial tendon. *J Bone Joint Surg Am* 72: 884-888, 1990.
45. Ling SC, Chen CF, Wan RX. A study on the vascular supply of the supraspinatus tendon. *Surg Radiol Anat* 12: 161-165, 1990.
46. Barfred T. Experimental rupture of the Achilles tendon. Comparison of various types of experimental rupture in rats. *Acta Orthop Scand* 42: 528-543, 1971.
47. Cummins EJ, Anson BJ, et al. The structure of the calcaneal tendon (of Achilles) in relation to orthopedic surgery, with additional observations on the plantaris muscle. *Surg Gynecol Obstet* 83: 107-116, 1946.
48. Kastelic J, Galeski A, Baer E. The multicomposite structure of tendon. *Connect Tissue Res* 6: 11-23, 1978.
49. Amiel D, Billings E, Akeson WH. Ligament structure, chemistry, and physiology. *Knee Ligaments: Structure, Function, Injury, and Repair* (Daniel D). New York, Raven Press, 77-91, 1990.
50. Khan KM, Cook JL, Bonar F, Harcourt P, Astrom M. Histopathology of common tendinopathies. Update and implications for clinical management. *Sports Med* 27: 393-408, 1999.
51. Butler DL, Grood ES, Noyes FR, Zernicke RF. Biomechanics of ligaments and tendons. *Exerc Sport Sci Rev* 6: 125-181, 1978.
52. Teitz CC. Overuse injuries. *Scientific Foundations of Sports Medicine* (Teitz CC). Toronto, B.C. Decker, 299-325, 1989.
53. Diamant J, Keller A, Baer E, Litt M, Arridge RG. Collagen; ultrastructure and its relation to mechanical properties as a function of ageing. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 180: 293-315, 1972.
54. Kraushaar BS, Nirschl RP. Tendinosis of the elbow (tennis elbow). Clinical features and findings of histological, immunohistochemical, and electron microscopy studies. *J Bone Joint Surg Am* 81: 259-278, 1999.
55. O'Brien M. Structure and metabolism of tendons. *Scand J Med Sci Sports* 7: 55-61, 1997.
56. Scott JE. Proteoglycan-fibrillar collagen interactions. *Biochem J* 252: 313-323, 1988.
57. Vogel KG, Sandy JD, Pogany G, Robbins JR. Aggrecan in bovine tendon. *Matrix Biol* 14: 171-179, 1994.
58. Vogel KG, Hernandez DJ. The effects of transforming growth factor-beta and serum on proteoglycan synthesis by tendon fibrocartilage. *Eur J Cell Biol* 59: 304-313, 1992.
59. Viidik A. Functional properties of collagenous tissues. *Int Rev Connect Tissue Res* 6: 127-215, 1973.
60. Diliçıkık U. Klemp ile tendinopati oluşturulan hayvanlarda PRGF uygulamasının iyileşmeye etkisi. Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, 2011.
61. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg Am* 87: 187-202, 2005.
62. Maganaris CN, Ntzioulis M. Biomechanics of Achilles Tendon. *The Achilles Tendon* (Maffulli N, Almekinders CL). London, Springer-Verlag, 17-25 2007.
63. Sargon MF, Ozlu K, Oken F. Age-related changes in human tendo calcaneus collagen fibrils. *Saudi Med J* 26: 425-428, 2005.
64. Sağol A. Kortikosteroid enjeksiyonu ile oluşturulan rat aşil tendinozisinde terapötik ultrason kullanımının etkileri: deneysel çalışma. Uzmanlık tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir, 2006.

65. Hyman J, Rodeo SA. Injury and repair of tendons and ligaments. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 11: 267-288, v, 2000.
66. Woo SL, Hildebrand K, Watanabe N, Fenwick JA, Papageorgiou CD, Wang JH. Tissue engineering of ligament and tendon healing. *Clin Orthop Relat Res*: S312-323, 1999.
67. Kader D, Saxena A, Movin T, Maffulli N. Achilles tendinopathy: some aspects of basic science and clinical management. *Br J Sports Med* 36: 239-249, 2002.
68. Jarvinen TA, Jarvinen TL, Kannus P, Jozsa L, Jarvinen M. Collagen fibres of the spontaneously ruptured human tendons display decreased thickness and crimp angle. *J Orthop Res* 22: 1303-1309, 2004.
69. Maffulli N, Ewen SW, Waterston SW, Reaper J, Barrass V. Tenocytes from ruptured and tendinopathic achilles tendons produce greater quantities of type III collagen than tenocytes from normal achilles tendons. An in vitro model of human tendon healing. *Am J Sports Med* 28: 499-505, 2000.
70. Alfredson H, Thorsen K, Lorentzon R. In situ microdialysis in tendon tissue: high levels of glutamate, but not prostaglandin E2 in chronic Achilles tendon pain. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 7: 378-381, 1999.
71. Astrom M, Rausing A. Chronic Achilles tendinopathy. A survey of surgical and histopathologic findings. *Clin Orthop Relat Res*: 151-164, 1995.
72. Alfredson H. The chronic painful Achilles and patellar tendon: research on basic biology and treatment. *Scand J Med Sci Sports* 15: 252-259, 2005.
73. Speed CA. Fortnightly review: Corticosteroid injections in tendon lesions. *BMJ* 323: 382-386, 2001.
74. Backman C, Boquist L, Friden J, Lorentzon R, Toolanen G. Chronic achilles paratenonitis with tendinosis: an experimental model in the rabbit. *J Orthop Res* 8: 541-547, 1990.
75. Leadbetter WB. Cell-matrix response in tendon injury. *Clin Sports Med* 11: 533-578, 1992.
76. Paavola M, Kannus P, Jarvinen TA, Khan K, Jozsa L, Jarvinen M. Achilles tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am* 84-A: 2062-2076, 2002.
77. Murrell GA, Lilly EG, Davies H, Best TM, Goldner RD, Seaber AV. The Achilles Functional Index. *J Orthop Res* 10: 398-404, 1992.
78. Arnoczky SP, Tian T, Lavagnino M, Gardner K, Schuler P, Morse P. Activation of stress-activated protein kinases (SAPK) in tendon cells following cyclic strain: the effects of strain frequency, strain magnitude, and cytosolic calcium. *J Orthop Res* 20: 947-952, 2002.
79. Yuan J, Murrell GA, Wei AQ, Wang MX. Apoptosis in rotator cuff tendonopathy. *J Orthop Res* 20: 1372-1379, 2002.
80. Sullo A, Maffulli N, Capasso G, Testa V. The effects of prolonged peritendinous administration of PGE1 to the rat Achilles tendon: a possible animal model of chronic Achilles tendinopathy. *J Orthop Sci* 6: 349-357, 2001.
81. Tsuzaki M, Guyton G, Garrett W, Archambault JM, Herzog W, Almekinders L, Bynum D, Yang X, Banes AJ. IL-1 beta induces COX2, MMP-1, -3 and -13, ADAMTS-4, IL-1 beta and IL-6 in human tendon cells. *J Orthop Res* 21: 256-264, 2003.
82. Duffy FJ, Jr., Seiler JG, Gelberman RH, Hergueter CA. Growth factors and canine flexor tendon healing: initial studies in uninjured and repair models. *J Hand Surg Am* 20: 645-649, 1995.
83. Shadwick RE. Elastic energy storage in tendons: mechanical differences related to function and age. *Journal of applied physiology* 68: 1033-1040, 1990.

84. Woo SL, Gomez MA, Sites TJ, Newton PO, Orlando CA, Akeson WH. The biomechanical and morphological changes in the medial collateral ligament of the rabbit after immobilization and remobilization. *J Bone Joint Surg Am* 69: 1200-1211, 1987.
85. Akgün RC. Patellofemoral eklem-tendon sorunları. *Totbid Dergisi* 11: 396-401, 2012.
86. Blazina ME, Kerlan RK, Jobe FW, Carter VS, Carlson GJ. Jumper's knee. *Orthop Clin North Am* 4: 665-678, 1973.
87. James SL, Ali K, Pocock C, Robertson C, Walter J, Bell J, Connell D. Ultrasound guided dry needling and autologous blood injection for patellar tendinosis. *Br J Sports Med* 41: 518-521; discussion 522, 2007.
88. Rath E, Schwarzkopf R, Richmond JC. Clinical signs and anatomical correlation of patellar tendinitis. *Indian journal of orthopaedics* 44: 435-437, 2010.
89. Delforge G. Musculoskeletal trauma: Implications for sports injury management USA. Sheridan Books, 2002.
90. University of Colorado, Veterinary Anesthetic and Analgesic Formulary 3rd Edition.
Erişim:(<http://www.ucdenver.edu/academics/research/AboutUs/animal/Documents/UC%20Denver%20Veterinary%20Formulary.pdf>). Erişim tarihi: 29/08/2013.
91. Crisco JJ, Jokl P, Heinen GT, Connell MD, Panjabi MM. A muscle contusion injury model. Biomechanics, physiology, and histology. *Am J Sports Med* 22: 702-710, 1994.
92. Khattak MJ, Ahmad T, Rehman R, Umer M, Hasan SH, Ahmed M. Muscle healing and nerve regeneration in a muscle contusion model in the rat. *J Bone Joint Surg Br* 92: 894-899, 2010.
93. Piper SL, Kramer JD, Kim HT, Feeley BT. Effects of local anesthetics on articular cartilage. *Am J Sports Med* 39: 2245-2253, 2011.
94. Chu CR, Coyle CH, Chu CT, Szczodry M, Seshadri V, Karpie JC, Cieslak KM, Pringle EK. In vivo effects of single intra-articular injection of 0.5% bupivacaine on articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 92: 599-608, 2010.
95. Seshadri V, Coyle CH, Chu CR. Lidocaine potentiates the chondrotoxicity of methylprednisolone. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 25: 337-347, 2009.
96. Farkas B, Kvell K, Czompoly T, Illes T, Bardos T. Increased chondrocyte death after steroid and local anesthetic combination. *Clin Orthop Relat Res* 468: 3112-3120, 2010.
97. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesthesia progress* 53: 98-108; quiz 109-110, 2006.
98. Ford LT, DeBender J. Tendon rupture after local steroid injection. *Southern medical journal* 72: 827-830, 1979.
99. Kapetanios G. The effect of the local corticosteroids on the healing and biomechanical properties of the partially injured tendon. *Clin Orthop Relat Res*: 170-179, 1982.
100. Campbell RB, Wiggins ME, Cannistra LM, Fadale PD, Akelman E. Influence of steroid injection on ligament healing in the rat. *Clin Orthop Relat Res*: 242-253, 1996.
101. Plotkin MB, Foss ML, Goldin B, Ellis DG. Dose-response effects of anti-inflammatory steroid injections on mechanical properties of rat tail tendons. *Medicine and science in sports* 8: 230-234, 1976.
102. Wong MW, Tang YY, Lee SK, Fu BS. Glucocorticoids suppress proteoglycan production by human tenocytes. *Acta orthopaedica* 76: 927-931, 2005.

103. Wong MW, Tang YN, Fu SC, Lee KM, Chan KM. Triamcinolone suppresses human tenocyte cellular activity and collagen synthesis. *Clin Orthop Relat Res*: 277-281, 2004.
104. Wong MW, Lui WT, Fu SC, Lee KM. The effect of glucocorticoids on tendon cell viability in human tendon explants. *Acta orthopaedica* 80: 363-367, 2009.
105. Wong MW, Tang YY, Lee SK, Fu BS, Chan BP, Chan CK. Effect of dexamethasone on cultured human tenocytes and its reversibility by platelet-derived growth factor. *J Bone Joint Surg Am* 85-A: 1914-1920, 2003.
106. Scutt N, Rolf CG, Scutt A. Glucocorticoids inhibit tenocyte proliferation and Tendon progenitor cell recruitment. *J Orthop Res* 24: 173-182, 2006.
107. Solchaga LA, Bendele A, Shah V, Snel LB, Kestler HK, Dines JS, Hee CK. Comparison of the effect of intra-tendon applications of recombinant human platelet-derived growth factor-BB, platelet-rich plasma, steroids in a rat achilles tendon collagenase model. *J Orthop Res*, 2013.
108. Mahler F, Fritschy D. Partial and complete ruptures of the Achilles tendon and local corticosteroid injections. *Br J Sports Med* 26: 7-14, 1992.
109. Rees JD, Maffulli N, Cook J. Management of tendinopathy. *Am J Sports Med* 37: 1855-1867, 2009.
110. Bisset L, Beller E, Jull G, Brooks P, Darnell R, Vicenzino B. Mobilisation with movement and exercise, corticosteroid injection, or wait and see for tennis elbow: randomised trial. *BMJ* 333: 939, 2006.
111. Osborne H. Stop injecting corticosteroid into patients with tennis elbow, they are much more likely to get better by themselves! *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia* 13: 380-381, 2010.