

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**TENDON İYİLEŞMESİNDE PLATELETTEN ZENGİN PLAZMA VE DÜŞÜK
YOĞUNLUKLU PULSE ULTRASON TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİ:
DENEYSEL ÇALIŞMA**

Dr. Behiye KUŞOĞLU YARAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**TENDON İYİLEŞMESİNDE PLATELETTEN ZENGİN PLAZMA VE DÜŞÜK
YOĞUNLUKLU PULSE ULTRASON TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİ:
DENEYSEL ÇALIŞMA**

Dr. Behiye KUŞOĞLU YARAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Sami KÜÇÜKŞEN

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Hatice Uğurlu, Prof. Dr. Hilal Ecesoy, Prof. Dr. Sami Küçükşen ve Doç. Dr. Banu Ordahan' a teşekkür ederim.

Tez öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum danışman hocam Prof. Dr. Sami Küçükşen' e katkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmama verdikleri destek ve emekleri için kıymetli hocalarım Doç. Dr. Zeynep Altuntaş ve Doç. Dr. Sıddıka Fındık' a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum doktor arkadaşlarım; Uzm. Dr. Yakup Erden, Uzm. Dr. Ayşe Melike Gerek, Uzm. Dr. Emre Sodalı, Uzm. Dr. Ahmet Özcan Kızılkaya, Uzm. Dr. Şevket Yalçın, Uzm. Dr. Adil Öncel, Uzm. Dr. Zerrin Kasap, Uzm. Dr. Nadide Şen, Uzm. Dr. Yusuf Emre Yılmaz, Uzm. Dr. Zeynep Orhan, Dr. Huriye Çelik Özden, Dr. Nihal İrem Sak, Dr. Kaan Uslu, Dr. Burak Ekici, Dr. Fatih Yiğit, Dr. Sema Nur Mutlu ve Dr. Salih Karvanlı' ya teşekkür ederim.

Kliniğimiz fizyoterapistlerine, hemşirelerine, sekreterlerine ve diğer yardımcı sağlık personellerine teşekkür ederim.

Hayatımın her anında şükrederek iyi ki varlar dediğim başta annem olmak üzere ailemin tüm fertlerine, desteğiyle her zaman yanımda olan eşim Serhat' a ve bana hayatımdaki en güzel duyguları yaşatan biricik oğlum Yusuf' a sonsuz teşekkür, sevgi ve minnetle..

Mart 2021

Dr. Behiye Kuşoğlu Yazar

ÖZET

TENDON İYİLEŞMESİNDE PLATELETTEN ZENGİN PLAZMA VE DÜŞÜK YOĞUNLUKLU PULSE ULTRASON TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİ:

DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Behiye KUŞOĞLU YARAR

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

Amaç: PRP ve LIPUS tedavilerinin tendon iyileşmesi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada birlikte kullanıldığında tendon iyileşmesi üzerinde sinerjik bir etki oluşturabileceği düşünülen PRP ve LIPUS tedavilerinin onarılmış sıçan aşil tendonları üzerinde etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Otuz iki adet Wistar Albino sıçan randomize olarak 4 eş gruba ayrıldı (kontrol grubu, PRP grubu, LIPUS grubu, PRP + LIPUS grubu). Tüm gruplarda sıçanların her iki aşil tendonları kesilip aynı seansta tekrar onarıldı. Onarım sonrası (0. gün) PRP tedavi gruplarına (PRP ve PRP + LIPUS grupları) kan merkezinde hazırlanan havuzlanmış trombositlerden elde edilen 0.1 cc PRP operasyon bölgesine enjekte edildi. PRP enjeksiyonu 14. ve 28. günlerde PRP tedavi gruplarında tekrarlandı. LIPUS tedavi gruplarına (LIPUS ve PRP + LIPUS grupları) onarım sonrası 7. günde başlamak üzere haftada 5 seans, toplam 10 seans, 1 Mhz frekansta, günlük 5 dakika süreyle, %50 pulse modda, 0.5 w/cm² yoğunlukta ultrason tedavisi etkin ışınım alanı 1 cm olan prob ile uygulandı. 8. haftada her sıçanın randomize edilen bir bacağına biyomekanik, diğer bacağına histopatolojik inceleme yapılmak üzere örnekler alındıktan sonra tüm hayvanlar sakrifiye edildi. Örnekler alınmadan önce Tang ve ark. tanımladığı makroskopik adezyon kriterlerine göre adezyon değerlendirildi. Tendon örnekleri biyomekanik olarak maksimum kopma kuvveti (N) ve maksimum gerilme miktarı (mm) açısından, histopatolojik olarak ise enflamasyon şiddeti, vaskülarizasyon, tenosit sınıflaması ve müsün birikimi açısından değerlendirildi.

Bulgular: Makroskopik adezyonun derecesi değerlendirildiğinde kontrol grubunda orta ve ileri derecede adezyonun olduğu görülürken, PRP + LIPUS grubunun tamamında adezyonun hafif derecede olduğu, PRP ve LIPUS gruplarında ise adezyonun hafif ve orta derecede olduğu görüldü. Adezyon derecesi açısından kontrol grubunun diğer gruplarla

karşılaştırılmasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Kontrol x PRP $p=0.014$, Kontrol x LIPUS $p<0.0001$, Kontrol x PRP + LIPUS $p<0.0001$). Biyomekanik analizlerde maksimum kopma kuvveti ve maksimum gerilme miktarı ortalamalarının, kontrol (50,61 N-12,02 mm) ve PRP (54,38 N-13,73 mm) grubuna göre LIPUS (69,42 N-17,53 mm) ve PRP + LIPUS (69,24 N-17,48 mm) gruplarında belirgin yüksek olduğu görüldü, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Histopatolojik incelemelerde; enflamasyon şiddeti, tenosit sınıflaması ve vaskülarizasyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi. Hiçbir örnekte mürin birikimi görülmedi.

Sonuç: Araştırmamız sonucunda tek başına LIPUS ya da PRP + LIPUS uygulamalarının sıçanlarda tendon iyileşmesinde adezyon oluşumu açısından olumlu etkilerinin olduğu gözlemlendi ancak biyomekanik ve histopatolojik açıdan olumlu bir etki gösterilemedi.

Anahtar kelimeler: tendon, düşük yoğunluklu pulse ultrason, plateletten zengin plazma

ABSTRACT

THE EFFECTIVENESS OF PLATELET RICH PLASMA AND LOW INTENSITY PULSED ULTRASOUND THERAPIES IN TENDON HEALING: EXPERIMENTAL STUDY

Behiye KUŞOĞLU YARAR MD.

DOCTORATE THESIS

KONYA, 2021

Objective: PRP and LIPUS treatments are known to be effective on tendon healing. In this study, it was aimed to evaluate the effectiveness of PRP and LIPUS treatments, which are thought to have a synergistic effect on tendon healing when used together, on repaired rat achilles tendons.

Methods: Thirty two Wistar albino rats were equally and randomly divided into four groups (control group, PRP group, LIPUS group, PRP + LIPUS group). In all groups, both achilles tendons of the rats were cut and repaired in the same session. After the repair (day 0), 0.1 cc PRP obtained from pooled platelets prepared in the blood center was injected into the operation area to the PRP treatment groups (PRP and PRP + LIPUS groups). PRP injection was repeated in PRP treatment groups on the 14th and 28th days. Ultrasound treatment for LIPUS treatment groups (LIPUS and PRP + LIPUS groups), starting on the 7th day after the repair, 5 sessions per week, 10 sessions in total, at a frequency of 1 Mhz, for 5 minutes daily, in 50% pulse mode, at 0.5 w / cm² intensity, was applied with a probe with an effective radiation area of 1 cm. At 8 weeks, all animals were sacrificed after samples were taken randomly for biomechanical examination in one leg and histopathological examination in other leg of each rat. Before the samples were taken, adhesion was evaluated according to the macroscopic adhesion criteria defined by Tang et al. Tendon specimens were evaluated biomechanically in terms of maximum tensile strength (N) and maximum stretching amount (mm), and histopathologically in terms of inflammation severity, vascularization, tenocyte classification and mucin deposition.

Results: When the degree of macroscopic adhesion was evaluated, while it was seen that there was moderate and severe adhesion in the control group, there was mild adhesion in the entire PRP + LIPUS group, and there was mild and moderate adhesion in the PRP and LIPUS

groups. The difference was found to be statistically significant when comparing the control group with other groups in terms of adhesion degree (Control x PRP $p = 0.014$, Control x LIPUS $p < 0.0001$, Control x PRP + LIPUS $p < 0.0001$). Biomechanical analysis showed that the mean of maximum tensile strength and maximum stretching amount was significantly higher in LIPUS (69,42 N-17,53 mm) and PRP + LIPUS (69,24 N-17,48 mm) groups compared to the control (50,61 N-12,02 mm) and PRP (54,38 N-13,73 mm) groups, but the difference between the groups was not statistically significant. In histopathological examinations; there was no statistically significant difference between the groups in terms of inflammation severity, tenocyte classification and vascularization. No mucin deposition was seen in any sample.

Conclusion: As a result of our study, it was observed that only LIPUS or PRP + LIPUS applications had positive effects in terms of adhesion formation on tendon healing in rats, but a positive effect was not shown in terms of biomechanics and histopathology.

Keywords: tendon, low intensity pulsed ultrasound, platelet rich plasma

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
KISALTMALAR.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tendon.....	2
2.1.1. Tendonun Anatomisi ve Histolojisi.....	2
2.1.2. Tendonun Biyomekanik Özellikleri.....	8
2.1.3. Tendon Yaralanmaları.....	9
2.1.4. Tendon İyileşmesi.....	11
2.2. Ultrason Tedavisi.....	16
2.2.1. Ultrasonun Fizyolojik Etkileri.....	18
2.2.2. Ultrason Tedavisinin Kullanım Alanları.....	19
2.2.3. Düşük Yoğunluklu Pulse Ultrason (LIPUS).....	20
2.2.4. Ultrason Tedavisinin Kontrendikasyonları.....	21
2.3. Plateletten Zengin Plazma (PRP).....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar.....	27
3.2. Girişimler.....	29
3.3. Değerlendirme Parametreleri.....	36
3.3.1. Makroskopik Değerlendirme.....	36
3.3.2. Biyomekanik Değerlendirme.....	36
3.3.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	38
3.3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Makroskopik Adezyon Bulguları.....	41

4.2. Biyomekanik Bulgular.....	45
4.2.1. Maksimum Kopma Kuvveti.....	46
4.2.2. Maksimum Gerilme Miktarı.....	47
4.3. Histopatolojik Bulgular.....	49
4.3.1. Enflamasyon Şiddeti.....	49
4.3.2. Vaskülarizasyon.....	51
4.3.3. Tenosit Sınıflaması.....	52
4.3.4. Müsin Birikimi.....	53
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ.....	62
7. KAYNAKLAR.....	63

TABLolar DİZİNİ

Tablo 3.1 : Çalışma grupları.....	28
Tablo 3.2 : Makroskopik adezyon kriterleri.....	36
Tablo 4.1 : Grupların adezyon derecelerinin değerleri.....	42
Tablo 4.2 : Grupların adezyon derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	42
Tablo 4.3 : Grupların maksimum kopma kuvveti ve maksimum gerilme değerleri.....	45
Tablo 4.4 : Grupların maksimum kopma kuvvetlerinin ortalama ve standart sapmaları...	46
Tablo 4.5 : Maksimum kopma kuvvetlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.6 : Grupların maksimum gerilme miktarlarının ortalama ve standart sapmaları...	47
Tablo 4.7 : Maksimum gerilme miktarlarının gruplar arasında karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.8 : Grupların enflamasyon şiddeti değerleri.....	49
Tablo 4.9 : Grupların vaskülarizasyon değerleri.....	51
Tablo 4.10: Grupların tenosit sınıflaması değerleri.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 : Tendonun hiyerarşik yapısı.....	5
Şekil 2.2 : İntrinsik ve ekstrinsik iyileşme mekanizmaları.....	13
Şekil 2.3 : Ultrasonun tendon üzerindeki etkileri.....	20
Şekil 3.1 : Sıçanların kafeslerde gruplandırılması.....	29
Şekil 3.2 : Sıçanların arka bacaklarının tıraş edilerek prone pozisyonda cerrahiye hazırlanması ve cerrahide kullanılan malzemeler.....	30
Şekil 3.3 : Sıçan aşıl tendonunun ortaya konulması.....	31
Şekil 3.4 : Sıçan aşıl tendonunun bisturi ile transvers olarak kesilmesi.....	31
Şekil 3.5 : Sıçan aşıl tendonunun bisturi ile transvers ve tam kat kesilmiş hali.....	32
Şekil 3.6 : Sıçan aşıl tendonunun kesi sonrası onarılmış hali.....	32
Şekil 3.7 : Onarım sonrası yapılan PRP enjeksiyonu.....	33
Şekil 3.8 : LIPUS tedavisinin uygulanması.....	34
Şekil 3.9 : LIPUS tedavisi öncesi inhalasyon anestezisi ile sedasyon sağlanması.....	34
Şekil 3.10: Tendonun gastroknemius kası ve kalkaneusun bir kısmı da dahil edilerek rezeke edilmesi.....	35
Şekil 3.11: Elektromekanik çekme test cihazı.....	37
Şekil 3.12: Tendonların çekme cihazına sabitlenmesi.....	38
Şekil 4.1 : Kontrol grubundaki bir sıçanın ayağında oluşan yara.....	41
Şekil 4.2 : İleri derecede adezyon.....	43
Şekil 4.3 : Orta derecede adezyon.....	43
Şekil 4.4 : Hafif derecede adezyon.....	44
Şekil 4.5 : 4 grubun maksimum kopma kuvvetlerinin karşılaştırılması.....	46
Şekil 4.6 : 4 grubun maksimum gerilme değerlerinin karşılaştırılması.....	48
Şekil 4.7 : Enflamasyon bulgularının histolojik görünümü.....	50
Şekil 4.8 : Granülom yapıları.....	50
Şekil 4.9 : Vasküler proliferasyon.....	51
Şekil 4.10: Masson Trikrom ve Alcian Blue boyama.....	53

KISALTMALAR

LIPUS	: Düşük yoğunluklu pulse ultrason
PRP	: Plateletten zengin plazma
ERA	: Etkin ışınım alanı
TGF- β	: Transforming growth faktör beta
α -SM actin	: Alfa düz kas aktini
PCNA	: Proliferasyon hücre nükleer antijeni
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
MTK	: Masson Trikrom

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tendon bozuklukları sık görülür ve ciddi sakatlık, ağrı, sağlık maliyeti ve verim kaybına yol açar. Tendinopati veya tendon rüptürüne yol açan çok çeşitli yaralanma mekanizmaları vardır. Sağlıklı tendonda akut aşırı yüklenmeye ya da kesilmeye bağlı yırtıklar meydana gelebilir. Tendinit veya tendinozis, aşırı kullanım durumuna veya yaşa bağlı dejenerasyona maruz kalan tendonlarda ortaya çıkabilir. Yırtık veya patolojik bir tendonun iyileşme potansiyeli, anatomik konuma (örn; aşil, rotator manşet) ve lokal çevreye (örn; intrasinoiyal ve ekstrasinoiyal) bağlı olarak değişir. İyileşme çeşitli derecelerde gerçekleşmekle birlikte, genel olarak onarılmış tendonların iyileşmesi, erken enflamasyon evresi de dahil olmak üzere tipik yara iyileşme sürecini takip eder, bunu proliferasyon ve remodeling evreleri izler. (Thomopoulos ve ark. 2015)

Tendon yaralanmalarının rehabilitasyonunda terapötik ultrason yaygın olarak kullanılmaktadır (Fu ve ark. 2008). Düşük yoğunluklu pulse ultrasonun (LIPUS), tendon yaralanmalarının farklı hayvan modellerinde tendon iyileşmesini artırmada etkili olduğu gösterilmiştir (Enwemeka 1989; da Cunha, Parizotto, ve Vidal Bde 2001; Ng ve ark. 2003)

Plateletten zengin plazma (PRP), tam kanla karşılaştırıldığında referans değerinden daha yüksek trombosit seviyeleri olan trombosit bakımından zengin bir konsantre olarak tanımlanmaktadır. PRP' nin potansiyel kullanımları deri ve yara iyileşmesinden tendinopati ve osteoartrit tedavisine kadar uzanır (Fitzpatrick, Bulsara, ve Zheng 2017).

İlk kez bir çalışma; olog yağ dokusu kökenli stromal hücre implantasyonu ve LIPUS' un bir tavşan modelinde kemik-tendon iyileşmesi üzerindeki kombine etkilerini araştırmıştır. Bulgular, yağ dokusu kökenli stromal hücre ve LIPUS birlikteliğinin kemik-tendon iyileşme kalitesini sadece yağ dokusu kökenli stromal hücre veya sadece LIPUS tedavisinden daha iyi hızlandırabildiğini doğrulamıştır (Chen ve ark. 2019).

Zhu ve ark. çalışmasında PRP' nin düşük doz ultra-kısa dalga tedavisi ile kombine uygulanması periferik sinir rejenerasyonunun hızlandırılması üzerinde sinerjik bir etki göstermiştir (Zhu ve ark. 2020).

Yapılan literatür taramasında PRP ve LIPUS tedavisinin birlikte kullanımına rastlanmamıştır. Bu çalışmada tendon iyileşmesi üzerinde PRP ve LIPUS tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tendon

Tendonlar kompleks bağ dokusudur ve kas-iskelet sisteminin temel bileşenleridir. Hareket kabiliyeti sağlamanın yanı sıra dinamik-statik eklem stabilizasyonuna yardımcı olurlar (Reuther KE 2013).

Tendonlar kaslardan daha güçlüdür, hem çekme hem de yüksek basınç kuvvetlerine maruz kalırlar ve vücut ağırlığının 17 katına kadar dayanabilirler. Şok ve darbeye karşı emici etki gösterirler, enerji depolama alanı gibi davranırlar ve propriyoseptif özellikleri ile postürü korumaya yardımcı olurlar. (O'Brien 2005)

2.1.1.Tendonun Anatomisi ve Histolojisi

Tendonlar nispeten avasküler oldukları için sağlıklı olduklarında parlak beyaz görünürler ve fibroelastik bir dokuya sahiptirler. Yapısal olarak tendon, bir ekstraselüler matriks ağı içinde yatan tenoblastlardan ve tenositlerden oluşur.

Tenoblastlar olgunlaşmamış tendon hücreleridir. Yüksek metabolik aktivitelerini yansıtan çok sayıda sitoplazmik organel ile iç şeklindedirler. Aynı tendondaki tenoblastlar (tendon fibroblastları) farklı işlevlere sahip olabilir. Epitenosit, iyi gelişmiş onarım kapasitesine sahip modifiye bir fibroblast olarak işlev görür.

Olgunlaştıkça tenoblastlar uzar ve tenositlere dönüşür. Tenositler, azalmış metabolik aktivite ile tenoblastlardan daha düşük bir çekirdek-sitoplazma oranına sahiptir. Tenoblastlar ve tenositler, tendonların hücresel elemanlarının %90-95' ini oluşturur. (Kannus 2005; O'Brien 2005)

Tendonların hücresel elemanlarının kalan %5-10' u ise; kemik yapışma yerlerindeki kondrositlerden, tendon kılıfının sinoviyal hücrelerinden ve kapiller endotelial hücreler ve arteriyollerin düz kas hücreleri dahil olmak üzere vasküler hücrelerden oluşur. (Sharma ve Maffulli 2005)

Çalışmalar, tendon ve ligamentlerin, büyüme ve onarım sırasında doku homeostazisini sürdürme işlevi gören küçük bir yerleşik kök hücre popülasyonu içerdiğini de göstermiştir (Bi ve ark. 2007; Cheng, Liu ve ark. 2010; Tan 2013)

Tenositler, kollajeni ve ekstraselüler matriksin tüm bileşenlerini sentezler ve ayrıca enerji üretiminde aktiftirler (O'Brien 1997). Aerobik Krebs siklusu, anaerobik glikoliz ve pentoz fosfat şantının tümü insan tenositlerinde mevcuttur (Kvist ve ark. 1987). Artan yaşla birlikte, enerji üretimindeki metabolik yollar aerobikten anaerobik yollara kaymaktadır (Kannus 1991).

Tenoblastlar ve tenositler, tendonun uzun ekseni boyunca kollajen lifleri arasında yer alır (Williams 1986). İnsan tendonlarının kuru kütlesi, toplam tendon kütlelerinin yaklaşık %30' udur ve kalan %70' i su oluşturur. Kollajen tip I, kuru tendon kütlelerinin %65-80' ini; elastin ise yaklaşık %2' sini oluşturur (O'Brien 1997).

Bir kollajen lifi, mekanik olarak test edilebilen ve ışık mikroskopunda görülebilen en küçük tendon birimidir. Kollajen lifleri esas olarak uzunlamasına yönelmiş olsa da, lifler transvers ve horizontal olarak hareket ederek spiraller ve örgüler oluşturabilir (Jozsa ve ark. 1991).

Moleküler düzeyde, tip I kollajen, tüm liflerin ana bileşenidir ve esas olarak tendon ve ligamentlerin gerilme mukavemetinden sorumludur (Frank CB 1994; Viidik. A 1994). Tip III, V, VI, IX, X, XI ve XII gibi diğer kollajen türleri az miktarlarda bulunur. Ancak, fibrilojenez ve homeostazda önemli rol oynarlar. Tip III ve V kollajen; kollajen fibril çapının ve organizasyonunun düzenlenmesinde rol oynar (Birk ve ark. 1990; Linsenmayer ve ark. 1993; Birk ve Mayne 1997), yara iyileşmesinde seviyeleri artar ve iyileşme sürecinde rol alırlar (Niyibizi ve ark. 2000). Araştırmalar, tip XII kollajenin, kollajen fibriller arasında kayganlık (lubrikasyon) sağladığını göstermiştir. Tip IX, X ve XI kollajenin, ligament-kemik ve tendon-kemik bağlanma yerinde fibrokartilajinöz bölgede tip II kollajen ile birlikte var olduğu tespit edilmiştir (Niyibizi ve ark. 1995; Niyibizi ve ark. 1996; Fukuta ve ark. 1998). Yumuşak dokudan kemiğe yükler iletildiğinde stres yoğunluğunu en aza indirme fonksiyonuna sahip olduklarına inanılmaktadır (Cooper ve Misol 1970; Matyas ve ark. 1995).

Ligamentlerde ve tendonlarda bulunan bir başka protein olan elastin (genellikle kuru ağırlığın <math>< 1\%</math> i), fizyolojik yüklenmenin ardından dokunun eski uzunluğuna dönmesine izin verir, ancak bu proteinin önemi daha fazla açıklığa kavuşturulmalıdır (Frank ve ark. 1994). Elastin, tendonun esnekliğine katkıda bulunur. İyileşen yaralarda çok az elastin bulunur (O'Brien 2005). Diğer bileşenler arasında glikoproteinler, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar bulunur. Az miktarlarda bulunmalarına rağmen, ekstraselüler

matriksin oluşumu, organizasyonu ve idamesinde önemli bir işleve sahiptirler (Frank ve ark. 1994).

Tendon ve ligamentlerin toplam kuru ağırlığının yaklaşık %1' i proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar, yapısal glikoproteinler, plazma proteinleri ve çeşitli küçük moleküllerden oluşan zemin maddesinden oluşur. Proteoglikanlar ve glikozaminoglikanların her ikisi de hücre dışı matriksi organize etmede ve dokunun su içeriğini kontrol etmede önemli rollere sahiptir. (Buckwalter 1987; Frank ve ark. 1999)

Tendon ve ligamentler, bilinen iki proteoglikan sınıfı içerir. Büyük proteoglikanlar uzun negatif yüklü zincirleri olan kondroitin ve keratan sülfat içerir. Küçük proteoglikanlar ise dermatan sülfat içerir. Uzun negatif yüklü zincirleri nedeniyle, büyük eklem kıkırdak tipi proteoglikanlar, kollajen fibril ağı tarafından sınırlanana kadar doku içinde maksimum alanlarına genişleme eğilimindedir. Sonuç olarak, doku içinde suyu tutarlar ve bir şişme basıncı uygularlar. Böylece dokunun mekanik özelliklerine katkıda bulunurlar ve kollajen fibriller arasındaki bölgeleri doldururlar. Küçük lösinden zengin proteoglikanlar (SLRP) genellikle doğrudan kollajen fibrillerin yüzeyinde bulunurlar; kollajen fibril oluşumu ve çapı dahil olmak üzere hücre dışı matriksin oluşumunu, organizasyonunu ve stabilitesini etkilerler. Büyüme faktörlerinin aktivitesini de kontrol edebilirler. (Frank ve ark. 1999; Schaefer ve Iozzo 2008)

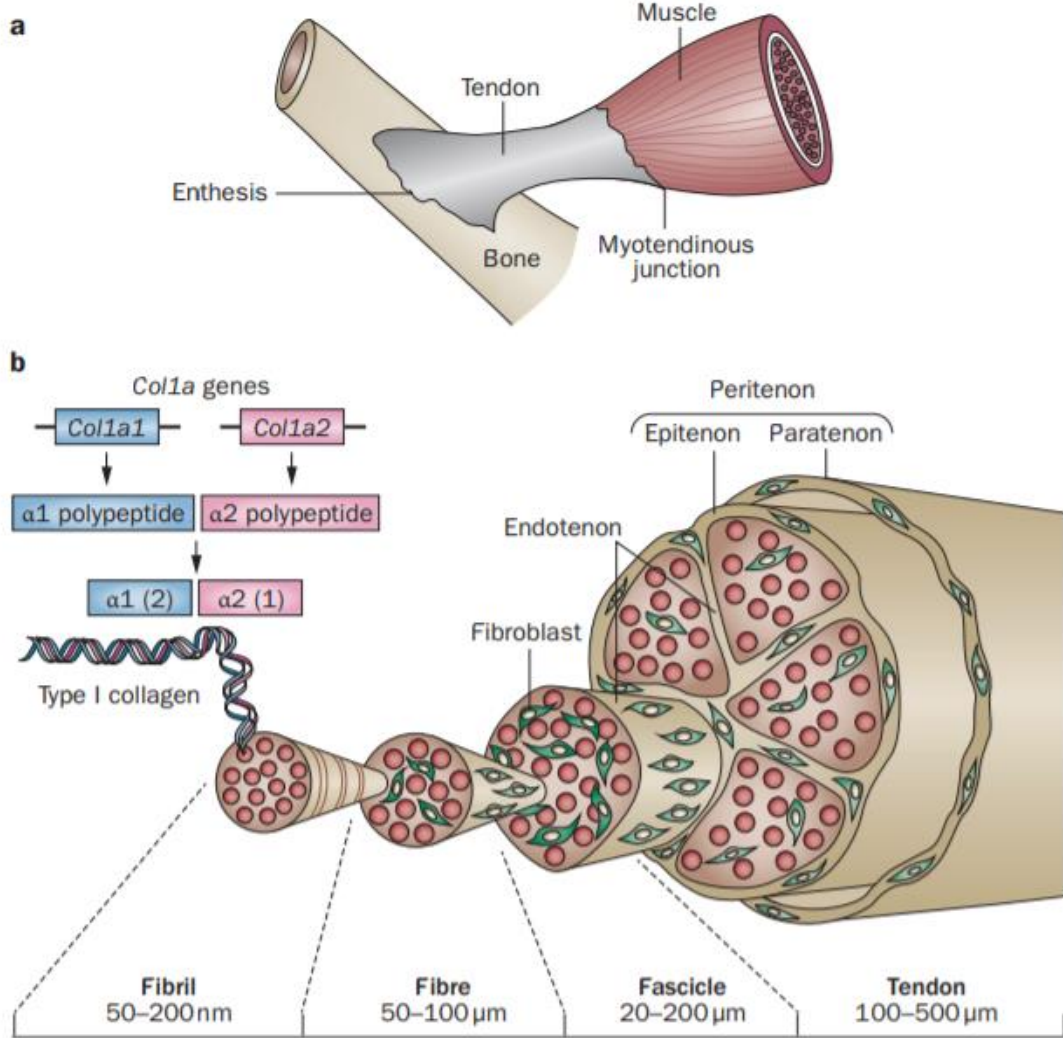
Fibronektinler, yüksek moleküler ağırlıklı hücre dışı glikoproteinlerdir. Fibronektin, hücrel adezyonda (hücreden hücreye ve hücreden substrata) ve hücre göçünde rol oynar. Fibronektin, kollajen I ve III fibrillerinin demetler halinde organizasyonu için temel olabilir ve remodelling fazı sırasında kollajen fiber oluşumu için bir şablon görevi görebilir. (O'Brien 2005)

Hiyalüronik asit, hücre göçü için bir iskele oluşturmak üzere fibronektin ile etkileşime giren yüksek moleküler ağırlıklı bir glikozaminoglikandır. Daha sonra fibronektinin yerini alır. (O'Brien 2005)

Kollajen olmayan proteinler, fibröz dokuların kuru ağırlığının küçük bir kısmını oluşturursa da, kollajen matriksinin makromoleküler yapısını düzenlemeye ve korumaya yardımcı olur ve muhtemelen hücre işlevini etkilerler. (Buckwalter 1987; Frank 1988)

Moleküler düzeyde tendonlar; üçlü kollajen sarmalı, ardından mikrofibriller, fibriller, fasiküller ve tendonun oluşmasıyla devam eden bir hiyerarşi içinde düzenlenir (Şekil 2.1). Tropokollajen molekülleri arasındaki kovalent çapraz bağlar, fibriler yapıyı güçlendirir. (O'Brien 2005) Kollajenin mikrofibrillerle birleşmesi ve çapraz bağlanması, dokunun mekanik mukavemeti için kritiktir. Bu süreç büyük ölçüde, fibril birleşiminin genel

kalınlığını ve kalitesini belirleyebilen hücre dışı SLRP ailesine bağlıdır. (Kalamajski ve Oldberg 2009)



Şekil 2.1: Tendonun hiyerarşik yapısı (Nourissat, Berenbaum ve Duprez 2015)

Tropokollajen birimleri fibriller oluşturmak için birleşir. Hücre dışı matrikse gömülü birkaç paralel fibril, bir fiber oluşturur. Bir grup fiber ise bir fasikül oluşturur. Fasiküller endotenon, epitenon ve paratenon ile çevrilidir. Endotenon, kollajen demetlerini çevreleyen gevşek bir bağ dokusu ağıdır. Endotenon demetleri bir arada tutar, demetlerin birbirine göre hareket etmesine izin verir ve kan damarlarını, lenfatikleri ve sinirleri taşır. İnce bir bağ dokusu kılıfı olan epitenon, endotenon ile iç yüzey boyunca devamlıdır ve tüm tendonu çevreler (Butler ve ark. 1978). Paratenon en dıştaki katmandır ve tendonu çevreleyen gevşek,

yağlı, areolar dokudan oluşur; sinirler ve kan damarları içinden geçer. Epite non ve paratenon birlikte peritenonu oluşturur. Paratenon ve epitenon arasında sürtünmeyi önleyen sıvı bulunabilir (Kastelic, Galeski ve Baer 1978). Mekanik işlevi, tendonun çevresindeki dokuya karşı serbestçe kaymasına izin vermektir. Fibrilleri, fasikülleri ve tüm kası çevreleyen bağ dokusu, esas olarak Tip I kollajenden oluşur ve az miktarda Tip III kollajen bulunur. (O'Brien 2005)

Sinoviyal hücrelerle kaplı gerçek bir sinoviyal kılıf içeren paratenona tenosinoviyum, sinoviyal kılıf içermeyen paratenona ise genelde tendovagina denir. Sinoviyal tendon kılıfları, etkili lubrikasyonun gerekli olduğu el ve ayak tendonları gibi mekanik strese fazla maruz kalan alanlarda bulunur. Sinoviyal kılıflar, dış fibrotik kılıf ve iç sinoviyal kılıftan oluşur. (Jozsa ve Kannus 1997) İç sinoviyal kılıf, tendon gövdesi ile devamlıdır ve sinoviyal sıvı üretiminde rol alır. (Lundborg ve Myrha ge 1977) Fibröz kılıf yoğunlaşmalar oluşturarak, tendon fonksiyonuna yardımcı olmak için dayanak noktaları oluşturan pulleyleri meydana getirir. (Doyle 1988)

Kollajen yapısının bir diğer önemli unsuru kıvrımdır. Kıvrım, ultrastrüktürel olarak belirgindir ve mikroskopik düzeyde bakıldığında tendonda 'kıvrımlı' çizgiler olarak görünür. Bu kıvrılma, tendondaki mikrofibrillerin spesifik oryantasyonundan kaynaklanır ve önemli mekanik özelliklere katkıda bulunur. (Thomopoulos, Genin ve Galatz 2010) İstirahat halinde, gergin olmayan durumdaki kollajen fibrilleri düz değil dalgalı veya kıvrımlıdır. Kıvrım, matriksteki düzenli bir sinüzoidal paterni temsil eder. Kıvrımın periyodisitesi ve genliği yapıya özeldir (Viidik 1973). En iyi polarize ışık altında değerlendirilir. Kıvrım, liflerde hasar olmadan hafif bir uzamanın meydana gelebileceği bir tampon sistem sağlar. (O'Brien M 2005)

Tendonlar anatomik özelliklerine göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir: şekil (yuvarlak veya düz), anatomik yerleşim (intraartiküler veya ekstraartiküler; intraartiküler yumuşak doku yaralanmalarının iyileşme olasılığı daha düşüktür (Indelicato 1995)) veya çevreleyen bağ dokusu tabakası (sürtünmeyi azaltan ve tendonun kaymasına izin veren paratenon veya sinoviyum). Tendonun şekli, belirli fonksiyonel sonuçlarla ilişkilidir. Klasik yuvarlak tendon örnekleri arasında hem üst hem de alt ekstremitelerin fleksör digitorum tendonları; düz tendonlar arasında rotator manşet tendonları ve aşıl tendonu bulunur. Yuvarlak tendonlar yüksek gerilim yüklerine alışkındırlar ve yüksek derecede hareket veya kayma kabiliyetine sahiptirler. Düz tendonlar genellikle daha az kaymaya maruz kalırlar,

ancak basınç ve makaslama gibi daha komplike yüklerin yanı sıra yüksek gerilim yüklerini de (kuadriseps tendonunda olduğu gibi) taşıyabilirler. (Reuther KE 2013)

Kası kemiğe bağlayan doku olan tendonun iki bağlantı bölgesi vardır: kasın tendona geçiş yaptığı muskülotendinöz bileşke ve tendonun kemiğe geçiş yaptığı osteotendinöz bileşke. (Reuther KE 2013)

Muskülotendinöz bileşke, kas ve tendon arasındaki bağlantı bölgesidir ve kas kasılma kuvvetinin tendona iletilmesi sırasında büyük mekanik strese maruz kalır. (Kvist 1991) Muskülotendinöz bileşke, uç sarkomerlerin ve bağ dokusu elemanlarının iç içe girmelerinden oluşur. (Reuther KE 2013) Tendonun kollajen liflerinin kasın gövdesi içine uzanması bağlanma alanını artırır. (Jozsa ve Kannus 1997) Tendinöz liflerin düzeni, kas kasılmasının ürettiği kuvveti bağlanma noktasına yönlendirecek şekilde tasarlanmıştır. (O'Brien 2005) Muskülotendinöz bileşke, hızla uzayabilen ve kollajen depolayabilen hücreler içermesinden dolayı kasın büyüme plağı olarak kabul edilir. Tendon burada uzar. Golgi tendon organlarını ve sinir reseptörlerini içeren kompleks bir alandır. (Gardner ve Dodds 1976) Bu karmaşık yapı, kas kasılması sırasında tendona uygulanan stresi azaltır. Ancak yine de muskülotendinöz bileşke kas-tendon ünitesinin en zayıf noktasıdır. (Kvist ve ark. 1991) Kas yırtıkları muskülotendinöz bileşkede meydana gelme eğilimindedir. (Garrett 1990)

Sıklıkla tendonların kas fasyasının içinde aponevroz adı verilen bir iç kısmı vardır. (Zajac 1989) Aponevroz, kastan tendona yük transferi için geniş bir yüzey alanı sağlar. (Viidik. A 1994)

Entezis olarak bilinen kemik-tendon birleşim yerinde, farklı biyomekanik rollere sahip iki tipik düzenleme vardır: direk veya indirek insersiyon. Direk insersiyon klasik olarak tendondan kemiğe geçişte dört zon içerir: tendon, fibrokartilaj, mineralize fibrokartilaj ve kemik. Mineralize fibrokartilaj bir önceki zondan 'tidemark' adı verilen bazofilik çizgi ile ayrılır. Direk insersiyon, tendon-kemik ünitesinin yüksek gerilme yüklerine maruz kaldığı bölgelerde (rotator manşet gibi) tipiktir (Thomopoulos, Genin ve Galatz 2010; Cooper ve Misol 1970). Direk insersiyondan daha az görülen indirek insersiyonda, tendon lifleri doğrudan periosteuma girer. Periosteal doku ile iç içe geçmiş lifler 'Sharpey lifleri' olarak adlandırılır. Bu geçişler, tendinöz insersiyondaki gerilme yükünün baskın olmadığı alanlarda (rektus femorisin distal başı gibi) daha yaygındır. (Reuther KE 2013)

Tendonlara giden kanın, perimisyum, periosteal bağlantılar ve çevre dokular gibi çeşitli kaynakları vardır. Çevre dokulardan sağlanan kan, tendona paratenon, mezotenon

veya vinkula yoluyla ulaşır. Muskülotendinöz bileşkeye kan temini, çevre dokulardaki yüzeysel damarlardan sağlanır. Tendonun orta kısmının ana kan temini paratenon aracılığıyla sağlanır. Sürtünmeye maruz kalan ve sinoviyal kılıfı olan tendonlarda vinkula yolu ile olur. Osteotendinöz bileşkeyi besleyen damarlar, tendonun alt üçte birini besler. (O'Brien 2005) Tendonların kan akışı, sürtünme, torsiyon veya kompresyon bölgelerinde tehlikeye girer (Sharma ve Maffulli 2006). Tendonun hipovaskülaritesine ek olarak, rüptür riski taşıdığı düşünülen göreceli avaskülarite bölgeleri vardır. Bu hipovasküler alanlar, supraspinatus tendonunda, biceps tendonunun uzun başında, aşıl tendonunda ve patellar tendonda tanımlanmıştır ve tümü rüptüre meyillidir (Cheng, Pan ve ark. 2010). Genel olarak, tendon kanlanması, artan yaş ve mekanik yüklenme ile azalır (Aström 2000).

Tendonda innervasyon, farklı işlevlere sahip birkaç tür sinir ucu içerir. Bir tendon tipik olarak kasıyla aynı sinir tarafından innerve edilir. (Reuther KE 2013) 4 tip reseptör vardır. Ruffini korpuskülü adı verilen tip I reseptörler, gerilmeye çok duyarlı ve yavaş adapte olan basınç reseptörleridir. (Freeman ve Wyke 1967) Vater-Pacini korpuskülü adı verilen tip II reseptörler hassas, hızlı adapte olan basınç reseptörleridir. Golgi tendon organları olan tip III reseptörler, daha çok kastaki gerilmeye duyarlı olan mekanoreseptörlerdir. Tip IV reseptörler, nosiseptör olarak görev yapan serbest sinir uçlarıdır. (O'Brien 2005) Mekanoreseptörler tipik olarak muskülotendinöz bileşkede lokalize iken nosisepsiyondan sorumlu olan serbest sinir uçları ise enteziste kümelenme eğilimindedir. (Reuther KE 2013)

Tüm yönlerde gerilimin uygulandığı tendonlarda, lif demetleri düzenli bir oryantasyon olmaksızın iç içe geçmiştir. Gerilim sadece bir yönde ise, lifler düzenli bir paralel dizilime sahiptir. (O'Brien 2005) Bir muskülotendinöz birimin hareket açıklığı ve tendona uygulanan kuvvet, liflerin tendonun eksenine göre yönünü belirler. Kas liflerinin uzunlamasına dizilimi ne kadar çoksa, kas ve tendonun hareket aralığı o kadar fazla olur. Bir tendonun gücü, kollajen liflerinin sayısına, boyutuna ve oryantasyonuna bağlıdır. Aynı zamanda kollajenin internal fibriler organizasyonuna bağlıdır. (Oxlund 1986)

2.1.2.Tendonun Biyomekanik Özellikleri

Tendonun mekanik işlevi, hareketlilik ve stabilite arasında ince bir denge sağlamaktır. Bu işlevin en belirgin yönü, iskeletin istemli kontrolünü sağlayan kas kaynaklı kuvvetin kemiğe aktarılmasıdır. Tendon ayrıca enerjiyi elastik olarak depolama ve aktarma yeteneğine de sahiptir. Bu özelliklerin kas-iskelet sistemi için koruyucu etkileri vardır.

Tendonun bileşimi (başta su ve kollajen olmak üzere) viskoelastik olarak işlev görmesini sağlar. Viskoelastisite, hem viskoz özelliklerle (gerilme altında deformasyona direnme) hem de elastik özelliklerle (gerilme ortadan kalktığında orijinal şeklini geri alma) karakterize edilen, zamana ve geçmişe bağlı mekanik davranış olarak tanımlanabilir. Tendonlarda; düşük yüklerde viskoz özellikler, yüksek yüklerde ise daha elastik özellikler hakim olma eğilimindedir.

Tendonun bir diğer önemli mekanik işlevi, eklem hareketine ikincil kısıtlama sağlamak ve kas-iskelet sistemine stabilite kazandırmaktır. Bir tendonun esas olarak etki ettiği eklem hemen distaline insersiyon yapması, tendonun eklem yüzeylerinin kaymasına karşı dayanmasını sağlar. Bu fonksiyonun klasik bir örneği; ön çapraz bağ yetmezliği durumunda anterior tibial translasyona karşı koruma sağlayan dizin sekonder stabilizatörü olarak çalışan hamstring mekanizmasıdır. (Reuther KE 2013)

Tendonların gerilme mukavemeti, kalınlık ve kollajen içeriği ile ilgilidir ve 1 cm² alana sahip bir tendon 500-1.000 kg taşıma kapasitesine sahiptir (Shadwick 1990). Atlama ve ağırlık kaldırma gibi aktiviteler esnasında tendonlara çok yüksek yükler biner (Zernicke, Garhammer ve Jobe 1977). Koşu sırasında insan aşil tendonunda vücut ağırlığının 12,5 katına karşılık gelen 9 kN' lik kuvvetler kaydedilmiştir (Komi, Fukashiro ve Järvinen 1992). Bu kuvvetler tendonun gerilme mukavemetini aştığından, yüklenme hızı da tendon kopmasında önemli bir rol oynayabilir (Butler ve ark. 1978). Tendonlar, gerilme hızlı ve oblik uygulanırsa ve en yüksek kuvvetler eksantrik kas kasılması sırasında görülürse en yüksek rüptür riskine sahiptir (Fyfe ve Stanish 1992).

2.1.3.Tendon Yaralanmaları

Tendon patolojisi, tendonlarda yüksek düzeyde organize olmuş hiyerarşik kollajen yapının bozulmasını içerir (Nourissat, Berenbaum ve Duprez 2015). Tendon yaralanmaları, kas-iskelet sistemi hastalıklarının önemli bir kısmını oluşturur. Farklı klinik sonuçları olan aşırı kullanım yaralanmalarından (tendinozis gibi) rüptüre kadar değişen çeşitli tendon yaralanması türleri vardır. (Reuther KE 2013)

Marfan sendromu gibi tip I kollajen fibrillojenizini etkileyen genetik hastalıkları olan hastaların tendonlarında değişmiş tip I kollajen organizasyonu görülmektedir. Ancak bu genetik patolojiler sadece tendonları değil tip I kollajen içeren tüm bağ dokularını etkiler.

(Tozer ve Duprez 2005) Kollajen ile ilgili hastalıklar arasında osteogenezis imperfekta, Ehlers-Danlos sendromu, Skorbüt Hastalığı ve Sistemik Skleroz bulunur. (O'Brien 2005)

Tendona özgü patolojiler, esas olarak kronik ve akut tendon yaralanmalarını içerir. Kronik tendon yaralanması veya tendinopati, etkilenen tendonlarda ağrı, fokal tendon hassasiyeti, azalmış güç ve hareket gibi klinik semptomları içerir. Kısmi veya tam tendon rüptürünün aksine, tendon makroskopik olarak yırtılmadan tendinopati meydana gelir. Tendinopati; kollajen fibril disorganizasyonu, artmış proteoglikan ve glikozaminoglikan içeriği, hipersellülarite ve neovaskülarizasyon gibi histolojik özelliklerle tanımlanabilir. (Leadbetter 1992; Sharma ve Maffulli 2005; Xu ve Murrell 2008; Jelinsky ve ark. 2011) Bu hücrel ve moleküler değişiklikler, tendonun mekanik özelliklerini değiştirir ve ağrıya neden olur. Tendinopatinin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olsa da, dejenerasyon ve başarısız iyileşme gibi farklı hipotezler öne sürülmüştür. (Maffulli, Khan ve Puddu 1998; Magnusson, Langberg ve Kjaer 2010; Kaux ve ark. 2011; Magnan ve ark. 2014) Akut tendon yaralanması, tendon sürekliliğini kesintiye uğratan ve sonuçta hareket kaybına yol açabilen kısmi veya tam rüptürü ifade eder (Nourissat, Berenbaum ve Duprez 2015). Akut travmada dış faktörler baskınken, kronik vakalarda iç faktörler daha etkilidir (Sharma ve Maffulli 2006).

Fleksör tendon yaralanması en sık kesilme ile oluşur. 20-29 yaş arası kişilerde, erkeklerde kadınlardan daha yüksek insidansla görülür. İşle ilgili yaralanmalar, akut travmatik fleksör tendon yaralanmalarının yaklaşık %25' ini oluşturur. (de Jong ve ark. 2014) İnsan vücudundaki en büyük ve en güçlü tendon olan aşil tendonu, sporla ilgili tüm yaralanmaların yarısıyla ilişkilidir. Aşil tendon rüptürlerinin yaklaşık %75' i 30-49 yaş arasındaki erkeklerde görülür ve genellikle bir spor aktivitesi esnasında meydana gelir. (Järvinen ve ark. 2005; Raikin, Garras ve Krapchev 2013) Ameliyat sırasında alınan biyopsiler, çoğu rüptüre aşil tendonunda dejeneratif değişiklikler olduğunu göstermiştir, bu da aşil tendon rüptürlerinin kronik olarak dejenere tendonların akut travması sonrasında meydana geldiğini düşündürmektedir. (Aström ve Rausing 1995) Rotator manşet bozuklukları, omuz problemlerinin en yaygın nedenleridir ve yaşlanan popülasyonda çok yaygındır. (Tashjian 2012) Tam kalınlıkta rotator manşet rüptürü 50' li yaşlardaki bireylerin %13' ünde (Tempelhof, Rupp ve Seil 1999), 60' lı yaşlardaki bireylerin %25' inde ve 80' li yaşlardaki bireylerin yaklaşık %50' sinde bulunur (Tashjian 2012). Rotator manşet rüptürlerinin etiyolojisi multifaktöriyeldir ve muhtemelen yaşa bağlı dejeneratif değişiklikler ile mikro/makro travmanın bir kombinasyonudur. (Longo ve ark. 2008)

Üst ekstremite fleksör tendonlarının yaralanması, akut tendon yaralanmalarının en yaygın örneğidir. Genellikle penetran travma sorumludur ve bu yaralanmaların büyük bir kısmını bıçak ile yaralanma oluşturur. Tendon yırtılır ve kas yapısı nedeniyle retrakte olur. Tendon kılıfı bozulur, hipovasküler bir alanda enfeksiyon riski artar ve tendon, beslenmesinin bir kısmını sağlayan sinoviyal sıvıdan mahrum kalır (Beredjikian 2003).

Kronik tendon yaralanmaları daha yaygındır ve kemik-tendon-kas ünitesine aşırı yüklenme ile meydana gelir. Tendon, altta yatan nedenlere bağlı olarak yaralanmaya yatkındır. (McMaster 1933) Tendinozis ve tendonların hipovasküler alanları, rüptüre yatkınlık yaratan durumlardır. Rotator manşet tendonları, biceps tendonunun uzun başı, hamstring tendonu, kuadriseps ve patellar tendonlar ve aşil tendonu gibi bazı tendonlar kronik süreçte rüptüre meyillidir. (Reuther KE 2013)

Tendinopati, aynı spektrumdaki bir grup sendrom için genel bir terimdir, aşırı kullanım yaralanmaları olarak kabul edilir, ağrıya ve tendonun çeşitli derecelerde işlev kaybına neden olur. Tendinozis, genellikle bu hastalarda gerçek enflamasyon olmadığı için, tendinit teriminin yerini büyük ölçüde almıştır. Bu yaralanmalar, persistant ağrı ve tendon dejenerasyonunun radyografik kanıtı ile karakterizedir. (Mishra, Woodall ve Vieira 2009) Tendinozis, klinik bir problem olmasının yanı sıra, tendon rüptürü gibi daha ciddi yaralanmalara da yol açabilir. (Reuther KE 2013)

Tendonun yapısal özellikleri, minimum yaralanma riski ile stabiliteyi ve hareketliliği en üst düzeye çıkarmak için hassas bir şekilde düzenlenmiştir. Tendinozis durumunda, tendonun davranışı bozulur ve yaralanma riski artar. Bu yaralanmanın mekanizması klasik olarak, kasılma sırasında muskülotendinöz birimin zorla uzatıldığı eksantrik bir kasılmadır. Bu durum, tendonda maksimum stres oluşturur, viskoelastik davranışlar da dahil olmak üzere tendonun koruyucu özelliklerini devre dışı bırakarak zayıf bir bölgede yırtılmaya yol açar. (Reuther KE 2013)

2.1.4.Tendon İyileşmesi

Tendon iyileşme süreci, biyolojik ve mekanik olarak doğal dokudan daha düşük nitelikte olan bir doku ile sonuçlanan reaktif bir skar oluşumu ile karakterizedir. Bazı durumlarda, iyileşme doğal dokuyu yeterince ikame eden doku üreterek işlevsel olurken, bazı durumlarda ise yeterli olmayarak eklem instabilitesine ve bozulmuş eklem fonksiyonuna yol açabilir. (Reuther KE 2013)

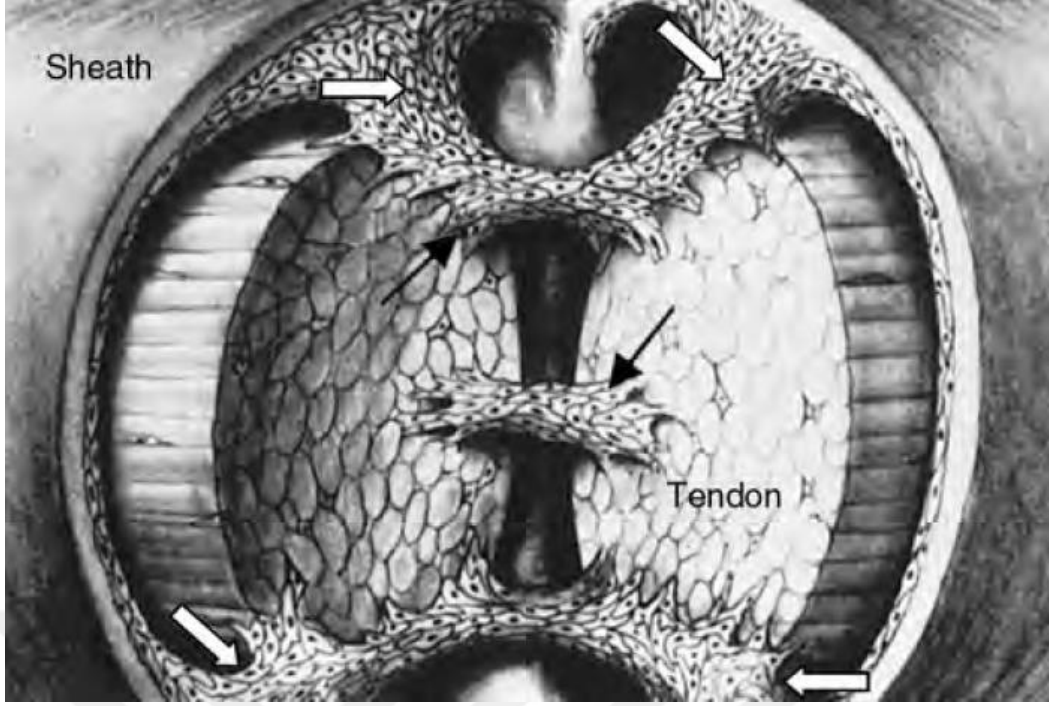
Tendon iyileşmesi bağ dokularında görülen 3 aşamada ilerleyen genel iyileşme sürecini takip eder: enflamasyon, proliferasyon ve remodelling evreleri.

Enflamatuvar evre sırasında, enflamatuvar hücreler (özellikle nötrofiller) ve eritrositler, yaralanma bölgesine göç eder ve tendon uçları arasındaki boşluk doldurulur. İlk 24 saatte monositler ve makrofajlar baskındır ve nekrotik materyallerin fagositozu meydana gelir. Çeşitli vazoaktif ve kemotaktik faktörler, vaskülariteyi artırır ve daha fazla enflamatuvar hücre oluşturur, hasarlı alanın düzeltilmesi için hem yıkıcı hem de onarıcı süreçleri tetikler. Enflamasyonun son aşamalarında tenositler yaralanma bölgesine göç etmeye başlar ve tip III kollajen sentezi başlar. (Sharma ve Maffulli 2005; Sharma ve Maffulli 2006)

Enflamasyon evresini proliferatif evre takip eder. Yaralanmadan sonraki birkaç gün içinde, yaralanma yerinde matriks ve hücresele çoğalma baskındır. Bu aşama, sürekli kollajen üretimi ve birikimi ile karakterize olup, Tip III kollajen sentezi bu aşamada maksimumdur ve hücresellik yüksek kalır. (Reuther KE 2013)

Remodelling evresi, yaralanmadan yaklaşık 6 hafta sonra başlar ve hücresellikte ve vaskülaritede kademeli bir azalma ile iyileşen doku yeniden boyutlandırılır ve şekillendirilir. (Sharma ve Maffulli 2005; Sharma ve Maffulli 2006) Remodelling evresi; konsolidasyon ve olgunlaşma dönemi olarak ayrılabilir. (Tillman ve Chasan 1996) Konsolidasyon dönemi 6. hafta civarı başlar ve 10 haftaya kadar devam eder. Bu dönemde onarım dokusu hücresellikten fibröz dokuya doğru değişir. Tenosit metabolizması yüksektir ve fibroblastlarla birlikte kollajen lifleri, tendonun uzunluğu boyunca kendilerini yeniden yönlendirmeye çalışırlar (Hooley ve Cohen 1979). Ana kollajen olan tip I kollajen sentezi bu evrede baskındır (Abrahamsson 1991). Olgunlaşma dönemi 10. hafta başlar ve bir yıl boyunca fibröz dokunun skar benzeri tendon dokusuna kademeli olarak değişmesiyle devam eder (Hooley ve Cohen 1979). Bu aşamada zamanla tenosit metabolizması ve tendon vaskülaritesi azalır (Amiel ve ark. 1983).

Tendon iyileşmesi, avantajları ve dezavantajları olan iki mekanizma ile gerçekleşir: intrinsik ve ekstrinsik mekanizma. İntrinsik mekanizmada tendonun kendi içindeki hücreler onarımda rol alırken, ekstrinsik mekanizmada ise çevredeki hücrelerin yaralanma alanına gelmesi ile onarım meydana gelir. (Şekil 2.2)



Şekil 2.2: İntrensik ve ekstrinsik iyileşme mekanizmaları. İntrasinoviyal tendonlar, esas olarak, tendonun iç ve dış yüzeylerinden fibroblastların infiltrasyonu yoluyla iyileşir (siyah oklar). Tendonun dış yüzeyi ile kılıf arasında oluşan yapışıklıklar tendon hareketini sınırlayabilir (beyaz oklar). (Gelberman ve ark. 1983; Thomopoulos ve ark. 2013)

Belirli yerlerde farklı iyileşme mekanizmaları baskın olabilir. Ancak ekstrinsik mekanizma, tendon ve çevreleyen yapılar arasındaki adezyonun primer kaynağı olarak belirtilmiştir. Adezyon tendon kaymasını ve nihayetinde tendon fonksiyonunu engelleyebilir. Bu nedenle, ekstrinsik mekanizmanın baskılanmasının, özellikle kılıfla kaplı tendonlar için dokunun iyileşme kabiliyetini artırabileceği varsayılmaktadır. (Beredjiklian 2003) İntrensik mekanizma daha az komplikasyon ve daha iyi biyomekanik sonuçlarla ilişkilidir. Özellikle tendon kılıfı içindeki normal kayma mekanizması korunur. (Koob ve Summers 2002)

Yeterli eklem fonksiyonu için hem stabilizeyi hem de mobilitiyi artırarak tendon onarımının optimizasyonu şarttır. Rehabilitasyon rejimleri, özellikle immobilizasyon ve erken postoperatif hareket, sırasıyla stabilizeyi ve mobilitiyi artırmada önemli faktörlerdir. Ancak immobilizasyon, mobilitiyi sınırlayan sertliğe ve erken postoperatif hareket onarımının ilk stabilitesinin bozulmasına neden olabilir. Bu nedenle optimal tedavi, her ikisinin hassas dengesini içermelidir. Tendonun mekanik mukavemetini optimize etmek amacıyla çeşitli suture materyallerini de içeren suture teknikleri de geliştirilmiştir. (Beredjiklian 2003) Yapının

gücünün artırılması, daha agresif bir postoperatif rehabilitasyon programına izin verebilir. (Reuther KE 2013)

Tendonlar mekanik ortamlarına son derece duyarlıdır ve bu nedenle hasarlanmış tendonlar için özel rehabilitasyon protokolleri iyileşme için kritiktir. Yaralanmamış normal tendonlarda, mekanik özellikler artan yüklenme (egzersiz sırasında) ile artma ve azalan yüklenme (immobilizasyon sırasında) ile azalma eğilimindedir. (Reuther KE 2013) Bununla birlikte, iyileşen dokuların optimal rehabilitasyon tedavisi ile ilgili çelişkili kanıtlar mevcuttur. Birkaç çalışma, artan yüklenmenin faydalarını gösterirken (Gelberman ve ark. 1982) diğerleri olumsuz etkiler göstermiştir. Genel olarak, düşük yüklenme rejimleri iyileşmeyi artırırken, yüksek yoğunluklu yüklenme rejimlerinin mekanik özelliklerde azalma gibi kötü etkileri olabilir. (Thomopoulos, Williams ve Soslowsky 2003)

Aşırı kullanım ve aşırı yüklenmeden kaynaklanan kronik tendon yaralanmaları, tendon dokusunda meydana gelen dejenerasyon nedeniyle sınırlı iyileşme kapasitesine sahiptir. Kronik rotator manşet yırtıkları klinik olarak rotator manşet kaslarının atrofi ve yağlı dejenerasyon ile karakterizedir, bu da iyileşme yanıtını değiştirir ve rotator manşet tendon onarımlarının başarısını sınırlar. Hem cerrahi tedavi öncesinde hem de postoperatif rehabilitasyon programları düzenlenmeden önce dokunun kalitesi değerlendirilmelidir. (Reuther KE 2013)

Akut yaralanmaların, kronik yaralanmalardan daha iyi bir başarı beklentisi vardır. Tedavi sağlam bir dikiş onarımı ile başlar. (Bassett ve Cofield 1983) Akut olarak yaralanıp tamir edilen tendonların ameliyattan sonraki birkaç hafta içinde tekrar güç kazanma kapasitesi yüksektir. (Iannotti ve ark. 1996; Lähteenmäki ve ark. 2006) Ancak kronik yaralanmalar genellikle sorunludur. Cerrahi onarımdan sonra başarı için prognoz çok çeşitli faktörlere bağlıdır. (Lähteenmäki ve ark. 2007)

Artan yaşla ilişkili değişiklikler, insan tendonlarının yapısında ve işlevinde bir zayıflamaya neden olur. Yaş, tenoblast sayısındaki azalma ve genel tenoblastik aktivite ile ilişkilidir. Yapısal olarak, kollajen liflerinin çapında artış olur, kalınlıkları değişir, yaş ilerledikçe sertleşir ve bu nedenle gerilme mukavemeti düşer. Yaş ayrıca tendon kan akışını ve yüzey alanı birimi başına kılcal damar sayısını da etkiler. Yaşa bağlı en karakteristik mikroskobik ve biyokimyasal patolojik değişiklikler, tenositlerin ve kollajen liflerinin dejenerasyonu ve lipidlerin, zemin maddesinin (glikozaminoglikanlar) ve kalsiyumun birikmesidir. Hastalık veya farmakolojik müdahaleye bağlı olarak beslenme eksikliklerinin ve değişen hormon seviyelerinin dikkatli kontrolü ve tedavisi, tendon dokusu üzerindeki

zararlı yaşlanma etkilerini azaltabilir. Ayrıca, iyi planlanmış, uzun süreli bir egzersiz programına katılım, yaşlanmanın tendonlar üzerindeki etkilerini en aza indirebilir veya geciktirebilir. (Kannus 2005)

Yaş, komorbiditelerin varlığı, aktivite seviyesi ve anatomik yerleşim dahil olmak üzere birçok biyolojik faktörün tendon özellikleri üzerinde önemli etkileri vardır. Çalışmalar yaşlı bireylerin tendonlarının artmış yaralanma insidansına sahip olduğunu göstermiştir. (Langberg ve ark. 2001; Abate ve ark. 2009) Diyabet, hiperkolesterolemi ve böbrek hastalığı gibi komorbiditeler, tendon bozukluklarına neden olabilir. (Reuther KE 2013) Kollajen üretimi; kalıtım, diyet, innervasyon, doğumsal hastalıklar ve hormonlar gibi birçok faktörden etkilenebilir. Kortikosteroidler kataboliktir ve yeni kollajen üretimini engellerler. İnsülin, östrojen ve testosteron kollajen üretimini artırabilir. (O'Brien 2005)

Egzersiz insan tendonları üzerindeki etkisine dair çok az veri vardır, ancak yoğun şekilde eğitilmiş sporcuların kontrol gruplarından daha kalın aşil tendonlarına sahip oldukları bildirilmiştir. (Maffulli ve King 1992; Archambault, Wiley ve Bray 1995) Mevcut bilgilerin çoğu, hayvan çalışmalarının sonucuna dayanmaktadır (Banes ve ark. 1999).

Kas-iskelet sistemi yaralanmasını takiben uzun süreli immobilizasyon, genellikle zararlı etkilere neden olur. Stresten korunan tavşan patellar tendonlarından elde edilen kollajen fasiküller, kontrol numunelerine göre daha düşük gerilme mukavemeti göstermiştir (Yamamoto, Hayashi ve Yamamoto 1999). İmmobilizasyon, tendonların su ve proteoglikan içeriğini azaltır ve indirgenebilir kollajen çapraz bağlarının sayısını artırır (Akeson ve ark. 1977). İmmobilizasyon tendon atrofisine neden olur, ancak düşük metabolik hız ve vaskülarite nedeniyle bu değişiklikler yavaş meydana gelir. (Maffulli ve King 1992; Maganaris ve ark. 2006)

Tendon ve ligamentlerin oksijen tüketimi iskelet kaslarından 7,5 kat daha düşüktür (Vailas ve ark. 1978). Tendonlar düşük metabolik hızları ve gelişmiş anaerobik enerji üretme kapasiteleri ile; iskemi ve nekroz riskinden korunurken, yükleri taşıyabilir ve uzun süre gerginliği koruyabilirler. Bununla birlikte, düşük metabolik hız, yaralanma sonrası yavaş iyileşmeye neden olur (Williams 1986).

Tendonun, propriyosepsiyon amacıyla mükemmel bir innervasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Bu özellik, tendonun biyomekanik fonksiyona daha etkin bir şekilde katkıda bulunmasını sağlar. Klinik olarak, tendon onarımı ve transfer ameliyatları nedeniyle propriyosepsiyon önemli bir konudur. Propriyosepsiyon yeniden sağlanamazsa, tendon onarım sonuçları azalmış gibi görünmektedir. (Reuther KE 2013)

Mevcut onarım stratejileri, cerrahi tekniklerin optimizasyonuna ve rehabilitasyonun hassas bir denge içinde düzenlenmesine odaklanmaktadır. Gelecekteki onarım stratejileri muhtemelen biyolojik müdahalelere odaklanacaktır; büyüme faktörü ve hücre bazlı tedaviler, hem intrasinoiyal hem de ekstrasinoiyal tendon yaralanmalarının onarımını iyileştirmek için hayvan modellerinde büyük umut vadetmiştir. (Thomopoulos ve ark. 2013)

2.2.Ultrason Tedavisi

Ultrason, frekansları duyulabilir aralığın (> 20.000 Hz) üzerinde olan akustik titreşim olarak tanımlanır. Ultrasonun tıbbi kullanımları tanısall veya tedavi edici olabilir. Terapötik ultrason, dokuda termal ve termal olmayan etkiler üretmek için yüksek frekanslı akustik enerjinin kullanılmasını içerir. (Weber ve Hoppe 2011)

1920' lerin sonlarında, ultrason tedavisi Wood ve Loomis tarafından araştırılmaya başlanmıştır (Wood ve Loomis 1927). İlk uygulamalar, belirli dokuların sıcaklığını seçici olarak yükseltmek için ultrasonun termal etkilerine odaklanırken; son zamanlarda, termal olmayan etkilere ilgi artmış durumdadır. (Jiang ve ark. 2019)

Terapötik ultrason yıllardır akut-kronik ağrı tedavisinde, tendon yaralanmalarında, kemik iyileşmesinde ve fonoforez ile topikal ilaç uygulanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır (Shaw ve Hodnett 2008).

Bazı kuvars kristalleri ve sentetik seramiklerin ses enerjisini elektrik enerjisine çevirme özelliği vardır, buna piezoelektrik etki denir. Ultrasonik sinyaller ters piezoelektrik etki kullanılarak üretilir, elektrik enerjisi ses enerjisine çevrilir. (Thornton 1992)

Terapötik ultrason dalgaları genellikle 0,75-3,3 MHz aralığındadır. (Cameron 2003) Ultrasonik dalgalar dokudan geçerken enerjilerinin bir kısmını kaybederler, bu durum zayıflama olarak adlandırılır. Absorpsiyon, ultrasondaki zayıflamanın ana nedenidir. Ultrasonik enerji doku tarafından emilir ve sonuçta ısıya dönüştürülür. Çoğu doku için zayıflama, frekans arttıkça artar. Bu nedenle 1.0 MHz' lik bir sinyal, zayıflama daha az olacağından 3.0 MHz' lik bir sinyalden daha derine nüfuz eder. (Ziskin 1993)

Yansıyan dalganın büyüklüğü, yansıtan yüzeyin her iki yanındaki dokular arasındaki akustik empedanstaki farka bağlıdır. Akustik empedans, bir ses dalgasının iletilmesine karşı direncin bir ölçüsüdür ve ses hızının ve ortamın yoğunluğunun ürünüdür. (Thornton 1992) İki dokunun akustik empedansının farkı ne kadar büyükse, yansıyan dalganın büyüklüğü o

kadar büyük olur. Deri ve hava arasındaki empedans farkı son derece yüksek olduğundan, bir ara madde kullanılmadığında tüm akustik sinyal yansıtılır. (Ziskin 1993)

Ultrason tedavisinde kullanılacak olan ara maddenin akustik empedansı dokuya benzer olmalıdır. Casarotto çalışmasında ara madde olarak su, jel, mineral yağ ve vazeline test etmiştir. Su ve jel, mineral yağ ve vazeline göre, en yüksek geçiş değerini, en düşük yansıma ve absorpsiyon değerini göstermişlerdir. Su ve jelin akustik empedansı cilde yakındır. Termal veriler vazelin ve mineral yağın kullanıldığı uygulamalarda uygulayıcı başlıkta yüksek ısı oluştuğunu ortaya koymuştur. (Casarotto ve ark. 2004)

Güç, birim zaman başına toplam enerjidir (w), yoğunluk ise birim alan başına güçtür (w/cm^2). Yoğunluk, tepe veya ortalama yoğunluk ve uzaysal veya zamansal yoğunluk olarak ifade edilebilir. (Weber ve Hoppe 2011) Ultrasonun dokudaki etkisi yoğunluğuna bağlıdır. Doz çok düşük olursa tedavi etkisiz olurken, doz yüksek olursa dokuda hasar meydana gelebilir. Köpeklerde yapılan çalışmalarda $3 w/cm^2$ üzeri değerlerin kemik büyümesinde gerilemeye ve kemik iliğinde hasara neden olduğu gösterilmiştir (Artho ve ark. 2002).

Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Elektroteknik Komisyonu, uzaysal ortalama yoğunluğun $3w/cm^2$ ile sınırlandırılmasını önermektedir. (Hekkenberg, Oosterbaan ve vanBeekum 1986) Klinik olarak kullanılan terapötik ultrason yoğunlukları genellikle $0,5-2,0 w/cm^2$ aralığındadır. (Weber ve Hoppe 2011)

Yüksek yoğunluklu ultrason daha çok termal etkilerden (Warden 2003; Watson 2008), düşük yoğunluklu ultrason ise daha çok termal olmayan etkilerden faydalanmak için kullanılmaktadır (Lin ve ark. 2016).

Etkin ışınım alanı (ERA); transdüser yüzeyinin aktif ultrason dalgası üreten alanıdır. Ultrason tedavisinde total enerji, transdüserin etkin ışınım alanı ile ilgilidir. Ultrason ile tedavi edilecek uygun alan ERA' nın 2-3 katıdır. Bu ultrasonun küçük alanların tedavisinde daha etkin olduğunu göstermektedir. Geniş alanların ısıtılmasında kısa dalga diatermi, sıcak paketler ve girdap banyoları ultrasona göre daha avantajlıdır. (Draper ve Prentice 2005)

Ultrason iletimi devamlı veya kesikli olabilir. Devamlı ultrason dalgalarında yoğunluk tedavi boyunca devam eder ve ultrason enerjisi tedavi süresinin %100' ünde üretilir. Termal etkileri oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Kesikli ultrasonda yoğunluk, ultrason enerjisi üretiminin olmadığı kapalı devre ile periyodik olarak kesilmektedir. (Draper ve Prentice 2005) Görev faktörü genellikle %10 ile %50 arasında değişir. Kesikli iletim, özellikle düşük görev faktörlerinde, devamlı ultrasona göre daha az ısınmaya neden olur ve

bu nedenle termal olmayan etkiler daha belirgindir. Akut vakalarda kesikli, kronik vakalarda devamlı uygulama tercih edilmektedir. (Cameron 2003; Weber ve Hoppe 2011)

2.2.1.Ultrasonun Fizyolojik Etkileri

2.2.1.1.Termal Etkiler

Ultrason dalgaları su içeriği fazla olan dokularda (örn; yağ dokusu) düşük oranda absorbe olurken, protein ve kollajenden zengin dokularda (örn; iskelet kası, ligament, tendon) yüksek oranda absorbe olur. Ultrason ciltte veya yağ dokusunda belirgin bir ısı artışı oluşturmadan kaslar, ligamentler, tendonlar, eklem kapsülleri, periosteum, kortikal kemik, sinir kökleri ve diğer derin dokuları terapötik aralık içinde selektif olarak ısıtabilir. (Cameron 2003)

Ultrason dalgaları akustik empedansı çok farklı dokular arasında kullanıldığında dalgalar diğer dokuya daha az transfer olur. Bu durumda daha fazla olan yansıma eylemi sonucunda 'sabit dalga' (standing wave) oluşabilir ki bu durum yan etkinin başladığını göstermektedir. Diğer adı 'sıcak nokta' (hot point) dır. Bu etkiyi engellemek için başlığın hareketini arttırmak ve kesikli uygulama yapmak en iyi çözümdür. (Cameron 2003; Draper ve Prentice 2005; Johns, Straub ve Howard 2007; Alvarenga ve Costa-Félix 2010; Yurtkuran ve Nasırcılar 2010)

Ultrason, termal etkisi ile kan akımını ve doku esnekliğini artırır, ağrı modülasyonu ve hafif enflamatuvar yanıt sağlar, kas spazmını ve eklem katılığını azaltır. (Tuna 2011)

2.2.1.2.Non-Termal Etkiler

Kavitasyon, akustik ve mikro-akışkanlık, protein sentezinde, fibroblastik aktivitede, doku rejenerasyonunda, kan akımında ve kemik iyileşmesinde artıştır. (Tuna 2011)

Termal olmayan etkiler doku rejenerasyonunun uyarılmasında (Knight ve ark. 2001), fibroblastlarda protein sentezinde ve tendon onarımında kullanılır (Webster ve ark. 1978).

Kavitasyon, ses alanında gaz kabarcıklarının üretilmesidir. Bu kabarcıklar, bir ses dalgasının değişen hareketleri ile genişleyebilir ve daralabilir. (Coakley 1978) Bunun oluşturduğu yüksek sıcaklıklar ve basınçlar trombosit agregasyonu, lokal doku hasarı ve hücre ölümüne neden olabilir. (Dyson 1982) Daha yüksek frekans, daha düşük yoğunluk ve pulse iletim modu, akustik kavitasyonu en aza indirir. (Daniels ve ark. 1987)

Ultrasonun termal ve termal olmayan etkilerinin ayrıştırılabileceği düşünülse de tedavi esnasında bu etkileri birbirinden ayırmak mümkün değildir. Devamlı (termal etki)

veya pulse (termal olmayan etki) modda uygulama ile bu etkilerden biri baskın hale getirilebilir ancak diğerinin etkisi de devam eder (Baker, Robertson ve Duck 2001; Cameron 2003; Draper ve Prentice 2005; Yurtkuran ve Nasırcılar 2010)

Ultrasonun penetrasyon derinliğini belirleyen parametrenin yoğunluk olduğunun sanılması sıklıkla karşılaşılan bir yanıştır. Ultrasonun doku penetrasyon derinliğini belirleyen, ultrasonun frekansdır. (Draper ve Prentice 2005)

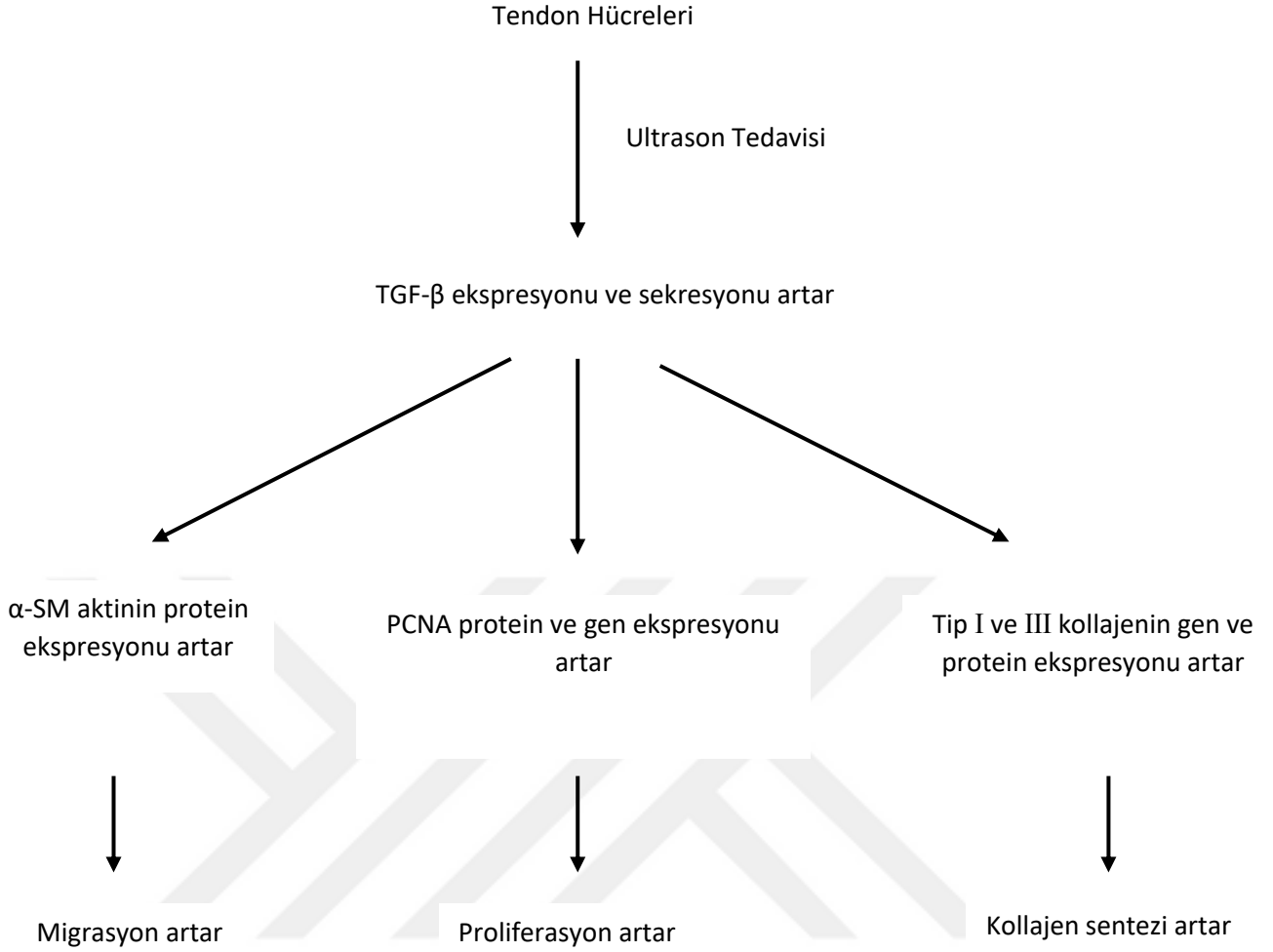
Kavitasyon, sıcak nokta ve hasarlı doku alanlarından sakınmak için tedavi esnasında transdüserin hızlı hareket ettirilmesi de çok önemlidir. (Draper ve Prentice 2005)

2.2.2.Ultrason Tedavisinin Kullanım Alanları

Yumuşak doku yaralanmalarında ultrason doğru uygulandığında doku onarımını ve yara iyileşmesini uyarabileceği gösterilmiştir. (Dyson ve ark. 1968; Dyson 1990) Doku onarımının ilk enflamatuvar aşamasında ultrason tedavisinin, bu fazın hızlanmasına neden olduğu görülmüştür. İyileşmenin ikinci aşaması, proliferasyon aşamasıdır. Bu aşama, hücrelerin yaralanma bölgesine göç ettiği ve bölünmeye başladığı, granülasyon dokusunun oluştuğu ve fibroblastların kollajen sentezlemeye başladığı aşamadır. Ultrasonun fibroblastlar tarafından kollajen sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Doku onarımının son aşaması remodelling aşamasıdır. Ultrasonla tedavi edilen skar dokusunun normal skar dokusundan daha güçlü ve daha elastik olabileceğine dair kanıtlar da vardır. (ter Haar 1999)

Ultrason; tendinopati, bursit, kontraktür ve kırıklar gibi sporla ilgili kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan terapötik bir ajandır. Tendon patolojisini tedavi etmek için terapötik ultrasonun yaygın popülaritesine rağmen, etkinliğini gösteren birkaç klinik çalışma vardır. Tendinopatinin yönetimi esas olarak nonoperatiftir ve non-steroid antiinflamatuvar ajanlar, kortikosteroid enjeksiyonları, eksantrik egzersizler, düşük enerjili lazer tedavisi, ekstrakorporeal şok dalga tedavisi, plateletten zengin plazma enjeksiyonu ve ultrason tedavisini içerir. (Riley 2008)

Ultrasonun tendon iyileşmesini artırma üzerindeki etkisi, hayvan çalışmalarında iyi bilinmektedir. Bu çalışmaların çoğu, ultrasonun iyileşen bir tendonun histolojisi ve mekanik özellikleri üzerindeki etkilerini araştırmak için cerrahi olarak kesilmiş ve dikilmiş bir tendon modeli kullanır. (Tsai, Tang ve Liang 2011) Yapılan bir çalışmada, cerrahi olarak onarılan aşıl tendonunun gerilme mukavemetinin ultrason tedavisinden sonra arttığı gösterilmiştir. (Enwemeka 1989)



Şekil 2.3: Ultrasonun tendon üzerindeki etkileri. (TGF-β: transforming growth factor β, α-SM actin: α düz kas aktini, PCNA: proliferasyon hücre nükleer antijeni)

Ultrasonun tendon hücreleri üzerindeki etkileri Şekil 2.3' te gösterilmiştir. Ultrason, tendon hücrelerinin göçünü, çoğalmasını ve kollajen ekspresyonunu destekler. (Tsai, Tang ve Liang 2011)

2.2.3.Düşük Yoğunluklu Pulse Ultrason (LIPUS)

Dokuları ısıtmak için kullanılan yüksek yoğunluklu ultrason ile karşılaştırıldığında; düşük yoğunluklu ultrason, biyolojik olarak önemli sıcaklık artışı olmadan terapötik değişikliklere neden olmasıyla son zamanlarda daha fazla ilgi çekmiştir. LIPUS, düşük yoğunlukta pulse modda çıktı veren özel bir ultrason türüdür. (Jiang ve ark. 2019) LIPUS,

akustik enerjinin hedef dokuya iletimini korurken, düşük yoğunluğu ve pulse çıkış modu nedeniyle minimum termal etkiye sahiptir. (Xin ve ark. 2016)

LIPUS' un çeşitli terapötik uygulamaları vardır. Hem hayvan modellerinde hem de klinik tedavilerde taze kırık, kaynamama ve gecikmiş kaynamanın iyileşmesinin uyardığı gösterilmiştir. (Warden ve ark. 1999; Dijkman, Sprague ve Bhandari 2009; Farkash ve ark. 2015) LIPUS ayrıca tendon, ligament ve kırık gibi yumuşak doku rejenerasyonunda etkinlik göstermiştir. (Chan ve ark. 2010; Jeremias Júnior ve ark. 2011; Loyola-Sánchez ve ark. 2012; Ren ve ark. 2013) Ek olarak, enflamatuvar yanıtın inhibisyonu ve nöromodülasyon gibi diğer etkileri deneysel olarak araştırılmıştır. (Su ve ark. 2017; Zhao ve ark. 2017) Araştırmacılar, LIPUS' un enflamasyondaki sitokinleri dengelemek için potansiyel bir yöntem olabileceğini ve daha etkili bir tedaviye yol açtığını bulmuşlardır. (Jiang ve ark. 2019)

LIPUS' un biyofiziksel etkileri dışında, çeşitli araştırmalarda yararlı biyolojik etkiler sergilediği gösterilmiştir. Bu çalışmalar, altta yatan mekanizmaların esas olarak hücre çoğalmasının ve farklılaşmasının düzenlenmesi ve zar kanallarının açılması ile ilişkili olduğunu ortaya koysa da; mevcut çalışmalar, biyolojik etkilerin nasıl üretildiğini anlamak için hala yeterli değildir ve temelde yatan hücre ve moleküler mekanizmalar araştırılmayı beklemektedir. (Jiang ve ark. 2019)

LIPUS' un tek başına mı yoksa halihazırda var olan tedavileri iyileştirmeye yardımcı bir tedavi aracı olarak mı daha etkili olduğunun daha iyi anlaşılmasını sağlamak için; tek başına LIPUS tedavisi ve diğer farklı tedavilerle kombinasyonu arasında karşılaştırmalara ihtiyaç vardır. (Jiang ve ark. 2019)

2.2.4.Ultrason Tedavisinin Kontrendikasyonları

2.2.4.1.Isının Genel Kontrendikasyonları

- Akut enfeksiyonlar
- Dolaşım bozukluğu
- Kanama diyatezleri
- Ödem
- Duyu bozukluğu
- Maligniteler
- Ağrının bildirilmesini engelleyen bilişsel problemler veya iletişim bozuklukları (Weber ve Hoppe 2011)

2.2.4.2.Ultrason Tedavisinde Dikkat Edilmesi Gerekenler

- Özellikle göz, kalp gibi organlara ve gebelerde uterusu uygulanmamalıdır.
- Laminektomi yapılmış omurga üzerine uygulanırken dikkatli olunmalıdır.
(Weber ve Hoppe 2011)

2.3.Plateletten Zengin Plazma (PRP)

Plateletten zengin plazma (PRP), tam kanla karşılaştırıldığında referans değerinden daha yüksek trombosit seviyeleri olan trombosit bakımından zengin bir konsantre olarak tanımlanmaktadır. PRP' nin potansiyel kullanımları deri ve yara iyileşmesinden tendinopati ve osteoartrit tedavisine kadar uzanır (Fitzpatrick, Bulsara ve Zheng 2017)

PRP tedavisi, kalp, diş ve maksillofasyal cerrahi alanlarına kadar yapılan uygulamalarla, 1980' lerde ve 1990' lardaki ilk klinik kullanımlarından itibaren rejeneratif tıpta ve diğer uzmanlık alanlarında popülerlik kazanmıştır. (Wu, Diaz ve Borg-Stein 2016) Günümüzde kas-iskelet sistemi ve spor tıbbında PRP tedavisi; çok çeşitli dejeneratif bozuklukları tedavi etmek, tendon, bağ, kas ve kıkırdak dokunun iyileşmesini arttırmak için kullanılan enjekte edilebilir bir biyolojik ajan rolü ile potansiyel yararı ve hasarlı dokuların onarımı üzerindeki etkisi nedeniyle oldukça çekici hale gelmiştir. (Nguyen, Borg-Stein ve McInnis 2011)

Trombositler, birincil olarak hemostazdaki rolleriyle bilinen, periferik kandaki küçük, çekirdeksiz cisimlerdir. Trombositler, yara iyileşmesinin temel aşamalarını başlatan ve düzenleyen bir dizi protein, sitokin ve diğer biyoaktif faktörleri içerir. Kandaki normal trombosit sayıları 150.000 / μL ile 350.000 μL arasındadır. Plazma, kanın sıvı kısmıdır ve pıhtılaşma faktörleri ile diğer protein ve iyonları içerir. Trombositler pıhtının bir parçası olduğu için trombosit açısından zengin plazma yalnızca antikoagüle kandan yapılabilir. Serum, kan hücreleri ve pıhtılaşma proteinleri çıkarıldıktan sonra kalan kanın berrak sıvı kısmıdır; serum çok az trombosit içerir. PRP' nin hazırlanması, iyonize kalsiyumu bağlamak ve pıhtılaşma sürecini engellemek için tam kana sitrat ilavesiyle başlar. Bunu bir veya iki santrifüjleme adımı izler. İlk santrifüj aşaması, kırmızı ve beyaz kan hücrelerini plazma ve trombositlerden ayırır. Kırmızı kan hücreleri (7 μm çapında) ve beyaz kan hücreleri (7-15 μm çapında) trombositlerden (2 μm çapında) çok daha büyüktür; bu hücreler plazma ve

trombositlerden ayrılır. İkinci santrifüjleme aşaması, trombositleri daha da yoğunlaştırarak plateletten zengin plazma kısmını üretir. (Foster ve ark. 2009)

Yüksek konsantrasyondaki trombositlerin kullanımının ve terapötik potansiyelinin mantığı, iyileşme potansiyeli düşük dokularda iyileşmeyi artıran ve onarımı destekleyen rejeneratif bir uyarı sağlayan, trombositlerin alfa granüllerinden suprafizyolojik miktarlarda salınan temel büyüme faktörleri ve sitokinlere dayanmaktadır. (Wu, Diaz ve Borg-Stein 2016)

Trombositlerde tanımlanan temel sitokinler arasında transforming growth faktör- β (TGF- β), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I, IGF-II), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve endotelial hücre büyüme faktörü vardır. Bu sitokinler, hücre proliferasyonu, kemotaksis, hücre farklılaşması ve anjiyogenezde önemli roller oynar. PRP' nin özel bir değeri, bu doğal sitokinlerin hepsinin “normal” biyolojik oranlarda mevcut olmasıdır. Biyoaktif faktörler ayrıca trombositlerdeki yoğun granüllerde bulunur. Yoğun granüller serotonin, histamin, dopamin, kalsiyum ve adenosin içerir. Bu faktörlerin yara iyileşmesinin biyolojik yönleri üzerinde temel etkileri vardır. Adenosin reseptör aktivasyonu, yara iyileşmesi sırasında enflamasyonu modüle eder. (Foster ve ark. 2009) Histamin ve serotonin trombositler tarafından salınır ve her ikisi de kapiller geçirgenliği artırır, bu da enflamatuvar hücrelerin yara bölgesine daha fazla erişimini sağlar ve makrofajları aktive eder. (Los ve ark. 1988; Bennett ve Schultz 1993)

Genel olarak, yara iyileşmesi 3 aşamaya ayrılabilir: enflamasyon, proliferasyon ve remodelling fazı. (Broughton, Janis ve Attinger 2006) Enflamasyon fazı, trombositlerin pıhtı oluşturması ve nötrofiller ve makrofajlar gibi enflamatuvar hücrelerin yaralanma bölgesine çekilmesine yardımcı olan büyüme faktörlerinin salınması ile karakterizedir. Proliferasyon fazı, granülasyon ve epitelizasyon ile ilişkili hücre dışı matris düzenlenmesini içerir. (Nguyen, Borg-Stein ve McInnis 2011) Remodelling fazı ise kollajen ve skar dokusu üretimi ile ilişkilidir. Yara iyileşmesinin bu aşamalarındaki fizyolojik ilerleme, çoğu PRP' deki kan bileşenleri tarafından salınan ve modüle edilen büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından düzenlenir. (Wu, Diaz ve Borg-Stein 2016)

İyileşme sürecinde PRP' nin faydası, sınırlı kanlanması ve yavaş hücre döngüsü nedeniyle onarım süreçleri yavaş ve zayıf olabilen tendonlar, ligamentler ve kırık doku için özellikle önemlidir. (Sánchez ve ark. 2007; Boswell ve ark. 2012)

Bugüne kadar, PRP' nin klinik etkinliğinin karışık sonuçlarına katkıda bulunan her bir PRP formülasyonunun kendine özgü biyolojik özellikleri ve etkilerine sahip olmasıyla, ürüne dahil edilecek en iyi PRP veya kan bileşenlerinin optimum konsantrasyonlarının nasıl hazırlanacağı konusunda genel bir fikir birliği yoktur. (Wu, Diaz ve Borg-Stein 2016)

Çeşitli PRP preparatlarının biyolojik aktivitesini etkileyen bir dizi değişken olmasına rağmen, daha yüksek trombosit konsantrasyonlarının iyileşmeyi daha da iyileştirdiği gösterilmemiştir. (Foster ve ark. 2009)

PRP' deki optimal trombosit miktarı üzerine çok az çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, çok sayıda araştırmacı, trombosit konsantrasyonunun periferik kanda bulunandan (150.000 ila 350.000 trombosit / μ L arasında) 3-7 kat daha yüksek olması önermiştir. (Graziani ve ark. 2006; Cho ve ark. 2011) Weibrich ve ark. farklı trombosit konsantrasyonlarının kemik rejenerasyonu üzerindeki etkilerini in vivo olarak değerlendirmiş ve trombosit konsantrasyonunun yaklaşık 503.000-1.729.000 / μ L (periferik kandaki trombosit konsantrasyonunun 1,5-4,5 katı) olması kaydıyla platelet konsantrelerinin olumlu etkileri olduğunu bulmuştur. (Weibrich ve ark. 2004) Aşırı derecede yüksek trombosit oranının (periferik kandaki trombosit konsantrasyonunun 6-12 katı) iyileşme üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğu görülmüştür. Graziani ve ark. farklı PRP konsantrasyonlarının osteoblast ve fibroblast fonksiyonu üzerindeki etkisini in vitro olarak değerlendirmiş; bu çalışmanın sonuçları, PRP' nin periferik kandaki konsantrasyondan 2,5 kat daha yüksek trombosit konsantrasyonu ile elde edildiğinde maksimum etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Artan trombosit konsantrasyonları, osteoblastların ve fibroblastların proliferasyonunda bir azalmaya yol açar ve bu da doku rejenerasyonu üzerinde paradoksal bir inhibitör etki olduğunu düşündürmektedir. (Graziani ve ark. 2006)

Trombosit degranülasyonunu ve büyüme faktörleri ile biyoaktif moleküllerin salınımını engelleyebilen ve dolayısıyla bu biyolojik yaklaşımın iyileşme potansiyelini önemli ölçüde azaltabilen antiplatelet tedaviyi alan veya tedaviye ara veremeyen kişilerde PRP uygulaması genellikle önerilmemiştir. Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar alan deneklerden hazırlanan olog PRP' nin, trombosit agregasyonunu önemli ölçüde bozduğu ve dolayısıyla azalmış terapötik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. (Schippinger ve ark. 2015)

PRP tedavisi uygulanırken dikkat edilmesi veya kaçınılmasını gerektiren tıbbi durumlar arasında kan diskrazileri, antibiyotiklerle tedavi edilen mevcut enfeksiyonlar,

antiplatelet ajanların kullanımı ve oral glukokortikoidler gibi sistemik immünsüpresif ilaçların kullanımı yer alabilir. (Wu, Diaz ve Borg-Stein 2016)

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, PRP' nin tendon ve tendon hücrelerinde gen ekspresyonunu ve matriks sentezini olumlu etkilediğini açıkça göstermiştir. (de Mos ve ark. 2008) Bir sıçan aşıl tendonundaki hasarın oluşmasından 6 saat sonra hematoma içine perkütan olarak enjekte edilen bir trombosit konsantrasyonu, tendon mukavemetinde artış ile sonuçlanmıştır. (Aspenberg ve Virchenko 2004)

Tendinopati tedavisinde PRP kullanımına ilgi giderek artmaktadır ve özellikle lateral epikondilit olmak üzere tendinopatide PRP' nin etkinliğini araştıran randomize kontrollü çalışmaların sayısı da giderek artmaktadır. (de Jonge ve ark. 2011; Gosens ve ark. 2011; Vetrano ve ark. 2013) Tüm çalışmalar olumlu bir etki gösteremediğinden, PRP' nin yararlı bir etki sağlayıp sağlamadığı konusunda hala bir fikir birliği yoktur. (de Vos ve ark. 2010; Krogh ve ark. 2013)

PRP ürünleriyle ilgili çok sayıda temel bilim çalışması, hayvan çalışması ve küçük vaka raporları olmasına rağmen, PRP' nin potansiyel faydalarına ilişkin yüksek düzeyde tıbbi kanıt sağlayan yalnızca birkaç kontrollü klinik çalışma vardır. Çalışmalardaki katılımcı sayısı genel olarak azdır ve çalışmaların çoğu yetersizdir. (Foster ve ark. 2009)

PRP ile ilgili araştırmalar ilerlemeye devam etmektedir. Orta kalitede kanıtlar, PRP' nin lateral epikondilit ve diz osteoartriti için kullanımını desteklemektedir. Düşük kaliteli kanıtlar, ayak bileği ve kalça osteoartriti, aşıl ve patellar tendinopati için PRP' nin güvenliğini ve faydasını göstermektedir. Trombosit dozajını, hücresel bileşimini ve PRP için uygulama sonrası rehabilitasyon protokollerini optimize etmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Tedaviye yanıtı etkileyen hasta ile ilgili fizyolojik ve genetik faktörler de dikkate alınmalı ve araştırılmalıdır. Etkinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi için kesin sonuç ölçütlerinin yanı sıra hastaların haftalar veya aylar değil yıllarca takip edilmesi gerekir. PRP, bağ dokusu sağlığı için uzun vadeli bir tedavi ve yatırımdır ve kısa vadeli bir ağrı yönetimi stratejisi olarak görülmemelidir. (Wu, Diaz ve Borg-Stein 2016)

Tendon iyileşmesinde PRP' nin rolü düşünüldüğünde, akut tendon yaralanmasının tedavisini kronik tendinopatiden ayırmak önemlidir. Tendon iyileşmesinin ve yeniden şekillenmesinin biyolojik yönleri, bu iki farklı klinik durum arasında oldukça farklı olabilir. Akut olarak yaralanan tendon ile dejeneratif tendon üzerindeki farklı etkileri incelemek için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Altta yatan hücresel ve moleküler süreçler, muhtemelen oldukça farklıdır. Akut olarak yaralanan yumuşak doku (tendon, bağ veya kas) tedavisinde

PRP enjekte etmek için en uygun zaman belirlenmelidir. İyileşme ilerledikçe biyolojik ortam değişir ve bu nedenle sitokinlerin etkileri yaralanmadan sonra değişen zamanlarda çok farklı olabilir. Akut yaralanma durumunda enflamasyonu (ve dolayısıyla ağrıyı) şiddetlendirme potansiyeli bile olabilir. PRP enjeksiyonu için en uygun zamanı belirlemeye ek olarak, seri enjeksiyonların etkisi araştırılmalıdır. Çeşitli PRP preparatlarından sitokin salınımının kinetiği, belirli bir PRP formülasyonu için enjeksiyon için en iyi zamanı belirleyebileceğinden, daha fazla araştırma gerektirir. (Foster ve ark. 2009) Ayrıca, PRP' den sitokin salınımının pH' a bağlı olduğuna dair bazı ön veriler olduğu için lokal doku pH' ının PRP aktivitesi üzerindeki etkisinin daha fazla araştırılması gerekir. (Liu ve ark. 2002)

Klinikte çok sık karşılaşılan tendon yaralanmalarının tedavisinde PRP ve LIPUS tedavisinin etkinliğinin gösterilmesi, bundan sonra yapılacak olan çalışmalara ışık tutacaktır. Ayrıca tendon iyileşmesi üzerindeki olumlu etkinin gösterilmesi, rehabilitasyona erken başlanmasına ve fonksiyonelliğin erken kazanılmasına katkıda bulunacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Tendon İyileşmesinde Plateletten Zengin Plazma ve Düşük Yoğunluklu Pulse Ultrason Tedavilerinin Etkinliği: Deneysel Çalışma” adlı tez projesi Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyle Yerel Etik Kurulu’ndan 26.02.2020 tarih ve 2020-012 karar sayısı ile etik kurul onayını aldı ve 201518016 proje numarası ile de Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’nden maddi desteğini almaya hak kazandı.

Projeye başlamadan önce optimum denek sayısı ile ilgili istatistiksel analizler yapıldı. Ucuz, dayanıklı olması ve nispeten kolay bulunabilirliği nedeniyle çalışma için sıçanlar tercih edildi.

3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar

Çalışmada; 5 aylık 250-300 gram ağırlığında 32 adet Wistar Albino cinsi, cinsiyeti dişi olan sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar kapalı zarf usulü randomize edilerek 8’erli gruplar halinde 4 eş gruba ayrıldı. (Tablo 3.1)

Sıçanlar çalışma süresi boyunca Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde 18°- 22° C sıcaklık ve % 45-50 nem aralığında bulunan odalarda 12 saatlik karanlık-aydınlık sikluslarda 4’erli 8 kafeste muhafaza edilerek standart katı sıçan yemi ve çeşme suyuyla beslendi. (Şekil 3.1)

Tablo 3.1: Çalışma grupları

Gruplar	Grup Adı	Yapılan Uygulama
Grup 1 (n=8)	Cerrahi kontrol grubu	0. gün sıçanların her iki aşil tendonları kesilip aynı seansta tekrar onarıldı
Grup 2 (n=8)	PRP tedavi grubu	0. gün sıçanların her iki aşil tendonları kesilip aynı seansta tekrar onarıldı 0., 14. ve 28. günlerde her iki aşil tendonuna 0.1 cc PRP enjeksiyonu yapıldı
Grup 3 (n=8)	LIPUS tedavi grubu	0. gün sıçanların her iki aşil tendonları kesilip aynı seansta tekrar onarıldı 7. günde başlanarak haftada 5 seans, toplam 10 seans, 1 Mhz frekansta, 0.5 w/cm ² yoğunlukta, günlük 5 dakika süreyle, %50 pulse modda LIPUS tedavisi uygulandı
Grup 4 (n=8)	PRP + LIPUS tedavi grubu	0. gün sıçanların her iki aşil tendonları kesilip aynı seansta tekrar onarıldı 0., 14. ve 28. günlerde her iki aşil tendonuna 0.1 cc PRP enjeksiyonu yapıldı 7. günde başlanarak haftada 5 seans, toplam 10 seans, 1 Mhz frekansta, 0.5 w/cm ² yoğunlukta, günlük 5 dakika süreyle, %50 pulse modda LIPUS tedavisi uygulandı



Şekil 3.1: Sıçanların kafeslerde gruplandırılması

3.2.Girişimler

Çalışmada her iki aşil tendonlarının kesilip (Fu ve ark. 2008) cerrahi olarak onarılması planlanan sıçanların cerrahi sonrasında beslenme ve hareketlilik durumlarının gözlemlenmesi amacıyla çalışma öncesinde 1 adet sıçanın her iki aşil tendonu kesilip onarılarak pilot çalışma yapıldı.

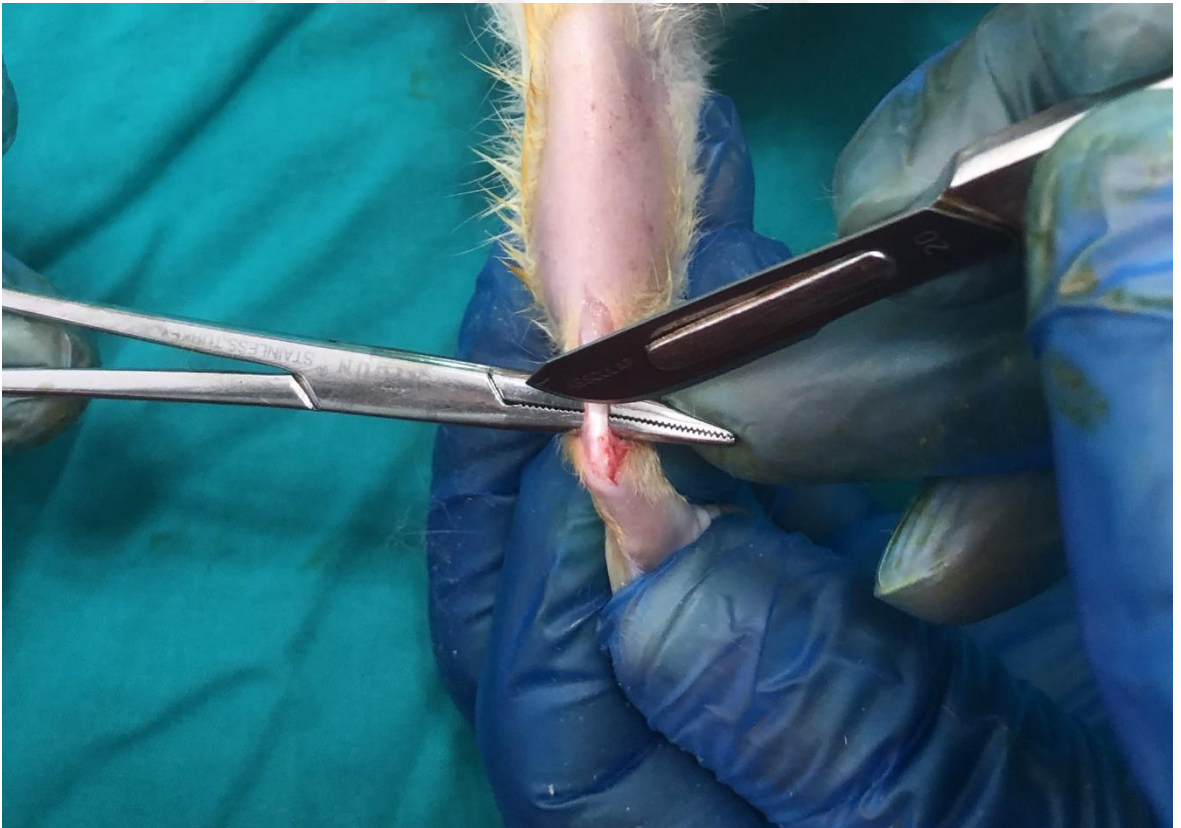


Şekil 3.2: Sıçanların arka bacaklarının tıraş edilerek prone pozisyonda cerrahiye hazırlanması ve cerrahide kullanılan malzemeler

Tüm gruplarda sıçanların her iki aşil tendonları kesilip aynı seansta aynı cerrah tarafından aynı teknikle tekrar onarıldı. Ketamin HCL 90 mg/kg ve Ksilazin 10 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulanarak genel anestezi sağlandı. Sıçanların her iki arka bacak posterior kısımları tıraş edildikten sonra sıçanların her iki arka bacağı, %10 Povidon-İyot çözeltisi ile boyanıp ameliyat masasında prone pozisyonu verildi. (Şekil 3.2) Her iki bacak distali aşil tendonu üzerinden yaklaşık 2 cm' lik uzunlamasına cilt insizyonu yapılarak, künt disseksiyon ile gastroknemius kasının tendon kılıfına ulaşıldı. Tendon kılıfına insizyon yapılarak, gastroknemius kasının tendonu ortaya konuldu. (Şekil 3.3) Sonrasında kalkaneus birleşme yerinin 0.5 cm proksimalinden bisturi yardımıyla transvers ve tam kat tendon kesisi oluşturuldu. (Şekil 3.4, Şekil 3.5) Daha sonra kesinin proksimal ve distal kısımları 5.0 yuvarlak polipropilen suturele ve Modifiye Kessler suture tekniğiyle uç uca onarıldı. Sonrasında 5.0 yuvarlak polipropilen suturele tek bir epitendinöz suture atıldı. (Şekil 3.6) Cilt sutureasyonu 4.0 keskin polipropilen suturele yapıldı. Cilt sutureasyonu sonrasında %10 Povidon-İyot çözeltisi ile açık pansuman yapıldı. Operasyon sonrasında ratların kafes içerisinde serbest aktivitesine izin verildi (Fu ve ark. 2008; Farcic ve ark. 2018).



Şekil 3.3: Sıçan aşı tendonunun ortaya konulması



Şekil 3.4: Sıçan aşı tendonunun bisturi ile transvers olarak kesilmesi

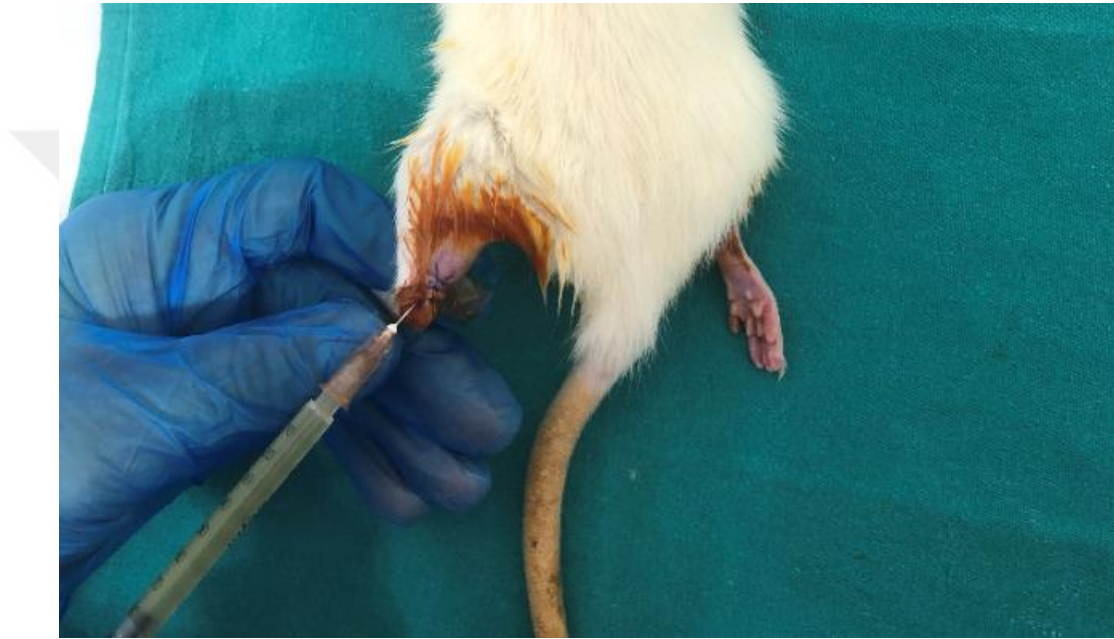


Şekil 3.5: Sıçan aşil tendonunun bisturi ile transvers ve tam kat kesilmiş hali



Şekil 3.6: Sıçan aşil tendonunun kesi sonrası onarılmış hali

Onarım sonrası (0. gün) PRP tedavi gruplarına (grup 2 ve 4) kan merkezinde hazırlanan havuzlanmış trombositlerden elde edilen 0.1 cc PRP eş zamanlı olarak operasyon bölgesine uygulandı. PRP, sütür hattının hemen yanından cilt altına girilerek tendon etrafına enjekte edildi. (Şekil 3.7) Grup 2 ve 4' te 14. ve 28. günlerde PRP enjeksiyonu tekrarlandı. PRP enjeksiyonu öncesinde kan merkezinden alınan trombosit süspansiyonlarında kan hücre sayımı yapılarak içerdiği trombosit sayıları tespit edildi ve 3 numunede de trombosit sayısının 1.000.000 μL ' nin üzerinde olduğu görüldü.



Şekil 3.7: Onarım sonrası yapılan PRP enjeksiyonu

Grup 3 ve grup 4' e onarım sonrası 7. günde başlamak üzere (Lu ve ark. 2016) haftada 5 seans, toplam 10 seans, günlük 5 dakika süreyle (Farcic ve ark. 2018), 1 Mhz frekansta 0.5 w/cm² yoğunlukta %50 pulse modda ultrason tedavisi ERA' sı 1 cm olan prob ile yapıldı. (Şekil 3.8) LIPUS tedavisi proba jel sürüldükten sonra onarım yapılan tendon üzerinde prob yavaşça hareket ettirilerek uygulandı. Ultrason tedavisi inhalasyon anestezisi ile sedasyon altında KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi' nde yapıldı. İnhalasyon anestezisi LIPUS tedavisi süresince %2,5 Sevofluran + %50 O₂ + %50 hava solutularak sağlandı. (Şekil 3.9)



Şekil 3.8: LIPUS tedavisinin uygulanması



Şekil 3.9: LIPUS tedavisi öncesi inhalasyon anestezisi ile sedasyon sağlanması

Onarım sonrasında gözlem süresi boyunca hiçbir hayvanda tendon rüptürü görülmedi. Çalışmanın 9. gününde PRP grubundaki bir hayvanın ölmüş olduğu görüldü, yerine yeni bir hayvan dahil edilmedi.

Çalışmanın 56. gününde intraperitoneal anestezi sonrasında tüm hayvanlar prone pozisyondayken onarım sahasındaki eski insizyon hattı tekrar açılarak aşil tendonlarına ulaşıldı. Tang ve ark. tariflediği makroskopik adezyon kriterlerine göre makroskopik olarak her iki bacakta adezyon değerlendirildi. (Tang ve ark. 1994) (Tablo 3.2) Biyomekanik ve histopatolojik değerlendirme için proksimalde gastroknemius kasının bir kısmı da dahil olacak şekilde, distalde kalkaneusun proksimal kısmı dahil edilerek tüm tendon rezeke edildi. (Şekil 3.10) Tüm hayvanlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edilerek çalışmaya son verildi. Sağ ve sol bacaklardan alınan örnekler kapalı zarf usulü randomize edilerek her sıçanın bir bacağına biyomekanik bir bacağına histopatolojik inceleme yapıldı.



Şekil 3.10: Tendonun gastroknemius kası ve kalkaneusun bir kısmı da dahil edilerek rezeke edilmesi

3.3.Değerlendirme Parametreleri

3.3.1.Makroskopik Değerlendirme

Tendonun cilt ve çevre dokulara adezyon miktarı, yoğunluğu ve hareketliliği değerlendirildi. Adezyonun makroskopik değerlendirme kriterleri Tang ve ark. tanımladığı derecelendirme sistemine göre yapıldı (Tablo 3.2). Adezyonun derecesi hem niceliksel hem de niteliksel olarak değerlendirildi. Her örnek için toplam puan değeri, nicel ve nitel puanların toplanmasıyla elde edildi. (Tang ve ark. 1994)

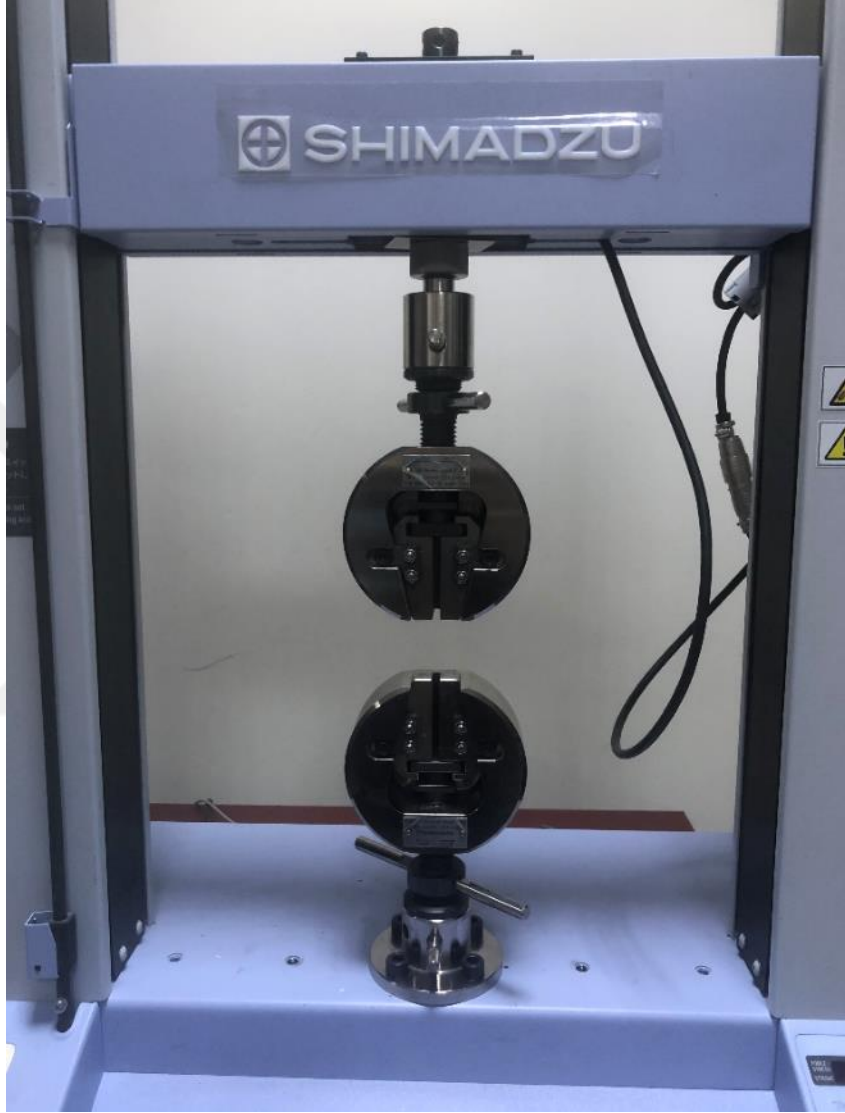
Tablo 3.2: Makroskopik Adezyon Kriterleri

Puan	Adezyonun Özellikleri
Uzunluk	
0	Yapışıklık yok
1	Lokalize, <10 mm
2	10-15 mm
3	>15 mm
Karakter	
0	Yapışıklık yok
1	Gevşek, elastik, hareketli
2	Ortalama kalınlık ve hareketlilik
3	Kalın, sert ve hareketsiz
Adezyonun Derecesi	
0	Yok
1-2	Hafif
3-4	Orta
5-6	İleri derece

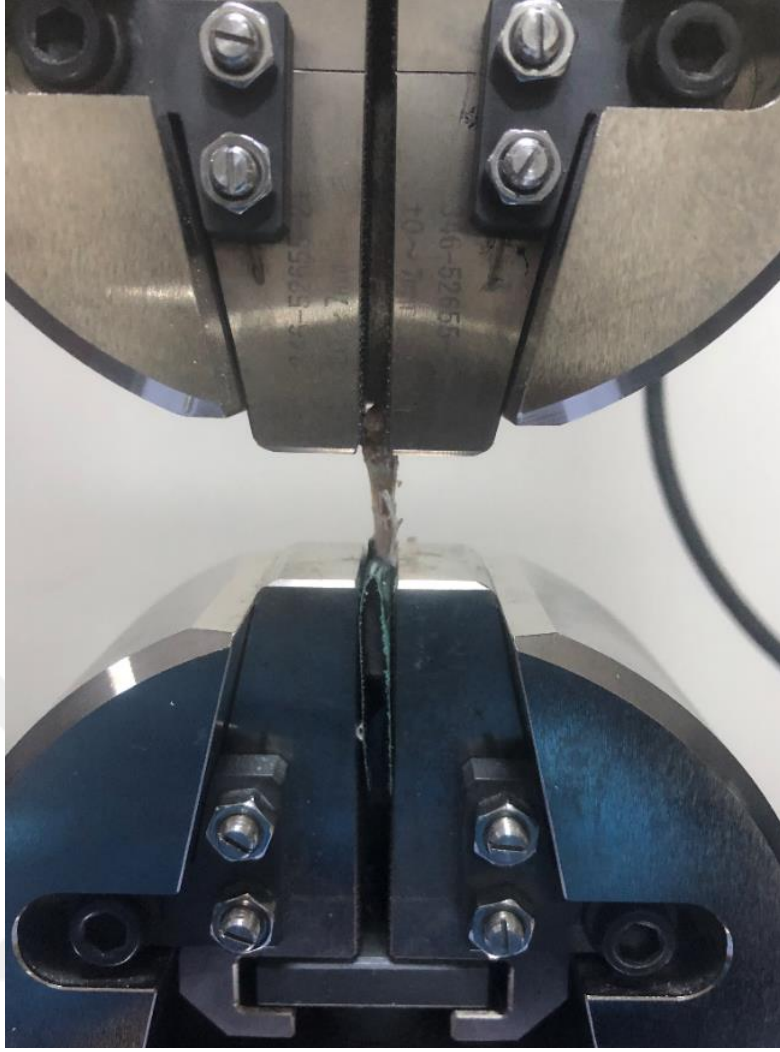
3.3.2.Biyomekanik Değerlendirme

Tendon proksimalde gastroknemius kasının da bir kısmı alınarak, distalde ise kalkaneusun proksimal kısmı dahil edilecek şekilde rezeke edilerek Necmettin Erbakan Üniversitesi Makine Mühendisliği Fakültesi Biyomekanik Laboratuvarı'nda çekme testi uygulandı. (Şekil 3.11) Tendonlar elektromekanik çekme test cihazının iki ucuna, gastroknemius kasının olduğu kısım iki zımpara kağıdının arasına yerleştirildikten sonra ve

kalkaneus kısmı direk yerleştirilerek sabitlenip sabit gerim hızında kopma oluncaya kadar test edildi. (Şekil 3.12) Tendon kopma anında ölçülen değer maksimum kopma kuvveti (N), uzama miktarı ise maksimum gerilme miktarı (mm) olarak kaydedildi.



Şekil 3.11: Elektromekanik çekme test cihazı (Autograph AG-IS 100kN Shimadzu Co.Kyoto Japan)



Şekil 3.12: Tendonların çekme cihazına sabitlenmesi

3.3.3.Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapıldı.

Çıkarılan dokular ışık mikroskopunda değerlendirilmek amacıyla %10' luk formaldehitte tespit edildi. Makroskopik olarak lezyone alandan diseke edilen doku örnekleri rutin doku takibine alındı. Parafin bloklara gömülen örneklerden Hematoksilen Eozin, Masson Trikrom (MTK) ve Alcian Blue boyamalar için 4-5 mikronluk kesitler alındı. Histokimyasal boyama için kesilen lamalar 1 gece etüvde 50-55 derecede bekletildi. Daha sonra deparafinize edilen dokulara Alcian Blue (pH 2,5) ve Masson Trikrom boyaları uygulandı. Hematoksilen Eozin ve histokimyasal boyalı lamalar ışık mikroskopunda

Olympus BX 46 ile uzman patolog tarafından değerlendirildi. Işık mikroskopisinde; Hematoksilen-Eozin boyalı lamlarda iltihabi hücre yoğunluğu, iltihabi hücre tipi ve vaskülarizasyon, MTK boyalı lamlarda tenosit ve Alcian Blue boyamada mûsin birikimi değerlendirildi.

Enflamasyon şiddeti:

Yok: 0

Hafif: 1

Orta: 2

Belirgin: 3

Vaskülarizasyon: 1 büyük büyütme alanında

0-5 adet kapiller: Hafif-1

6-10 adet kapiller: Orta-2

10' dan fazla kapiller: Belirgin-3

Tenosit (Bonar Sınıflandırması):

Evre 0: Belirgin olmayan iğ şeklinde uzamış nükleus ile ışık mikroskopunda belirgin görülemeyen sitoplazma

Evre 1: Artmış yuvarlaklık; daire biçimini almaya başlamış, belirgin görülebilen sitoplazma yok

Evre 2: Artmış yuvarlaklık ve genişlik; nükleus daire biçiminde ve biraz genişlemiş, küçük bir miktar görülebilen sitoplazma

Evre 3: Nükleus yuvarlak ve geniş, bol miktarda görülebilen ve lakuna formasyonunda (kondroid değişiklik) sitoplazma

Mûsin birikimi;

Yok: 0

Var: 1

İltihabi hücreler lenfosit-plazmosit, eozinofil ve epiteloid histiositlerden oluşan granülom yapıları olarak değerlendirildi.

3.3.4.İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmadaki değişkenler için tanımlayıcı istatistikler verildi. Numerik değişkenler için ortalama, standart sapma; ordinal değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında varyans analizi ve Tukey çoklu karşılaştırması kullanıldı. Nominal değişkenlerin analizinde Kruskal Wallis testi ve DSCF çoklu karşılaştırmaları kullanıldı. Analizler SAS University Edition 9.4 programı ile yapıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

4.1.Makroskopik Adezyon Bulguları

Çalışmanın 56. gününde tüm sıçanların her iki bacağında makroskopik olarak adezyon değerlendirildi. Kontrol grubundaki bir sıçanın topuğunda oluşan yaranın 56. günde hala iyileşmemiş olduğu görüldü. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1: Kontrol grubundaki bir sıçanın ayağında oluşan yara

Kontrol grubunda 8 sıçanın her iki bacağında, PRP grubunda 7 sıçanın her iki bacağında, LIPUS grubunda 8 sıçanın her iki bacağında ve PRP + LIPUS grubunda 8 sıçanın her iki bacağında Tang ve ark. tariflediği makroskopik adezyon kriterlerine göre (Tablo 3.2) adezyon değerlendirildi.

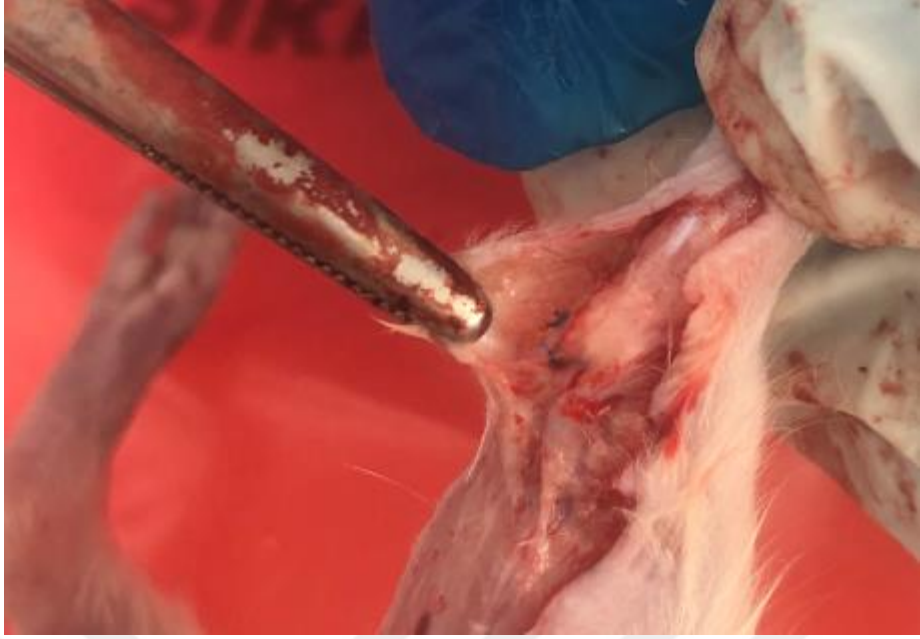
Tablo 4.1: Grupların adezyon derecelerinin değerleri

Adezyonun Derecesi	Grup			
	KONTROL n (%)	PRP n (%)	LIPUS n (%)	PRP+LIPUS n (%)
Hafif	1 (% 6.25)	10 (% 71.43)	15 (% 93.75)	16 (% 100)
Orta	12 (% 75)	4 (% 28.57)	1 (% 6.25)	0 (% 0.00)
İleri	3 (% 18.75)	0 (% 0.00)	0 (% 0.00)	0 (% 0.00)

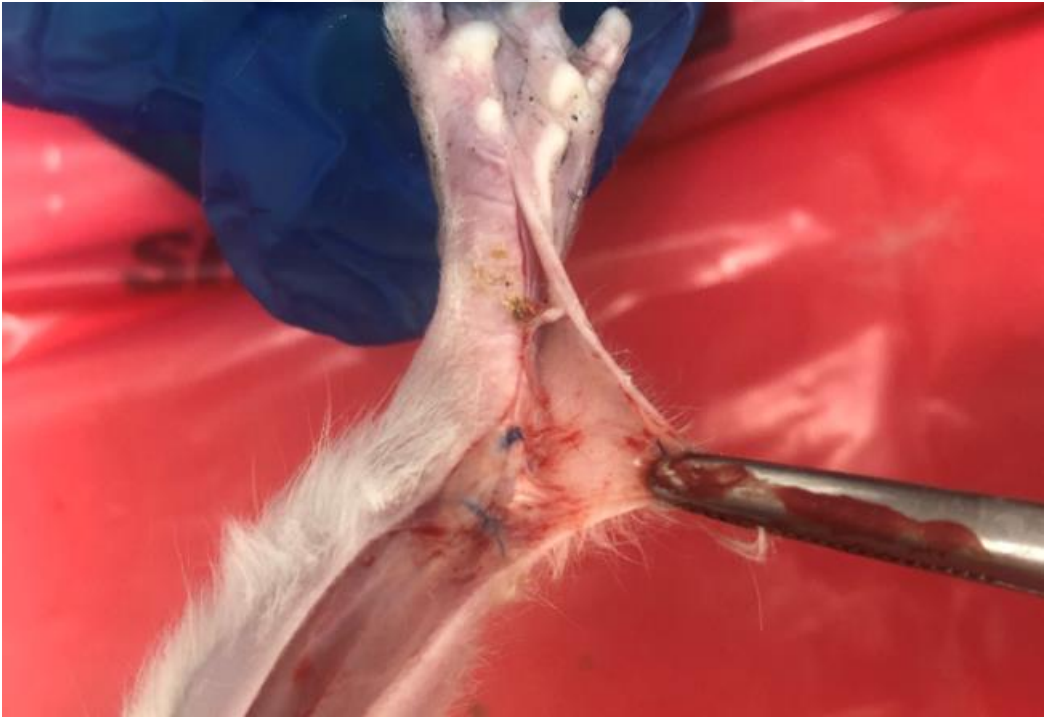
Tablo 4.2: Grupların adezyon derecelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Grupların Karşılaştırılması	
Grup	p değeri
Kontrol x PRP	0.0014
Kontrol x LIPUS	<0.0001
Kontrol x PRP+LIPUS	<0.0001
PRP x LIPUS	0.3734
PRP x PRP+LIPUS	0.1080
LIPUS x PRP+LIPUS	0.7494

Dört grubun karşılaştırılmasında fark ($p < 0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. PRP + LIPUS grubunun tamamında adezyon derecesinin hafif olduğu görüldü. Adezyon derecesinin LIPUS grubunun 15 tanesinde hafif, sadece birinde orta şiddette olduğu; PRP grubunun 10 tanesinde hafif, 4 tanesinde orta şiddette olduğu; kontrol grubunda ise sadece 1 tanesinde hafif, 12 tanesinde orta, 3 tanesinde şiddetli olduğu görüldü. Kontrol grubu dışındaki gruplarda şiddetli adezyonun olmadığı görüldü. (Tablo 4.1) (Şekil 4.2, 4.3, 4.4, 4.5) Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılmasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Kontrol x PRP $p=0.014$, Kontrol x LIPUS $p<0.0001$, Kontrol x PRP + LIPUS $p<0.0001$). Ancak kontrol grubu dışındaki diğer grupların birbiriyle karşılaştırılmasında anlamlı fark gözlenmedi. (Tablo 4.2)



Şekil 4.2: İleri derecede adezyon



Şekil 4.3: Orta derecede adezyon



Şekil 4.4: Hafif derecede adezyon

4.2.Biyomekanik Bulgular

Kontrol grubundaki 8 sıçanın tek bacağında, PRP grubundaki 7 sıçanın tek bacağında, LIPUS grubundaki 8 sıçanın tek bacağında ve PRP + LIPUS grubundaki 8 sıçanın tek bacağında biyomekanik değerlendirme yapıldı. Grupların maksimum kopma kuvveti ve maksimum gerilme miktarı değerleri Tablo 4.3' te verilmiştir.

Çekme testi esnasında kopmaların bir kısmı onarım hattından olurken bir kısmının da muskületendinöz bileşkeden olduğu görüldü.

Tablo 4.3: Grupların maksimum kopma kuvveti ve maksimum gerilme değerleri

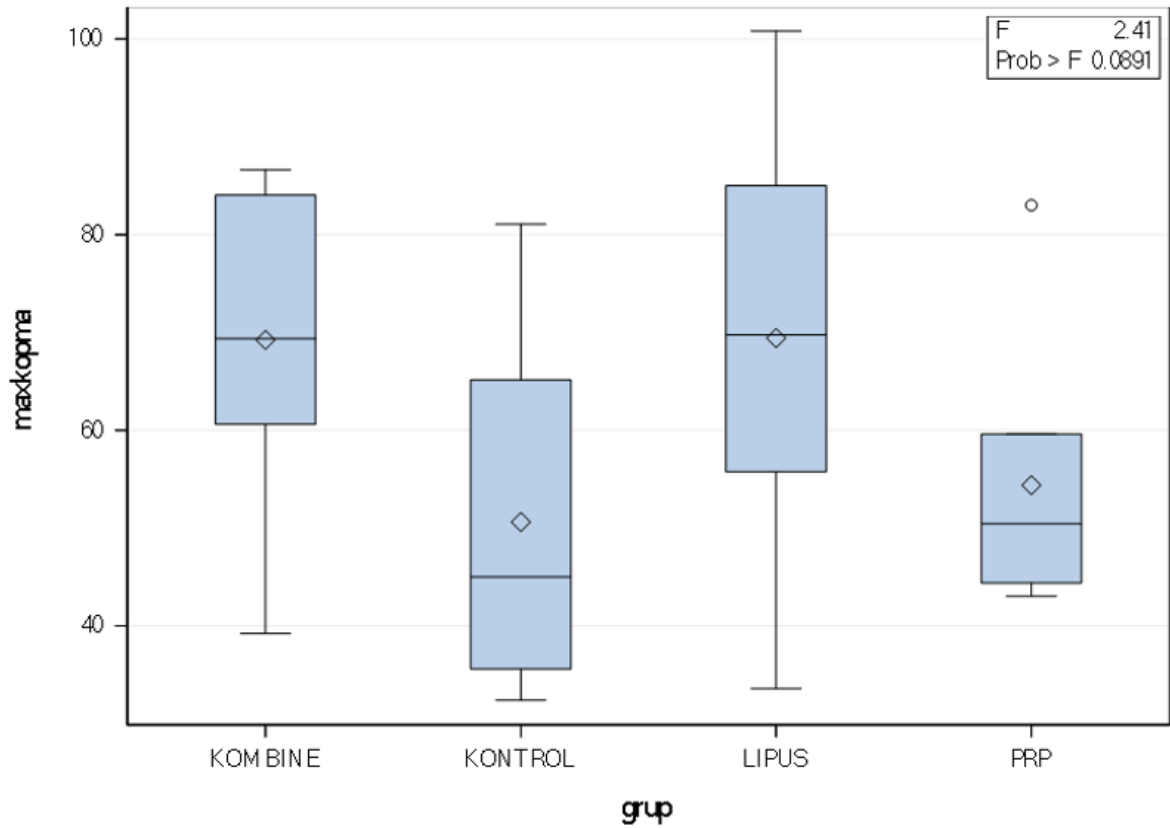
Gruplar	Maksimum Kopma Kuvveti (N)	Maksimum Gerilme (mm)
Kontrol 1	45,0500	10,5012
Kontrol 2	81,0671	18,8968
Kontrol 3	38,2869	8,92467
Kontrol 4	32,8811	7,66459
Kontrol 5	32,3963	7,55159
Kontrol 6	44,9451	10,4767
Kontrol 7	57,2554	14,4584
Kontrol 8	73,0274	17,6819
PRP 1	45,5395	11,4999
PRP 2	44,3776	11,2065
PRP 3	83,0110	20,9624
PRP 4	50,4144	12,7309
PRP 5	43,0203	10,8637
PRP 6	59,5872	15,0473
PRP 7	54,6996	13,8130
LIPUS 1	33,5852	8,48112
LIPUS 2	73,9352	18,6705
LIPUS 3	85,2871	21,5372
LIPUS 4	59,8462	15,1127
LIPUS 5	100,826	25,4610
LIPUS 6	65,5492	16,5528
LIPUS 7	84,7308	21,3967
LIPUS 8	51,6446	13,0416
PRP+LIPUS 1	84,1697	21,2550
PRP+LIPUS 2	39,2167	9,90320
PRP+LIPUS 3	72,8623	18,3996
PRP+LIPUS 4	86,6429	21,8795
PRP+LIPUS 5	61,9427	15,6421
PRP+LIPUS 6	83,8916	21,1847
PRP+LIPUS 7	59,2820	14,9702
PRP+LIPUS 8	65,8925	16,6395

4.2.1. Maksimum kopma kuvveti

Grupların ortalamasına bakıldığında, en düşük ortalamanın kontrol grubunda (50.61 N) olduğu görüldü. En yüksek ortalamanın LIPUS grubunda (69.42 N) olduğu ve PRP + LIPUS grubunun ortalamasının LIPUS grubuna yakın olduğu (69.24 N) görüldü. (Tablo 4.4) Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 4.5)

Tablo 4.4: Grupların maksimum kopma kuvvetlerinin ortalama ve standart sapmaları

	Ortalama \pm SS (N)
Kontrol	50.61 \pm 18.26
PRP	54.38 \pm 13.96
LIPUS	69.42 \pm 21.38
PRP + LIPUS	69.24 \pm 16.12



Şekil 4.5: 4 grubun maksimum kopma kuvvetlerinin karşılaştırılması

Dört grubun karşılaştırılmasında fark ($p=0.0891$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Şekil 4.5)

Tablo 4.5: Maksimum kopma kuvvetlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

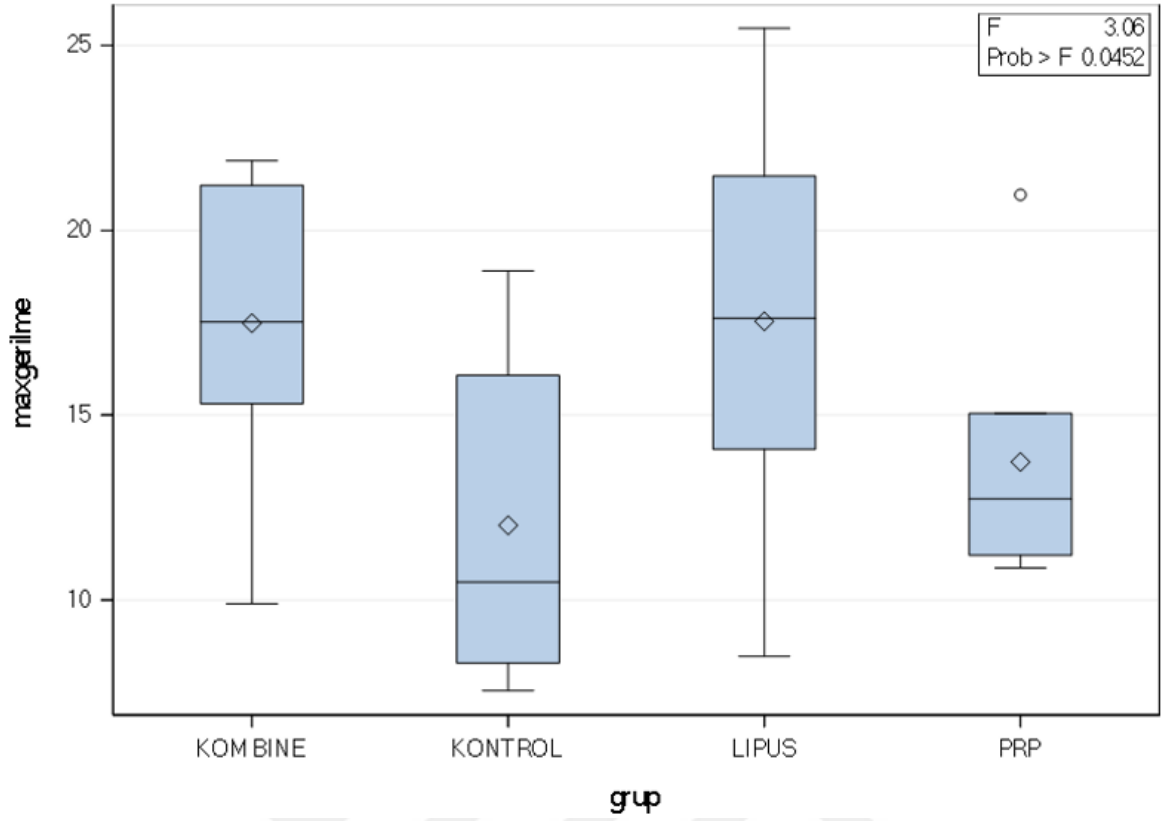
Grupların Karşılaştırılması	
Grup	p değeri
Kontrol x PRP	0.9764
Kontrol x LIPUS	0.1731
Kontrol x PRP+LIPUS	0.1798
PRP x LIPUS	0.3761
PRP x PRP+LIPUS	0.3869
LIPUS x PRP+LIPUS	1.0000

4.2.2. Maksimum Gerilme Miktarı

Maksimum gerilme miktarı ortalamalarına bakıldığında en düşük ortalamanın kontrol grubunda (12.02 mm) ve en yüksek ortalamanın LIPUS grubunda (17.53 mm) olduğu görüldü. PRP + LIPUS grubunun maksimum gerilme miktarı ortalamasının (17.48 mm) LIPUS grubuna yakın olduğu, PRP grubunun maksimum gerilme miktarı ortalamasının (13.73 mm) ise LIPUS ve PRP + LIPUS grubuna göre belirgin düşük olduğu görüldü. (Tablo 4.6) Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Tablo 4.7)

Tablo 4.6: Grupların maksimum gerilme miktarlarının ortalama ve standart sapmaları

	Ortalama \pm SS (mm)
Kontrol	12.02 \pm 4.45
PRP	13.73 \pm 3.53
LIPUS	17.53 \pm 5.40
PRP + LIPUS	17.48 \pm 4.07



Şekil 4.6: 4 grubun maksimum gerilme değerlerinin karşılaştırılması

Dört grubun karşılaştırılmasında fark ($p=0.0452$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Şekil 4.6)

Tablo 4.7: Maksimum gerilme miktarlarının gruplar arasında karşılaştırılması

Grupların Karşılaştırılması	
Grup	p değeri
Kontrol x PRP	0.8781
Kontrol x LIPUS	0.0859
Kontrol x PRP+LIPUS	0.0897
PRP x LIPUS	0.3677
PRP x PRP+LIPUS	0.3786
LIPUS x PRP+LIPUS	1.0000

4.3.Histopatolojik Bulgular

Kontrol grubundaki 8 sıçanın tek bacağında, PRP grubundaki 7 sıçanın tek bacağında, LIPUS grubundaki 8 sıçanın tek bacağında ve PRP + LIPUS grubundaki 8 sıçanın tek bacağında histopatolojik değerlendirme yapıldı.

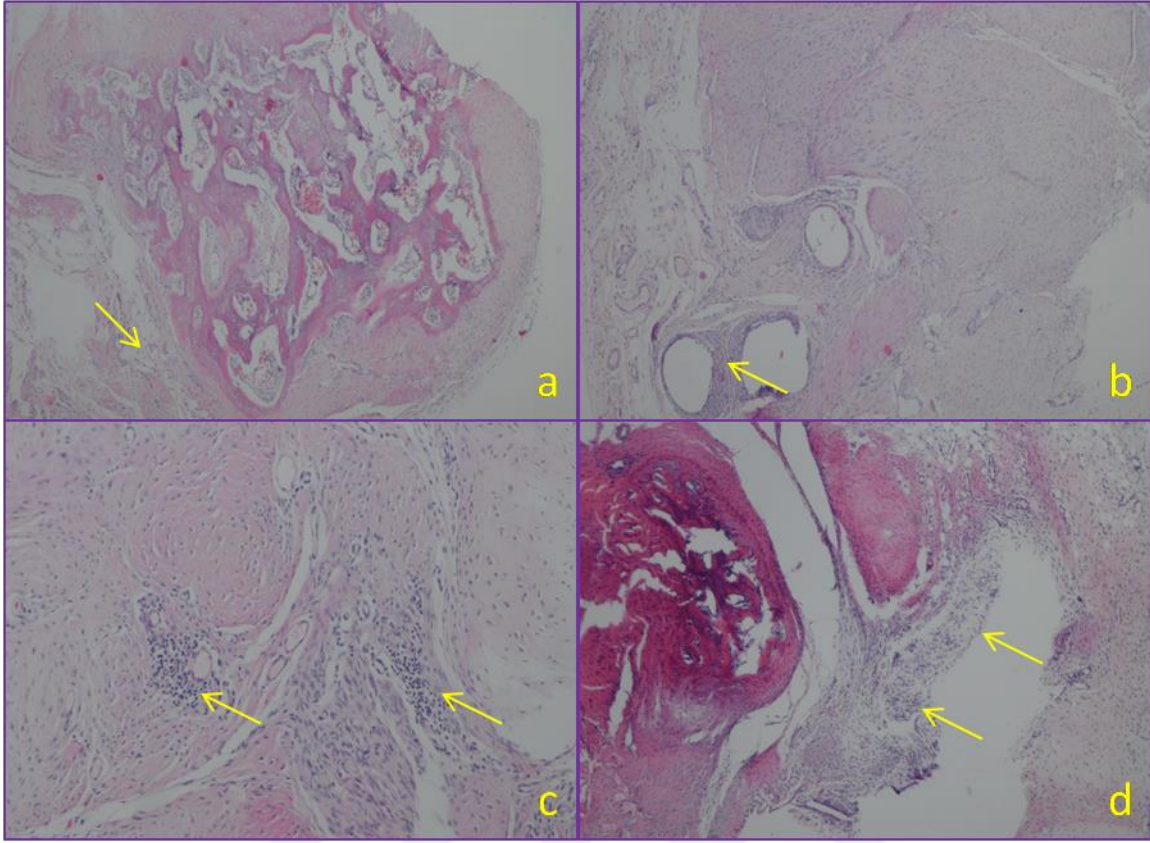
4.3.1.Enflamasyon Şiddeti

Tablo 4.8: Grupların enflamasyon şiddeti değerleri

Enflamasyon Şiddeti	Grup			
	KONTROL n (%)	PRP n (%)	LIPUS n (%)	PRP+LIPUS n (%)
Hafif	3 (% 37.50)	3 (% 42.86)	4 (% 50.00)	4 (% 50.00)
Orta	3 (% 37.50)	3 (% 42.86)	2 (% 25.00)	2 (% 25.00)
Belirgin	2 (% 25.00)	1 (% 14.29)	2 (% 25.00)	2 (% 25.00)

Enflamasyon şiddetinin PRP + LIPUS grubunun %50' sinde hafif, %25' inde orta, %25' inde belirgin; LIPUS grubunun %50' sinde hafif, %25' inde orta, %25' inde belirgin; PRP grubunun %42.8' inde hafif, % 42.8' inde orta, % 14.2' sinde belirgin; kontrol grubunun ise %37.5' unda hafif, %37.5' unda orta, %25' inde belirgin olduğu görüldü. (Tablo 4.8) (Şekil 4.7)

Gruplar arasında enflamasyon şiddetinde belirgin farklılık saptanmadı (p=0.9790).



Şekil 4.7: Enflamasyon bulgularının histolojik görünümü a.Hafif enflamasyon x40 H&E b.Orta derecede enflamasyon x40 H&E c. Orta derecede enflamasyon x100 H&E d.Yoğun enflamasyon x40 H&E

Epiteloid histiositlerden oluşan granülom yapıları LIPUS grubunda 3 preparatta, PRP + LIPUS grubunda ve PRP grubunda 2 preparatta görülürken kontrol grubunda hiç görülmedi. (Şekil 4.8)



Şekil 4.8: Granülom Yapıları a. ve b. x100 H&E c. x200 H&E

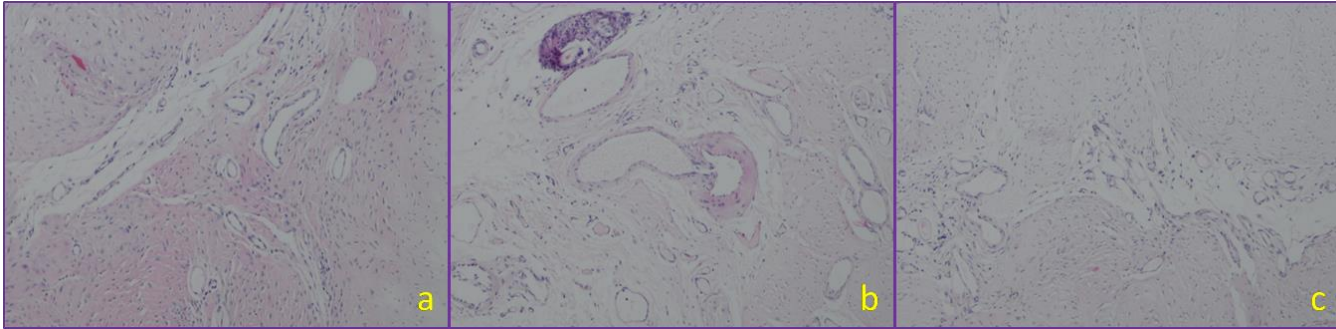
4.3.2.Vaskülarizasyon

Tablo 4.9: Grupların vaskülarizasyon değerleri

Vaskülarizasyon	Grup			
	KONTROL n (%)	PRP n (%)	LIPUS n (%)	PRP+LIPUS n (%)
Hafif	3 (% 37.50)	1 (% 14.29)	0 (% 0.00)	0 (% 0.00)
Orta	3 (% 37.50)	4 (% 57.14)	2 (% 25.00)	4 (% 50.00)
Belirgin	2 (% 25.00)	2 (% 28.57)	6 (% 75.00)	4 (% 50.00)

Vaskülarizasyonun PRP + LIPUS grubunun % 50' sinde orta, % 50' sinde belirgin; LIPUS grubunun % 25' inde orta, % 75' inde belirgin; PRP grubunun %14.29' unda hafif, % 57.14' ünde orta, %28.57' sinde belirgin; kontrol grubunun %37.5' unda hafif, %37.5' unda orta, %25' inde belirgin olduğu görüldü. (Tablo 4.9) (Şekil 4.9)

Kontrol grubuna göre diğer gruplarda vaskülarizasyonun daha belirgin olduğu gözlenmekle birlikte grupların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.0834).



Şekil 4.9: Vasküler proliferasyon a. Hafif vaskülarizasyon x100 H&E b. Orta derecede vaskülarizasyon x100 H&E c. Belirgin derecede vaskülarizasyon x100 H&E

4.3.3.Tenosit Sınıflaması

Tablo 4.10: Grupların tenosit sınıflaması değerleri

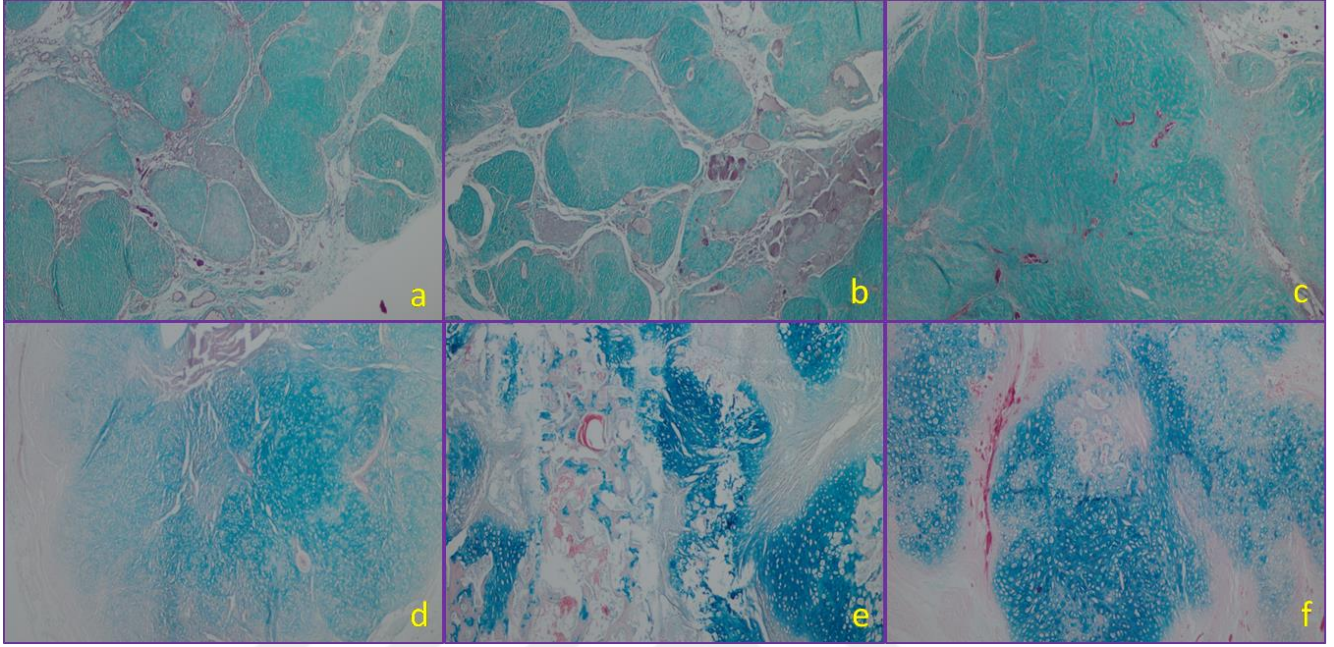
Tenosit Sınıflaması	Grup			
	KONTROL n (%)	PRP n (%)	LIPUS n (%)	PRP+LIPUS n (%)
Evre 1	0 (% 0.00)	0 (% 0.00)	0 (% 0.00)	0 (% 0.00)
Evre 2	0 (% 0.00)	2 (% 28.57)	1 (% 12.50)	2 (% 25.00)
Evre 3	8 (% 100.00)	5 (% 71.43)	7 (% 87.50)	6 (% 75.00)

Tenosit sınıflamasının PRP + LIPUS grubunun %25' inde evre 2, %75' inde evre 3; LIPUS grubunun %12.5' unda evre 2, % 87.5' unda evre 3; PRP grubunun %28.57' sinde evre 2, % 71.43' ünde evre 3; kontrol grubunun tamamında ise evre 3 olduğu görüldü. Kontrol grubu dışındaki gruplar arasında belirgin farklılık görülmedi. (Tablo 4.10)

Dört grubun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.4252).

4.3.4.Müsin Birikimi

Hiçbir olguda Alcian Blue boyamada belirgin farklılık saptanmadı ve müsin birikimi görülmedi. (Şekil 4.10)



Şekil 4.10: Masson Trikrom (MTK) ve Alcian Blue boyama a-b-c. Histokimyasal Masson Trikrom. x40 d-e-f. Histokimyasal Alcian Blue x40

5.TARTIŞMA

Tendon bozuklukları sık görülür ve hem spor hem de çalışma hayatında birçok morbiditeye neden olur. Dejeneratif değişikliklerin varlığı her zaman semptomlara neden olmasa da, altta yatan dejenerasyon akut yaralanmalar için risk faktörü olabilir. Tendinopatilerdeki iyileşme akut yaralanmalara göre daha düzensiz olur. Tendon iyileşmesi intrinsik ve/veya ekstrinsik mekanizmalarla meydana gelir. İyileşme dönemindeki adezyondan daha çok ekstrinsik mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Tüm iyileşme evrelerine rağmen; iyileşmiş bir tendonun biyokimyasal ve mekanik özellikleri hiçbir zaman sağlam bir tendonunki gibi olamaz. Tendonların temel hücre biyolojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır ve tendon yaralanmalarının yönetimi klinisyenler için önemli bir zorluk teşkil etmektedir. (Sharma ve Maffulli 2006)

İlk çalışmalar erken kontrollü pasif hareketin tendonun hareketini ve gücünü artırdığını göstermiştir. (Woo ve ark. 1981; Gelberman ve ark. 1982) Adezyonun engellenmesi için iyi planlanmış bir rehabilitasyon programı çok önemlidir. Dikkat edilmesi gereken en önemli konu, rüptüre neden olmayacak şekilde hareket sınırını iyi belirlemektir.

Tendondaki iyileşmeyi hızlandırmak için günümüze kadar birçok tedavi yöntemi araştırılmıştır. PRP ve LIPUS tedavilerinin etkinliğinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Yaptığımız literatür taramasında PRP ve LIPUS tedavisinin birlikte kullanımına rastlamadık ve kombinasyon tedavisinin tendon iyileşmesi üzerinde sinerjik etki oluşturabileceğini düşünerek bu çalışmayı yaptık.

Ng ve ark. onarılan rat aşil tendonlarında 1 Mhz frekansta devamlı modda 4 dakika süreyle, haftada 6 seans, toplamda 22 seans, bir grupta $1w/cm^2$, bir grupta $2w/cm^2$ yoğunlukta olacak şekilde ultrason tedavisini kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Otuzuncu günde alınan örneklerde hem $1w/cm^2$ hem de $2 w/cm^2$ yoğunlukta ultrason tedavisi uygulanan grupların tendon gerilme mukavemetinin kontrol grubuna göre daha iyi olduğu görülmüştür. (Ng ve ark. 2003)

Enwemeka tavşan aşil tendonlarında onarım sonrasında ilk 9 günde, 1 Mhz frekansta, $1w/cm^2$ yoğunlukta, devamlı modda 5 dakika süreyle uyguladığı ultrason tedavisi sonrasında onuncu günde alınan örneklerde tendonların gerilme mukavemetlerinin ve enerji absorpsiyon kapasitelerinin kontrol grubuna göre daha iyi olduğunu tespit etmiştir. Ultrason tedavisinin onarılan insan aşil tendonlarında erken iyileşme döneminde uygulanırsa iyileşmeyi hızlandırabileceğini öne sürmüştür. (Enwemeka 1989)

Fu ve ark. ratlarda patellar tendon hasarı oluşturdıkları çalışmada, farklı iyileşme aşamalarındaki tendonların LIPUS tedavisine farklı yanıtlar verebileceği hipotezi ile LIPUS tedavisinin zamanlama etkilerini incelemiştir. Hasar sonrası 1. günde LIPUS tedavisi başlanarak farklı gruplara 2 hafta, 4 hafta ve 6 hafta süreyle, hasar sonrası 15. günde LIPUS tedavisi başlanarak 2 hafta süreyle ve hasar sonrası 29. günde LIPUS tedavisi başlanarak 2 hafta süreyle uygulanmıştır. Hasar sonrası 1. günde başlanan tedavinin 2 hafta süreyle uygulanmasında en etkin sonucun alındığı, 4-6 hafta süreyle uzatılmasının iyileşmede herhangi bir fark oluşturmadığı, hatta histolojik incelemelerde, iyileşmenin geç aşamasında uygulanan LIPUS tedavisinin remodelling evresini kötü etkileyebileceği gösterilmiştir. LIPUS tedavisinin, yalnızca erken iyileşme aşamalarında uygulandığında tendonlarda mekanik kuvvetin ve kollajen diziliminin restorasyonunu desteklediği bulunmuştur. LIPUS tedavisinin iyileşmenin erken aşamaları olan enflamasyon ve proliferasyon evrelerinde uygulanması önerilmiştir. Sonuç olarak, mevcut çalışma, LIPUS' un tendon iyileşmesini artırmada yararlı etkisi için uygulamanın başlama zamanı ve süresinin anahtar bir belirleyici olduğunu göstermektedir. (Fu ve ark. 2008)

Fu ve ark. LIPUS tedavisinin tendon iyileşmesinin farklı evrelerinde matriks sentezindeki değişiklikler üzerindeki etkilerini tespit etmek için, patellar tendon yaralanması oluşturulan bir sıçan modelinde farklı zamanlarda uygulanan LIPUS tedavisini karşılaştırmışlar. Yaralanmadan sonraki 4., 14. ve 28. günde sıçanların hasarlı dizine tek bir LIPUS sonikasyonu veya sahte sonikasyon uygulandıktan 4 veya 24 saat sonra tendon örnekleri olarak COL1A1, COL3A1, dekorin, biglikan ve TGF-1 β ' nın mRNA ekspresyonunu analiz etmişler. Sonuçlar, LIPUS' un yaralanmadan sonraki 4. veya 14. günde uygulandığında iyileşen patellar tendonlarda COL1A1 ve COL3A1 mRNA'yı artırdığını, ancak yaralanma sonrası 28. günde uygulandığında artırmadığını göstermiştir. Yaralanma sonrası 28. günde uygulanan LIPUS tedavisi sonrası hem dekorin hem de biglikan mRNA azalmıştır. Matriks yeniden şekillenmesi, dekorin ve biglikanın LIPUS tedavisi ile baskılanmasından etkilenebilir. Sonuçlar, LIPUS' un sadece granülasyon aşamasında in vivo kollajen sentezini arttırdığını göstermiştir. Bulgular, LIPUS' un tendon iyileşmesini desteklemek için remodelling aşamasında değil, granülasyon aşamasında uygulanması gerektiğini düşündürmektedir. (Fu ve ark. 2010)

Lu ve ark. parsiyel patellektomi yapılan tavşanlarda kemik-tendon iyileşmesinde LIPUS tedavisine başlama zamanını araştırmışlardır. Kontrol grubu, hasar sonrası hemen başlanan LIPUS tedavi grubu, hasar sonrası 7. günde başlanan LIPUS tedavi grubu ve hasar

sonrası 14. gün başlanan LIPUS tedavi grubu karşılaştırılmıştır. LIPUS tedavisi 1.5 Mhz 20 dakika/gün süreyle 30.0 ± 5.0 mw/cm² yoğunlukta uygulanmış. Hayvanlar 8. ve 16. haftada sakrifiye edilerek histolojik ve mekanik değerlendirmeler yapılmış. Hasar sonrası 7. günde LIPUS tedavisine başlanan grubun 8. haftada yapılan biyomekanik değerlendirmelerde daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüş. Yine aynı grubun mikro-bilgisayarlı tomografi analizinde diğer gruplara kıyasla, postoperatif 8. haftada arayüzde önemli ölçüde daha fazla kemik hacmi ve kemik mineral içeriğine sahip olduğu görülmüş. Sonuç olarak postoperatif 7. günde başlanan LIPUS tedavisinin, bu çalışmada diğer tedavi rejimlerine kıyasla kemik-tendon iyileşmesi üzerinde daha belirgin bir etkiye sahip olduğu görülmüş. (Lu ve ark. 2016)

Geetha ve ark. 5 yıllık sürede prospektif olarak yaptığı çalışmada; zon II fleksör tendon yaralanması olan toplam 100 hasta ve 139 parmak incelenerek randomize olarak immobilizasyon ve ultrason gruplarına ayrılmış. Toplam 72 hasta ve 99 parmak 3 gruba ayrılarak farklı frekans ve yoğunluklarda pulse ultrason tedavisi uygulanmış. Immobilizasyon grubuna ameliyattan sonra 3 hafta süreyle immobilizasyon uygulanmış, 3 hafta sonra atel çıkarılarak hastaların günlük tedaviye gitmeleri önerilmiş. 3-6 hafta arasında skar masajı, aktif mobilizasyon egzersizleri, bloklu egzersizler uygulanmış. 6 hafta sonra pasif germe ve dirençli egzersizler eklenmiş. 8 hafta sonra hastaların ağırlık kaldırmalarına ve işe gitmelerine izin verilmiş. Ultrason gruplarında 1. gruba operasyon sonrası 7.günde başlanarak 1 Mhz frekansta 5 dk süreyle 0.7 w/cm²' den başlayarak 1 w/cm²' ye kadar artırılan yoğunlukta 3 hafta süreyle; 2. gruba operasyon sonrası 3. günde başlanarak 1 Mhz frekansta 5 dk süreyle 0.3 w/cm²' den başlayarak yavaş yavaş 1 w/cm²' ye kadar arttırılan yoğunlukta 3 hafta süreyle ve 3. gruba operasyon sonrası 5. günde başlanarak 3 Mhz frekansta 0.5 w/cm²' den başlayarak 0.7 w/cm²' ye kadar arttırılabilen yoğunlukta 3 hafta süreyle tedavi uygulanmış. 3 hafta sonunda immobilizasyon grubunda olduğu gibi atel çıkarılarak egzersizlere başlanmış. Üçüncü ayın sonunda proksimal ve distal interfalangeal eklem hareket açıklıkları ile kavrama gücü değerlendirilen hastalarda ultrason tedavisi uygulanan grup 1' deki hastaların sonuçlarının daha iyi olduğu görülmüş. Yaranın gerilme kuvveti ameliyat sonrası yedinci günden itibaren arttığı ve onarılan cildin ultrasonun etkilerine dayanacak kadar güçlü olabilmesi için ultrason tedavisine yedinci günden itibaren başlamanın daha güvenli olduğu söylenmiş. Çalışmada üçüncü veya beşinci gün ultrasona başlandığında hastalarda yara yerinde ayrılma görülmüş. (Geetha, Hariharan ve Mohan 2014) Yapılan çalışmada ultrasonun farklı frekans ve dozları karşılaştırılmış olsa da yara

yerindeki iyileşme açısından operasyon sonrası 7. günde başlanan ultrason tedavisinin daha güvenli olduğu belirtilmiştir.

Yapılan çalışmalarda tendon iyileşmesinde ultrason tedavisinin iyileşmenin erken döneminde başladığında daha etkili olduğu görülmüş. Biz de çalışmamızda LIPUS tedavisine operasyon sonrası 7. günde başlayarak haftada 5 seans, toplam 10 seans olacak şekilde uyguladık.

Farcic ve ark. onarılmış rat aşil tendonları üzerinde farklı sürelerde uygulanan ultrason tedavilerinin iyileşme sürecine etkilerini araştırmıştır. Ultrason tedavisi 1 Mhz frekansta %20 pulse modda 0.5 w/cm² yoğunlukta 0.5 cm² ERA ile 10 seans sırasıyla farklı gruplarda 3, 4, ve 5 dakika süreyle uygulanmış. Hayvanlar 12. günde sakrifiye edilerek, çift kırılma tekniği (OR=optical retardation) kullanılarak kollajen liflerinin organizasyonu değerlendirilmiş. Çalışmada 5 dakika uygulanan ultrason tedavisi diğer gruplara göre sıçan aşil tendon hasarının iyileşme sürecinde kollajen liflerinin organizasyonunda daha iyi bir sonuca neden olmuş. (Farcic ve ark. 2018)

Biz de çalışmamızda yapılan çalışmalardan yola çıkarak LIPUS tedavisini 1 Mhz frekansta, 5 dakika süreyle 0.5 w/cm² yoğunlukta uyguladık.

Aspenberg ve ark. onarılmış sıçan aşil tendonlarına 6 saat sonra perkütan olarak uyguladıkları trombosit konsantrasyonunun histolojik ve biyomekanik olarak iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. (Aspenberg ve Virchenko 2004)

Çirci ve ark. onarılmış rat aşil tendonlarında hasardan hemen sonra ve 3. günde yapılan PRP enjeksiyonlarını karşılaştırdığı çalışmada, hasardan hemen sonra yapılan PRP enjeksiyonu grubunda histolojik olarak iyileşmenin daha iyi olduğu görülmüş. (Çirci ve ark. 2016)

Bottegoni ve ark. erken veya orta dereceli diz osteoartriti olan 65-86 yaşlarındaki toplam 60 semptomatik hastaya, 14 günde bir 3 enjeksiyon olacak şekilde intraartiküler 5 ml homolog PRP enjeksiyonu yapmışlar, tedavi öncesi ve tedaviden 2 ve 6 ay sonra klinik değerlendirmeler yapmışlar. Enjeksiyonlarda 1.200.000-1.600.000 µL trombosit içeren süspansiyonlar kullanılmış. Homolog PRP' nin iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu ve enjeksiyon yapılan hastalarda herhangi bir komplikasyon görülmediği söylenmiş. 2. ayın sonunda hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülürken 6. ayın sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş. (Bottegoni ve ark. 2016)

Rocha ve ark. osteoporotik tavşanlarda kemik iyileşmesinde allojenik mezenkimal kök hücre ve ksenojenik plateletten zengin plazma tedavilerinin etkilerini araştırmıştır. Ksenojenik olarak atlardan hazırlanan plateletten zengin plazma tavşanlara uygulanmıştır. (Rocha ve ark. 2017)

İnce ve ark. androjenik alopesi tedavisinde homolog ve otolog PRP tedavisinin etkinliğini karşılaştırmış, her iki PRP tedavisinin de etkin olduğu ancak istatistiksel olarak homolog PRP ile saç yoğunluğundaki artışın otolog PRP gruplarına göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. (Ince ve ark. 2018)

Yang ve ark. çalışmasında artroskopik rotator manşon onarımı sırasında PRP' nin kemik-tendon ara yüzüne uygulanmasının yararlı olduğunu ortaya koymuştur. Hastaların takiplerinde yeniden rüptür oranlarının düştüğü ve fonksiyonel sonuçları iyileştirdiği gözlenmiştir. (Yang ve ark. 2020)

Çalışmamızda seri PRP enjeksiyonu planlamamız nedeniyle PRP hazırlığı esnasında daha fazla deney hayvanı kullanmamak için ve havuzlanmış trombositlerden elde edilen PRP' nin yapılan çalışmalarda etkinliğinin gösterilmiş olmasından dolayı çalışmamızda kan bankasından elde edilen havuzlanmış trombositler kullanıldı.

Chen ve ark. parsiyel patellektomi yapılan tavşanlarda otolog yağ kökenli stromal hücre ve LIPUS tedavisini kemik-tendon iyileşmesini değerlendirmek için kullanmışlardır. Yağ kökenli stromal hücre tedavisi onarım sonrası eş zamanlı uygulanmış, LIPUS tedavisi ise operasyon sonrası 3. günde başlanarak sakrifikasyona kadar günlük 1,5 Mhz frekansta, pulse modda 20 dakika süreyle 30.0 ± 5.0 mw/cm² yoğunlukta uygulanmıştır. Hayvanlar 8. ve 16. haftalarda sakrifiye edilip radyolojik, biyomekanik ve histopatolojik analizler yapılmış. Radyolojik incelemelerde kombine grupta daha çok yeni kemik oluşumu ve remodelling görülmüş. Histopatolojik incelemelerde kombine grupta daha matür yeni kemik ve fibrokartilaj tabakası oluşumu görülmüş. Biyomekanik incelemelerde ise kombine grup diğer gruplara göre en iyi sonucu vermiştir. (Chen ve ark. 2019)

Zhu ve ark. çalışmalarında tavşanlarda bir crush yaralanma modelinde periferik sinir rejenerasyonu üzerindeki düşük doz ultra-kısa dalga tedavisi ile birlikte seri ultrason kılavuzluğunda PRP enjeksiyonlarının sinerjik etkilerini değerlendirmişlerdir. PRP enjeksiyonu hasar sonrası eş zamanlı uygulanmış ve 2-4-6. haftalarda tekrarlanmış. Ultra-kısa dalga tedavisi hasardan 24 saat sonra başlanarak 8 dakika/gün süreyle 12. haftadaki sakrifikasyona kadar uygulanmış. Nörolojik fonksiyon, elektrofizyolojik iyileşme, rejener

sinirde histolojik ve morfolojik değerlendirme ve hedef kasın durumu değerlendirilmiştir. Sonuçlar PRP + USW grubunun daha iyi erken aksonal rejenerasyona sahip olduğunu ve tedavi grupları arasında en erken pozitif bileşik kas aksiyon potansiyelini sergilediğini göstermiş. Morfolojik değerlendirme USW ve PRP gruplarına kıyasla PRP + USW grubunun miyelinli sinir lifi yoğunluğu ve çapı ile miyelin kılıf kalınlığında önemli bir artış olduğunu göstermiş. Hedef kasların morfometrisi, PRP + USW grubundaki yüzde hacimdeki en düşük azalmayı göstermiş ve hedeflenen kasın ultrason muayenesi, yaralanmadan 12 hafta sonra perfüzyon parametrelerinde en iyi iyileşmeyi göstermiş. Sonuç olarak, düşük doz USW tedavisi ile birleştirilmiş seri ultrason kılavuzluğunda PRP enjeksiyonlarının, bir crush yaralanma modelinde fonksiyonel akson iyileşmesini hızlandırmada ve hedef kasların atrofisini azaltmada sinerjik bir etki gösterdiği vurgulanmıştır. (Zhu ve ark. 2020)

Sıçan ve tavşanların tendonları üzerinde yapılan iki farklı çalışma, düşük seviyeli lazer tedavisi ile PRP kombinasyonunun yüksek kollajen birikimi açısından ayrı ayrı PRP veya düşük seviyeli lazer tedavisinden üstün olduğunu göstermiştir. (Barbosa ve ark. 2013; Allahverdi ve ark. 2015)

Çalışmalarda bahsedildiği gibi; kök hücre, PRP ve fizik tedavi ajanlarının kemik-tendon, sinir ve tendon iyileşmesi üzerinde kombine kullanımlarında, ayrı ayrı kullanımlarına göre daha etkili olmalarından yola çıkarak biz de tendon iyileşmesi üzerinde PRP ve LIPUS tedavilerinin birlikte sinerjik etki oluşturabileceğini düşünerek çalışmamızı yaptık.

Demir ve ark. ratlarda tendon iyileşmesini sham grubu, düşük yoğunluklu ultrason grubu, düşük yoğunluklu lazer tedavi grubu ve ultrason + lazer tedavi grubunda karşılaştırmışlar. Ultrason tedavisi operasyon sonrası 1. günde başlanarak 1 Mhz frekansta 0.5 w/cm² yoğunlukta devamlı modda 5 dakika süreyle uygulanmış. Tedavi süresi 9 gün olarak planlanmış. 4., 10. ve 21. günlerde doku hidroksiprolin düzeyleri ve 21. günde tendon gerim mukavemeti değerlendirilmiş. Tedavinin 4., 10. ve 21. günlerindeki tedavi grupları karşılaştırıldığında, doku hidroksiprolin seviyeleri kombine grupta ultrason grubu ve lazer grubuna göre daha yüksek bulunmuş, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (p> 0.05). Tendon gerilme mukavemetleri karşılaştırıldığında, tedavi grupları arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, tedavi gruplarında kontrol gruplarına göre anlamlı olarak arttığı bulunmuş (p <0.05). Ultrason, lazer ve ultrason + lazer tedavileri, tendon iyileşmesini biyokimyasal ve biyomekanik olarak kontrol gruplarına göre daha fazla arttırmasına rağmen,

aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış. Kombine tedavinin sinerjik bir etkisi görülmemiş. (Demir ve ark. 2004)

Gürler çalışmasında sıçan aşil tendon onarımında sığır kollajen matriksi uygulanmasının adezyon üzerine etkisini araştırmış. Hayvanlar; herhangi bir müdahale yapılmayan sham grubu, hasar sonrası onarım yapılan cerrahi kontrol grubu ve onarım sonrası sığır kollajen matriksi sarılan çalışma grubu olarak 3 gruba ayrılmış. Tang ve ark. tariflediği makroskopik adezyon kriterlerine göre adezyon değerlendirildiğinde makroskopik olarak en fazla adezyon kontrol grubunda izlendi. Kontrol grubunda bulunan 12 tendonun %50' sinde orta ve ileri derecede adezyon izlenmiş. Çalışma grubunda ise bu oran %33.3 olarak bulunmuş. İleri derecede adezyonun sadece kontrol grubunda olduğu görülmüş. Yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ($p=0.695$). (Gürler 2020)

Çalışmamızda makroskopik adezyon değerlendirmesinde PRP + LIPUS grubunun tamamında adezyon derecesinin hafif olduğu görüldü. Kontrol grubunun %6.25' inde hafif, %75' inde orta, %18.75' inde adezyonun ileri derecede olduğu görüldü. Kontrol grubu dışındaki gruplarda ileri derecede adezyonun olmadığı görüldü. Kontrol grubunun diğer gruplarla karşılaştırılmasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (Kontrol x PRP $p=0.014$, Kontrol x LIPUS $p<0.0001$, Kontrol x PRP + LIPUS $p<0.0001$)

İnceoğlu çalışmasında onarılmış rat aşil tendonlarında LIPUS tedavisinin tendon iyileşmesi üzerine etkisini histolojik ve biyomekanik olarak araştırmış. Histolojik analizlerde LIPUS grubunda sham US grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanırken, biyomekanik değerlendirmede bakılan kopma gücünde LIPUS grubunda sham US grubuna göre iyileşme eğilimi görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış ($p=0,053$). (İnceoğlu 2018)

Bizim çalışmamızda da biyomekanik değerlendirmelerde LIPUS ve PRP + LIPUS tedavi gruplarındaki maksimum kopma kuvveti ve maksimum gerilme miktarı değerlerinin daha iyi olduğu görülmesine rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda LIPUS grubunun ortalama maksimum kopma değerinin (69.42 N) kontrol grubuna (50.61 N) göre belirgin yüksek olduğu görüldü. PRP grubunun maksimum kopma kuvveti ortalamasının (54.38 N) LIPUS grubuna (69.42 N) göre belirgin düşük olduğu görüldü. Çalışmamızda enflamasyon şiddeti ve tenosit skorlamasında gruplar

arasında belirgin bir fark gözlenmezken, kontrol grubuna göre diğer gruplarda vaskülarizasyonun daha belirgin olduğu görüldü.

Çalışmamızda maksimum kopma kuvveti değerlerine bakıldığında kontrol grubundaki iki adet uç yüksek değerin örneklem ortalamasını yükselterek istatistiksel olarak anlamlı çıkmasını engellediği düşünölmektedir.

0., 14. ve 28. günlerde uygulanan PRP tedavisinin tek başına kontrol grubuna göre yapılan değerlendirmelerde farklılık oluşturmadığı görüldü. Aynı zamanda PRP + LIPUS grubunda oluşması beklenen sinerjik etki yapılan değerlendirmelerde görölemedi. Tek başına LIPUS tedavisinin PRP + LIPUS tedavisi kadar etkin olduğu ve hatta maksimum kopma kuvveti ve maksimum gerilme miktarı ortalamalarının LIPUS grubunda PRP + LIPUS grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda PRP + LIPUS grubunda sinerjik bir etki görölmemesi; ultrason tedavisi için frekans, yoğunluk, süre ve zamanlama açısından, PRP tedavisi için trombosit içeriği, zamanlama, tekrar sayısı ve uygulama tekniği açısından tedavi birlikteliğinin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini düşöndürebilir.

Sağlam bir onarım sonrası iyi planlanmış bir fizik tedavi-rehabilitasyon programı ile hastalar mevcut spor/çalışma alanlarına daha erken dönebileceklerdir. İyileşme sürecine katkı sağlayabilecek her tedavi çalışma veya spor hayatına daha verimli ve daha hızlı bir dönüş sağlayacaktır. Aynı zamanda yaralanma sonrası onarımdan rehabilitasyona iyi planlanmış bir tedavi süreci komplikasyonları ve sekonder ameliyatları azaltarak, hastaların mevcut çalışma alanlarına hızlı dönmesini sağlayarak devlet ekonomisine de önemli katkı sağlayacaktır.

6.SONUÇ

Bu çalışmada PRP ve LIPUS tedavilerinin onarılmış sıçan aşil tendonları üzerindeki etkisi adezyon, biyomekanik ve histopatolojik parametreler değerlendirilerek araştırıldı.

Her üç tedavi grubunda da adezyonun derecesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az idi. Biyomekanik analizlerde maksimum kopma kuvveti ve maksimum gerilme miktarı ortalamalarının, kontrol ve PRP grubuna göre LIPUS ve PRP + LIPUS gruplarında belirgin yüksek olduğu görüldü, ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Histopatolojik incelemelerde; enflamasyon şiddeti, tenosit sınıflaması ve vaskülarizasyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi. Hiçbir örnekte müsin birikimi görülmedi.

Tendon iyileşmesi üzerinde PRP ve LIPUS tedavilerinin birlikte kullanımı ile ilgili ultrason tedavisi için frekans, yoğunluk, süre ve zamanlama açısından, PRP tedavisi için trombosit içeriği, zamanlama, tekrar sayısı ve uygulama tekniği açısından farklı protokollerle ve daha geniş örneklerle yeni çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

- Abate, M., K. G. Silbernagel, C. Siljeholm, A. Di Iorio, D. De Amicis, V. Salini, S. Werner, and R. Paganelli. 2009. 'Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration?', *Arthritis Res Ther*, 11: 235.
- Abrahamsson, S. O. 1991. 'Matrix metabolism and healing in the flexor tendon. Experimental studies on rabbit tendon', *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg Suppl*, 23: 1-51.
- Akeson, W. H., D. Amiel, G. L. Mechanic, S. L. Woo, F. L. Harwood, and M. L. Hamer. 1977. 'Collagen cross-linking alterations in joint contractures: changes in the reducible cross-links in periarticular connective tissue collagen after nine weeks of immobilization', *Connect Tissue Res*, 5: 15-9.
- Allahverdi, A., D. Sharifi, M. A. Takhtfooladi, S. Hesaraki, M. Khansari, and S. S. Dorbeh. 2015. 'Evaluation of low-level laser therapy, platelet-rich plasma, and their combination on the healing of Achilles tendon in rabbits', *Lasers Med Sci*, 30: 1305-13.
- Alvarenga, André V., and Rodrigo P. B. Costa-Félix. 2010. 'Metrological aspects on therapeutic ultrasound parameters: effective radiating area and non-uniformity ration', *Physics Procedia*, 3: 643-49.
- Amiel, D., W. H. Akeson, F. L. Harwood, and C. B. Frank. 1983. 'Stress deprivation effect on metabolic turnover of the medial collateral ligament collagen. A comparison between nine- and 12-week immobilization', *Clin Orthop Relat Res*: 265-70.
- Archambault, J. M., J. P. Wiley, and R. C. Bray. 1995. 'Exercise loading of tendons and the development of overuse injuries. A review of current literature', *Sports Med*, 20: 77-89.
- Artho, P. A., J. G. Thyne, B. P. Warring, C. D. Willis, J. M. Brismée, and N. S. Latman. 2002. 'A calibration study of therapeutic ultrasound units', *Phys Ther*, 82: 257-63.
- Aspenberg, P., and O. Virchenko. 2004. 'Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats', *Acta Orthop Scand*, 75: 93-9.
- Aström, M. 2000. 'Laser Doppler flowmetry in the assessment of tendon blood flow', *Scand J Med Sci Sports*, 10: 365-7.
- Aström, M., and A. Rausing. 1995. 'Chronic Achilles tendinopathy. A survey of surgical and histopathologic findings', *Clin Orthop Relat Res*: 151-64.
- Baker, K. G., V. J. Robertson, and F. A. Duck. 2001. 'A review of therapeutic ultrasound: biophysical effects', *Phys Ther*, 81: 1351-8.
- Banes, A. J., G. Horesovsky, C. Larson, M. Tsuzaki, S. Judex, J. Archambault, R. Zernicke, W. Herzog, S. Kelley, and L. Miller. 1999. 'Mechanical load stimulates expression of novel genes in vivo and in vitro in avian flexor tendon cells', *Osteoarthritis Cartilage*, 7: 141-53.
- Barbosa, D., R. A. de Souza, W. R. de Carvalho, M. Xavier, P. K. de Carvalho, T. C. Cunha, E. Arisawa, L. Silveira, Jr., and A. B. Villaverde. 2013. 'Low-level laser therapy combined with platelet-rich plasma on the healing calcaneal tendon: a histological study in a rat model', *Lasers Med Sci*, 28: 1489-94.
- Bassett, R. W., and R. H. Cofield. 1983. 'Acute tears of the rotator cuff. The timing of surgical repair', *Clin Orthop Relat Res*: 18-24.
- Bennett, N. T., and G. S. Schultz. 1993. 'Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors', *Am J Surg*, 165: 728-37.
- Beredjiklian, P. K. 2003. 'Biologic aspects of flexor tendon laceration and repair', *J Bone Joint Surg Am*, 85: 539-50.

- Bi, Y., D. Ehirchiou, T. M. Kilts, C. A. Inkson, M. C. Embree, W. Sonoyama, L. Li, A. I. Leet, B. M. Seo, L. Zhang, S. Shi, and M. F. Young. 2007. 'Identification of tendon stem/progenitor cells and the role of the extracellular matrix in their niche', *Nat Med*, 13: 1219-27.
- Birk, D. E., J. M. Fitch, J. P. Babiarz, K. J. Doane, and T. F. Linsenmayer. 1990. 'Collagen fibrillogenesis in vitro: interaction of types I and V collagen regulates fibril diameter', *J Cell Sci*, 95 (Pt 4): 649-57.
- Birk, D. E., and R. Mayne. 1997. 'Localization of collagen types I, III and V during tendon development. Changes in collagen types I and III are correlated with changes in fibril diameter', *Eur J Cell Biol*, 72: 352-61.
- Boswell, S. G., B. J. Cole, E. A. Sundman, V. Karas, and L. A. Fortier. 2012. 'Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors', *Arthroscopy*, 28: 429-39.
- Bottegoni, C., L. Dei Giudici, S. Salvemini, E. Chiurazzi, R. Bencivenga, and A. Gigante. 2016. 'Homologous platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis in selected elderly patients: an open-label, uncontrolled, pilot study', *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 8: 35-41.
- Broughton, G., 2nd, J. E. Janis, and C. E. Attinger. 2006. 'Wound healing: an overview', *Plast Reconstr Surg*, 117: 1e-S-32e-S.
- Buckwalter, JA. Maynard, JA, Vailas, AC,. 1987. 'Skeletal fibrous tissues: Tendon, joint capsule, and ligament.' in JA. Albright and RA. Brand (eds.), *The Scientific Basis of Orthopaedics*. (Appleton & Lange: Norwalk, Conn).
- Butler, D. L., E. S. Grood, F. R. Noyes, and R. F. Zernicke. 1978. 'Biomechanics of ligaments and tendons', *Exerc Sport Sci Rev*, 6: 125-81.
- Cameron, MH. 2003. 'Ultrasound.' in MH. Cameron (ed.), *Physical agents in rehabilitation from research to practice*. (Saunders Company: St Louis, CN).
- Casarotto, R. A., J. C. Adamowski, F. Fallopa, and F. Bacanelli. 2004. 'Coupling agents in therapeutic ultrasound: acoustic and thermal behavior', *Arch Phys Med Rehabil*, 85: 162-5.
- Chan, Y. S., K. Y. Hsu, C. H. Kuo, S. D. Lee, S. C. Chen, W. J. Chen, and S. W. Ueng. 2010. 'Using low-intensity pulsed ultrasound to improve muscle healing after laceration injury: an in vitro and in vivo study', *Ultrasound Med Biol*, 36: 743-51.
- Chen, C., T. Zhang, F. Liu, J. Qu, Y. Chen, S. Fan, H. Chen, L. Sun, C. Zhao, J. Hu, and H. Lu. 2019. 'Effect of Low-Intensity Pulsed Ultrasound After Autologous Adipose-Derived Stromal Cell Transplantation for Bone-Tendon Healing in a Rabbit Model', *Am J Sports Med*, 47: 942-53.
- Cheng, M. T., C. L. Liu, T. H. Chen, and O. K. Lee. 2010. 'Comparison of potentials between stem cells isolated from human anterior cruciate ligament and bone marrow for ligament tissue engineering', *Tissue Eng Part A*, 16: 2237-53.
- Cheng, N. M., W. R. Pan, F. Vally, C. M. Le Roux, and M. D. Richardson. 2010. 'The arterial supply of the long head of biceps tendon: Anatomical study with implications for tendon rupture', *Clin Anat*, 23: 683-92.
- Cho, J. M., Y. H. Lee, R. M. Baek, and S. W. Lee. 2011. 'Effect of platelet-rich plasma on ultraviolet b-induced skin wrinkles in nude mice', *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 64: e31-9.
- Coakley, W. T. 1978. 'Biophysical effects of ultrasound at therapeutic intensities', *Physiotherapy*, 64: 166-9.
- Cooper, R. R., and S. Misol. 1970. 'Tendon and ligament insertion. A light and electron microscopic study', *J Bone Joint Surg Am*, 52: 1-20.

- Çirci, E., Y. E. Akman, E. Şükür, E. R. Bozkurt, T. Tüzüner, and Y. Öztürkmen. 2016. 'Impact of platelet-rich plasma injection timing on healing of Achilles tendon injury in a rat model', *Acta Orthop Traumatol Turc*, 50: 366-72.
- da Cunha, A., N. A. Parizotto, and C. Vidal Bde. 2001. 'The effect of therapeutic ultrasound on repair of the achilles tendon (tendo calcaneus) of the rat', *Ultrasound Med Biol*, 27: 1691-6.
- Daniels, S., D. Blondel, L. A. Crum, G. R. ter Haar, and M. Dyson. 1987. 'Ultrasonically induced gas bubble production in agar based gels: Part I. Experimental investigation', *Ultrasound Med Biol*, 13: 527-39.
- de Jong, J. P., J. T. Nguyen, A. J. Sonnema, E. C. Nguyen, P. C. Amadio, and S. L. Moran. 2014. 'The incidence of acute traumatic tendon injuries in the hand and wrist: a 10-year population-based study', *Clin Orthop Surg*, 6: 196-202.
- de Jonge, S., R. J. de Vos, A. Weir, H. T. van Schie, S. M. Bierma-Zeinstra, J. A. Verhaar, H. Weinans, and J. L. Tol. 2011. 'One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic Achilles tendinopathy: a double-blind randomized placebo-controlled trial', *Am J Sports Med*, 39: 1623-9.
- de Mos, M., A. E. van der Windt, H. Jahr, H. T. van Schie, H. Weinans, J. A. Verhaar, and G. J. van Osch. 2008. 'Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study', *Am J Sports Med*, 36: 1171-8.
- de Vos, R. J., A. Weir, H. T. van Schie, S. M. Bierma-Zeinstra, J. A. Verhaar, H. Weinans, and J. L. Tol. 2010. 'Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial', *Jama*, 303: 144-9.
- Demir, H., P. Menku, M. Kirnap, M. Calis, and I. Ikizceli. 2004. 'Comparison of the effects of laser, ultrasound, and combined laser + ultrasound treatments in experimental tendon healing', *Lasers Surg Med*, 35: 84-9.
- Dijkman, B. G., S. Sprague, and M. Bhandari. 2009. 'Low-intensity pulsed ultrasound: Nonunions', *Indian J Orthop*, 43: 141-8.
- Doyle, J. R. 1988. 'Anatomy of the finger flexor tendon sheath and pulley system', *J Hand Surg Am*, 13: 473-84.
- Draper, DO. , and WE. Prentice. 2005. 'Therapeutic ultrasound.' in WE. Prentice (ed.), *Therapeutic modalities in rehabilitation*. (McGraw-Hill Publishing: New York, CN).
- Dyson, M. 1982. 'Non-thermal cellular effects of ultrasound', *Br J Cancer Suppl*, 5: 165-71.
- . 1990. 'Role of ultrasound in wound healing.' in Kloth LC, McCulloch JM and Feedar JA (eds.), *Wound Healing: Alternatives in Management*. (Philadelphia).
- Dyson, M., J. B. Pond, J. Joseph, and R. Warwick. 1968. 'The stimulation of tissue regeneration by means of ultrasound', *Clin Sci*, 35: 273-85.
- Enwemeka, C. S. 1989. 'The effects of therapeutic ultrasound on tendon healing. A biomechanical study', *Am J Phys Med Rehabil*, 68: 283-7.
- Farcic, T. S., C. S. Baldan, A. F. P. Machado, L. A. M. Caffaro, I. F. B. Masson, and R. A. Casarotto. 2018. 'Collagen Fibers in the Healing Process of Rat Achilles Tendon Rupture Using Different Times of Ultrasound Therapy', *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 7: 114-20.
- Farkash, U., O. Bain, A. Gam, M. Nyska, and P. Sagiv. 2015. 'Low-intensity pulsed ultrasound for treating delayed union scaphoid fractures: case series', *J Orthop Surg Res*, 10: 72.
- Fitzpatrick, J., M. Bulsara, and M. H. Zheng. 2017. 'The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Tendinopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials', *Am J Sports Med*, 45: 226-33.

- Foster, T. E., B. L. Puskas, B. R. Mandelbaum, M. B. Gerhardt, and S. A. Rodeo. 2009. 'Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications', *Am J Sports Med*, 37: 2259-72.
- Frank, C. Woo S, Andriacchi T. 1988. 'Normal ligament structure, function, and composition. .' in SY. Woo and JH. Buckwalter (eds.), *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues*. (American Academy of Orthopaedic Surgeons: Park Ridge).
- Frank, C. B., B. Loitz, R. Bray, D. Chimich, G. King, and N. Shrive. 1994. 'Abnormality of the contralateral ligament after injuries of the medial collateral ligament. An experimental study in rabbits', *J Bone Joint Surg Am*, 76: 403-12.
- Frank, C., N. Shrive, H. Hiraoka, N. Nakamura, Y. Kaneda, and D. Hart. 1999. 'Optimisation of the biology of soft tissue repair', *J Sci Med Sport*, 2: 190-210.
- Frank CB, Bray RC. 1994. 'Soft Tissue Healing. .' in Harner. CD, Vince. KG and Fu. FH (eds.), *Techniques in Knee Surgery*. (Williams & Wilkins: Baltimore).
- Freeman, M. A., and B. Wyke. 1967. 'The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat', *J Anat*, 101: 505-32.
- Fu, S. C., L. K. Hung, W. T. Shum, Y. W. Lee, L. S. Chan, G. Ho, and K. M. Chan. 2010. 'In vivo low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) following tendon injury promotes repair during granulation but suppresses decorin and biglycan expression during remodeling', *J Orthop Sports Phys Ther*, 40: 422-9.
- Fu, S. C., W. T. Shum, L. K. Hung, M. W. Wong, L. Qin, and K. M. Chan. 2008. 'Low-intensity pulsed ultrasound on tendon healing: a study of the effect of treatment duration and treatment initiation', *Am J Sports Med*, 36: 1742-9.
- Fukuta, S., M. Oyama, K. Kavalkovich, F. H. Fu, and C. Niyibizi. 1998. 'Identification of types II, IX and X collagens at the insertion site of the bovine achilles tendon', *Matrix Biol*, 17: 65-73.
- Fyfe, I., and W. D. Stanish. 1992. 'The use of eccentric training and stretching in the treatment and prevention of tendon injuries', *Clin Sports Med*, 11: 601-24.
- Gardner, DC. , and DC. Dodds. 1976. *Human Histology* (Churchill Livingstone: Edinburgh, Scotland).
- Garrett, W. E., Jr. 1990. 'Muscle strain injuries: clinical and basic aspects', *Med Sci Sports Exerc*, 22: 436-43.
- Geetha, K., N. C. Hariharan, and J. Mohan. 2014. 'Early ultrasound therapy for rehabilitation after zone II flexor tendon repair', *Indian J Plast Surg*, 47: 85-91.
- Gelberman, R. H., J. S. Vande Berg, G. N. Lundborg, and W. H. Akeson. 1983. 'Flexor tendon healing and restoration of the gliding surface. An ultrastructural study in dogs', *J Bone Joint Surg Am*, 65: 70-80.
- Gelberman, R. H., S. L. Woo, K. Lothringer, W. H. Akeson, and D. Amiel. 1982. 'Effects of early intermittent passive mobilization on healing canine flexor tendons', *J Hand Surg Am*, 7: 170-5.
- Gosens, T., J. C. Peerbooms, W. van Laar, and B. L. den Ouden. 2011. 'Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: a double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up', *Am J Sports Med*, 39: 1200-8.
- Graziani, F., S. Ivanovski, S. Cei, F. Ducci, M. Tonetti, and M. Gabriele. 2006. 'The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts', *Clin Oral Implants Res*, 17: 212-9.
- Gürler, M. 2020. 'Sığan Aşıl Tendon Onarımında Sığır Kollajen Matriksi Uygulanmasının Tendon Yapışıklık Oluşumu Üzerine Etkisi', İstanbul Medeniyet Üniversitesi.

- Hekkenberg, R.T., W.A. Oosterbaan, and W.T. vanBeekum. 1986. 'Evaluation of ultrasound therapy devices.', *Physiotherapy*, 72: 390-94.
- Hooley, C. J., and R. E. Cohen. 1979. 'A model for the creep behaviour of tendon', *International Journal of Biological Macromolecules*, 1: 123-32.
- Iannotti, J. P., M. P. Bernot, J. R. Kuhlman, M. J. Kelley, and G. R. Williams. 1996. 'Postoperative assessment of shoulder function: a prospective study of full-thickness rotator cuff tears', *J Shoulder Elbow Surg*, 5: 449-57.
- Ince, B., M. E. C. Yildirim, M. Dadaci, M. C. Avunduk, and N. Savaci. 2018. 'Comparison of the Efficacy of Homologous and Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) for Treating Androgenic Alopecia', *Aesthetic Plast Surg*, 42: 297-303.
- İnceoğlu, A. . 2018. 'Düşük Yoğunluklu Pulse Ultrason Tedavisinin Onarılmış Rat Tendonlarında TGF- β , Kollajen Düzeyi, Histoloji, Biyomekanik ve Fonksiyona Etkisi', *Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi*.
- Indelicato, P. A. 1995. 'Isolated Medial Collateral Ligament Injuries in the Knee', *J Am Acad Orthop Surg*, 3: 9-14.
- Järvinen, T. A., P. Kannus, N. Maffulli, and K. M. Khan. 2005. 'Achilles tendon disorders: etiology and epidemiology', *Foot Ankle Clin*, 10: 255-66.
- Jelinsky, S. A., S. A. Rodeo, J. Li, L. V. Gulotta, J. M. Archambault, and H. J. Seeherman. 2011. 'Regulation of gene expression in human tendinopathy', *BMC Musculoskelet Disord*, 12: 86.
- Jeremias Júnior, S. L., G. L. Camanho, A. C. Bassit, A. Forgas, S. J. Ingham, and R. J. Abdalla. 2011. 'Low-intensity pulsed ultrasound accelerates healing in rat calcaneus tendon injuries', *J Orthop Sports Phys Ther*, 41: 526-31.
- Jiang, X., O. Savchenko, Y. Li, S. Qi, T. Yang, W. Zhang, and J. Chen. 2019. 'A Review of Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Therapeutic Applications', *IEEE Trans Biomed Eng*, 66: 2704-18.
- Johns, L. D., S. J. Straub, and S. M. Howard. 2007. 'Variability in effective radiating area and output power of new ultrasound transducers at 3 MHz', *J Athl Train*, 42: 22-8.
- Jozsa, L., and P. Kannus. 1997. 'Human Tendon: Anatomy, Physiology and Pathology. ' in, *Human Kinetics*. (USA).
- Jozsa, L., P. Kannus, J. B. Balint, and A. Reffy. 1991. 'Three-dimensional ultrastructure of human tendons', *Acta Anat (Basel)*, 142: 306-12.
- Kalamajski, S., and A. Oldberg. 2009. 'Homologous sequence in lumican and fibromodulin leucine-rich repeat 5-7 competes for collagen binding', *J Biol Chem*, 284: 534-9.
- Kannus, P. Paavola, M, Jozsa, L. 2005. 'Aging and Degeneration of Tendons ' in N. Maffulli, P. Renström and WB. Leadbetter (eds.), *Tendon Injuries: Basic Science and Clinical Medicine*. (Springer Science & Business Media).
- Kannus, P. Józsa, L., 1991. 'Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients', *J Bone Joint Surg Am*, 73: 1507-25.
- Kastelic, J., A. Galeski, and E. Baer. 1978. 'The multicomposite structure of tendon', *Connect Tissue Res*, 6: 11-23.
- Kaux, J. F., B. Forthomme, C. L. Goff, J. M. Crielaard, and J. L. Croisier. 2011. 'Current opinions on tendinopathy', *J Sports Sci Med*, 10: 238-53.
- Knight, C. A., C. R. Rutledge, M. E. Cox, M. Acosta, and S. J. Hall. 2001. 'Effect of superficial heat, deep heat, and active exercise warm-up on the extensibility of the plantar flexors', *Phys Ther*, 81: 1206-14.
- Komi, P. V., S. Fukashiro, and M. Järvinen. 1992. 'Biomechanical loading of Achilles tendon during normal locomotion', *Clin Sports Med*, 11: 521-31.
- Koob, T. J., and A. P. Summers. 2002. 'Tendon--bridging the gap', *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 133: 905-9.

- Krogh, T. P., U. Fredberg, K. Stengaard-Pedersen, R. Christensen, P. Jensen, and T. Ellingsen. 2013. 'Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial', *Am J Sports Med*, 41: 625-35.
- Kvist, M. 1991. 'Achilles tendon injuries in athletes', *Ann Chir Gynaecol*, 80: 188-201.
- Kvist, M., L. Józsa, M. J. Järvinen, and H. Kvist. 1987. 'Chronic Achilles paratenonitis in athletes: a histological and histochemical study', *Pathology*, 19: 1-11.
- Kvist, M., L. Jozsa, P. Kannus, J. Isola, T. Vieno, M. Järvinen, and M. Lehto. 1991. 'Morphology and histochemistry of the myotendineal junction of the rat calf muscles. Histochemical, immunohistochemical and electron-microscopic study', *Acta Anat (Basel)*, 141: 199-205.
- Lähteenmäki, H. E., A. Hiltunen, P. Virolainen, and O. Nelimarkka. 2007. 'Repair of full-thickness rotator cuff tears is recommended regardless of tear size and age: a retrospective study of 218 patients', *J Shoulder Elbow Surg*, 16: 586-90.
- Lähteenmäki, H. E., P. Virolainen, A. Hiltunen, J. Heikkilä, and O. I. Nelimarkka. 2006. 'Results of early operative treatment of rotator cuff tears with acute symptoms', *J Shoulder Elbow Surg*, 15: 148-53.
- Langberg, H., J. Olesen, D. Skovgaard, and M. Kjaer. 2001. 'Age related blood flow around the Achilles tendon during exercise in humans', *Eur J Appl Physiol*, 84: 246-8.
- Leadbetter, W. B. 1992. 'Cell-matrix response in tendon injury', *Clin Sports Med*, 11: 533-78.
- Lin, G., A. B. Reed-Maldonado, M. Lin, Z. Xin, and T. F. Lue. 2016. 'Effects and Mechanisms of Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome', *Int J Mol Sci*, 17.
- Linsenmayer, T. F., E. Gibney, F. Igoe, M. K. Gordon, J. M. Fitch, L. I. Fessler, and D. E. Birk. 1993. 'Type V collagen: molecular structure and fibrillar organization of the chicken alpha 1(V) NH2-terminal domain, a putative regulator of corneal fibrillogenesis', *J Cell Biol*, 121: 1181-9.
- Liu, Y., A. Kalén, O. Risto, and O. Wahlström. 2002. 'Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependent', *Wound Repair Regen*, 10: 336-40.
- Longo, U. G., F. Franceschi, L. Ruzzini, C. Rabitti, S. Morini, N. Maffulli, and V. Denaro. 2008. 'Histopathology of the supraspinatus tendon in rotator cuff tears', *Am J Sports Med*, 36: 533-8.
- Los, G., R. A. De Weger, D. T. Van den Berg, R. Sakkars, and W. Den Otter. 1988. 'Macrophage infiltration in tumors and tumor-surrounding tissue: influence of serotonin and sensitized lymphocytes', *Cancer Immunol Immunother*, 26: 145-52.
- Loyola-Sánchez, A., J. Richardson, K. A. Beattie, C. Otero-Fuentes, J. D. Adachi, and N. J. MacIntyre. 2012. 'Effect of low-intensity pulsed ultrasound on the cartilage repair in people with mild to moderate knee osteoarthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled pilot study', *Arch Phys Med Rehabil*, 93: 35-42.
- Lu, H., C. Chen, J. Qu, H. Chen, Y. Chen, C. Zheng, Z. Wang, D. Xu, J. Zhou, T. Zhang, L. Qin, and J. Hu. 2016. 'Initiation Timing of Low-Intensity Pulsed Ultrasound Stimulation for Tendon-Bone Healing in a Rabbit Model', *Am J Sports Med*, 44: 2706-15.
- Lundborg, G., and R. Myrhage. 1977. 'The vascularization and structure of the human digital tendon sheath as related to flexor tendon function. An angiographic and histological study', *Scand J Plast Reconstr Surg*, 11: 195-203.

- Maffulli, N., K. M. Khan, and G. Puddu. 1998. 'Overuse tendon conditions: time to change a confusing terminology', *Arthroscopy*, 14: 840-3.
- Maffulli, N., and J. B. King. 1992. 'Effects of physical activity on some components of the skeletal system', *Sports Med*, 13: 393-407.
- Maganaris, C. N., N. D. Reeves, J. Rittweger, A. J. Sargeant, D. A. Jones, K. Gerrits, and A. De Haan. 2006. 'Adaptive response of human tendon to paralysis', *Muscle Nerve*, 33: 85-92.
- Magnan, B., M. Bondi, S. Pierantoni, and E. Samaila. 2014. 'The pathogenesis of Achilles tendinopathy: a systematic review', *Foot Ankle Surg*, 20: 154-9.
- Magnusson, S. P., H. Langberg, and M. Kjaer. 2010. 'The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading', *Nat Rev Rheumatol*, 6: 262-8.
- Matyas, J. R., M. G. Anton, N. G. Shrive, and C. B. Frank. 1995. 'Stress governs tissue phenotype at the femoral insertion of the rabbit MCL', *J Biomech*, 28: 147-57.
- McMaster, PE. 1933. 'Tendon and muscle ruptures: Clinical and experimental studies on the causes and location of subcutaneous ruptures.', *J Bone Joint Surg Am*, 15(3):18.
- Mishra, A., J. Woodall, Jr., and A. Vieira. 2009. 'Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma', *Clin Sports Med*, 28: 113-25.
- Ng, C. O., G. Y. Ng, E. K. See, and M. C. Leung. 2003. 'Therapeutic ultrasound improves strength of achilles tendon repair in rats', *Ultrasound Med Biol*, 29: 1501-6.
- Nguyen, R. T., J. Borg-Stein, and K. McInnis. 2011. 'Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach', *PM R*, 3: 226-50.
- Niyibizi, C., K. Kavalkovich, T. Yamaji, and S. L. Woo. 2000. 'Type V collagen is increased during rabbit medial collateral ligament healing', *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 8: 281-5.
- Niyibizi, C., C. Sagarrigo Visconti, G. Gibson, and K. Kavalkovich. 1996. 'Identification and immunolocalization of type X collagen at the ligament-bone interface', *Biochem Biophys Res Commun*, 222: 584-9.
- Niyibizi, C., C. S. Visconti, K. Kavalkovich, and S. L. Woo. 1995. 'Collagens in an adult bovine medial collateral ligament: immunofluorescence localization by confocal microscopy reveals that type XIV collagen predominates at the ligament-bone junction', *Matrix Biol*, 14: 743-51.
- Nourissat, G., F. Berenbaum, and D. Duprez. 2015. 'Tendon injury: from biology to tendon repair', *Nat Rev Rheumatol*, 11: 223-33.
- O'Brien, M. 1997. 'Structure and metabolism of tendons', *Scand J Med Sci Sports*, 7: 55-61.
- O'Brien, M. 2005. 'Anatomy of Tendons.' in Renström P Maffulli N, Leadbetter WB (ed.), *Tendon Injuries: Basic Science and Clinical Medicine*. (Springer Science & Business Media).
- Oxlund, H. 1986. 'Relationships between the biomechanical properties, composition and molecular structure of connective tissues', *Connect Tissue Res*, 15: 65-72.
- Raikin, S. M., D. N. Garras, and P. V. Krapchev. 2013. 'Achilles tendon injuries in a United States population', *Foot Ankle Int*, 34: 475-80.
- Ren, L., Z. Yang, J. Song, Z. Wang, F. Deng, and W. Li. 2013. 'Involvement of p38 MAPK pathway in low intensity pulsed ultrasound induced osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells', *Ultrasonics*, 53: 686-90.
- Reuther KE, Gray CF, Soslowsky LJ. 2013. 'Form and Function of Tendon and Ligament.' in Jacobs JJ O'Keefe RJ, Chu CR, Einhorn TA (ed.), *Orthopaedic Basic Science: Foundations of Clinical Practice*. (American Academy of Orthopaedic Surgeons: Rosemont).

- Riley, G. 2008. 'Tendinopathy--from basic science to treatment', *Nat Clin Pract Rheumatol*, 4: 82-9.
- Rocha, M. A. C., L. M. C. Silva, W. A. Oliveira, D. O. Bezerra, G. C. D. Silva, L. D. S. Silva, Bldn Medeiros, S. A. F. Baêta, M. A. M. Carvalho, and N. M. Neto Argôlo. 2017. 'Allogeneic mesenchymal stem cells and xenogenic platelet rich plasma, associated or not, in the repair of bone failures in rabbits with secondary osteoporosis', *Acta Cir Bras*, 32: 767-80.
- Sánchez, M., E. Anitua, J. Azofra, I. Andía, S. Padilla, and I. Mujika. 2007. 'Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices', *Am J Sports Med*, 35: 245-51.
- Schaefer, L., and R. V. Iozzo. 2008. 'Biological functions of the small leucine-rich proteoglycans: from genetics to signal transduction', *J Biol Chem*, 283: 21305-9.
- Schippinger, G., F. Prüller, M. Divjak, E. Mahla, F. Fankhauser, S. Rackemann, and R. B. Raggam. 2015. 'Autologous Platelet-Rich Plasma Preparations: Influence of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Platelet Function', *Orthop J Sports Med*, 3: 2325967115588896.
- Shadwick, R. E. 1990. 'Elastic energy storage in tendons: mechanical differences related to function and age', *J Appl Physiol* (1985), 68: 1033-40.
- Sharma, P., and N Maffulli. 2006. 'Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling', *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 6: 181-90.
- Sharma, P., and N. Maffulli. 2005. 'Tendon injury and tendinopathy: healing and repair', *J Bone Joint Surg Am*, 87: 187-202.
- Shaw, A., and M. Hodnett. 2008. 'Calibration and measurement issues for therapeutic ultrasound', *Ultrasonics*, 48: 234-52.
- Su, W. S., C. H. Wu, S. F. Chen, and F. Y. Yang. 2017. 'Low-intensity pulsed ultrasound improves behavioral and histological outcomes after experimental traumatic brain injury', *Sci Rep*, 7: 15524.
- Tan, Q. Lui, P. P. Lee, Y. W.,. 2013. 'In vivo identity of tendon stem cells and the roles of stem cells in tendon healing', *Stem Cells Dev*, 22: 3128-40.
- Tang, J. B., S. Ishii, M. Usui, and M. Aoki. 1994. 'Dorsal and circumferential sheath reconstructions for flexor sheath defect with concomitant bony injury', *J Hand Surg Am*, 19: 61-9.
- Tashjian, R. Z. 2012. 'Epidemiology, natural history, and indications for treatment of rotator cuff tears', *Clin Sports Med*, 31: 589-604.
- Tempelhof, S., S. Rupp, and R. Seil. 1999. 'Age-related prevalence of rotator cuff tears in asymptomatic shoulders', *J Shoulder Elbow Surg*, 8: 296-9.
- ter Haar, G. 1999. 'Therapeutic ultrasound', *Eur J Ultrasound*, 9: 3-9.
- Thomopoulos, S., PC. Amadio, C. Zhao, and RH. Gelberman. 2013. 'Tendinopathy and Tendon Repair. .' in Jacobs O'Keefe RJ, JJ, Chu CR, Einhorn TA (ed.), . *Orthopaedic Basic Science: Foundations of Clinical Practice*. (American Academy of Orthopaedic Surgeons: Rosemont).
- Thomopoulos, S., G. M. Genin, and L. M. Galatz. 2010. 'The development and morphogenesis of the tendon-to-bone insertion - what development can teach us about healing', *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 10: 35-45.
- Thomopoulos, S., W. C. Parks, D. B. Rifkin, and K. A. Derwin. 2015. 'Mechanisms of tendon injury and repair', *J Orthop Res*, 33: 832-9.
- Thomopoulos, S., G. R. Williams, and L. J. Soslowsky. 2003. 'Tendon to bone healing: differences in biomechanical, structural, and compositional properties due to a range of activity levels', *J Biomech Eng*, 125: 106-13.
- Thornton, K. L. 1992. 'Principles of ultrasound', *J Reprod Med*, 37: 27-32.

- Tillman, L.J. , and NP. Chasan. 1996. 'Properties of dense connective tissue and wound healing. ' in D. Hertling and RM. Kessler (eds.), *Management of Common Musculoskeletal Disorders*. (Lippincott: Philadelphia).
- Tozer, S., and D. Duprez. 2005. 'Tendon and ligament: development, repair and disease', *Birth Defects Res C Embryo Today*, 75: 226-36.
- Tsai, W. C., S. T. Tang, and F. C. Liang. 2011. 'Effect of therapeutic ultrasound on tendons', *Am J Phys Med Rehabil*, 90: 1068-73.
- Tuna, H. . 2011. 'Tedavi Edici Ultrasonun Etkin Kullanımında Kalibrasyon Çalışmalarının Önemi.', *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*, 57: 94-100.
- Vailas, A. C., C. M. Tipton, H. L. Laughlin, T. K. Tchong, and R. D. Matthes. 1978. 'Physical activity and hypophysectomy on the aerobic capacity of ligaments and tendons', *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 44: 542-6.
- Vetrano, M., A. Castorina, M. C. Vulpiani, R. Baldini, A. Pavan, and A. Ferretti. 2013. 'Platelet-rich plasma versus focused shock waves in the treatment of jumper's knee in athletes', *Am J Sports Med*, 41: 795-803.
- Viidik, A. 1973. 'Functional properties of collagenous tissues', *Int Rev Connect Tissue Res*, 6: 127-215.
- Viidik. A. 1994. 'Structure and Function of Normal and Healing Tendons and Ligaments. .' in Buckwalter JA Leadbetter WB, Gordon SL (ed.), *Sports-induced Inflammation: Clinical and Basic Science Concepts*. (American Academy of Orthopaedic Surgeons).
- Warden, S. J. 2003. 'A new direction for ultrasound therapy in sports medicine', *Sports Med*, 33: 95-107.
- Warden, Stuart J., Kim L. Bennell, Joan M. McMeeken, and John D. Wark. 1999. 'Can conventional therapeutic ultrasound units be used to accelerate fracture repair?', *Physical Therapy Reviews*, 4: 117-26.
- Watson, T. 2008. 'Ultrasound in contemporary physiotherapy practice', *Ultrasonics*, 48: 321-9.
- Weber, DC. , and KM. Hoppe. 2011. 'Physical Agent Modalities.' in RL. Braddom (ed.), *Physical Medicine and Rehabilitation*. (Elsevier Saunders: Philadelphia).
- Webster, D. F., J. B. Pond, M. Dyson, and W. Harvey. 1978. 'The role of cavitation in the in vitro stimulation of protein synthesis in human fibroblasts by ultrasound', *Ultrasound Med Biol*, 4: 343-51.
- Weibrich, G., T. Hansen, W. Kleis, R. Buch, and W. E. Hitzler. 2004. 'Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration', *Bone*, 34: 665-71.
- Williams, J. G. 1986. 'Achilles tendon lesions in sport', *Sports Med*, 3: 114-35.
- Woo, S. L., R. H. Gelberman, N. G. Cobb, D. Amiel, K. Lothringer, and W. H. Akeson. 1981. 'The importance of controlled passive mobilization on flexor tendon healing. A biomechanical study', *Acta Orthop Scand*, 52: 615-22.
- Wood, R. W., and A. L. Loomis. 1927. *The Physical and Biological Effects of High-frequency Sound-waves of Great Intensity*.
- Wu, P. I., R. Diaz, and J. Borg-Stein. 2016. 'Platelet-Rich Plasma', *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 27: 825-53.
- Xin, Z., G. Lin, H. Lei, T. F. Lue, and Y. Guo. 2016. 'Clinical applications of low-intensity pulsed ultrasound and its potential role in urology', *Transl Androl Urol*, 5: 255-66.
- Xu, Y., and G. A. Murrell. 2008. 'The basic science of tendinopathy', *Clin Orthop Relat Res*, 466: 1528-38.

- Yamamoto, E., K. Hayashi, and N. Yamamoto. 1999. 'Mechanical properties of collagen fascicles from stress-shielded patellar tendons in the rabbit', *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 14: 418-25.
- Yang, F. A., C. D. Liao, C. W. Wu, Y. C. Shih, L. C. Wu, and H. C. Chen. 2020. 'Effects of applying platelet-rich plasma during arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials', *Sci Rep*, 10: 17171.
- Yurtkuran, M. , and A. Nasırcılar. 2010. 'Fizik Tedavi Yöntemleri.' in RL. Braddom and M. Sarıdoğan (eds.) (Güneş Kitabevi: Ankara).
- Zajac, F. E. 1989. 'Muscle and tendon: properties, models, scaling, and application to biomechanics and motor control', *Crit Rev Biomed Eng*, 17: 359-411.
- Zernicke, R. F., J. Garhammer, and F. W. Jobe. 1977. 'Human patellar-tendon rupture', *J Bone Joint Surg Am*, 59: 179-83.
- Zhao, X., G. Zhao, Z. Shi, C. Zhou, Y. Chen, B. Hu, and S. Yan. 2017. 'Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) prevents periprosthetic inflammatory loosening through FBXL2-TRAF6 ubiquitination pathway', *Sci Rep*, 7: 45779.
- Zhu, Y., Z. Jin, J. Fang, J. Wang, Y. Wang, Q. Song, X. Tian, Y. Zhang, F. Xie, W. Chen, N. Peng, J. Peng, Y. Luo, and Y. Wang. 2020. 'Platelet-Rich Plasma Combined with Low-Dose Ultrashort Wave Therapy Accelerates Peripheral Nerve Regeneration', *Tissue Eng Part A*, 26: 178-92.
- Ziskin, M. C. 1993. 'Fundamental physics of ultrasound and its propagation in tissue', *Radiographics*, 13: 705-9.