

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Nedim SAVACI
ANABİLİM DALI BAŞKANI

TENDON İYİLEŞMESİNE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE VE PLATELETTEN
ZENGİN PLAZMA TEDAVİSİNİN ETKİSİ: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA

Dr. İlker UYAR
UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Zeynep ALTUNTAŞ

KONYA-2018



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Nedim SAVACI
ANABİLİM DALI BAŞKANI

TENDON İYİLEŞMESİNE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE VE PLATELETTEN
ZENGİN PLAZMA TEDAVİSİNİN ETKİSİ: DENEYSEL BİR ÇALIŞMA

Dr. İlker UYAR
UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Zeynep ALTUNTAŞ

KONYA-2018

TEŞEKKÜR

“Her şartta boynuz kulağı geçmeli” sözünü daima prensip edinmemizi ve çalışmalarımızı o yönde geliştirmemizi sağlayan, bizlere bu yönde ufuk açan değerli hocam Prof. Dr. Nedim Savacı’ ya,

“Teknisyenden farkınız, yapacağınız okumalar olacaktır” telkiniyle bizi sürekli olarak okumaya teşvik eden değerli hocam Doç. Dr. Ayşe Özlem Gündeşlioğlu’ na,

“Diplomanızda çok iyi ameliyat yapar değil, bir kliniği tek başına sevk ve idare eder yazacak” sözüyle cerrahi yeteneğimizin yanında insani ilişkilerimizi de geliştirmemize katkıda bulunan değerli hocam Doç. Dr. Bilsev İnce’ ye,

Hiçbir koşulda pes etmememizi “Onu hastaya anlatamazsın” sözüyle zihnimize kazıyan ve mikrocerrahi gelişimimizde bizlere ilham kaynağı olup çağ atlatan değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Dadacı’ ya,

“Siz iyi yetiştiniz” sözüyle kendimize her zaman güvenmemiz gerektiğini hatırlatan, bu tezin hazırlanmasında bana yardımlarını esirgemeyen kliniğin ablası, değerli hocam Doç. Dr. Zeynep Altuntaş’a,

Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi nosyonuma katkıda bulunan değerli kıdemlilerim Uzm. Dr. İrfan İnan’a, Uzm. Dr. E. Çiğdem Karadağ’ a, Uzm. Dr. Fatma Bilgen’ e, Uzm. Dr. Lorenc Jasharllari’ ye, Uzm. Dr. Tuğba Sodalı’ya ve Uzm. Dr. Serhat Yazar’a,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli arkadaşlarım Araş. Gör. Dr. M. E. Cem Yıldırım’ a, Araş. Gör. Dr. Majid İsmayılzade’ ye, Araş. Gör. Dr. Orkun Uyanık’ a, Araş. Gör. Dr. Pınar Öztürk’ e, Araş. Gör. Dr. M. Selçuk Kendir’ e, Araş. Gör. Dr. Zikrullah Baycar’ a,

Asistanlık hayatım boyunca daima yanımda olan, en zor zamanlarda verdiği destekle beni motive eden, beraberliğimizi bir ömür sürdürmeyi istediğim sevgili eşim Sibel Burçak Şahin Uyar’a,

Bugünlere gelmemizde katkıları yadsınamayan, varlıklarından her zaman mutluluk ve onur duyduğumuz, çok değerli ailelerimize teşekkürü borç bilirim.

Özet

Gelişmiş ülkelerde fleksör tendon yaralanmalarında çoğunlukla iş kazaları ilk sırayı alırken, gelişmekte olan ülkelerde ilk sırayı cam kesileri almaktadır. El yaralanmalarının tamamında fleksör tendon yaralanmaları 20 ve 44 yaşları arasında görülmektedir ve birçoğunda yumuşak doku yaralanmalarıyla beraberlik göstermektedir. Kullanılan onarım tekniği, yaralanmanın niteliği, uygulanan rehabilitasyon programı onarımın başarısını etkiler. Sütür materyalinin yaralanma zonundaki hacmi ve oluşturduğu yabancı cisim reaksiyonu, tendonda sıyrılma ve suturede ayrışma durumu, tendon kılıfının tamir edilmesi, iyileşmeyi etkileyen teknik etkenlerdir. Postoperatif süreçte erken rehabilitasyon, onarım başarısında oldukça önemlidir. Aktif interfalangial eklem fleksiyonuna sıklıkla 3. haftanın sonunda başlanır. Direnç gerektiren egzersizlere, 8. haftanın ardından geçilir. 12. haftaya kadar direnç gerektiren egzersizlerin devamı, elin normal olarak kullanılması için gereklidir.

Yaptığımız literatür taramasında tendon iyileşmesi üzerine mezenkimal kök hücre ve prp kombinasyonunun etkisi ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda rat aşıl tendonu iyileşmesinde cerrahi onarım sonrası plateletten zengin plazma, mezenkimal kök hücre, mezenkimal kök hücre ve plateletten zengin plazma kombinasyonunun tendon iyileşmesi üzerine etkileri araştırılacaktır. Çalışmanın sonucunda postoperatif dönemde tendon iyileşmesinde pozitif ve hızlı iyileşme olması durumunda rehabilitasyona erken dönemde başlanması hedeflenmektedir. Böylece postoperatif dönemde özellikle fleksör tendonlarda sık karşılaşılan tendon yapışıklığının azaltılması, hastaların aktif yaşamlarına daha erken dönmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tendon, mezenkimal kök hücre, plateletten zengin plazma

Abstract

In developed countries, most of the job injuries in flexor tendon injuries take the first order while in developing countries the first order is glass cuts. In all of the hand injuries, flexor tendon injuries are seen between the ages of 20 and 44 and most of them are associated with soft tissue injuries. The technique of repair used, the nature of the injury, the rehabilitation program applied affects the success of the repair. The volume of the suture material in the injury zone and the foreign body reaction it produces, the tendon shearing and separation in the suture, the tendon sheath repair, are the technical factors affecting healing. In the postoperative period, early rehabilitation is very important for repair success. Active interphalangeal joint flexion is often initiated at the end of the 3rd week. The exercises which require resistance are initiated after 8 weeks. The continuation of the exercises requiring resistance until the 12th week is necessary for normal use of the hand.

We did not find a study of the effect of the combination of mesenchymal stem cells and PRP on tendon healing in our literature review. In our study, the effects of platelet rich plasma, mesenchymal stem cell, mesenchymal stem cell and platelet rich plasma combination on tendon healing after surgical repair will be investigated in the recovery of the rat achilles tendon. As a result of the study, it is aimed to start rehabilitation in the early period in case of positive and rapid healing of tendon healing in the postoperative period. Thus, it is aimed to decrease the tendon adhesion which is frequently seen in the flexor tendons in the postoperative period and to return to the active life of the patients earlier.

Keywords: Tendon, mesenchymal stem cell, platelet rich plasma

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
İNGİLİZCEÖZET(ABSTRACT).....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Tarihçe	2
Yapısal Özellikler	3
Histolojik Özellikler	3
Anatomik Özellikler	5
Beslenme	6
İyileşme Süreci.....	6
Enflamasyon Evresi	6
Proliferasyon Evresi.....	7
Yeniden Yapılanma Evresi.....	7
Görüntüleme Yöntemleri.....	7
Ultrasonografi.....	7
Manyetik Rezonans Görüntüleme	8
Musculus Gastrocnemius'un Akut Yırtığı.....	8

Aşil Tendonu’nun Akut Yırtıkları	9
Etyopatogenezi	9
Biyomekaniği	9
Risk Faktörleri	10
Öykü Alma.....	10
Fizik Muayene	10
Tedavi	10
Konservatif Tedavi Yöntemi.....	10
Perkütan Yapılan Cerrahi Onarım Tekniği.....	12
Mini Açık Yapılan Cerrahi Onarım Tekniği	15
Açık Yapılan Cerrahi Onarım Tekniği.....	17
Kronik Aşil Tendon Yırtıkları	20
White ve Kraynick tekniği.....	21
Bosworth tekniği	22
Abraham ve Pankovich tekniği.....	23
Wapner tekniği.....	24
Kök Hücre	24
Mezenkimal Kök Hücre	24
Mezenkimal Kök Hücre Elde Edilen Dokular	25
Mezenkimal Kök Hücre Karakteristik Özellikleri	25

Mezenkimal Kök Hücrelerin Parakrin Etkisi.....	25
Mezenkimal Kök Hücrelerin Tıpta Kullanımı	25
Trombositlere Genel Bakış.....	26
Büyüme Faktörleri	26
Plateletten Zengin Plazma	27
GEREÇ VE YÖNTEM	27
Çalışma Öncesi Hazırlık Süreci	27
Çalışmada Kullanılan Deney Hayvanı Seçimi.....	28
Çalışmada Kullanılan Deney Hayvanlarının Gruplandırılması.....	28
Çalışmada Kullanılan Materyaller	31
Cerrahi El Aletleri.....	31
Dikiş Materyalleri	32
İlaçlar.....	32
Malzemeler	32
Cerrahi İşlemler	32
Preoperatif Hazırlık.....	33
İntraoperatif Süreç.....	33
Postoperatif Takip.....	35
Sıçanların Sakrifiye Edilme İşlemleri	35
Biyomekanik Testler	36
Histopatolojik Değerlendirme.....	36
İstatistiksel Analiz	38

BULGULAR.....	38
Biyomekanik Bulgular.....	38
Histopatolojik Bulgular	42
TARTIŞMA VE SONUÇ	49
KAYNAKLAR	52
EKLER	66

Etik Kurul Onayı

BAP Onayı

KISALTMALAR VE SİMGELER

USG: Ultrasonografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MKH: Mezenkimal Kök Hücre

PRP: Plateletten Zengin Plazma

PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

TGF - β : Transforme Edici Büyüme Faktörü - β

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

IGF - 1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü – 1

H&E: Hematoksilen - Eozin

MTK: Masson Trikrom

ŞEKİLLER

Şekil 1: Aşıl'ın vurulma anı

Şekil 2: Tropokollajenin üçlü helikal yapısı

Şekil 3: Tendonun yapısı

Şekil 4: Musculus gastrocnemius ve musculus soleus

Şekil 5: Ma ve Griffith tarafından tanımlanmış olan perkütan cerrahi onarım yöntemi

Şekil 6: Webb ve Bannister tarafından tanımlanmış olan perkütan cerrahi onarım yöntemi

Şekil 7: Achillon cihazı

Şekil 8: Mini açık yapılan cerrahi onarım tekniği

Şekil 9: Bunnell, Kessler, Krackow dikiş yöntemleri

Şekil 10: Kessler dikiş yöntemiyle cerrahi onarım, plantaris tendonuyla augmentasyon

Şekil 11: Lynn yöntemi

Şekil 12: Lindholm yöntemi

Şekil 13: Teuffer yöntemi

Şekil 14: Turco ve Spinella yöntemi

Şekil 15: White ve Kraynick tekniği

Şekil 16: Bosworth tekniği

Şekil 17: Abraham ve Pankovich tekniği

Şekil 18: Wapner tekniği

Şekil 19: Kafeslerde gruplandırılmış sıçanlar

Şekil 20: PRP hazırlanması

Şekil 21: Sıçanların operasyona hazırlanması

Şekil 22: 1. ve 2. gruplar

Şekil 23: 3. ve 4. gruplar

Şekil 24: 5. ve 6. gruplar

Şekil 25: 7. ve 8. gruplar

Şekil 26:Çekme cihazı

Şekil 27:Grupların maksimum kopma kuvveti-zaman grafiği

Şekil 28:Gruplarda enflamatuvar hücre yoğunluğu-zaman grafiği

Şekil 29:Gruplarda vaskülerizasyon-zaman grafiği

Şekil 30:Gruplarda fibrozis-zaman grafiği



TABLolar

Tablo 1: Grupların zaman içerisindeki davranışları

Tablo 2: Gruplarda birinci ve ikinci ay sonunda tendonların maksimum kopma kuvvetlerinin ortalamaları

Tablo 3: Gruplardaki tendonların ortalama maksimum kopma kuvvetlerinin aylara göre değişimi

Tablo 4: Gruplardaki tendonların ortalama maksimum kopma kuvvetlerinin aylara göre kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 5: Birinci ay sonunda gruplarda enflamatuvar hücre yoğunluğu düzeyi

Tablo 6: İkinci ay sonunda gruplarda enflamatuvar hücre yoğunluğu düzeyi

Tablo 7: Birinci ay sonunda gruplarda vaskülerizasyon düzeyi

Tablo 8: İkinci ay sonunda gruplarda vaskülerizasyon düzeyi

Tablo 9: Birinci ay sonunda gruplarda fibrozis düzeyi

Tablo 10: İkinci ay sonunda gruplarda fibrozis düzeyi

Tablo 11: Birinci ay sonunda gruplarda m sin birikimi

Tablo 12: İkinci ay sonunda gruplarda m sin birikimi

GİRİŞ VE AMAÇ

Ayakta durma, yürüme, koşma ve zıplamada primer görev alan tendo calcaneus, musculus triceps surae kontraksiyonu sonrası oluşan kuvveti ayak kemiklerinden calcaneus'a iletir. Bisiklet sürme, zıplama ve koşma gibi eylemlerle vücut ağırlığının 6-12.5 katına varan gerilme kuvvetlerine ulaşan aşıl tendonu, bu nedenlerle hem akut hem de kronik yaralanmalara adaydır(1,2).

En iyi tedavi yöntemi olarak cerrahiyi öneren ya da cerrahinin gereksiz olduğunu söyleyen görüşler literatürde yerini alsa da bu yöndeki tartışmalar hala devam etmektedir(3-8).

Bu noktada seçilen yöntemin esas amacı, aşıl tendon devamlılığını yeniden kazandırıp hastanın yaralanma öncesi aktivite düzeyine en kısa sürede dönmesini sağlamaktır.

Konservatif yöntemlerin cerrahi tedaviye yakın başarıları bildirilmiş olsa da bu süreçte kas atrofileri ve eklem sertlikleri gelişebileceği, prorisepatif duyu ve koordinasyon kayıpları yaşanabileceği, tendonda tekrarlayan yırtıklar yaşanıp uzama olabileceği ve bunun sonucunda plantar fleksiyonun zayıflayabileceği akılda tutulmalıdır(6,9-13). Bu gibi durumlar, cerrahi onarımın öncelikli olarak tercih edilme nedenleridir.

Cerrahi onarımda uygulanan teknik, kullanılan suture materyali ve tekniği, cerrahi zamanlama, cerrahi onarım sonrası pansuman ve rehabilitasyon onarım gücünü ve niteliğini doğrudan etkiler(14-29).

Harekete erken başlanması iyileşme sürecini hızlandırmanın yanında eklem hareketlerine engel olabilecek muhtemel yapışıklıkların da önüne geçilmesi bakımından oldukça önemlidir(30-31).

Bu çalışmada tendon iyileşmesinde cerrahi onarım sonrası plateletten zengin plazma, mezenkimal kök hücre, mezenkimal kök hücre ve plateletten zengin plazma kombinasyonunun sadece cerrahi yapılan gruba üstünlük açısından karşılaştırılması ve harekete erken başlanarak fibrozis oluşumunun azaltılması amaçlanmıştır. Bu amaçla kesildikten sonra eş zamanlı olarak onarılmış erkek beyaz Wistar Albino sıçanlarının sol aşıl tendonlarına plateletten zengin plazma, mezenkimal kök hücre ve plateletten zengin plazma-mezenkimal kök hücre kombinasyonu enjekte edilmiştir. 1. ve 2. ay sonunda sıçan sol aşıl tendonlarındaki iyileşme, histopatolojik ve

biyomekanik olarak araştırılmıştır.

GENELBİLGİLER

Tarihçe

Ölümlü baba Peleus ve tanrıça Thetis'in oğlu Aşil (Akhilleus) Yunan mitolojisinde yarı tanrı olarak görülen, önemli kahramanlardandır. Thetis, Aşil'i ölümsüzlük nehri Styx'de yıkarken, kendi elini suyun içerisine sokmaması söylendiği için, onu sol topuğundan tutup suya öylece batırmıştır. Bu nedenle sadece sol topuktan vurulursa öleceğine inanılır.

Efsaneye göre öleceğini bilerek Helen'i almak için Truva Savaşı'na girmiş ve Truva Prensi Paris tarafından atılan zehirli ok sol topuğuna isabet edip bu nedenle ölmüştür (Şekil 1). Bu sebeple ayak topuğunun üzerinde yer alan tendon, Aşil tendonu olarak bilinir.



Şekil 1: Aşil'in vurulma anı

Hipokrat, Aşil tendon yaralanmalarıyla ilgili ilk tanımlamayı yapan kişidir. Tendon terimi ile ilgili ilk kayıtlar Galen'e aittir ve 2. yüzyılda "Ars Parva" adlı eserinde, onarım işleminden kaçınılması gerektiğini belirtmiştir. Tendonların onarılmasının gerektiği ilk kez İbn-i Sina

tarafından belirtilmiştir. Bunu takiben 12. yüzyılda İtalyan Guglielmo di Faliceto cerrahi onarımın gerekliliğini söylemiştir.16. yüzyılda Ambroise Pare tarafından yırtılmış aşıl tendonlarının bandajlarla sarılması tavsiye edilmiş ancak sonuçlarınistenen düzeyde olmadığı da belirtilmiştir.17. yüzyılda Meekren yaptığı deneysel çalışmalarla, yaralanmış tendonların kronik ağrı sebebi olduğunu ortadan kaldırmıştır. Rönesans sonrasında tendonlar, cerrahlar tarafından onarılmaya başlanılmıştır. 18. yüzyılda Albrecth Von Haller, tendonların ağrıya hassas olmadığını kanıtlamış, John Hunter ise tendon iyileşmesinin kemik iyileşmesine benzer şekilde kal formasyonu ile oluştuğunu bildirmiştir. Nisson, ilk tendon transferini uygulamıştır. İlk tendon grefti, Heuck ve Robson tarafından gerçekleştirilmiştir.19. yüzyıl sonlarında Gustave Polaillon, aşıl tendon yırtıklarının cerrahi onarımını savunurken, Codivilla onarım sonrası yapışıklıkları önleme yöntemlerini tariflemiştir.20. yüzyılın başlarında tendon onarımında dikiş teknikleri ve tendon greftlerine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bunnell, primer ve sekonder onarımda kullanılabilecek dikiş tekniği geliştirmiştir(32).Yine takip eden süreçte çeşitli dikiş teknikleri ve yaklaşımlar tariflenmiştir(33-36).

Günümüzde en iyi tedavi yönteminin konservatif mi yoksa cerrahi mi olduğu yönündeki tartışmalar, hala güncelliğini korumaktadır.

Yapısal Özellikler

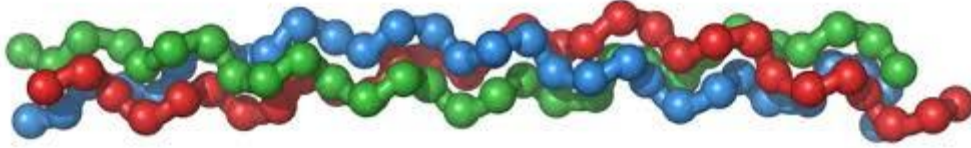
Aşıl tendonu (Tendo achillis, Tendo calcaneus), musculus triceps surae(gastroc soleus complex)adı verilen musculus gastrocnemius ve soleus'un tendinöz kısımlarının birleşmesiyle oluşan, insan vücudundaki en büyük ve en güçlü tendondur. Musculus triceps surae kontraksiyonuyla oluşan kuvvet, aşıl tendonu ile calcaneusa aktarılır.

Histolojik Özellikler

Tendonlar, bir araya gelen kollajen fibrillerinden oluşur. Bu fibriller, su ve proteoglikandan zengin, hücrelerden fakirdir. Tendonun %65-80'ini kollajen, %2' sini elastin oluşturur(37,38). Kollajenin %95' ini tip 1 kollajen oluştururken, tenoblastlar ve tenositler (ince, uzun özelleşmiş fibroblastlar), hücreler arasında baskın olanlardır. Tenositler, ekstrasellüler matriks proteinlerini üretmek üzere kollajen demetleri arasında sıralanmışlardır(39).

Kollajen, yapısında glisin, prolin, hidroksiprolin, hidroksilizin aminoasitlerini ihtiva eden, insanda en fazla miktarda bulunan proteindir. Tropokollajen isimli protein birimi, kollajen fibrillerini oluşturmak üzere polimerize olur. Tropokollajenin üçlü helikal yapısını, her biri yaklaşık 1000 aminoasitten meydana gelen üç adet polipeptid zinciri oluşturur. Bu zincirlerinin

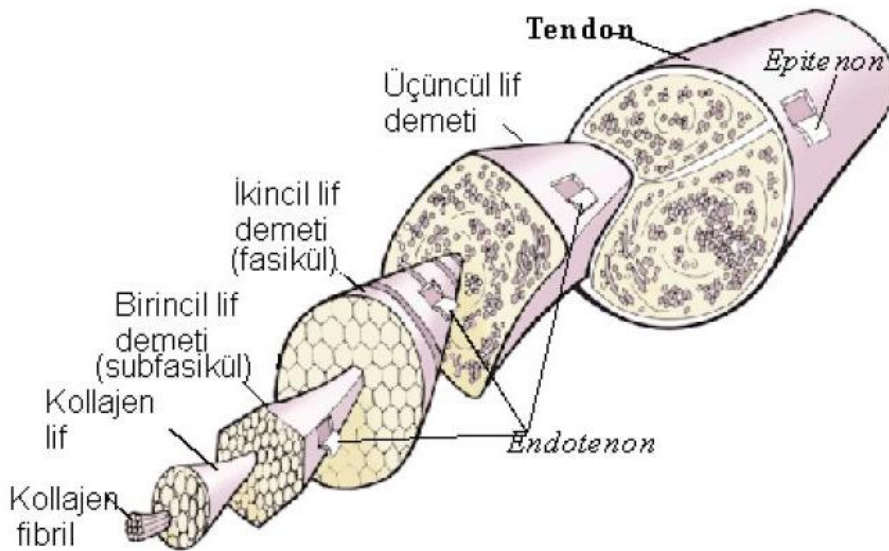
kimyasal yapısındaki farklılıklar, farklı kollajen tiplerinin oluşmasına neden olur. Tip 1 kollajendeki tropokollajenin üçlü helikal yapısını oluşturan üç polipeptid zincirinden ikisi $\alpha 1$ yapısında, üçüncüsü ise $\alpha 2$ yapısındadır(Şekil 2).



Şekil 2: Tropokollajenin üçlü helikal yapısı

Tropokollajenler, hidrojen bağları, hidrofobik etkileşimler ve kovalent çapraz bağlarla bir araya gelerek fibrilleri oluştururlar.

Fibrillerin birleşmesiyle tendonun temel birimi olan fiberler oluşurlar. Endotenon isimli ince bir kılıf, her bir kollajen fiberinin etrafını çevreler. Endotenon, kan damarlarının, sinirlerin ve lenfatiklerin erişimine olanak sağlayan kanalları temin etmesinin yanında, fiberlerin kaymasını ve birbirlerine bağlanmasını da sağlar. Fiber demetleri bir araya gelerek tendonu oluştururlar. Tendonun etrafı epitenon adı verilen ince bir kılıf ile çevrilmiştir. Epitenonun dışında ise paratenon isimli ince bir kılıf bulunur(38)(Şekil 3).



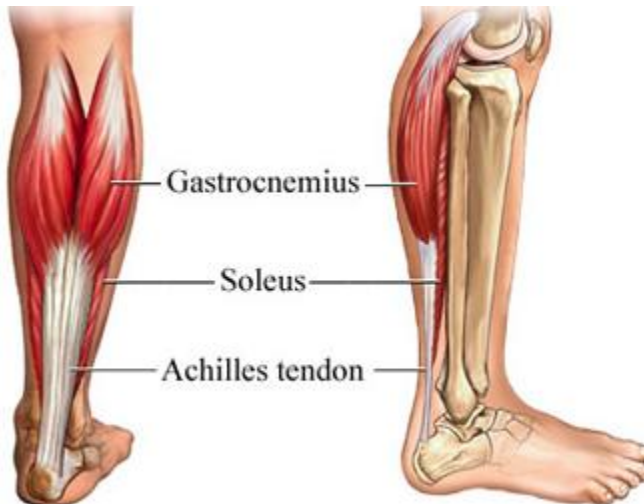
Şekil 3: Tendonun yapısı.

Anatomik Özellikler

Bacakta anterior, lateral, yüzeysel posterior ve derin posterior olmak üzere dört ayrı kompartman mevcuttur. Yüzeysel posterior kompartmanda, musculus triceps surae ve musculus plantaris bulunur. Bu kaslar nervus tibialis tarafından inerve olur, arteria tibialis posterior ile arteria peronealis tarafından beslenir.

Gastrocnemius kası, lateral ve medial caput şeklinde lateral ve medial epicondylus femoristen başlar, musculus triceps surae'nin yüzeysel bölümünü oluşturur(Şekil 4). Bu iki baş, fossa poplitea'yı her iki alt yandan sınırlar. Lifler orta hatta birleşerek bacağın ortalarında geniş bir aponeurozda sonlanırlar. Tendo musculi gastrocnemii adını alan bu aponeurozaşil tendonunu oluşturmak üzere musculus soleus'un tendinöz kısmıyla birleşir. Bu tendon, calcaneusun posteroinferiorundaki tuber calcaneide sonlanır. Kuvvet, aponeurosis plantaris yardımıyla ayak ucuna doğru iletilir. Aşil tendonu ile calcaneus arasında ve aşil tendonu ile cilt arasında birer adet bursa bulunur(40). Gastrocnemius kası, dize fleksiyon, ayak bileğine plantarfleksiyon ve subtalar ekleme inversiyon yaptırırken, diz ekstansiyonda, ayak bileği dorsifleksiyonda ve topuk inversiyonda iken maksimum gerginliğe ulaşır(41).

Musculus soleus, musculus gastrocnemiusun derininde bulunan, vücudu dik tutmaya yarayan postural bir kastır(Şekil 4). Fibula gövdesinin proksimal 1/3'ünden, tibia posterior yüzünden ve fibula ile tibia arasında gerilen arcus tendineus musculi soleiden başlayıp aşil tendonunu oluşturmak üzere aponeuroz şekline dönerek gastrocnemius kasının tendinöz kısmına katılır(42).



Şekil 4: Musculus gastrocnemius ve musculus soleus.

Musculus plantaris, gastrocnemius ve soleus kasları arasında bulunup aşil tendonunun medial kenarı boyunca uzanarak calcaneusa yapışır.

Aşil tendonu, gastrocnemius ve soleus kaslarının tendinöz kısımlarının birleşmesiyle oluşan insan vücudunun en güçlü ve en büyük tendondur(43).Tendon oluşumuna çoğu insanda soleus kası, gastrocnemius kasından daha fazla katkı sağlar(44).

Kager üçgeni, aşil tendonu ile tibia arasında boşluğa verilen isimdir. Bu üçgende yer alan kager yağ yastığının sürtünmeyi azaltma, tendona destek olma, tendon beslenmesini sağlayan vasküler yapıları koruma ve proprioseptif duyuda rol alma gibi görevleri vardır(45).

Beslenme

Aşil tendonunun beslenmesi, müskülotendinöz bileşke, paratenon ve osteotendinöz bileşkeden sağlanır. Özellikle tendonun anterior yüzündeki paratenon içerisinde yer alan a. tibialis posterior'a ait dallar, tendonun büyük bir kısmının beslenmesinden sorumludur(46,47).Kanlanma dağılımı, tendon boyunca homojen değildir ve tendonun orta bölümü, kanlanmanın en zayıf olduğu yerdir. Bu bölge, zayıf kanlanmadan dolayı yırtılmaların en sık görüldüğü yer olup tendonun sonlanma yerine uzaklığı 2-6 cm kadardır(48,49).

İyileşme Süreci

Hem endotenon hem de paratenon aşil tendonu iyileşme sürecine katkıda bulunur. Bu süreçte hem endotenon destekli tenositik iyileşme(intrensek iyileşme) hem de granülasyon dokusu destekli fibroblastik iyileşme (ekstrensek iyileşme) meydana gelir(38).

Rehabilitasyon süreci de en az onarım kadar önemlidir ve biyolojik sürece katkı sağlar. Bu süreçte, yapışıklığın önüne geçip eklem hareket açıklığını maksimumda koruma adına harekete erken başlanmalı ancak tekrar yırtılmaya sebebiyet verecek güçte yüklenmeden de kaçınılmalıdır(30,31).

Tendonun iyileşme süreci, tıpkı yara iyileşmesi gibi 3 evreye ayrılır.

Enflamasyon Evresi

İlk 24-48 saatte, vazodilatasyon ve kan akımında lokal artış olur, dokuda ödem meydana gelir. Staz oluşur ve lökosit diapedezi, kemotaksisi ve fagositozu bunları takip eder. Nötrofiller 4-

6 saat arasında yara yerine gelir, 24-48 saatte elimine edilir. Makrofajlar 2-3 gün sonra yara yerine gelir. Bu evrede tendon uçları ödemlidir. Bu evre, yaklaşık olarak 7-10 gün sürer.

Proliferasyon Evresi

Bu evre 2-28. Günler arasında meydana gelir. Fibroblastlar yara yerine 8-10. saatler arasında ulaşır ve kollajen sentezi başlar. Fibroblast proliferasyonu, yaklaşık olarak 10 gün devam eder. Anjiyogenez, yara yerinde 3. günde başlayıp 5. günde en üst seviyeye çıkar. 3-5. günlerde granülasyon dokusu tepe noktasına ulaşır ve sonraki günlerde organize olmaya başlar. Fibroblastik aktivite, 3-6 hafta boyunca azalarak devam eder. Yeni oluşan kollajen fibrillerinin dizilimleri gelişigüze, dağınık yerleşimlidir(39).

Yeniden Yapılanma Evresi

Bu evre, 3. haftadan sonra başlar, 6-12 ay kadar devam eder. Kollajen fibrillerinin yapısındaki kovalent çapraz bağ sayıları çoğalıp dizimleri düzenlenir. Gerilme gücü kuvvetlenir.

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi(USG)

USG, aşıl tendon patolojilerinin lokalizasyonunu belirlemede, tedaviye yanıtı gözlemlenmede, preoperatif planlamada ve intraoperatif değerlendirilmede cerraha yardımcı olur.

Bu değerlendirme, en iyi şekilde yüksek frekanslı lineer USG probu (5-10 MHz) ile yapılır. Hasta prone pozisyonunda ve ayak nötral konumdayken inceleme yapılır. Dorsifleksiyon ve plantar fleksiyon hareketleriyle inceleme tekrarlanır. Sağlıklı aşıl tendonu fibriller yapıda ve ekojeniktir ve paratenon tendondan rahatlıkla ayırt edilebilir.

Akut yırtıklarda, hipoekojen hematoma ile ayrılmış ve devamlılığı bozulmuş hiperekojen fibriller yapı USG’de görülür. Dorsifleksiyon ve plantar fleksiyon hareketleri esnasında boşluğun genişleyip daraldığı görülür. Kronik yırtıklarda ise tendonda incelenmenin yanı sıra defektin içine doğru fıtıklaşan hiperekojen yağ dokusu dikkati çeker. Tendon kalınlığı eğer 6mm’nin üzerinde ise aşıl tendinit tanısı konulur(50). Tendinit tanısının konulmasında, Doppler USG ile tendondaki artmış kan akımının gösterilmesi, değerli bir bulgudur(51). Retrocalcaneal bursanın şişmesiyle karakterize bursitte ve çocuklarda calcaneal epifiz kırıklarında, tanı konulması aşamasında USG faydalı olabilir(52).

Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)

Aşil tendon yırtığı tanısı klinik olarak konulabilirken, tedavinin şekli konusunda MRG oldukça faydalıdır. Onarım kararının verilmesinde ve onarım şeklinin belirlenmesinde MRG ile yırtık uçları arasındaki mesafe değerlendirilir. Boşluğun küçük olduğu akut yaralanmalar konservatif yöntemlerle takip edilebilir. Boşluğun 5 cm'den küçük olduğu kronik yaralanmalarda uç uca onarım yapılabilirken, 5 cm'den büyük defektli kronik yaralanmalarda tamirde tendon greftleri ve transferleri gerekmektedir.

MRG' de ödem ve kanama akut yaralanmayı akla getirirken, kas atrofisi varlığı da kronik yaralanmayı işaret eder. Osteotendinöz bileşke dejenerasyonu, tendinit tanısını koydurur.

Sağlıklı aşil tendonunda düşük sinyal yoğunluğu alınırken, yüksek sinyal yoğunluğu dejenerasyonu gösterir. T2 ağırlıklı sekanslarda yüksek sinyal varlığı, sıvılar kadar parlak değilse dejenerasyonu, sıvılardan daha parlaksa parsiyel yırtığı akla getirir. Parsiyel yırtıklarda, tendonda kalınlaşma ya da incelme görülebilir. Parsiyel yırtıkta yırtık eğer kronikleşmişse, fibrozis nedeniyle düşük sinyal alınabilir. Tam kat yırtıklarda yüksek sinyal alınır.

Yumuşak dokuda ödem T1 ağırlıklı sekansta düşük sinyal, T2 ağırlıklı sekansta yüksek sinyal olarak görülür ki; peritendinit ve paratenonit tanısı bu durumda akla gelir. Haglung deformitesi(Pump Bump) retrocalcaneal ve subkutan bursit ve tendinitle karakterizedir, tanısında MRG faydalıdır(53).

Bilateral spur ve retrocalcaneal bursitlerle görülebilen romatizmal hastalıkların tanısında MRG oldukça faydalıdır(54). Lipid profili bozulmuş hastalarda oluşan ksantomlar, MRG ile saptanabilirler.

Musculus Gastrocnemius'un Akut Yırtığı

Gastrocnemius kasının medial başının müskülotendinöz bileşke yırtığı, 1883 yılında ilk olarak Powell tarafından tariflenmiş olup, tenis oynama esnasında gerçekleşmesinden dolayı "tennis leg" adı verilmiştir. 1958 yılında Arner ve Lidholm "tennis leg" ön tanısıyla opere ettikleri hastaların tümünde medial başta müskülotendinöz bileşke yırtığı saptamışlardır(55). Millar, bu yırtığın en sık orta yaşlı erkek hastalarda görüldüğünü tariflemiştir(56).

Aşırı dorsifleksiyonda dizin aşırı ekstansiyona getirilmesi, dejeneratif sürecin başladığı orta yaşlı erkeklerde gastrocnemius kasında medial baş müskülotendinöz bileşke

yırtığına neden olmaktadır(57).Fizik muayenede ilgili alanda aşırı hassasiyet saptanabilir, Thompson Testi negatiftir(58,59).“Tennis leg” yaralanması sonrası oluşan hematoma nedeniyle bazı hastalarda kompartman sendromu görüldüğü, literatürde bildirilmiştir(60,61). Hematom, USG’de hipoekojen, MRG’de T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda yüksek sinyal yoğunluğu ile tanı alır.

“Tennis leg” yaralanması semptomları, detaylı anamnez alınmadığı zaman akla tromboflebit ve derin ven trombozunu kolaylıkla getirebilir ve yanlışlıkla antikoagulan tedavi başlanmasına neden olabilir. Literatürde bu şekilde yanlış tanı ve tedavi sonrası akut kompartman sendromu gelişmiş olgular mevcuttur(62,63).

Tedavide konservatif yöntemler başarılıdır. Topuğu 1 cm yüksekte tutan, ayak bileğine 20° plantarfleksiyon veren ortezler hastaya önerilir. Erken dönemde istirahat, soğuk uygulama, analjezik ve antienflamatuar ilaçlar faydalıdır. Birkaç gün sonra pasif germe hareketlerine, 2. haftanın sonunda güçlendirme ve ilerleyici direnç egzersizlerine geçilir. 4. haftanın sonunda hasta tekrar spor yapabilecek seviyeye ulaşır. Yaralanan bölgeye uygulanan konservatif tedavi sonrası sağlam olan karşı tarafın fonksiyonlarına belirgin olarak yaklaştığı, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(64).

Aşıl Tendonunun AkutYırtıkları

Etyopatogenezi

Kronik dejenerasyon, etyopatogeneizde önemli rol oynar(65). En sık 30-45 yaş arasında, düzensiz spor yapan erkeklerde görülür ve solda, sağ tarafa göre daha sıktır(6,66-68).

Literatürde yer alan çalışmalarda aşıl tendonunun yırtıkları sıklıkla sonlanma yerinin 2 ya da 6 cm proksimalinde meydana gelir ki; burası tendonun kanlanması en zayıf olduğu dolayısıyla dejenerasyonun en fazla görüldüğü yerdir(67).

Biyomekaniği

Ayakta durma, yürüme, koşma ve zıplamada primer görev alan tendo calcaneus, musculus triceps surae kontraksiyonu sonrası oluşan kuvveti ayak kemiklerinden calcaneusa iletir. Bisiklet sürme, zıplama ve koşma gibi eylemlerle vücut ağırlığının 6-12.5 katına varan gerilme kuvvetlerine ulaşan aşıl tendonu, bu nedenlerle hem akut hem de kronik yaralanmalara adaydır(1-2).

Diz tam ekstansiyonda iken ayak bileğinde aniden olan dorsifleksiyon ve gerilmiş aşı tendonuna alınan darbe, aşı tendon yırtıklarının başlıca oluşum mekanizmalarıdır(67).

Sağlıklı tendonun şiddetli gerilme kuvvetlerine maruziyetinde bile yırtılamayacağı McMaster tarafından bildirilmiş olmasına rağmen(69), Barfred, Postacchini ve Puddu aşırı yüklenmelerde sağlıklı tendonların da yırtılabileceğini yaptıkları çalışmalarla göstermişlerdir(70-72). Inglis ve Sculco ise müskülotendinöz bileşkede bulunan ve aşırı gerilmeyi engelleyen inhibitör refleksin bozulmasının, aşı tendon yırtılmasına sebebiyet verdiğini bildirmişlerdir(73).

Risk Faktörleri

Sistemik lupus eritematozus, gut, romatoid artrit, Ehler Danlos Sendromu, osteogenezis imperfekta gibi hastalıklar, aşı tendon yırtığı açısından artmış risk faktörü oluştururlar(74). Ayrıca kinolon grubu antibiyotik kullanımı ve kortikosteroidal ilaç kullanımı da yırtık riskini belirgin olarak artırır(75).

Öykü Alma

Öyküde baldıra darbe gelmesi, hastalar birçoğu tarafından söylenen ortak şikayettir. Hastalar darbe sonrası ses duyduklarını da ifade ederler. Ani başlayan keskin ve yoğun ağrı, tüm hastaların hastaneye başvuru nedenidir.

Fizik Muayene

Hasta prone pozisyonda iken yırtık aşı tendon uçları arasındaki boşluk palpe edilebilir, ödem ve hematoma varlığında yanıltıcı olabilir. Ekimoz ilgili alanda olabilir. Ayak bileği plantarfleksiyonu zayıflar. Baldır kaslarının sıkıştırılması sonrası ayak bileği plantarfleksiyona gelmez ki; bu durum Thompson testinin pozitif olduğunu gösterir(58). Bu testi ilk tarifleyen Simmonds'tur(76).

Tedavi

Konservatif Tedavi Yöntemleri

Onarım öncesi USG ve MRG ile yırtık aşı tendon uçları arasındaki boşluk değerlendirilir. Akut yaralanmada ayak bileği 20° plantarfleksiyonda iken yırtık uçlar karşılıklı olarak uç uca gelebiliyorsa, konservatif tedavi fayda sağlayacaktır.

Sistemik steroid alan hastalarda, sürekli sporla uğraşmayan hastalarda, kronik hastalığı olanlarda USG ve MRG ile tendon uçlarının birleşebileceği gösterilebilirse, konservatif tedavi yöntemleri tercih edilir.

Tedavinin hedefi, hastanın yaralanma öncesi aktivite düzeyine en kısa sürede ulaştırılmasıdır.

Alçı ile immobilizasyon veya ortez ile erken harekete geçişi sağlayan fonksiyonel rehabilitasyon tedavisi, konservatif tedavi yöntemlerini oluşturur.

Alçı tedavisinde ayak bileği 20° plantar fleksiyonda olacak şekilde 3-4 hafta uzun bacak alçıda tutulur. Sonraki 3 - 4 hafta ayak bileği 10° plantar fleksiyonda olacak şekilde kısa bacak alçıda tutulur. 6 - 8. hafta sonunda alçı çıkarılıp topuğa 1 cm'lik yükseklik uygulaması önerilir. Bu süreçte rehabilitasyon programları da uygulanır.

Fonksiyonel rehabilitasyon ortezinde ise ayak bileğinde dorsifleksiyon kısıtlanır, 20° plantar fleksiyondan nötral pozisyona kadar immobilizasyona izin verilir. Bu şekilde kontrollü yüklenme yapılmış olur. 8. haftanın sonunda ortez çıkarılır, topuğa 1 cm'lik yükseklik uygulanır, bu uygulama 8 hafta önerilir. Fonksiyonel rehabilitasyon ortezi, günlük aktiviteye dönüş süresini kısaltır.

Konservatif tedavide 4. hafta sonunda USG ve MRG ile yırtık tendon uçları kontrol edilir, arada boşluk olması tendonun uzayarak işleyeceğini gösterir ki; bu plantar fleksiyonda zayıflamaya yol açacaktır. Böyle bir durumda perkutan cerrahi onarım yapılması uygun olacaktır. Sonrasında 8 hafta boyunca fonksiyonel rehabilitasyon ortezi uygulanır.

Konservatif tedavinin 8. haftası tamamlandığında, Thompson testi negatiftir, dirence karşı ayak bileği plantar fleksiyona getirilebilir. USG ve MRG ile aşıl tendon devamlılığı gösterilebilir.

Koruma sürecinin sona ermesinin ardından hastalar için kaybolan propriyosepsiyon ve koordinasyonun yeniden kazanılması ve kas gücünün artırılması süreci başlar. Konservatif tedavinin 3. ayı sonunda tempolu yürüme ve yavaş koşmaya geçilebilir. Tendonun maksimum gerilme gücüne ulaşması, en erken 6. ayın sonunda olur.

Konservatif tedavi sonrası görülebilen en önemli komplikasyon, tekrar yırtılmadır. Cerrahi onarımlarda bu oran %3,5 iken, konservatif yöntemlerde %12,6 olarak bulunmuştur. Alçı

tedavisi ile takip edilen hastalarda bu oran %12,2 iken, fonksiyonel rehabilitasyon ortezi uygulamalarında %2,4'tür(9).

Tendonda tekrar yırtılmanın en önemli nedeni, sağlıklı ve rejenere olan kısımlar arasında esneklik farkının olmasıdır ki; rejenere olan kısımlar daha serttir. Yırtılmalar sıklıkla konservatif tedavinin 8-14. haftaları arasında ve sağlıklı tendon-rejenere tendon bileşkesinde meydana gelir. Böyle bir durumda perkütan cerrahi onarım, paratenon bütünlüğünün korunması amacıyla tercih edilir(77).

Perkütan Yapılan Cerrahi Onarım Tekniği

Konservatif tedavi yöntemleriyle tendonda tekrar yırtılma, uzayarak iyileşme, baldır kaslarında atrofi olabilmesine rağmen, yara yeri enfeksiyonu, yumuşak doku problemleri, sural sinir yaralanmasına bağlı duyu kaybı ile karşılaşmaz. Cerrahi onarım sonrasında ise enfeksiyon, yumuşak doku problemleri, duyu kaybı görülebilmeye karşın, tekrar yırtılma oranı daha düşüktür, yaralanma öncesi aktivite düzeyine yaklaşan hasta sayısı daha fazladır, baldır kaslarında daha az atrofi görülür, ayak bileği ekleminde hareket açıklığı derecesi daha fazladır.

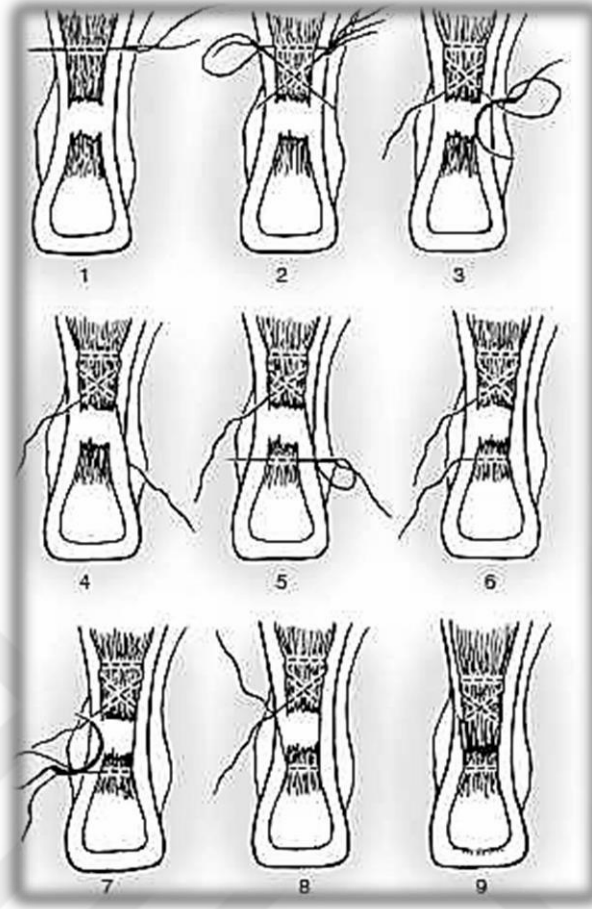
Bu gibi durumlar değerlendirilerek perkütan cerrahi onarım tekniği tanımlanmıştır(35). Amaç, daha az enfeksiyon oranlarıyla daha fonksiyonel onarımdır.

Yapılan bir çalışmada akut aşıl tendon yırtığında perkütan cerrahi onarımla açık cerrahi onarımın benzer fonksiyonel sonuçlar kazandığı, perkütan onarımda daha az enfeksiyon görüldüğü ve daha iyi kozmetik sonuçlar elde edildiği saptanmıştır(78).

Başka bir çalışmada ise tekrar yırtık oluşma ve sural sinir yaralanma oranlarının perkütan onarımda açık onarıma göre daha fazla olduğu gösterilmiştir(79).

Perkütan cerrahi onarımda yırtık aşıl tendonunun medial ve lateral kenarı boyunca toplamda 6 adet olmak üzere 3'er adet 1'er cm'lik cilt kesisi yapılır.

Dikiş materyali, bu cilt kesilerinden aşıl tendonunu kateder.(**Şekil 5**). Yırtık yeri palpasyonla tespit edilir. İlk iki cilt kesisi, yırtılan yerin 2.5 cm proksimalinde medial ve laterale yapılır. Paratenon künt diseksiyonla serbestlenip posterolateraldeki sural sinir korunur(80).



Şekil 5: Ma ve Griffith tarafından tanımlanmış olan perkütan cerrahi onarım yöntemi.

Ucunda dikiş materyali olan düz iğne lateral kesiden ilerletilir, tendonu kateder, medial kesiden çıkarılır.

Dikiş materyalinin lateralde kalan ucu tekrar düz bir iğneden geçirilir, ardından iğne lateraldeki cilt kesisinden çapraz şekilde ilerletilir, tendonu kateder, yırtık ucun hemen yanında medial ciltten çıkarılır, buraya 1 cm'lik cilt kesisi yapılır, dikiş materyali de ciltten çıkarılır ve tendonu sağlam tutma amaçlı çekilir.

Yukarı medialdeki dikiş materyali ucu tekrar düz iğneden geçirilir, iğne aynı cilt kesisinden çapraz şekilde ilerletilir, tendonu kateder, yırtık ucun hemen yanında lateral ciltten çıkarılır, buraya 1 cm'lik cilt kesisi yapılır, dikiş materyali de ciltten çıkarılır ve tendonu sağlam tutma amaçlı çekilir.

Yırtık ucun hemen lateralinden çıkarılan dikiş materyali kavisli bir iğneye takılır, iğne lateraldeki aynı kesiden ilerletilir, yırtık olan aşı tendonunun distal ucunu 2,5 cm distalden katedip lateral ciltten çıkarılır, çıktığı yere 1 cm'lik cilt kesisi yapılır ve dikiş materyali de ciltten çıkarılır.

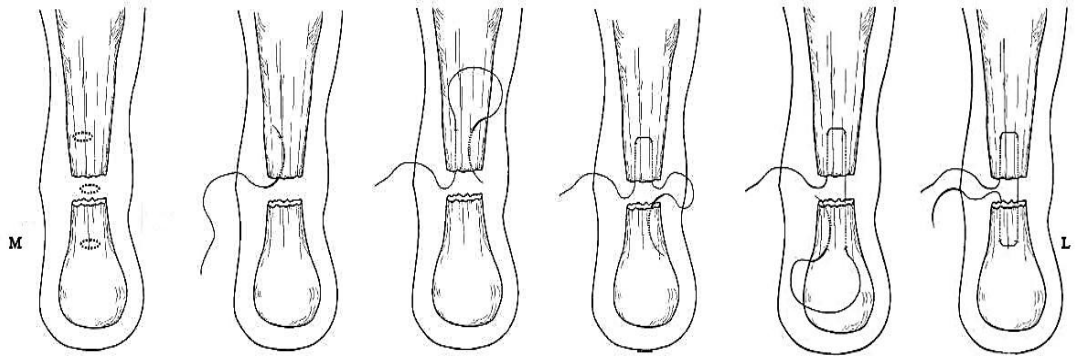
Paratenon künt diseksiyonla serbestleştirilir. Yırtık olan ucun 2,5 cm distalinde lateral ciltten çıkarılan dikiş materyali tekrar düz bir iğneye takılır, aynı kesiden transvers şekilde ilerletilir, tendonu kateder, medialde distal yırtık ucun 2.5 cm distalinde ciltten çıkarılır, buraya 1 cm'lik cilt kesisi yapılır, ardından dikiş materyali de ciltten çıkarılır.

Yırtık olan distal ucun 2.5 cm distalinde medialden çıkarılan dikiş materyali kavisli bir iğneye takılır, iğne aynı kesiden ilerletilir, iğne tendonu kateder, iğne ve dikiş materyali yırtık ucun hemen medialinde daha önce açılmış olan cilt kesisinden çıkarılır.

Ayak bileği maksimum plantar fleksiyona alınır, medialde ortadaki cilt kesisinden çıkarılmış olan dikiş materyalleri düğümlenir, cilt kesileri suture edilir. Hastanın ayak bileği 4 hafta boyunca 20° plantar fleksiyonda duracak şekilde kısa bacak alçı uygulanır.

Bacağın posterolateralinde seyreden nervus suralis, aşı tendonunun calcaneusta sonlandığı noktanın ortalama 9,8 cm proksimalinde aşı tendonunun lateral kenarını çaprazlar ve aşı tendonunun lateral kenarının medialinde seyreder. Yapılan bir çalışmada sural sinirin aşı tendonu proksimalinde orta hatta yaklaştığı ve perkütan cerrahi onarımlarda lateral dikişle kolaylıkla yaralanabileceği gösterilmiştir(80).

Webb ve Bannister tarafından yapılan bir çalışmada ise, aşı tendonunun posteriorunda yırtılmanın olduğu bölgeye ve bunun 5 cm üstü ve altına 3 adet cilt kesisi uygulanmıştır(**Şekil 6**). Tendon, bu kesilerden suture edilmiştir. Yaptıkları bu çalışmada, hiçbir hastada tekrar yırtılmayla ve sural sinir bölgesinde duyu kaybıyla karşılaşmamışlardır(81).



Şekil 6: Webb ve Bannister tarafından tanımlanmış olan perkütan cerrahi onarım yöntemi.

20° plantar fleksiyonda 4 haftalık kısa bacak alçı uygulaması sonrası, 10° plantar fleksiyonda 4 hafta süren kısa bacak alçı tedavisi tekrar uygulanır. Bu dönemde, hastalara hafif yüklenme ile yürüme önerilir. 8. hafta sonunda alçı çıkarılır ve 8 hafta süresince topuğa 1cm'lik yükseklik uygulanması önerilir. Bu dönemde rehabilitasyon programlarına da başlanır.

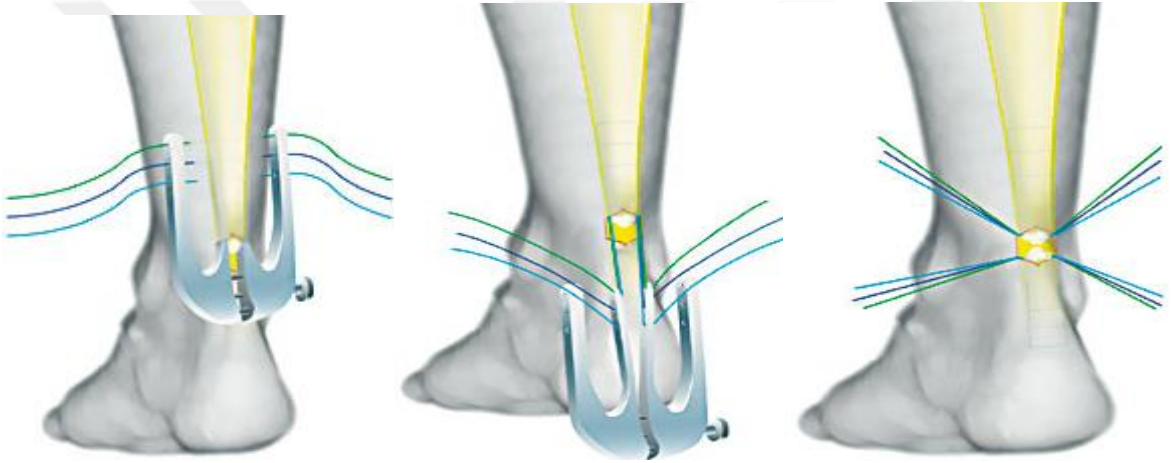
Mini Açık Yapılan Cerrahi Onarım Tekniği

Assal ve arkadaşları, açık ve perkütan cerrahi onarımların avantajlarından yararlanmak ve neden oldukları komplikasyonları azaltmak amacıyla geliştirdikleri Achillon® cihazını kullanarak mini açık cerrahi onarım tekniğini tanımlamışlardır(82). Bu cihazda, 2 adet içeride ve 2 adet dışarıda konumlanmak üzere 4 adet kol yer alır, kollar üzerinde dikiş materyalinin geçeceği delikler mevcuttur(Şekil 7).



Şekil 7: Achillon cihazı

Yırtık olan tendon bölgesinin hemen medialine 2 cm'lik cilt kesisi yapılır, künt diseksiyonla paratenon serbestlenir. Achillon® cihazı içeriye ilerletilir ve proksimal tendon ucu, cihazın 2 kolu arasına sıkıştırılır. Kollar üzerindeki deliklerden 3 adet dikiş materyali lateralden mediale transvers şekilde ilerletilir, ardından cihaz geri çekilir, tendondan geçirilen dikiş materyalinin dışarıdaki uçları içeri alınır, aynı cilt kesisinden dışarı çıkarılıp tendonu sağlam tutması için çekilir. Sonrasında cihazın içerdeki kolları arasına distal yırtık tendon ucu sıkıştırılır, lateralden mediale transvers şekilde 3 adet dikiş materyali deliklerden ilerletilir, cihaz geri çekilir, dışarıda kalan dikiş materyalleri içeri alınır, cilt kesisinden çıkarılıp çekilerek tendonu sağlam tutmaları sağlanır. Yırtılmış uçların karşılıklı geldikleri görülüp dikiş materyalleri düğümlenir, paratenon onarılır, cilt kesisi suture edilir(82)(Şekil 8).



Şekil 8: Mini açık yapılan cerrahi onarım tekniği.

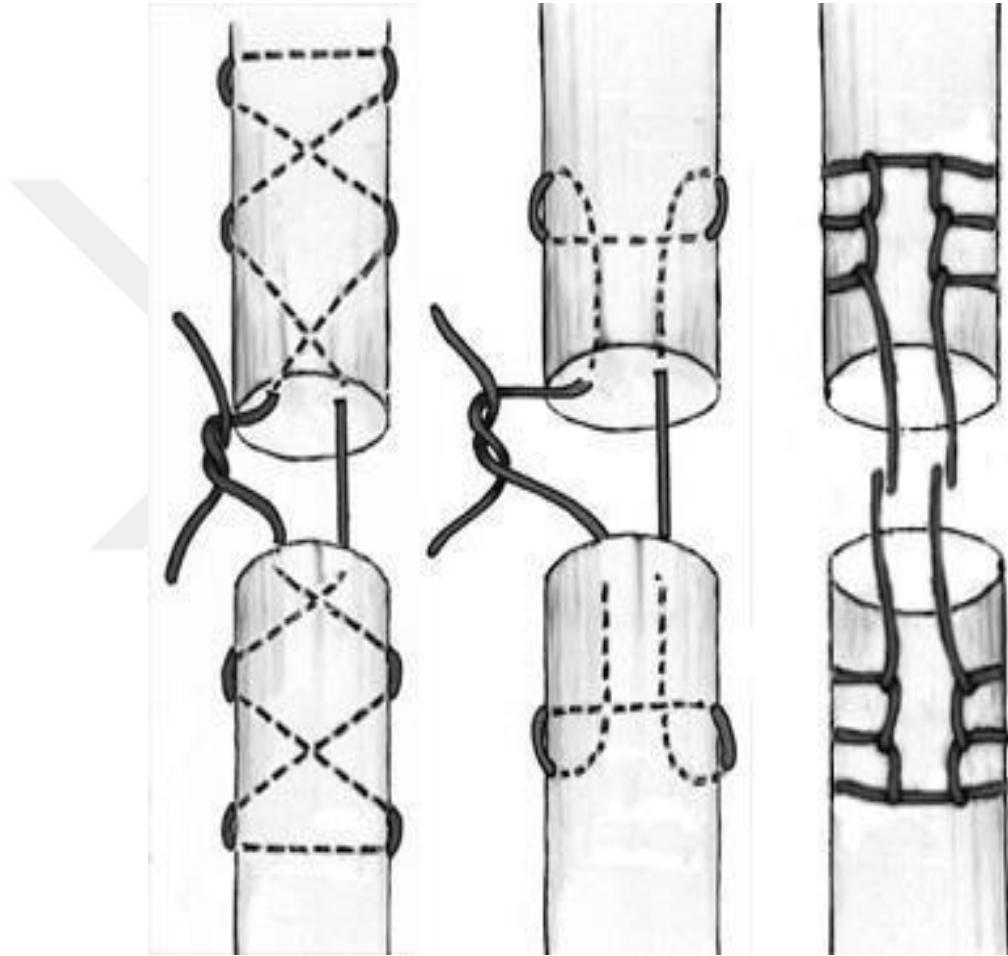
Aşıl tendonunda tedavisi geciken eski yırtığı olanlarda ve osteotendinöz bileşkeye yakın yırtığı olanlarda(< 2cm), bu teknik kullanılmamalıdır(82).

Postoperatif dönemde 8 hafta boyunca fonksiyonel rehabilitasyon ortezi kullanılır. İlk 3 haftada plantar fleksiyonda 24 saat süreyle ortez kullanılır, eklem açıklığı ve baldır güçlendirme egzersizlerine başlanır. 3 haftadan sonra orteze nötral pozisyonda devam edilir, tam yük vererek yürümeye başlanır. 8. haftanın sonunda ortez çıkarılır, direnç egzersizlerine başlanır. 3. ayın sonunda tempolu yürüme ve yavaş koşmaya izin verilir, 6 ayın sonunda spora başlanabilir.

Açık Yapılan Cerrahi Onarım Tekniği

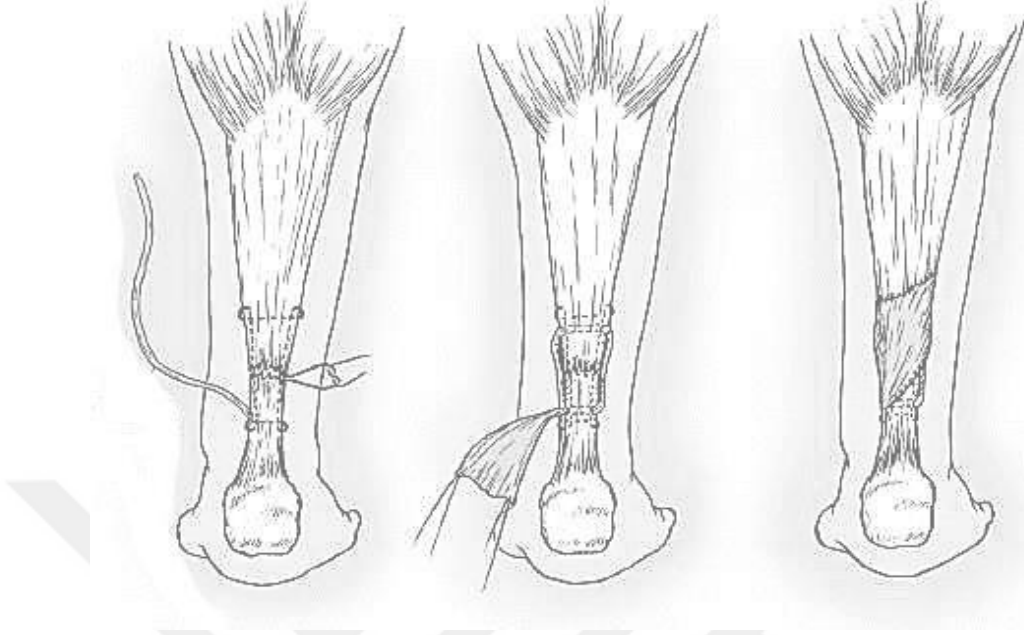
Açık yapılan cerrahi onarımlarda, açık tamir ve güçlendirilmiş açık tamir olmak üzere 2 farklı uygulama mevcuttur. Açık tamirin esası, farklı dikiş teknikleriyle primer cerrahi onarıma dayanır. Tendonun medialinden 10 cm'lik insizyon yapılır, paratenon künt diseksiyonla serbestlenir, varsa hematoma boşaltılır, nekrozlar debride edilir, tendonun proksimal ve distal uçları ayak bileği nötral pozisyonda iken suture edilir, paratenon onarılır ve cilt kesisi dikilir.

En sık kullanılan teknikler Bunnell, Kessler ve Krackow'dur(Şekil 9).

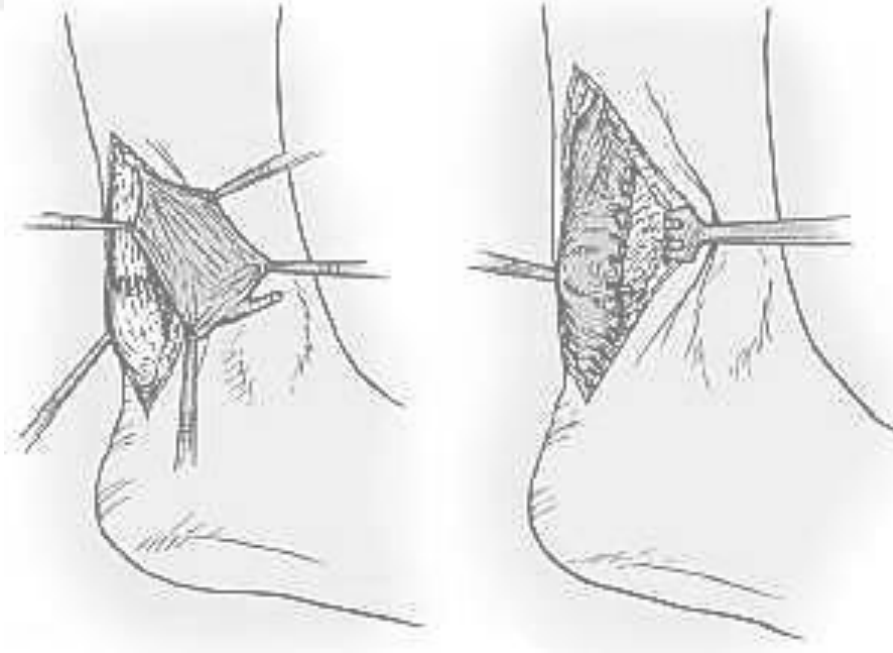


Şekil 9: Bunnell, Kessler, Krackow dikiş yöntemleri.

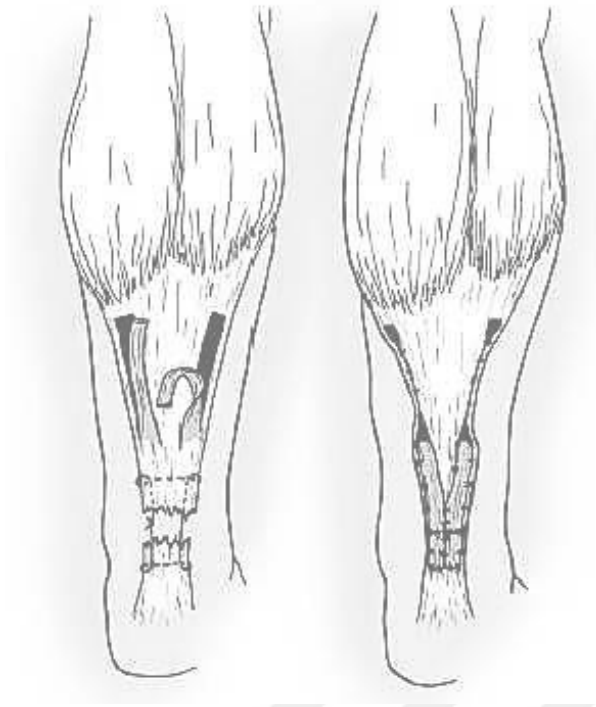
Primer cerrahi onarımın greft kullanılarak kuvvetlendirilmesi, güçlendirilmiş açık tamir olarak isimlendirilir. En sık kullanılan greftler arasında plantar kasın tendonu, gastrocnemius kasının aponevrozu, peroneus brevis kasının tendonu yer alır(Şekil 10-14).



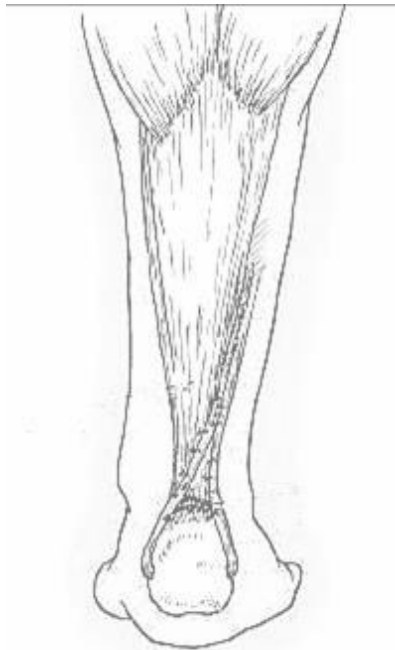
Şekil 10: Kessler dikiş yöntemiyle cerrahi onarım, plantaris tendonuyla augmentasyon.



Şekil 11: Lynn yöntemi



Şekil 12: Lindholm yöntemi



Şekil 13: Teuffer yöntemi; peroneus brevis tendonu 5. metatars insersiyosundan ayrılıp calcaneusta açılan tünelden geçirilerek kendi üzerine sütüre edilir(83).

Şekil 14: Turco ve Spinella yöntemi; 5. metatarstan ayrılan peronevis brevis tendonu aşıl tendonunun distal ucundan geçirilerek aşıl tendonu üzerine sütüre edilir(84).

Postoperatif dönemde 2 hafta boyunca 20°plantar fleksiyonda anteriordan yapılan kısa bacak atel tedavisi hastalara uygulanır. 2. haftanın sonunda atel çıkarılır, ayak bileğini nötral pozisyonunda tutan fonksiyonel ortez tedavisi başlanır. Bu dönemde eklem açıklığı ve güçlendirme egzersizleri yaptırılır. 8. haftanın sonunda ortez çıkarılır, hastalara tam yük vererek yürümeleri söylenir. 3. ayın sonunda tempolu yürümeye ve yavaş koşmaya, 6. ayın sonunda ise spora dönme izin verilir.

Kronik Aşıl Tendon Yırtıkları

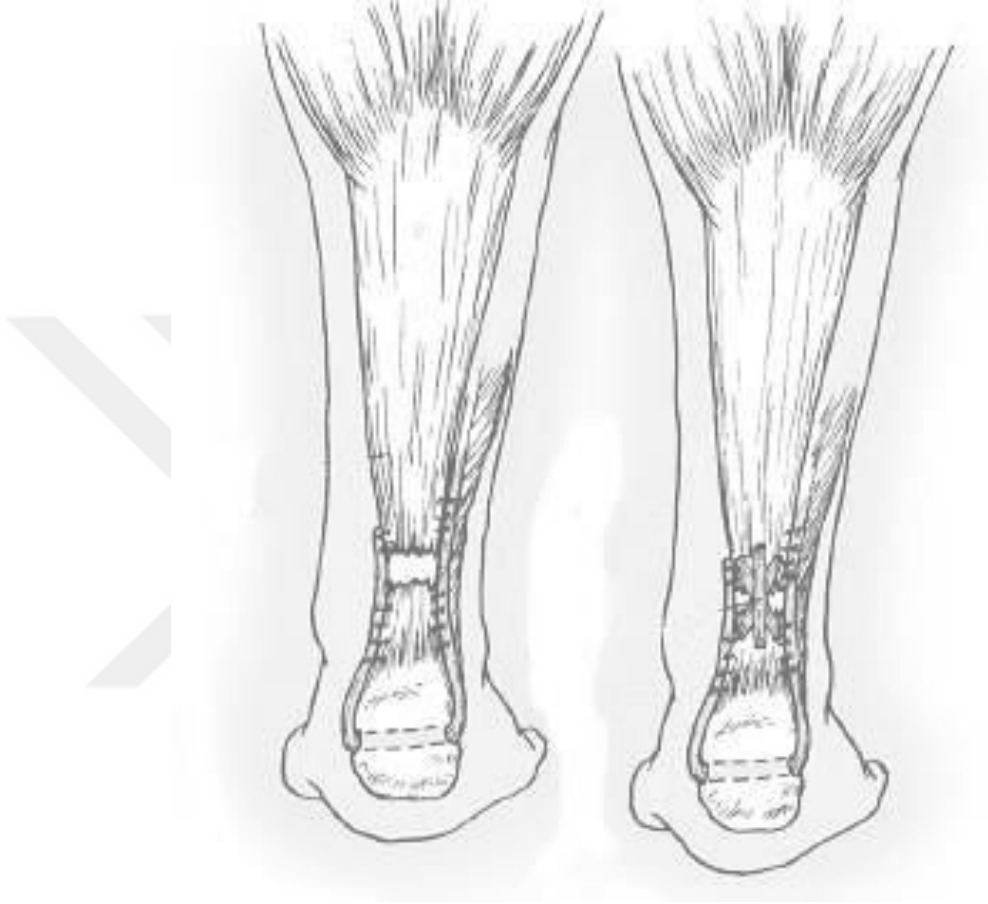
4 haftayı geçen onarılmamış aşıl tendon yırtıkları, kronik yırtık olarak tanımlanır. Bu dönemde tendon yırtık uçları çekilip boyları uzar, aradaki boşluğu rejenerasyon dokusu doldurur.

Sistemik kortikosteroid tedavisi alanlarda, kronik hastalığı olanlarda, debil ve yaşlı hastalarda konservatif tedavi yöntemleri uygulanabilir. Ancak uçların geri çekilip boylarının uzamış olduğu durumlarda cerrahi onarım tercih edilir.

Onarım öncesi yırtık uçları arasındaki boşluk ölçülür. < 2cm olan durumlarda, uç uca primer onarım yeterli olabilir. Boşluk 2-5 cm arasında ise greft kullanılarak yapılan güçlendirme yöntemleri ve tendon transferleri ile onarım yapılabilir. Boşluğun 5 cm'nin üzerinde olduğu durumlarda ise allogreft kullanılması gerekebilir.

White ve Kraynick Tekniği

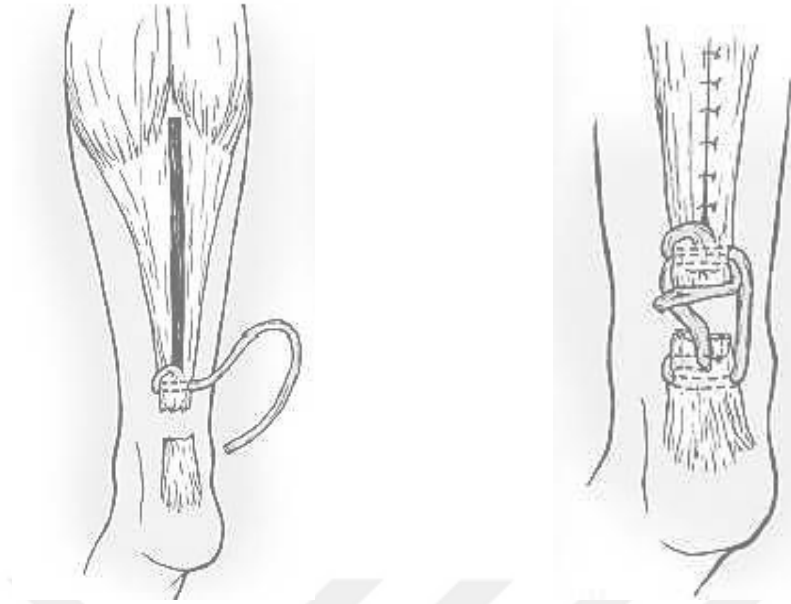
Peroneus brevis tendonu, insersiyosu olan 5. metatarsal kemikten ayrılıp kalkaneusta açılan tünelden geçirilerek Aşıl tendonuna dikilir. Tamir bölgesinde plantaris tendonu dikiş materyali olarak kullanılır(Şekil 15).



Şekil 15: White ve Kraynick tekniği

Bosworth Tekniği

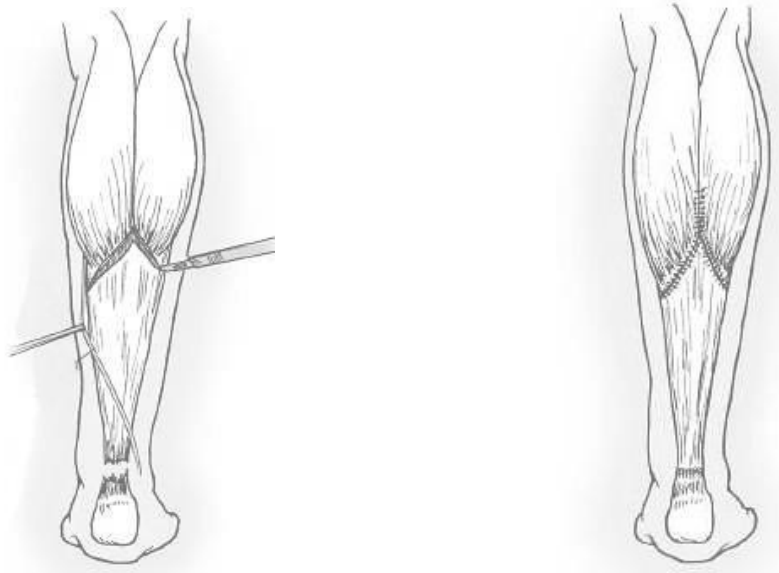
Gastrocnemius aponevrozunun ortasından flep hazırlanarak aşil tendonunun proksimal ve distal uçlarından geçirilip kendi üzerinde dikilir(85) (**Şekil 16**).



Şekil 16: Bosworth tekniği

Abraham ve Pankovich Tekniği

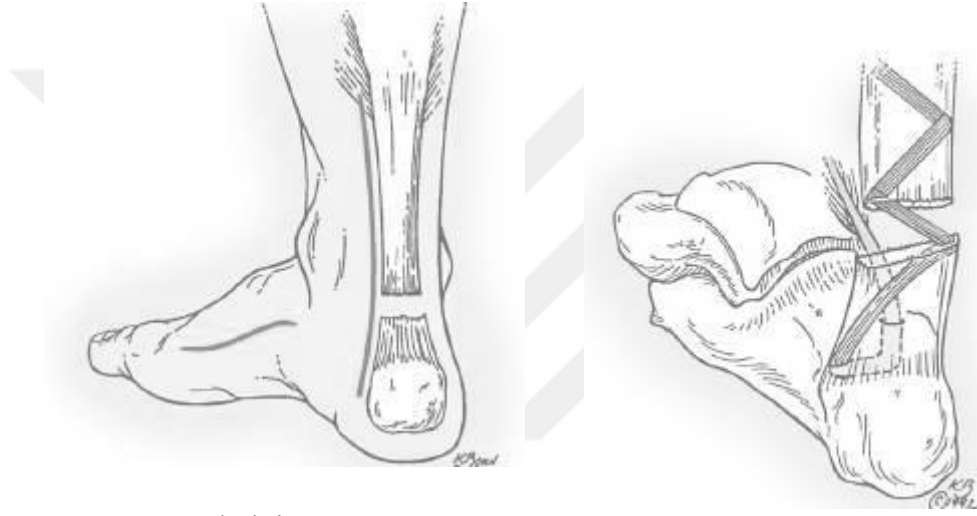
Ayak bileği 20° plantarfleksiyonda ve diz eklemi 30° fleksiyonda iken gastrocnemius aponevrozuna “V” şeklinde flep çizilip ilerletilerek “Y” şeklinde dikilir(86)(Şekil 17).



Şekil 17: Abraham ve Pankovich tekniği

Wapner Tekniği

Ayakta fleksör hallucis longus ve fleksör digitorum longus tendonları eksplere edilip, fleksör hallucis longus tendonu en distalden serbestlenir. Bu distal uç, fleksör digitorum longusa suture edilir. Kalkaneusta tüneller açılıp fleksör hallucis longus buralardan geçirilerek aşil tendonuna örölür(87,88)(Şekil 18).



Şekil 18: Wapner tekniği

Kök Hücre

Birçok hücre tipine farklılaşabilen, bölünme yoluyla kendini yenileyip çoğalabilen, çok hücreli canlılarda doku ve organları oluşturan kök hcrelerin memelilerde iki tipi mevcuttur. Bunlardan birincisi “pluripotent hücreler” adı verilen ve gelişmiş organizmada her tabakada (endoderm, mezoderm, ektoderm) yer alıp hücre ve dokuları oluşturabilme potansiyeline sahip olan hücrelerdir. Diđeri ise multipotent kök hücreler olup organizmanın her dokusunda yer alan ve bulundukları dokunun onarım ve yenilenmesinde rol oynayan hücrelerdir(89).

Mezenkimal Kök Hücre(MKH)

Çeşitli hücrelere farklılaşma yeteneği olan multipotent kök hücrelerden mezenkimal kök hücreler(MKH), ilk olarak 1924 yılında fark edilmiştir. MKH’ler, iskelet kası hücrelerini, kan,

vasküler ve ürogenital sistemi, vücut bağ dokusunu meydana getirir. Kemik, kıkırdak, yağ dokusuna farklılaşabilirler. Bulundukları dokudan hasarlı dokuya geçip tamir görevini yerine getirirler(90).

Mezenkimal Kök Hücre Elde Edilen Dokular

En sık yağ dokusu ve kemik iliği olmak üzere MKH eldesiyağ doku, kemik iliği, diş pulpası, göbek kordonu, deri, kas, amniyotik membran, saç folikülleri, karaciğer, pankreas gibi çeşitli dokulardan elde edilir. Yağ dokusu, MKH eldesi için en zengin kaynaktır(91).

Mezenkimal Kök Hücre Karakteristik Özellikleri

MKH'ler, uzun-ince veya düz-yassı şekilde olabilirler. Kromatin partiküllerle çevrili çekirdek ihtiva ederler, ayrıca golgi cisimciği, endoplazmik retikulum, mitokondrive poliribozomlar da hücrenin geri kalanını oluştururlar(90,92).

MKH'lerde bulunan bazı pozitif yüzey belirteçleri CD44, CD71, CD90, CD105 iken, karakterizasyon için kullanılan bazı negatif belirteçler ise CD34, CD45, CD104 ve CD106'dır(93).

Mezenkimal Kök Hücrelerin Parakrin Etkisi

Hücrelerin salgıladıkları sinyal moleküllerinin kendi mikro çevrelerindeki hücrelere etki etmeleri, parakrin sinyal iletimi olarak isimlendirilir. Çok hücreli organizmalarda gelişimde rol oynayan büyüme faktörlerinin çoğu kısa mesafede etkili olup parakrin iletim sayesinde taşınırlar. MKH'ler de salgıladıkları bu moleküller sayesinde birçok olayın gerçekleşmesine katkı sunarlar. MKH'lerin doku onarımında rol oynayan birçok faktörü sekrete ettiği, yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(94,95). Bu MKH'ler, dokuya özgü kök hücrelerine etki edecek olan büyüme faktörlerini salgılayıp onarımda rol alırlar(96).

Mezenkimal Kök Hücrelerin Tıpta Kullanımı

MKH'ler, hasarlı dokuya göç ederek salgıladıkları faktörlerle tamirde rol alabileceği gibi, yüksek farklılaşma özellikleri ile doku hücrelerine de dönüşerek yapıya katkı sağlarlar(97). MKH'ler hastalara intravenöz enjeksiyon yoluyla verilebilirler. Ayrıca hasarlı bölgeye yapılan direk enjeksiyon yöntemiyle de etki gösterebilirler.

Trombositlere Genel Bakış

Kemik iliğinde megakaryositlerin sitoplazmalarından koparak oluşan trombositler, kan bileşenlerinin en küçük hücreleridir.

Kanda, mm³'de 150.000 – 450.000 konsantrasyonda bulunup, çekirdeksiz olarak yaklaşık 7-10 gün yaşayabilirler.

Çekirdekleri olmamasına rağmen mitokondri, mikrotübül ve granülleri (α , δ , ve λ) yapısında ihtiva eder. Her bir trombositte ortalama 50-80 granül bulunup bu granüllerin her biri yapısında 30'dan fazla protein barındırır. Trombosit aktivasyonu ile içerdikleri protein ve büyüme faktörleri ortama salınır. Ortama salınan bu içerik homeostaziste, hücre membran adherensinde, agregasyonda, pıhtı oluşumunda, anjiyogeneze ve doku tamirinde rol alırlar(98-102).

Büyüme Faktörleri

Büyüme ve farklılaşma faktörleri, hücrelerin büyüme, farklılaşma, çoğalma, migrasyon ve fenotipinden sorumludurlar(103-107). Bu faktörler, endokrin etki ile uzak hücreleri, parakrin etki ile etraftaki hücreleri, otokrin etki ile de kendi hücrelerini etkiler. Etkilerini, hücre zarına bağlanarak(justakrin etki) ya da direk hücre içine girerek(intrakrin etki) gösterirler.

Trombositlerin alfa granüllerinden salınan PDGF, TGF- β , VEGF, EGF ve IGF-1, hasarlı dokuda iyileşmeye yardımcı olur(108,109).

PDGF: Fibroblast proliferasyonunu tetikler. Aşırı tetiklenme, kronik inflamasyon sonrası fibrozse neden olabilir. Hasarlı dokularda PDGF reseptörlerinin sayısı arttığı, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. PDGF lokal uygulamalarının bası yaraları ve diyabetik yaralardaki olumlu etkileri, literatürde yerini almıştır(110,111).

VEGF : Vasküler endotelial büyüme faktörü, anjiyogeneze sorumlu(112). Sentezi ilk olarak tümör hücrelerinde gösterilmiş bir faktördür. Hasarlı bölgede azalan oksijen miktarı, VEGF'ün en güçlü uyarıcısıdır(113).

Plateletten Zengin Plazma (PRP)

PRP, yüksek miktarda trombosit içerir. Önemli büyüme faktörlerine ve sinyal moleküllerine sahiptir(114-117). Aktive olduğunda pıhtılaşabilen PRP’ de, pıhtıdaki trombosit oranı % 94’tür. Normal bir pıhtıdaki trombosit oranı ise % 5’tir(109).

PRP, içerdiği yoğun fibrinojen sayesinde fibrin ağı oluşturup hem pıhtı stbilizasyonunda hem de bölgeye gelen rejeneratif hücrelerin tutunmasında rol oynar(118,119).

PRP hazırlanması, tüm tekniklerde birbirine bezerlik gösterir. Kan, antikoagulanlı tüpe alınarak santriüj edilir. Santrifüj sonrasında en altta kırmızı küre tabakası, ortada trombositlerin yoğun olduğu buffy coat tabakası ve en üstte trombositten fakir tabaka yer alır. Elde edilen trombositler direk olarak yaralı bölgeye uygulanabilir ya da trombsit aktivatörleri ile aktive edildikten sonra büyüme faktörleri aracılığıyla dokuya verilebilir(98,120).

PRP eldesi sonrasında büyüme faktörleri, geride kalan sağlıklı trombositlerden salgılanır. Bu nedenle PRP eldesinde geride sağlam trombosit kalması biyoaktif büyüme faktörleri salgılanması açısından önemlidir(121).

Büyüme faktörleri normal gen regülasyonu ve yara iyileşmesi “feed-back” kontrol mekanizması ile çalışan doğal proteinlerdir, mutajenik özellikleri yoktur(122-124).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Öncesi Hazırlık Süreci

Necmettin Erbakan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu bünyesinden, Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi’ nde yapılan “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Programı” tamamlanmış ve sertifika alınmıştır.

2017-020 karar sayısı ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’ndan onay alınmış olan (Ek 1) “Tendon İyileşmesine Mezenkimal Kök Hücre ve Plateletten Zengin Plazma Tedavisinin Etkisi: Deneysel Bir Çalışma” adlı tez projesi,171518019 proje numarası ile de Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’nden maddi desteğini almaya hak kazanmıştır (Ek 2). Projede kullanılan erkek beyaz Wistar Albino soyu sıçanlar Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi’nden alınmıştır.

Çalışmada Kullanılan Deney Hayvanlarının Seçimi

Tendonların ve yumuşak dokuların iyileşmesinde sıklıkla kullanılan sıçanlar, yüksek sayılı gruplarda çalışmaya oldukça uygundur. Maliyetlerinin düşük olmaları, başkadeney hayvan modellerine nazaran kolay bulunmaları, daha dayanıklı olmaları, çalışmalar için avantaj oluşturur. Bu nedenlerden dolayı “Tendon İyileşmesine Mezenkimal Kök Hücre ve Plateletten Zengin Plazma Tedavisinin Etkisi: Deneysel Bir Çalışma” isimli tez projesinde çalışmak üzere tercih edilmiştir.

Projeye başlamadan önce optimum denek sayısı ile ilgili istatistiksel analizler yapılmış ve çalışmada takip edilecek olan 8 farklı grubun her biri için 8'er adet olmak üzere toplamda 64 hayvanın yeterli olacağı saptanmıştır. Ancak süreçte olası hayvan ölümleri ve komplikasyonlar düşünülerek gruplarda 10'ar hayvan olması kararlaştırılmıştır.

Çalışmada kullanılacak olan sıçanların çalışma için uygunluğunu test etme amaçlı, çalışma öncesinde 1 adet sıçanın her iki bacağına pilot çalışma yapılmıştır.

Çalışmada Kullanılan Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 85 adet, cinsi Wistar Albino, ortalama ağırlığı 350-500 gr, ortalama yaşı 8-12 ay, cinsiyeti erkek olan sıçanlar kullanıldı. Çalışma öncesinde ve sonrasında sıçanlara beslenme amaçlı standart laboratuvar yemi ve su verildi. Biyolojik ritme uyumluluk açısından 12' şer saat karanlık ve aydınlık olacak şekilde 10'arlı kafeslerde barındırıldı. Sıçanların bakım ve ameliyatları Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda yapıldı(**Şekil 19**).



Şekil 19: Kafeslerde gruplandırılmış sıçanlar

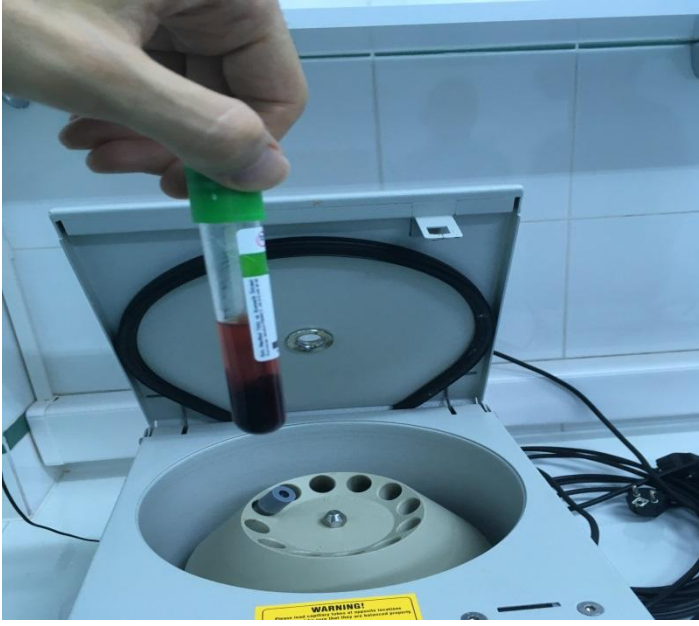
Çalışmada 5'i donör olmak üzere 85 adet sıçan kullanılmış ve sıçanlar kapalı zarf usulü randomize edilip 10'arlı gruplar halinde 8 eş gruba ayrılmıştır. Tüm gruplarda sıçanların sol aşil tendonları kesilip aynı seansta tekrar onarılmıştır. Onarım sonrası grubun ikisine(1-2) insandan elde edilmiş 0.1 cc mezenkimal kök hücre, ikisine(3-4) insandan elde edilmiş 0.1 cc mezenkimal kök hücre ve sıçandan elde edilmiş 0.1 cc plateletten zengin plazma kombinasyonu, ikisine(7-8) ise sıçandan elde edilmiş 0.1 cc plateletten zengin plazma eş zamanlı olarak operasyon bölgesine enjekte edilmiştir. 2 gruba(5-6) ise cerrahi stres sonrası herhangi bir enjeksiyon yapılmamıştır.

1. Grup (10 sıçan)→0.1 cc mezenkimal kök hücre
2. Grup (10 sıçan)→0.1 cc mezenkimal kök hücre
3. Grup (10 sıçan)→0.1 cc mezenkimal kök hücre ve 0.1 cc plateletten zengin plazma (kombine grup)
4. Grup (10 sıçan)→0.1 cc mezenkimal kök hücre ve 0.1 cc plateletten zengin plazma (kombine grup)
5. Grup (10 sıçan)→ cerrahi stres yaşatılan SHAM grubu
6. Grup (10 sıçan)→ cerrahi stres yaşatılan SHAM grubu
7. Grup (10 sıçan)→0.1 cc plateletten zengin plazma
8. Grup (10 sıçan)→0.1 cc plateletten zengin plazma
9. Grup (5 sıçan)→ plateletten zengin plazma temin grubu

1.-3.-5.-7. gruptaki hayvanlar 1. ayın sonunda, 2.-4.-6.-8. gruptaki hayvanlar ise 2. ayın sonunda sakrifiye edilip sol aşıl tendonları üzerinde biyomekanik ve histopatolojik analizler yapılmıştır.

Lee ve arkadaşlarının rat tendon yaralanma modelinde insan kaynaklı mezenkimal kök hücre kullanımından esinlenerek mezenkimal kök hücre eldesi Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Histoloji Laboratuvarı'nda yapılmıştır(125). Mezenkimal kök hücre izole edilecek olan lipoaspiratlar, konuyla ilgili bilgilendirme yapılmış herhangi bir sağlık problemi olmayan insanların subkutan dokularından ameliyathane ortamında elde edilmiştir. Lipoaspiratlar fosfat tamponize saline, %1 sığır serum albumini, 0.025% kollajenaz tip1 ile yıkanmış ve izole edilen stromal vasküler fraksiyon çalışmada kullanılmıştır. Mezenkimal kök hücreler görünüş, viabilite ve potens açısından değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme için hücre morfolojisi, ikilenme zamanı, karyotip, hücre yüzey markırları(CD29, CD44, CD73, CD90, CD105/CD34, CD45) ve büyüme faktörü salgılama ve immün süpresif aktivite gibi biyolojik fonksiyonları incelenmiştir. %80 den daha az viabilite ve % 1 den daha az CD45 pozitiflik gösterenler çalışmada kullanılmamıştır.

Plateletten zengin plazma eldesi için 5 adet donör sıçandan anestezi altında toplamda 5 cc intrakardiyak kan çekilmiş ve sonrasında sıçanlar dekapite edilmişlerdir. Kan numuneleri %3.8sodyum sitrat içeren enjektörlere çekilip 1/10 oranında dilüe edilmişlerdir. Smith and Nephew Prosys PRS (PRP) biokitleri (Smith and Nephew Prosys PRS, Seoul, South Korea) ve masa tipi VS-5000i2 santrijuj cihazı 3000 rpm devirde 3 dakika kullanılarak plateletten zengin plazma eldesi yapılmıştır. Elde edilen plateletten zengin plazmada biyokimyasal analiz cihazı (Siemens Adviva 2120i, Germany) yardımıyla platelet ölçümü yapılmıştır(Şekil 20).



Şekil 20: PRP hazırlanması

Çalışmada Kullanılan Materyaller

Cerrahi el aletleri

- ☐ Bisturi sapı ve bisturi ucu (Numara 11-15)
- ☐ Diseksiyon makası
- ☐ Dişsiz penset
- ☐ Dişli penset
- ☐ Portegü
- ☐ Dikiş makası

Dikiş materyalleri

- ☐ Prolene® (3-0, ▼, Polypropylene, Ethicon, ABD)
- ☐ Prolene® (4-0, ●, Polypropylene, Ethicon, ABD)

İlaçlar

- ☐ Ketalar® (Ketamin HCL, 35 mg/kg, Pfizer, ABD)
- ☐ Rompun® (Ksilazin, 5 mg/kg, Bayer, Almanya)
- ☐ İespor® (Sefazolin sodyum, 30 mg/kg, İ. E. Ulagay, Türkiye)
- ☐ Perfalgan® (Parasetamol, 15 mg/kg, Bristol-Myers Squibb, Avustralya)

Malzemeler

- ☐ Steril cerrahi örtü
- ☐ Steril cerrahi önlük
- ☐ Steril cerrahi eldiven
- ☐ Steril spanç
- ☐ Steril enjektör
- ☐ Steril konik kapaklı tüp (Falcon)
- ☐ Steril olmayan cerrahi eldiven
- ☐ Cerrahi maske
- ☐ Flaster
- ☐ Batticon® antiseptik solüsyon 1000 ml (%10 Polivinilprolidon-İyot kompleksi, Adeka, Türkiye)
- ☐ Smith and Nephew Prosys PRS (PRP) biokitleri (Smith and Nephew Prosys PRS, Seoul, South Korea)
- ☐ Masa tipi VS-5000i2 santrijuj cihazı
- ☐ Biyokimyasal analiz cihazı (Siemens Adviva 2120i, Germany)
- ☐ %10' luk formol solüsyonu
- ☐ Patoloji numune kabı
- ☐ Tıraş bıçağı
- ☐ Fotoğraf makinesi
- ☐ Elektronik tartı
- ☐ Kayıt defteri

Cerrahi İşlemler

Cerrahi işlemler, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapılmış olup tüm sıçanlarda aynı teknik ve aynı dikiş materyalleri kullanılmıştır.

Preoperatif hazırlık

Sıçanlara cerrahi öncesi 30 mg/kg Sefazolin sodyum (İespor®) intraperitoneal olarak uygulandı. Ardından kilograma 35 mg Ketamin HCL (Ketalar®) ve 5 mg Ksilazin (Rompun®) intraperitoneal olacak şekilde uygulanıp genel anestezi sağlandı.

Sıçanların sol bacak posterior kısmı dikkatli bir şekilde tıraş edildi.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Histoloji Laboratuvarı'ndan 4 cc insan kaynaklı mezenkimal kök hücre getirilip cerrahi sonrası ilgili gruplara enjeksiyona hazırlandı.

5 adet donör sıçandan 4 cc PRP elde edilip cerrahi sonrası ilgili gruplara enjeksiyona hazırlandı.

İntraoperatif Süreç

Sıçanların sol bacakları, %10 Polivinilprolidon-İyot kompleksi (Batticon®) ile boyanıp ameliyat masasında prone pozisyonu verildi(Şekil 21).



Şekil 21: Sıçanların operasyona hazırlanması

0. gün, donör sıçanlar dışındaki tüm sıçanların sol aşı tendonları opere edildi. Aşı tendonları hissedilerek, aşı tendonunun medial kenarına yaklaşık 1,5 cm cilt kesisi yapıldı, cilt altı dokular geçilip aşı tendonuna ulaşıldı. Paratenona zarar vermeden aşı tendonu, muskulotendinöz bileşke-calcaneus arası mesafenin ortasından kesildi. Ardından kesilen aşı tendonları modifiye Kessler tekniğine uygun olarak Prolene® (4-0, ●, Polypropylene) ile tekrar suture edildi, ciltler Prolene® (3-0, ▼, Polypropylene) ile kapatıldı.

1. ve 2. gruplarda yer alan sıçanların operasyon bölgesine 0.1'er cc mezenkimal kök hücre, 3. ve 4. gruplarda yer alan sıçanların operasyon bölgelerine 0.1'er cc mezenkimal kök hücre ve 0.1'er cc PRP kombinasyonu, 7. ve 8. gruplarda yer alan sıçanların operasyon bölgelerine ise 0.1'er cc PRP enjeksiyonu yapıldı.

Peroperatif süreçte hiçbir komplikasyon izlenmedi.



Şekil 22: 1. ve 2. gruplar



Şekil 23: 3. ve 4. gruplar



Şekil 24: 5. ve 6. Gruplar



Şekil 25: 7. ve 8. gruplar

Postoperatif Takip

Sıçanların operasyon bölgesine dışarıdan bir tespit uygulanmadı, operasyonun ardından kafes içerisinde serbest olarak hareket etmelerine müsaade edildi. Sıçanlara postoperatif dönemde 1 hafta süresince, günde iki kez olacak şekilde intraperitoneal olarak kilograma 30 mg sefazolin sodyum (İespor®) uygulaması yapıldı. Analjezi amaçlı yem ve su içerisine eritilmiş halde parasetamol tablet ilavesi yapıldı.

Sıçanların Sakrifiye Edilme İşlemleri

1-3-5-7. gruplarda yer alan sıçanlar 1. ayın sonunda, 2-4-6-8. gruplarda yer alan sıçanlar ise 2. ayın sonunda sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyon işlem anestezi altında servikal dislokasyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

Tüm gruplarda sıçanlardan sol aşil tendon eldesi için önceki cilt insizyon bölgesinden reinsizyon uygulandı, cilt altı geçilip aşil tendonuna ulaşıldı. Tendo aşil'in tamamıyla eksize edildiğinden emin olma amaçlı, kalkaneustan bir miktar kemik parçası ile beraber tricepssurae kasından bir miktar kas parçası aşil tendon eksizyonu esnasında alındı.

1-3-5-7. gruplardan elde edilen tendonlar, taze dondurulmuş tendonlar ve hiç bekletilmemiş tendonlar arasında biyomekanik açıdan fark oluşmadığı prensibinden yola çıkılarak, biyomekanik inceleme aşamasına kadar Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Histoloji Laboratuvarı'nda -23 °C soğuklukta muhafaza edilmiştir(126).

Sakrifiye edilen sıçanlar, tıbbi atık poşetlerine konularak ilgili birim görevlisine teslim edilmiştir.

Biyomekanik Testler

Biyomekanik testler, Selçuk Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümü Biyomekanik Laboratuvarı'nda yapıldı. Test öncesinde tendonların oda sıcaklığında çözülmeleri beklendi, bu süreçte kurumayı önlemek için aralıklı olarak ringer laktat solüsyonu ile ıslatıldı(126). Testler, çekme cihazı (Autograph AG-IS 100kN Shimadzu Co.Kyoto Japan) ile dakikada 1 mm hız olacak şekilde çekme yükü verilerek yapıldı. Tendonların çekme hareketleri (elastisite modülü, sertlik, enerji absorpsiyon kabiliyetleri, maksimum yüklenme miktarı, kopma yükleri) incelendi. Proksimal bölgede müskülotendinöz bileşke, distal bölgede kalkaneustan cihaza yerleştirilen aşil tendonlarında test sonunda kopmaların tümü, kesilip onarım yapılan bölgeden gerçekleşti(Şekil 26).



Şekil 26: Çekme cihazı

Histopatolojik Değerlendirme

Eksize edilen dokular ışık mikroskobu altında değerlendirilmek için %10' luk formaldehitte tespit edildi. Makroskopik olarak diseke edilen dokular rutin takibe alındı. Parafin bloklara gömülen örneklerden Hematoksilen-Eozin(H&E), Masson Trikrom (MTK) ve Alcian blue boyamalar için 4-5mm lik kesitler alındı. Histokimyasal boyama için kesilen lamalar 1 gece 50-55 derecede bekletildi. Daha sonra deparafinize edilen dokulara Alcian blue (PH.2,5) ve Masson

Trikrom boyaları uygulandı. H&E ve histokimyasal boyalı lamalar ışık mikroskopunda Olympus BX 53 ile aynı uzman patolog tarafından değerlendirildi. Işık mikroskopisinde; H&E boyalı lamlarda İltihabi hücre yoğunluğu, iltihabi hücre tipi ve vaskülarizasyon, MTK boyalı lamlarda fibrozis ve Alcian blue boyamada müsin birikimi değerlendirildi.

İltihap hücre yoğunluğu;

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

Fibrozis;

Yok:0

Hafif:1

Orta:2

Belirgin:3

Müsin birikimi;

Yok: 0

Var: 1

İltihabi hücreler mononükleer: lenfosit-plazmosit ve nötrofil polimorflar olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenler ortalama(standart sapma) olarak, kategorik değişkenler ise sayı(yüzde) şeklinde verildi. Sayısal değişkenler mixed ANOVA ile analiz edildi. Ordinal kategorik değişkenler R 3.4.3 programında nparLD paketi kullanılarak analiz edildi. Dikotom değişkenler genelleştirilmiş doğrusal model kullanılarak analiz edildi. Ordinal değişkenler için analizler R 3.4.3 programında, diğer analizler SAS University Edition 9.4 programında yapıldı. Sonuçlar, %95 güvenlik aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Biyomekanik Bulgular

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
grup	3	32	2.28	0.0983
zaman	1	32	2.01	0.1661
zaman* grup	3	32	6.46	0.0015

Tablo 1: Grupların zaman içerisindeki davranışları.

Tendonların maksimum kopma kuvveti analizinde grupların zaman içerisindeki davranışları farklıdır ve istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0.0015$).

zaman	grup	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
Ay1	KokHucre	223.51	71.8196	32	3.11	0.0039
Ay1	Kombine	248.96	71.8196	32	3.47	0.0015
Ay1	PRP	418.40	71.8196	32	5.83	<.0001
Ay1	Kontrol	358.26	71.8196	32	4.99	<.0001
Ay2	KokHucre	410.90	71.8196	32	5.72	<.0001
Ay2	Kombine	623.69	71.8196	32	8.68	<.0001
Ay2	PRP	341.86	71.8196	32	4.76	<.0001
Ay2	Kontrol	160.55	71.8196	32	2.24	0.0325

Tablo 2: Gruplarda birinci ve ikinci ay sonunda tendonların maksimum kopma kuvvetlerinin ortalamaları.

Gruplarda birinci ve ikinci ay sonunda tendonların maksimum kopma kuvvetlerinin ortalamaları görülmektedir.

Kök hücre grubunda tendonlarda birinci ayda maksimum kopma kuvveti ortalama(standart hata) 223.51(71.8196) şeklinde iken, ikinci ayda 410.90(71.8196) şeklindedir.

Kombine grupta tendonlarda birinci ayda maksimum kopma kuvveti ortalama(standart hata) 248.96(71.8196) şeklinde iken, ikinci ayda 623.69(71.8196) şeklindedir.

PRP grubunda tendonlarda birinci ayda maksimum kopma kuvveti ortalama(standart hata) 418.40(71.8196) şeklinde iken, ikinci ayda 341.86(71.8196) şeklindedir.

Kontrol grubunda tendonlarda birinci ayda maksimum kopma kuvveti ortalama(standart hata) 358.26(71.8196) şeklinde iken, ikinci ayda 160.55(71.8196) şeklindedir.

Simple Effect Level	zaman	zaman	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
grup KokHucre	Ay1	Ay2	-187.39	101.57	32	-1.84	0.0743
grup Kombine	Ay1	Ay2	-374.74	101.57	32	-3.69	0.0008
grup PRP	Ay1	Ay2	76.5420	101.57	32	0.75	0.4566
grup Kontrol	Ay1	Ay2	197.71	101.57	32	1.95	0.0604

Tablo 3: Gruplardaki tendonların ortalama maksimum kopma kuvvetlerinin aylara göre değişimi.

Gruplardaki tendonların ortalama maksimum kopma kuvvetlerinin aylara göre değişimi karşılaştırılmıştır.

Kök hücre grubunda birinci aydaki ortalama maksimum kopma kuvveti ikinci aydakinden daha düşüktür ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0.07$).

Kombine grupta birinci aydaki ortalama maksimum kopma kuvveti ikinci aydakinden daha düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0.0008$).

PRP grubunda birinci aydaki ortalama maksimum kopma kuvveti ikinci aydakinden daha yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0.45$).

Kontrol grubunda birinci aydaki ortalama maksimum kopma kuvveti ikinci aydakinden daha yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0.06$).

Simple Effect Level	grup	grup	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
zaman Ay1	KokHucre	Kontrol	-134.75	101.57	32	-1.33	0.1940
zaman Ay1	Kombine	Kontrol	-109.31	101.57	32	-1.08	0.2899
zaman Ay1	PRP	Kontrol	60.1376	101.57	32	0.59	0.5580
zaman Ay2	KokHucre	Kontrol	250.35	101.57	32	2.46	0.0193
zaman Ay2	Kombine	Kontrol	463.14	101.57	32	4.56	<.0001
zaman Ay2	PRP	Kontrol	181.31	101.57	32	1.79	0.0837

Tablo 4: Gruplardaki tendonların ortalama maksimum kopma kuvvetlerinin aylara göre kontrol grubuyla karşılaştırılması.

Gruplardaki tendonların ortalama maksimum kopma kuvvetlerinin aylara göre kontrol grubuyla karşılaştırılması görülmektedir.

Birinci ay sonunda kök hücre grubunda bulunan tendonlarda ortalama maksimum kopma kuvveti kontrol grubundakilerden daha düşüktür, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0.19$).

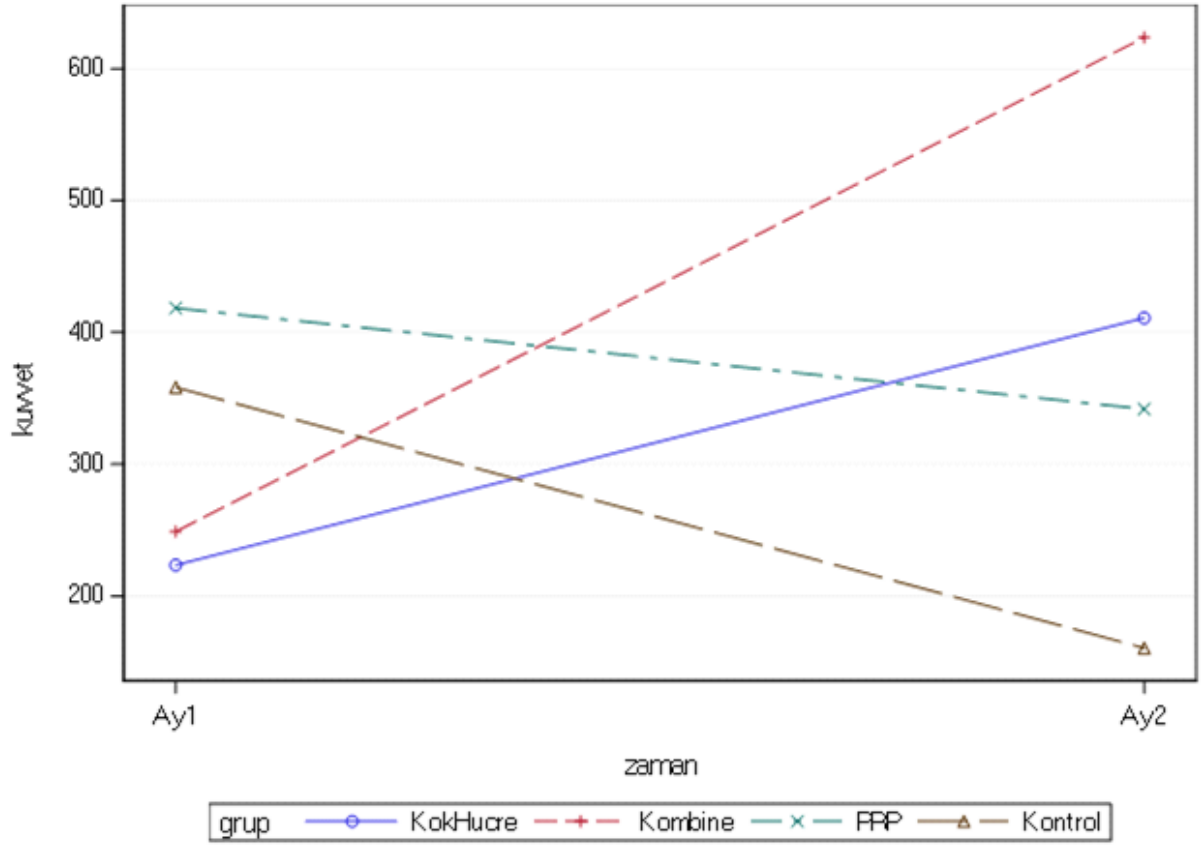
Birinci ay sonunda kombine grupta bulunan tendonlarda ortalama maksimum kopma kuvveti kontrol grubundakilerden daha düşüktür, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0.28$).

Birinci ay sonunda PRP grubunda bulunan tendonlarda ortalama maksimum kopma kuvveti kontrol grubundakilerden daha yüksektir, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0.55$).

İkinci ay sonunda kök hücre grubunda bulunan tendonlarda ortalama maksimum kopma kuvveti kontrol grubundakilerden daha yüksektir, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0.01$).

İkinci ay sonunda kombine grupta bulunan tendonlarda ortalama maksimum kopma kuvveti kontrol grubundakilerden daha yüksektir, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.0001$).

İkinci ay sonunda PRP grubunda bulunan tendonlarda ortalama maksimum kopma kuvveti kontrol grubundakilerden daha yüksektir, bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir($p=0.08$).



Şekil 27: Grupların maksimum kopma kuvveti-zaman grafiği.

Gruplardaki tendonların aylara göre maksimum kopma kuvveti değişimi grafikte görülmektedir.

Histopatolojik Bulgular

Controlling for zaman=Ayl					
hucreyogunlugu(hucreyogunlugu)	grup(grup)				
Frequency Col Pct	Kontrol	KokHucre	PRP	Kombine	Total
Dusuk	0 0.00	2 40.00	0 0.00	1 20.00	3
Orta	0 0.00	2 40.00	3 60.00	2 40.00	7
Belirgin	5 100.00	1 20.00	2 40.00	2 40.00	10
Total	5	5	5	5	20

Tablo 5: Birinci ay sonunda gruplarda enflamatuvar hücre yoğunluğu düzeyi.

Enflamatuvar hücre yoğunluğu birinci ay sonunda kontrol grubunun tamamında belirgin seviyededir.

Enflamatuvar hücre yoğunluğu birinci ay sonunda kök hücre grubunun % 40'ında düşük, % 40'ında orta, %20'sinde belirgin seviyededir.

Enflamatuvar hücre yoğunluğu birinci ay sonunda PRP grubunun % 60'ında orta, % 40'nda belirgin seviyededir.

Enflamatuvar hücre yoğunluğu birinci ay sonunda kombine grubun % 20'sinde düşük, %40'nda orta, % 40'nda belirgin seviyededir.

Controlling for zaman=Ay2					
hucreyogunlugu(hucreyogunlugu)	grup(grup)				
Frequency Col Pct	Kontrol	KokHucre	PRP	Kombine	Total
Dusuk	1 20.00	2 40.00	1 20.00	0 0.00	4
Orta	3 60.00	1 20.00	1 20.00	0 0.00	5
Belirgin	1 20.00	2 40.00	3 60.00	5 100.00	11
Total	5	5	5	5	20

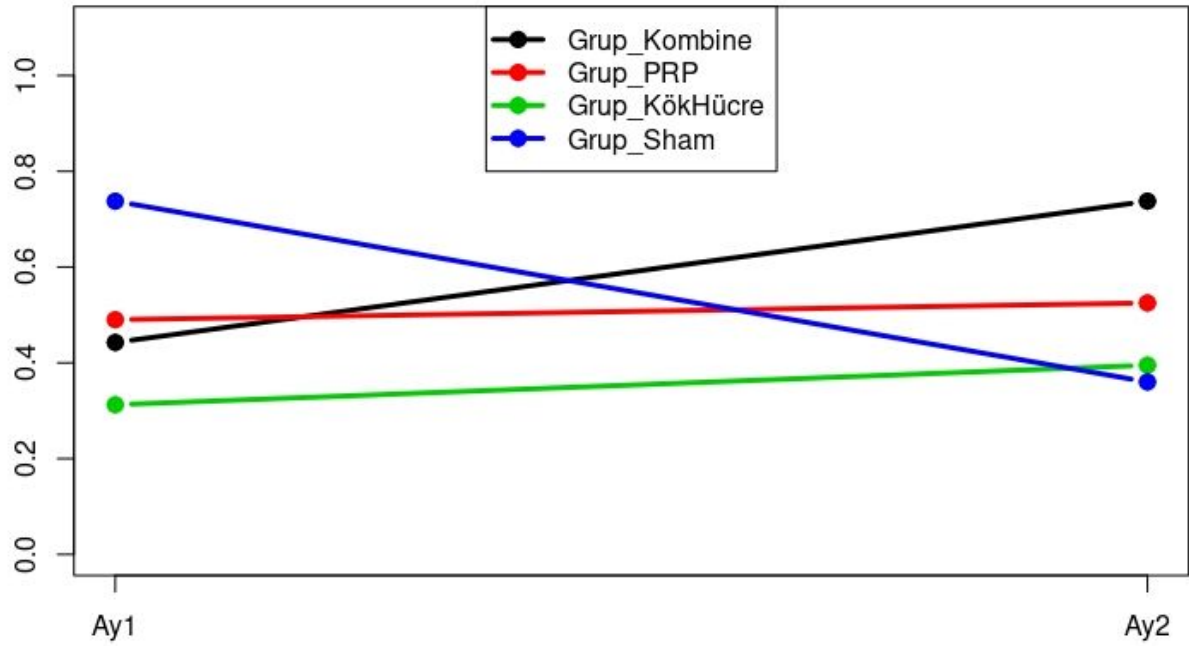
Tablo 6: İkinci ay sonunda gruplarda enflamatuvar hücre yoğunluğu düzeyi.

Enflamatuvar hücre yoğunluğu ikinci ay sonunda kontrol grubunun % 20'sinde düşük, % 60'ında orta, % 20'sinde belirgin seviyededir.

Enflamatuvar hücre yoğunluğu ikinci ay sonunda kök hücre grubunun % 40'ında düşük, % 20'sinde orta, % 40'ında belirgin seviyededir.

Enflamatuvar hücre yoğunluğu ikinci ay sonunda PRP grubunun % 20'sinde düşük, % 20'sinde orta, % 60'ında belirgin seviyededir.

Enflamatuvar hücre yoğunluğu ikinci ay sonunda kombine grubun tamamında belirgin seviyededir.



Şekil 28: Gruplarda enflamatuvar hücre yoğunluğu-zaman grafiği.

Enflamatuvar hücre yoğunluğu analizinde grup*zaman etkileşimi anlamlıdır($p=0.038$). Grupların zaman içerisindeki enflamatuvar hücre yoğunlukları değişimi birbirinden farklıdır.

Controlling for zaman=Ayl					
<u>vaskülerizasyon(vaskülerizasyon)</u>	<u>grup(grup)</u>				
<u>Frequency</u> <u>Col Pct</u>	<u>Kontrol</u>	<u>KokHucre</u>	<u>PRP</u>	<u>Kombine</u>	<u>Total</u>
<u>Dusuk</u>	1 20.00	1 20.00	0 0.00	0 0.00	2
<u>Orta</u>	2 40.00	3 60.00	2 40.00	1 20.00	8
<u>Belirgin</u>	2 40.00	1 20.00	3 60.00	4 80.00	10
Total	5	5	5	5	20

Tablo 7: Birinci ay sonunda gruplarda vaskülerizasyon düzeyi.

Vaskülerizasyon birinci ay sonunda kontrol grubunun % 20'sinde düşük, % 40'ında orta, % 40'ında belirgin seviyededir.

Vaskülerizasyon birinci ay sonunda kök hücre grubunun % 20'sinde düşük, % 60'ında orta, % 20'sinde belirgin seviyededir.

Vaskülerizasyon birinci ay sonunda PRP grubunun % 40'ında orta, % 60'ında belirgin seviyededir.

Vaskülerizasyon birinci ay sonunda kombine grubun % 20'sinde orta, %80'inde belirgin seviyededir.

Controlling for zaman=Ay2					
<u>vaskulerizasyon(vaskulerizasyon)</u>	<u>grup(grup)</u>				
<u>Frequency</u> <u>Col Pct</u>	<u>Kontrol</u>	<u>KokHucre</u>	<u>PRP</u>	<u>Kombine</u>	<u>Total</u>
<u>Dusuk</u>	1 20.00	0 0.00	1 20.00	0 0.00	2
<u>Orta</u>	3 60.00	3 60.00	2 40.00	1 20.00	9
<u>Belirgin</u>	1 20.00	2 40.00	2 40.00	4 80.00	9
Total	5	5	5	5	20

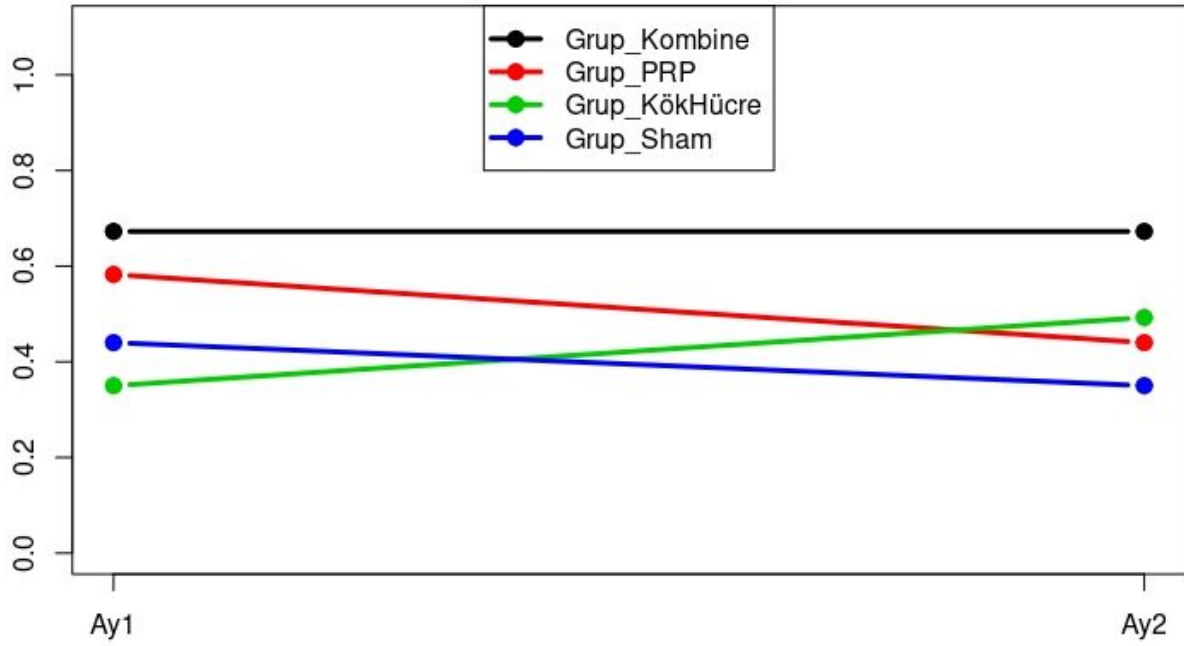
Tablo 8: İkinci ay sonunda gruplarda vaskülerizasyon düzeyi.

Vaskülerizasyon ikinci ay sonunda kontrol grubunun % 20'sinde düşük, % 60'ında orta, % 20'sinde belirgin seviyededir.

Vaskülerizasyon ikinci ay sonunda kök hücre grubunun % 60'ında orta, % 40'ında belirgin seviyededir.

Vaskülerizasyon ikinci ay sonunda PRP grubunun % 20'sinde düşük, % 40'ında orta, % 40'ında belirgin seviyededir.

Vaskülerizasyon ikinci ay sonunda kombine grubun % 20'sinde orta, %80'inde belirgin seviyededir.



Şekil 29: Gruplarda vaskülerizasyon-zaman grafiği.

Vaskülerizasyon analizinde grup*zaman etkileşimi anlamlı değildir ($p=0.49$). Grup ve zaman etkileri de anlamlı değildir ($p=0.13$ ve $p=0.76$). Gruplarda zamana göre vaskülerizasyon değişmemektedir.

Controlling for zaman=Ay1					
<u>fibrozis(fibrozis)</u>	<u>grup(grup)</u>				
<u>Frequency</u> <u>Col Pct</u>	<u>Kontrol</u>	<u>KokHucre</u>	<u>PRP</u>	<u>Kombine</u>	<u>Total</u>
<u>Dusuk</u>	0 0.00	1 20.00	0 0.00	1 20.00	2
<u>Orta</u>	1 20.00	1 20.00	4 80.00	2 40.00	8
<u>Belirgin</u>	4 80.00	3 60.00	1 20.00	2 40.00	10
Total	5	5	5	5	20

Tablo 9: Birinci ay sonunda gruplarda fibrozis düzeyi.

Fibrozis birinci ay sonunda kontrol grubunun % 20'sinde orta, % 80'inde belirgin seviyededir.

Fibrozis birinci ay sonunda kök hücre grubunun % 20'sinde düşük, % 20'sinde orta, % 60'ında belirgin seviyededir.

Fibrozis birinci ay sonunda PRP grubunun % 80'inde orta, % 20'sinde belirgin seviyededir.

Fibrozis birinci ay sonunda kombine grubun % 20'sinde düşük, % 40'ında orta, %40'ında belirgin seviyededir.

Controlling for zaman=Ay2					
<u>fibrozis(fibrozis)</u>	<u>grup(grup)</u>				
<u>Frequency</u> <u>Col Pct</u>	<u>Kontrol</u>	<u>KokHucre</u>	<u>PRP</u>	<u>Kombine</u>	<u>Total</u>
<u>Dusuk</u>	3 60.00	1 20.00	1 20.00	0 0.00	5
<u>Orta</u>	2 40.00	3 60.00	4 80.00	4 80.00	13
<u>Belirgin</u>	0 0.00	1 20.00	0 0.00	1 20.00	2
Total	5	5	5	5	20

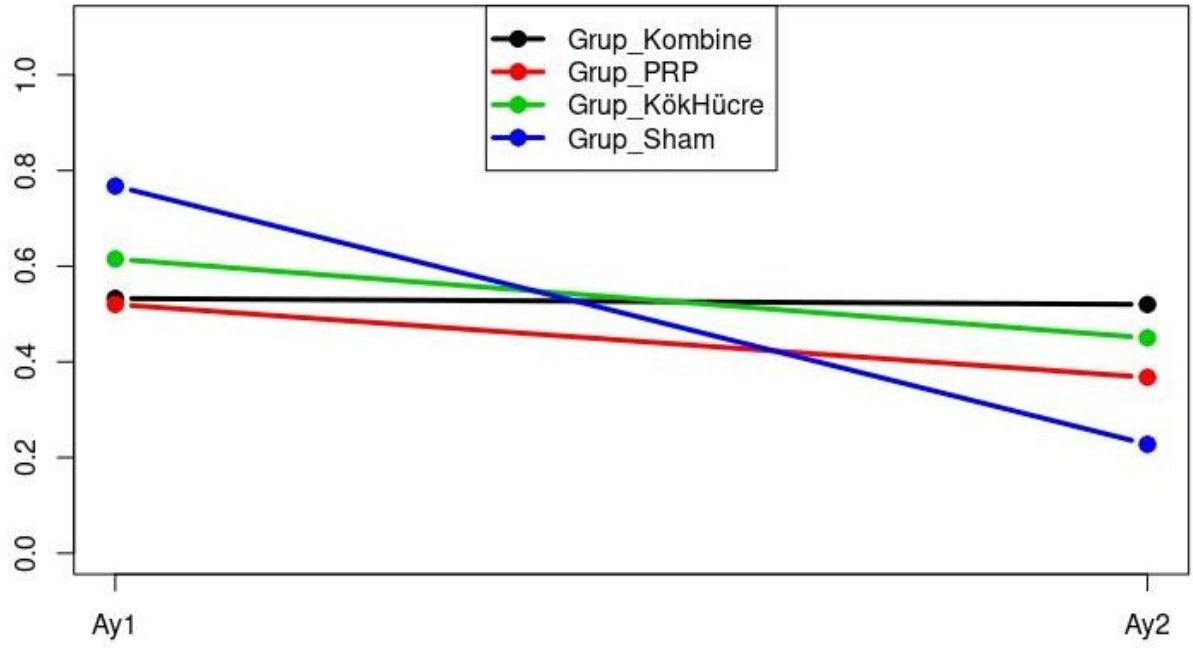
Tablo 10: İkinci ay sonunda gruplarda fibrozis düzeyi.

Fibrozis ikinci ay sonunda kontrol grubunun % 60'ında düşük, % 40'ında orta seviyededir.

Fibrozis ikinci ay sonunda kök hücre grubunun % 20'sinde düşük, % 60'ında orta, % 20'sinde belirgin seviyededir.

Fibrozis ikinci ay sonunda PRP grubunun % 20'sinde düşük, % 80'inde orta seviyededir.

Fibrozis ikinci ay sonunda kombine grubun % 80'inde orta, % 20'sinde belirgin seviyededir.



Şekil 30: Graplarda fibrozis-zaman grafiği.

Fibrozis analizinde zaman etkisi anlamlıdır($p=0.001$).

Controlling for zaman=Ayl					
<u>musinbirikimi(musinbirikimi)</u>	<u>grup(grup)</u>				
<u>Frequency</u> <u>Col Pct</u>	<u>Kontrol</u>	<u>KokHucre</u>	<u>PRP</u>	<u>Kombine</u>	<u>Total</u>
Yok	3 60.00	2 40.00	2 40.00	3 60.00	10
Var	2 40.00	3 60.00	3 60.00	2 40.00	10
Total	5	5	5	5	20

Tablo 11: Birinci ay sonunda graplarda mûsin birikimi.

Birinci ay sonunda mûsin birikimi kontrol grubunun % 40'ında bulunmaktadır.

Birinci ay sonunda mûsin birikimi kök hücre grubunun % 60'ında bulunmaktadır.

Birinci ay sonunda mûsin birikimi PRP grubunun % 60'ında bulunmaktadır.

Birinci ay sonunda mûsin birikimi kombine grubunun % 40'ında bulunmaktadır.

Controlling for zaman=Ay2					
<u>musinbirikimi(musinbirikimi)</u>	<u>grup(grup)</u>				
<u>Frequency</u> <u>Col Pct</u>	<u>Kontrol</u>	<u>KokHucre</u>	<u>PRP</u>	<u>Kombine</u>	<u>Total</u>
Yok	2 40.00	2 40.00	3 60.00	2 40.00	9
Var	3 60.00	3 60.00	2 40.00	3 60.00	11
Total	5	5	5	5	20

Tablo 12: İkinci ay sonunda gruplarda müsin birikimi.

İkinci ay sonunda müsin birikimi kontrol grubunun % 60'ında bulunmaktadır.

İkinci ay sonunda müsin birikimi kök hücre grubunun % 60'ında bulunmaktadır.

İkinci ay sonunda müsin birikimi PRP grubunun % 40'ında bulunmaktadır.

İkinci ay sonunda müsin birikimi kombine grubunun % 60'ında bulunmaktadır.

Müsin birikimi için kurulan lojistik regresyon modelinde grup, zaman ve grup*zaman etkileşimleri anlamlı değildir($p=0.96$, $p=0.76$, $p=0.78$).

Tartışma ve Sonuç

Bisiklet sürme, zıplama ve koşma gibi eylemlerle vücut ağırlığının 6-12.5 katına varan gerilme kuvvetlerine ulaşan aşıl tendonu, bu nedenlerle hem akut hem de kronik yaralanmalara adaydır(1-2).

Aşıl tendonunun beslenmesi, müskülotendinöz bileşke, paratenon ve osteotendinöz bileşkeden sağlanır(46,47). Kanlanma dağılımı, tendon boyunca homojen değildir ve tendonun orta bölümü, kanlanmanın en zayıf olduğu yerdir (48,49).

Cerrahi onarım, aşıl tendon yırtıklarının tercih edilen yöntemidir(6,44). Onarım sonrası mümkün olan en kısa sürede rehabilitasyona başlamak amaçlanır. Bu süreçte tendona uygulanan küçük yüklenmeler, iyileşme sürecine pozitif katkı sağladığı gibi yumuşak doku yapışıklıklarını da önler(30,31,127,128,129).

Erken dönemde harekete başlamada dikiş materyalinin direnci ve tendonu tutma gücü önem arz eder(130,131). Literatürde onarım güçlerini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur(14-29,132,133).

Aşıl tendon iyileşmesi üzerine yapılmış farklı çalışmalarda direk akımlı elektrik uyarısı, ultrason, lazer uygulaması gibi farklı yöntemlerden faydalanılmış ve iyileşme adına pozitif katkıları gösterilmiştir(134,135).

Aspenberg ve ark. tarafından yapılan çalışmada trombosit konsantrasyonlarının, Kurtz ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise insülin benzeri büyüme faktörünün sıçan aşıl tendonunda iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir(136,137). Tatari ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise hyalın G-F 20 enjeksiyonunun sıçan aşıl tendonunda iyileşmede histopatolojik olarak istatistiksel anlamlı sonuçlar oluşturduğunu bulmuşlardır(138).

Literatürde, tendon kalitesi üzerine biyolojik süreçlerin etkisi ile ilgili çalışmalar mevcut olup, bu süreçte inflamasyonun tendon üzerinde yumuşamaya yol açması sebebiyle iyileşmeye olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur(17). Bu yumuşamanın ve dikiş materyalinin tutma gücünün azalmasının nedeninin birinci haftada enflamasyon, üçüncü haftada ise yeni sentezlenen düzensiz kollajen fibrilleri olduğu ileri sürülmüştür(14,18,139,140,141,142,143). Kollajen fibrilleri 4. haftada daha düzenli bir dizilime geçerler, yapılarındaki kovalent çapraz bağ sayısını artırır ve bu sayede dikiş materyalinin tendonu tutma gücü artar(18).

Yapılan bir çalışmada onarımda kullanılan farklı dikiş materyallerinin farklı enflamatuvar yanıtlar oluşturulduğu gösterilmiştir(144). Bu farklı enflamatuvar yanıt, tendon uçlarında değişen oranlarda yumuşamaya, dikiş materyallerinin değişen sürelerde sıyrılmasına ve onarım gücünün farklı oranlarda azalmasına neden olabilir. Bu farklılığın önlenmesi adına biz tüm gruplarda onarım esnasında aynı dikiş materyalini kullandık.

Tendon kopmalarında hangi yöntem ya da hangi materyal kullanılırsa kullanılsın amaç, önceki hareket kabiliyetine en kısa sürede ulaşmak ve işe erken dönüşü sağlamak olmalıdır.

Tendon iyileşme sürecinde enflamasyon aşamasında hücre göçü olur. Büyüme faktörleri ve sitokinler, fibroblastları uyarırlar. Oluşan yeni kollajen lifleri ile hücre/matrix oranı düzenlenir. Geç dönemde ise hücre sayısı azaltılır. Bu azalmanın muhtemel nedeni, meydana gelen apoptozistir(145). Bizim çalışmamızda tüm gruplarda fibrozis düzeyi birinci aydan ikinci aya doğru azalmaktadır. Kombine grupta bu azalma, diğer gruplara nazaran daha yavaş seviyede

gerçekleşmiştir. Bunun nedeni, iyileşme sürecinin kombine grupta daha yavaş gerçekleşmesi ve apoptozis sürecinin daha uzun bir zamana yayılıyor olması olabilir.

Yapılan bir deneysel çalışmada tendon allogreftinin onarım gücünün 4. haftada en düşük düzeyde bulunduğu, başka bir deneysel çalışmada ise onarım gücünün 4. haftada 3. haftaya göre daha düşük seviyede olduğu gösterilmiştir(146,147). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ve PRP grubunda 1. ay sonunda ölçülen ortalama tendon kuvveti, 2. ay sonunda ölçülen ortalama tendon kuvvetine göre daha yüksektir. Bunun nedeni deney sürecince gözlenen, sıçanların opere edilen bacaklarında hareket kısıtlamasına gitmeleri, yani onarılan bacağı yeterince yük bindirmemeleri olabilir. Mezenkimal kök hücre grubunda ise 2. ayda ölçülen ortalama tendon kuvveti, 1. ayda ölçülen ortalama tendon kuvvetine göre daha yüksektir. Bu fark, kombine grupta daha da belirgindir. Sıçanların opere edilen bacaklarını korumaya yönelik eğilimlerine rağmen mezenkimal kök hücre ve mezenkimal kök hücre-PRP kombinasyonu, iyileşmeye pozitif katkıda bulunmuştur. Bu katkı, kombine grupta daha da belirgindir.

Yapılan çalışmalarda kontrol ve mezenkimal kök hücre grupları arasında biyomekanik değerlendirme açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen histolojik değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptanmıştır(148,149,150).Bizim çalışmamızda ise biyomekanik değerlendirmelerde tendonların maksimum kopma kuvveti analizinde grupların zaman içerisindeki davranışları farklıdır ve istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0.0015$). Maksimum kopma kuvveti kombine tedavi uygulanan grupta ikinci ay sonunda birinci ay sonundaki kuvvetten daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır($p=0.0008$). Kök hücre uygulanan grupta ikinci ay sonundaki maksimum kopma kuvveti, birinci ay sonuna göre daha yüksektir ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kontrol grubunda ve PRP grubunda ikinci ay sonunda ölçülen maksimum kuvvet, birinci aya göre daha düşük saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamsızdır. Günlük gözlemlerimizde tüm gruplardaki sıçanlarda opere edilen sol bacaklarını, operasyon sonrası süreçte koruma ve istirahat konumuna alma eğilimi saptanmıştır. Kontrol ve PRP gruplarında ikinci ay sonunda tendonlarda maksimum kopma kuvvetinin azalmasının sebebi, opere edilen bacağı iyileşme süresince yük verilmemesi olabilir. Kök hücre grubunda ve kombine grupta ise bu etki, maksimum kopma kuvveti üzerine olumsuz etki yapamamış ve bu gruplarda ikinci ay sonunda daha yüksek kuvvetler ölçülmüştür.

Yapılan çalışmalarda gruplarda erken dönemde dikiş materyali etrafında enflamatuvar hücreler ve fibrozis fazla miktarda saptanmıştır(151).Bizim çalışmamızda birinci ay sonunda enflamatuvar hücre yoğunluğu kontrol grubunda en üst seviyede belirlenmiştir. İkinci ay sonunda

ise enflamatuvar hücre yoğunluğu kontrol grubunda azalırken, diğer gruplarda birinci aya göre daha yüksek seviyede saptanmıştır. Enflamatuvar hücre yoğunluğu analizinde grup*zaman etkileşimi anlamlıdır($p=0.038$) ve grupların zaman içerisindeki enflamatuvar hücre yoğunlukları değişimi birbirinden farklıdır. Çalışmamızda gruplardaki fibrozis analizinde zaman etkisi anlamlıdır($p=0.001$).

Fibrozis seviyesi ikinci ay sonunda birinci ay sonundaki seviyeden daha düşük bulunmuştur. Bu azalma, kontrol grubunda oldukça belirgin iken, kombine grupta fark diğerlerine göre oldukça azdır.

Vaskülerizasyon analizinde grup*zaman etkileşimi, grup ve zaman etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildir. Gruplarda zamana göre vaskülerizasyon değişmemektedir. Ancak kontrol ve PRP gruplarında vaskülerizasyon ikinci ay sonunda azalırken, kök hücre grubunda ikinci ay sonunda artış göstermektedir. Kombine grupta ise vaskülerizasyon birinci aydan itibaren en yüksek seviyededir ve ikinci ay sonunda değişmemektedir. Kök hücre grubunda ve kombine gruptaki maksimum kopma kuvveti artışının nedenlerinden biri, bu vaskülerizasyon paterni olabilir.

Sonuç olarak sıçan aşıl tendonunda, cerrahi onarım sonrası mezenkimal kök hücre ve PRP kombinasyonu uygulanan grupta maksimum kopma kuvvetinin 2. ay sonunda diğer gruplardan daha yüksek olduğunu ve bu sonucun istatistiksel ve klinik olarak anlamlı olduğunu yaptığımız çalışma ile saptadık. Bu sonuca istinaden mezenkimal kök hücre ve PRP eldesinin gelecekte daha da pratikleştirilip günlük hayatta tendon onarımlarında rutin olarak başvurulacak tamamlayıcı bir tedavi olacağı inancındayız.

Kaynaklar

1. Paavola M, Kannus P, Jarvinen TA, Khan K, Jozsa L, Jarvinen M. Achilles tendinopathy. J Bone Joint Surg Am 2002;84(11):2062-76.
2. Soma CA, Mandelbaum BR. Achilles tendon disorders. Clin Sports Med 1994;13(4):811-23.
3. Cetti R, Christensen SE. Surgical treatment under local anesthesia of Achilles tendon rupture. Clin Orthop Relat Res 1983;173:204-8.
4. Gillespie HS, George EA. Results of surgical repair of spontaneous rupture of the Achilles tendon. J Trauma 1969;9(3):247-9.

5. Inglis AE, Scott WN, Sculco TP, Patterson AH. Ruptures of the tendo achilles. An objective assessment of surgical and nonsurgical treatment. *J Bone Joint Surg Am* 1976;58(7):990-3.
6. Cetti R, Christensen SE, Ejsted R, Jensen NM, Jorgensen U. Operative versus nonoperative treatment of Achilles tendon rupture. A prospective randomized study and review of the literature. *Am J Sports Med* 1993;21(6):791-9.
7. Lea RB, Smith L. Nonsurgical treatment of tendo achilles rupture. *J Bone Joint Surg Am* 1972;54(7):1398-407.
8. Nistor L. Surgical and nonsurgical treatment of Achilles tendon rupture. A prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63(3):394-9.
9. Khan RJ, Fick D, Keogh A, Crawford J, Brammar T, Parker M. Treatment of acute Achilles tendon ruptures. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(10):2202-10.
10. Lea RB, Smith L. Rupture of the achilles tendon. Nonsurgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 1968;60:115-8.
11. Lo IK, Kirkley A, Nonweiler B, Kumbhare DA. Operative versus nonoperative treatment of acute Achilles tendon ruptures: a quantitative review. *Clin J Sport Med* 1997;7(3):207-11.
12. Bhandari M, Guyatt GH, Siddiqui F, Morrow F, Busse J, Leighton RK, Sprague S, Schemitsch EH. Treatment of acute Achilles tendon ruptures: a systematic overview and metaanalysis. *Clin Orthop Relat Res* 2002;400:190-200.
13. Bohnsack M, Ruhmann O, Kirsch L, Wirth CJ. Surgical shortening of the Achilles tendon for correction of elongation following healed conservatively treated Achilles tendon rupture. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2000;138(6):501-5.
14. Yildirim Y, Kara H, Cabukoglu C, Esevenli T. Suture holding capacity of the Achilles tendon during the healing period: an in vivo experimental study in rabbits. *Foot Ankle Int* 2006;27(2):121-4.
15. Yildirim Y, Esevenli T. Initial pull-out strength of tendon sutures: an in vitro study in sheep Achilles tendon. *Foot Ankle Int* 2002;23(12):1126-30.

16. Yildirim Y, Saygi B, Kara H, Cabukoğlu C, Esevenli T. Tendon holding capacities of the suture materials used in repairing Achilles tendon rupture. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2006;40(2):164-8.
17. Sadoghi P, Rosso C, Valderrabano V, Leithner A, Vavken P. Initial Achilles tendon repair strength, synthesized biomechanical data from 196 cadaver repairs. *Int Orthop* 2012;36(9):1947-51.
18. Yılmaz G, Doral MN, Turhan E, Dönmez G, Atay AÖ, Kaya D. Surgical treatment of achilles tendon ruptures: the comparison of open and percutaneous methods in a rabbit model. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2014;20(5):311-8.
19. Cook KD, Clark G, Lui E, Vajaria G, Wallace GF. Strength of braided polyblend polyethylene sutures versus braided polyester sutures in Achilles tendon repair: a cadaveric study. *J Am Podiatr Med Assoc* 2010;100(3):185-8.
20. Cretnik A, Zlajpah L, Smrkolj V, Kosanovic M. The strength of percutaneous methods of repair of the Achilles tendon: a biomechanical study. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(1):16-20.
21. Gebauer M, Beil FT, Beckmann J, Sarvary AM, Ueblacker P, Ruecker AH, Holste J, Meenen NM. Mechanical evaluation of different techniques for Achilles tendon repair. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127(9):795-9.
22. Herbolt M, Haber A, Zantop T, Gosheger G, Rosslenbroich S, Raschke MJ, Petersen W. Biomechanical comparison of the primary stability of suturing Achilles tendon rupture: a cadaver study of Bunnell and Kessler techniques under cyclic loading conditions. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128(11):1273-7.
23. Hufard B, O' Loughlin PF, Wright T, Deland J, Kennedy JG. Achilles tendon repair: Achillon system vs. Krackow suture: an anatomic in vitro biomechanical study. *Clin Biomech* 2008;23(9):1158-64.
24. Jaakkola JJ, Hutton WC, Beskin JL, Lee GP. Achilles tendon rupture repair: biomechanical comparison of the triple bundle technique versus the Krakow locking loop technique. *Foot Ankle Int* 2000;21(1):14-7.
25. Labib SA, Rolf R, Dacus R, Hutton WC. The "Giftbox" repair of the Achilles tendon: a modification of the Krackow technique. *Foot Ankle Int* 2009;30(5):410-4.

26. Lee SJ, Goldsmith S, Nicholas SJ, McHugh M, Kremenec I, Ben-Avi S. Optimizing Achilles tendon repair: effect of epitendinous suture augmentation on the strength of achilles tendon repairs. *Foot Ankle Int* 2008;29(4):427-32.
27. McCoy BW, Haddad SL. The strength of Achilles tendon repair: a comparison of three suture techniques in human cadaver tendons. *Foot Ankle Int* 2010;31(8):701-5.
28. Shepard ME, Lindsey DP, Chou LB. Biomechanical testing of epitenon suture strength in Achilles tendon repairs. *Foot Ankle Int* 2007;28(10):1074-7.
29. Zandbergen RA, de Boer SF, Swierstra BA, Day J, Kleinrensink GJ, Beumer A. Surgical treatment of achilles tendon rupture: examination of strength of 3 types of suture techniques in a cadaver model. *Acta Orthop* 2005;76(3):408-11.
30. Suchak AA, Spooner C, Reid DC, Jomha NM. Postoperative rehabilitation protocols for Achilles tendon ruptures: a metaanalysis. *Clin Orthop Rel Res* 2006;445:216-21.
31. Gelberman RH, Botte MJ, Spiegelman JJ, Akeson WH. The excursion and deformation of repaired flexor tendons treated with protected early motion. *J Hand Surg Am* 1986;11(1):106-10.
32. Bunnell S. Repair of tendons in the fingers and description of two new instruments. *Surg Gynecol Obstet* 1918;26:103-10.
33. Mason ML, Shearon CG. The process of tendon repair. An experimental study of tendon suture and tendon graft. *Arch Surg* 1932;25(4):615-92.
34. Kessler I, Nissim F. Primary repair without immobilization of flexor tendon division within the digital sheath. An experimental and clinical study. *Acta Orthop Scand* 1969;40(5):587-601.
35. Ma GW, Griffith TG. Percutaneous repair of acute closed ruptures Achilles tendon. A new technique. *Clin Orthop Relat Res* 1977;128:247-55.
36. Krackow KA, Thomas SC, Jones LC. A new stitch for ligament tendon fixation. Brief note. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68(5):764-6.
37. O' Brien M. Functional anatomy and physiology of tendons. *Clin Sports Med* 1992;11(3):505-20.
38. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports* 2000;10(6):312-20.

39. Strocchi R, De Pasquale V, Guizzardi S, Govoni P, Facchini A, Raspanti M, Girolami M, Giannini S. Human achilles tendon: morphological and morphometric variations as a function of age. *Foot Ankle* 1991;12(2):100-4.
40. Duncan W, Dahm DL. Clinical anatomy of the fabella. *Clin Anat* 2003;16(5):448-9.
41. DiGiovanni CW, Kuo R, Tejwani N, Price R, Hansen ST Jr, Cziernecki J, Sangeorzan BJ. Isolated gastrocnemius tightness. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84(6):962-70.
42. Kvist M. Achilles tendon injuries in athletes. *Sports Med* 1994;18(3):173-201.
43. Koivunen-Niemela T, Parkkola K. Anatomy of the Achilles tendon (tendo calcaneus) with respect to tendon thickness measurements. *Surg Radiol Anat* 1995;17(3):263-8.
44. Maffulli N. Rupture of the Achilles tendon. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(7):1019-36.
45. Theobald P, Bydder G, Dent C, Nokes L, Pugh N, Benjamin M. The functional anatomy of Kager's fat pad in relation to retrocalcaneal problems and other hindfoot disorders. *J Anat* 2006;208(1):91-7.
46. Ahmed IM, Lagopoulos M, McConnell P, Soames RW, Sefton GK. Blood supply of the Achilles tendon. *J Orthop Res* 1998;16(5):591-6.
47. Sanz-Hospital FJ, Martin CM, Escalera J, Llanos LF. Achilleo-calcaneal vascular network. *Foot Ankle Int* 1997;18(8):506-9.
48. Theobald P, Benjamin M, Nokes L, Pugh N. Review of the vascularisation of the human Achilles tendon. *Injury* 2005;36(11):1267-72.
49. Astrom M, Westlin N. Blood flow in the human Achilles tendon assessed by laser Doppler flowmetry. *J Orthop Res* 1994;12(2):246-52.
50. Richards PJ, Dheer AK, McCall IM. Achilles tendon (TA) size and power Doppler ultrasound (PD) changes compared to MRI: a preliminary observational study. *Clin Radiol* 2001;56(10):843-50.
51. Knobloch K, Kraemer R, Lichtenberg A, Jagodzinski M, Gossling T, Richter M, Zeichen J, Hufner T, Krettek C. Achilles tendon and paratendon microcirculation in midportion and insertional tendinopathy in athletes. *Am J Sports Med* 2006;34(1):92-7.

52. Nazarian LN, Rawool NM, Martin CE, Schweitzer ME. Synovial fluid in the hindfoot and ankle: detection of amount and distribution with US. *Radiology* 1995;197(1):275-8.
53. Pavlov H, Heneghan MA, Hersh A, Goldman AB, Vigorita V. The Haglund syndrome: initial and differential diagnosis. *Radiology* 1982;144(1):83-8.
54. Gerster JC, Vischer TL, Bennani A, Fallet GH. The painful heel. Comparative study in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome and generalized osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1977;36(4):343-8.
55. Arner O, Lindholm A. What is tennis leg? *Acta Chir Scand* 1958;116(1):73-7.
56. Millar AP. Strains of the posterior calf musculature ("tennis leg"). *Am J Sports Med* 1979;7(3):172-4.
57. Froimson AI. Tennis leg. *JAMA* 1969;209(3):415-6.
58. Thompson TC, Doherty JH. Spontaneous rupture of the tendon of Achilles: a new clinical diagnostic test. *J Trauma* 1962;2(2):126-9.
59. Durig M, Schuppisser JP, Gauer EF, Müller W. Spontaneous rupture of the gastrocnemius muscle. *Injury* 1997;9(2):143-5.
60. Jarolem KL, Wolinsky PR, Savenor A, Ben-Yishay A. Tennis leg leading to acute compartment syndrome. *Orthopedics* 1994;17(8):721-3.
61. Straehley D, Jones W. Acute compartment syndrome (anterior, lateral and superficial posterior) following tear of the medial head of the gastrocnemius muscle. A case report. *Am J Sports Med* 1986;14(1):96-9.
62. McClure JG. Gastrocnemius musculotendinous rupture: a condition confused with thrombophlebitis. *South Med J* 1984;77(9):1143-5.
63. Anouchi YS, Parker RD, Seitz WH. Posterior compartment syndrome of the calf resulting from misdiagnosis of a rupture of the medial head of the gastrocnemius. *J Trauma* 1987;27(6):678-80.
64. Shields CL, Redix L, Brester CE. Acute tears of the medial head of the gastrocnemius. *Foot Ankle* 1985;5(4):186-90.

65. Kannus P, Jozsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73(10):1507-25.
66. Jozsa L, Kvist M, Balint BJ, Reffy A, Jarvinen M, Lehto M, Barzo M. The role of recreational sport activity in Achilles tendon rupture. A clinical, pathoanatomical and sociological study of 292 cases. *Am J Sports Med* 1989;17(3):338-43.
67. Thermann H. Treatment of Achilles tendon rupture. *Unfallchirurg* 1998;101(4):299- 314.
68. Hattrup SJ, Johnson KA. A review of ruptures of the Achilles tendon. *Foot Ankle* 1985;6(1):34-8.
69. Paul E McMaster. Tendon and muscle ruptures. Clinical and experimental studies on the causes and location of subcutaneous ruptures. *J Bone Joint Surg Am* 1933;15(3):705-722.
70. Barfred T. Kinesiological comments on subcutaneous ruptures of the Achilles tendon. *Acta Orthop Scand* 1971;42(5):397-405.
71. Barfred T. Experimental rupture of the Achilles tendon. Comparison of experimental ruptures in rats of different ages and living under different conditions. *Acta Orthop Scand* 1971;42(5):406-28.
72. Postacchini F, Puddu G. Subcutaneous rupture of the Achilles tendon. *Int Surg* 1976;61(1):14-8.
73. Inglis AE, Sculco TP. Surgical repair of ruptures of the tendo Achilles. *Clin Orthop Relat Res* 1981;156:160-9.
74. Dent CM, Graham GP. Osteogenesis imperfecta and Achilles tendon rupture. *Injury* 1991;22(3):239-40.
75. Kennedy JC, Willis RB. The effects of local steroid injections on tendons: a biomechanical and microscopic correlative study. *Am J Sports Med* 1976;4(1):11-21.
76. Simmonds FA. The diagnosis of the ruptured Achilles tendon. *Practitioner*. 1957;179(1069):56-8.
77. Buchgraber A, Paessler HH. Percutaneous repair of Achilles tendon rupture. Immobilization versus functional postoperative treatment. *Clin Orthop Relat Res* 1997;341:113-22.

78. Lim J, Dalal R, Waseem M. Percutaneous vs. open repair of the ruptured Achilles tendon. A prospective randomized controlled study. *Foot Ankle Int* 2001;22(7):559-68.
79. Cretnik A, Kosanovic M, Smrkolj V. Percutaneous versus open repair of the ruptured Achilles tendon: a comparative study. *Am J Sports Med* 2005;33(9):1369-79.
80. Webb J, Moorjani N, Radford M. Anatomy of the sural nerve and its relation to the Achilles tendon. *Foot Ankle Int* 2000;21(6):475-7.
81. Webb JM, Bannister GC. Percutaneous repair of the ruptured tendo Achilles. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81(5):877-80.
82. Assal M, Jung M, Stern R, Rippstein P, Delmi M, Hoffmeyer P. Limited open repair of Achilles tendon ruptures: a technique with a new instrument and findings of a prospective multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84(2):161-70.
83. Perez Teuffer A. Traumatic rupture of the Achilles tendon. Reconstruction by transplant and graft using the lateral peroneus brevis. *Orthop Clin North Am* 1974;5(1):89-93.
84. Turco VJ, Spinella AJ. Achilles tendon ruptures - peroneus brevis transfer. *Foot Ankle* 1987;7(4):253-9.
85. Bosworth DM. Repair of defects in the tendo achillis. *J Bone Joint Surg* 1956;38(1):111-4.
86. Abraham E, Pankovich AM. Neglected rupture of the Achilles tendon. Treatment by V-Y tendinous flap. *J Bone Joint Surg* 1975;57(2):253-5.
87. Wapner KL, Hecht PJ, Mills RH. Reconstruction of neglected Achilles tendon injury. *Orthop Clin North Am* 1995;26(2):249-63.
88. Wapner KL, Pavlock GS, Hecht PJ, Naselli F, Walther R. Repair of chronic Achilles tendon rupture with flexor hallucis longus tendon transfer. *Foot Ankle* 1993;14(8):443-9.
89. Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C.A., Krieger, M., Scott, M.P., Bretscher, A., Ploegh, H., 2011. *Moleküler Hücre Biyolojisi Altıncı Baskıdan Çeviri* (Çev Ed. Geçkil, H., Özmen, M., Yeşilada, Ö.). Palme Yayıncılık, Ankara, 1150 pp.
90. Nardi, N.B, da Silva Meirelles, L., 2006. Mesenchymal stem cells: isolation, in vitro expansion and characterization, pp 249-282. In: *Stem Cells, Handbook of Experimental Pharmacology* (Eds. A.M. Wobus, K. Boheler) Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 269 pp.

91. Orbay, H., Tobita, M., Mizuno, H., 2012. Mesenchymal stem cells isolated from adipose and other tissues: basic biological properties and clinical applications, *StemCells International*, 2012(2012):1-9.
92. Netter, F.H., 1987. *Musculoskeletal system: anatomy, physiology and metabolic disorders*. Ciba-Geigy Corporation, New Jersey. 134 pp.
93. Forte, A., Finicelli, M., Grossi, M., Vicchio, M., Alessio, N., Santè, P., De Feo, M., Cotrufo, M., Berrino, L., Rossi, F., Galderisi, U., Cipollaro, M., 2009. DNA damage and repair in a model of rat vascular injury. *Clinical Science*, 118(7): 473-485.
94. Iso, Y., Spees, J.L., Serrano, C., Bakondi, B., Pochampally, R., Song, Y.H., Sobel, B.E., Delafontaine, P., Prockop, D.J., 2007. Multipotent human stromal cells improve cardiac function after myocardial infarction in mice without long-term engraftment. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 354(3):700-706.
95. Horvitz, E.M., Gordon, P.L., Koo, W.K., Marx, J.C., Neel, M.D., McNall, R.Y., Muul, L., Hofmann, T., 2002. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(13): 8932-8937.
96. Caplan, A.I., 2007. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *Journal of Cellular Physiology*, 213(2): 341-347.
97. Gazit, Z., Pelled, G., Sheyn, D., Kimelman, N., Gazit, D., 2013. Mesenchymal stem cells, pp 513-524. In: *Handbook of Stem Cell Volume 1 Pluripotent Stem Cell*. (Eds. A. Ayala, R. Lanza) Elsevier Inc, San Diego, 524 pp.
98. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R, Everts P, Hamilton B, Huard J, Jenoure P, Kelberine F, Kon E, Maffulli N, Matheson G, Mei-Dan O, Menetrey J, Philippon M, Randelli P, Schamasch P, Schwellnus M, Vernec A, Verrall G. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med*. 2010;44:1072-81.
99. Rodrigues SV, Acharya AB, Thakur SL. Platelet-rich plasma. A review. *N Y State Dent J*. 2012;78:26-30.

100. White JG. Platelet Structure. ‘‘Platelets (Second Edition)’’ (Ed. MichelsonAD.)’de Elsevier 2007;s:45-73.
101. Kılıçturgay K. İmmünolojiye Giriş ; Güneş kitapevi , Bursa. Genişletilmiş2.basım, 1991.
102. White J.G. Gerrard J.M. Ultrastructural Features of abnormal blood platelets.Am J Pathol 1976;83:590-614.
103. Anusaksathien O, Giannobile WV. Growth factor delivery to re-engineer periodontal tissues. Curr Pharm Biotechnol. 2002;3:129-39.
104. Lee SJ. Cytokine delivery and tissue engineering. Yonsei Med J. 2000;41:70419.
105. Lee JE, Kim SE, Kwon IC, Ahn HJ, Cho H, Lee SH, Kim HJ, Seong SC, Lee MC. Effects of a chitosan scaffold containing TGF-beta1 encapsulated chitosan microspheres on in vitro chondrocyte culture. Artif Organs. 2004;28:829-39.
106. Ripamonti U, Reddi AH. Tissue engineering, morphogenesis, and regeneration of the periodontal tissues by bone morphogenetic proteins. Crit Rev Oral Biol Med. 1997;8:154-63.
107. Shimono M, Ishikawa T, Ishikawa H, Matsuzaki H, Hashimoto S, Muramatsu T, Shima K, Matsuzaka K, Inoue T. Regulatory mechanisms of periodontal regeneration. Microsc Res Tech. 2003;60:491-502.
108. Cole BJ, Seroyer ST, Filardo G et al. Platelet-rich plasma : where are we now and where are we going? Sports Health 2010;2:203-10
109. Rodrigues SV, Acharya AB, Thakur SL. Platelet-rich plasma. A review. N Y State Dent J. 2012;78:26-30.
110. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. Mayo Clin Proc. 2006 Sep;81(9):124157.
111. Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family : four gene products from five dimeric isoforms. Cytokine Growth Factor Rev. 2004;15:197-204.
112. Chang JH, Garg NK, Lunde E et al. Corneal neovascularization : an anti-VEGF therapy review. Surv Ophthalmol. 2012;57:415-29.

113. Colville-Nash PR, Willoughby DA. Growth factors in angiogenesis: current interest and therapeutic potential. *Mol Med Today*. 1997 Jan;3(1):14-23.
114. Halpern BJ, Chaudhury S, Rodeo SA. The role of platelet-rich plasma in inducing musculoskeletal tissue healing. *HSS J*. 2012;8:137-45.
115. Anitua E, Andía I, Sanchez M et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res*. 2005;23:281-6.
116. Anitua E, Sanchez M, Zalduendo MM et al. Fibroblastic response to treatments with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif*. 2009;42:162-70.
117. Anitua E, Zalduendo MM, Alkhraisat MH et al. Release kinetics of platelet-derived and plasma-derived growth factors from autologous plasma rich in growth factors. *Ann Anat*. 2013;195:461-6.
118. Sonnleitner D, Huemer P, Sullivan DY. A simplified technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate for intraoral bone grafting techniques: a technical note. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000;15:879-82.
119. Lekovic V, Camargo PM, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney EB. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a reentry study. *J Periodontol*. 2002;73:198205.
120. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27:158-67.
121. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Jun;85:638-46.
122. Carlson NE, Roach RB, Jr. Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc*. 2002;133:1383-6.

123. Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet-rich plasma: ready or not? *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:484-8.
124. Antoniades HN, Williams LT. Human platelet-derived growth factor: structure and function. *Fed Proc.* 1983;42:2630-4.
125. Lee SY, Kwon B, Lee K, Son YH, Chung SG. Therapeutic Mechanisms of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Rat Tendon Injury Model. *Am J Sports Med* 2017 May;45(6):1429-1439.
126. Bhatia D, Tanner KE, Bonfield W, Citron ND. Factors affecting the strength of flexor tendon repair. *J Hand Surg Br.* 1992;17(5):550-2.
127. Mandelbaum BR, Myerson MS, Forster R. Achilles tendon ruptures. A new method of repair, early range of motion, and functional rehabilitation. *Am J Sports Med* 1995;23(4):392-5.
128. Speck M, Klaue K. Early full weightbearing and functional treatment after surgical repair of acute Achilles tendon rupture. *Am J Sports Med* 1998;26(6):789-93.
129. Maffulli N, Tallon C, Wong J, Lim KP, Bleakney R. Early weightbearing and ankle mobilization after open repair of acute midsubstance tears of the Achilles tendon. *Am J Sports Med* 2003;31(5):692-700.
130. Lin GT, An KN, Amadio PC, Cooney WP. Biomechanical studies of running suture for flexor tendon repair in dogs. *J Hand Surg Am* 1988;13(4):553-8.
131. Trail IA, Powell ES, Noble J. An evaluation of suture materials used in tendon surgery. *J Hand Surg Br* 1989;14(4):422-7.
132. Mortensen NH, Saether J. Achilles tendon repair: a new method of Achilles tendon repair tested on cadaverous materials. *J Trauma* 1991;31(3):381-4.
133. Watson TW, Jurist KA, Yang KH, Shen KL. The strength of Achilles tendon repair: an in vitro study of the biomechanical behavior in human cadaver tendons. *Foot Ankle Int* 1995;16(4):191-5.
134. Jackson BA, Schwane JA, Starcher BC. Effects of ultrasound therapy on tendon repair of Achilles tendon injuries in rats, *Med Sci Sports Exerc.* 1991 Feb;23(2):171-6.

135. Demir H, Menku P, Kipnar M, Calis M. Comparison of the effects of laser, ultrasound and combined laser+ultrasound treatments in experimental tendon healing, *Laser Surg Med.* 2004;35(1):84-86.
136. Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand* 2004;75(1):93-9.
137. Kurtz CA, Loebig TG, Anderson DD, DeMeo PJ, Campbell PG. Insulin-like growth Factor I accelerates functional recovery from Achilles tendon injury in a rat model. *Am J Sports Med* 1999;27(3):363-9.
138. Tatari H, Skaik E, Destan H, Ulukuş C, Özer E, Satoğlu S. Effect of Hyaluronate G-F20 in Achilles tendonitis: an experimental study in rats. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(9):1470-4.
139. Nystrom B, Holmlund D. Separation of sutured tendon ends when different suture techniques and different suture materials are used. An experimental study in rabbits. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1983;17(1):19-23.
140. Nystrom B, Holmlund D. Separation of tendon ends after suture of Achilles tendon. *Acta Orthop Scand* 1983;54(4):620-1.
141. Mason ML, Allen HS. The rate of healing of tendons: an experimental study of tensile strength. *Ann Surg* 1941;113(3):424-59.
142. Pneumatics SG, Noble PC, McGarvey WC, Mody DR, Trevino SG. The effects of early mobilization in the healing of Achilles tendon repair. *Foot Ankle Int* 2000;21(7):551-7.
143. Enwemeka CS. Inflammation, cellularity, and fibrillogenesis in regenerating tendon: implications for tendon rehabilitation. *Phys Ther* 1989;69(10):816-25.
144. Carr BJ, Ochoa L, Rankin D, Owens BD. Biologic response to orthopedic sutures: a histologic study in a rabbit model. *Orthopedics* 2009;32(11):828.
145. Lui PP, Cheuk YC, Hung LK, Fu SC, Chan KM. Increased apoptosis at the late stage of tendon healing. *Wound Repair Regen* 2007;15:702-7.
146. Mae T, Shino K, Maeda A, Toritsuka Y, Horibe S, Ochi T. Effect of gamma irradiation on remodeling process of tendon allograft. *Clin Orthop Relat Res* 2003;414:305-14.

147. Steiner M. Biomechanics of tendon healing. *J Biomech* 1982;15:951-8.19. Awad HA, Boivin GP, Dressler MR, Smith FN, Young RG, Butler DL. Repair of patellar tendon injuries using a cell-collagen composite. *J Orthop Res* 2003;21:420-31.
148. Awad HA, Boivin GP, Dressler MR, Smith FN, Young RG, Butler DL. Repair of patellar tendon injuries using a cell-collagen composite. *J Orthop Res* 2003;21:420-31.
149. Chong AK, Ang AD, Goh JC, Hui JH, Lim AY, Lee EH, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells influence early tendon-healing in a rabbit achilles tendon model. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:74-81.
150. Young RG, Butler DL, Weber W, Caplan AI, Gordon SL, Fink DJ. Use of mesenchymal stem cells in a collagen matrix for Achilles tendon repair. *J Orthop Res* 1998;16:406-13.
151. Hapa O, Cakici H, Gideroğlu K, Ozturan K, Kukner A, Buğdayci G. The effect of ethanol intake on tendon healing: a histological and biomechanical study in a rat model. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129:1721-6.

EKLER

Etik Kurul Onayı

 **T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü** 

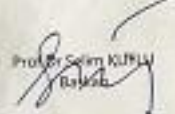
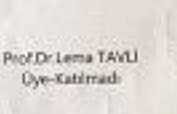
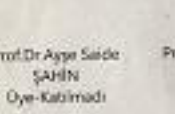
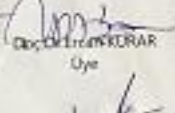
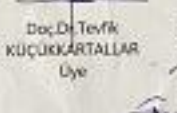
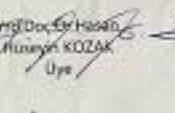
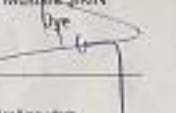
Karar Sayısı: 2017 – 020 Karar Tarihi: 14.07.2017

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi A.D.'den Doç.Dr.Zeynep ALTUNTAŞ, Arş.Gör.Dr.İker UYAR ve Tıbbi Patoloji A.D'den Yrd.Doç.Dr.Siddika FİNDİK tarafından sunulan **"Tendon İyileşmesine Mezenkimal Kök Hücre ve Plateletten Zengin Plasma Tedavisinin Etkisi; Deneysel Bir Çalışma"** başlıklı tez projesi 9 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Proje 9 grupta toplam 85 adet sıçan kullanılacağı ve sıçanlar anestezisi altında fleksofasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlerinin, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ndeki ilgili maddeler gereğince "Etik Kurallara Uygunluk Esası" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir. Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ndeki ilgili maddelerde belirtilen bapların sahibinin sorumluluğunda ve hayvan deneyleri ile ilgili etik ilkelere saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelere uyulduğu ve çalışmanın deneysel koşullara gerçekleştirilecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanımı eşliğinden **"Uygun"** olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

 Prof.Dr.Selim KURBAN Üye	 Prof.Dr.Lema TAYLI Üye-Katılmadı	 Prof.Dr.Ayşe Saide ŞAHİN Üye-Katılmadı	 Prof.Dr.Mehmet GÜL Üye
 Doç.Dr.Erkan KUDRAR Üye	 Doç.Dr.Tevrik KUÇUKKARTALLAR Üye	 Yrd.Doç.Dr.Hasan Hüseyin KOZAK Üye	 Yrd.Doç.Dr.Ömer TANYEL Üye
 Vet.Hekim Aydin ŞİMŞEK Üye	 Vet.Hekim Mustafa ÖZKURBAN Üye	 Mustafa ŞİRİN Üye	

Adres : Meram Tıp Fakültesi Kampüsü 42080 Konya / Meram / KONYA
T : +90 332 223 71 11 e-posta : konudam@konya.edu.tr
Faks : +90 332 223 71 24 Elektronik Ağı : http://www.konya.edu.tr/mediciner/konudam

BAP Onayı



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
BAP KOORDİNASYON BİRİMİ
SONUÇ RAPORU

F-6

Proje Adı:

Tendon iyileşmesine Mezenkimal Kök Hücre ve Plateletten Zengin Plazma Tedavisinin Etkisi: Deneysel Bir Çalışma

Proje No	Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi	
171518019	12-10-2017	12-04-2018	
Rapor Türü	Raporun Kapsadığı Dönemin Tarihleri		
Sonuç Raporu	12-10-2017	12-04-2018	
Bilimsel Araştırmalar Birimi Tarafından Sağlanan Destek Miktarı	Gelişme Raporu Döneminde Harcanan	Şimdiye Kadar Harcanan	Kalan
12.000.00 TL		1.129.20 TL	10.870.80 TL
Destek Sağlayan Diğer Kuruluşların Katkısı	Gelişme Raporu Döneminde Harcanan	Şimdiye Kadar Harcanan	Kalan

SAĞLANAN DESTEKTEN ŞİMDİYE KADAR YAPILAN HARCAMALARIN FASILLARA GÖRE DAĞILIMI

Fasıl	Harcanan	Kalan
TUKETİME YÖNELİK MAL VE MALZEME ALIMLARI	1.129.20 TL	4.870.80 TL
HİZMET ALIMLARI	0.00 TL	6.000.00 TL

