

Tolmetinin tendon iyileşmesine etkisi (Tavşanlarda biyomekanik bir çalışma)

Gökhan Maralcan⁽¹⁾, Erol Göktürk⁽²⁾, Akın Turgut⁽³⁾, Nusret Köse⁽¹⁾, Sinan Seber⁽²⁾

Non-steroidal antiinflatuar ilaç olan tolmetinin tendon iyileşmesine etkisinin araştırıldığı çalışmada 12 Yeni Zelanda cinsi tavşanın sağ aşil tendonuna perkütan tenotomi yapıldı. Tendon uçlarını yaklaştırmak için, alt ekstremité diz ve ayak bileği eklemi 45 derece fleksiyonda fiberglas ile hareketsiz hale getirildi. Altı tavşan rastgele seçilerek deney grubunu oluşturdu. Bunlara günde 25 mg/kg tolmetin intraperitoneal enjeksiyon yoluyla verildi. Diğer altı tavşan kontrol grubunu oluşturdu ve bunlara sadece serum fizyolojik verildi. 14. günün sonunda denekler öldürülerek aşil tendonları çıkartıldı. Bütün örnekler aynı çevre şartları altında biyomekanik test uygulandı. Dakikada 5 mm hızla instron cihazında tek yönlü çekme uygulanarak her bir örneğin gerilim kopma noktası belirlendi. İlaç verilen grupta ortalama kopma kuvveti 33.81 N (newton) iken kontrol grubunda bu değer 36.95 N olarak saptandı. İki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuç olarak, tolmetinin tendon iyileşmesinin erken evresinde verilmesinin iyileşmeyi olumsuz etkilemediği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Non-steroidal antiinflatuar ilaç, tolmetin, tendon iyileşmesi, biyomekanik

The effect of tolmetin on tendon healing (A biomechanical study on rabbits)

Introduction: The use of NSAIDs are common after musculoskeletal injury or surgeries. The influence of NSAID on tendon healing is controversial. We evaluated the effect of tolmetin on tendon healing. **Material and Method:** 12 Male New Zealand rabbits randomly selected and tenotomy of the right achilles tendon and cast immobilization in flexion was performed. While 6 rabbits in experimental group receiving 25 mg/kg/day tolmetin via intraperitoneal injection other 6 rabbits consisted the control group and not given tolmetin. All the rabbits were sacrificed and achilles tendons were resected at 14 th day. On material testing machine biomechanical evaluation was made. Average tensile force-to-failure was 33.81 newton (N) for the experimental group and 36.95 N for the control group. No statistically significant difference between the groups was found. **Discussion:** Because the first stage of tendon healing is inflammation, one may expect that while NSAIDs reducing pain and swelling thus providing clinical benefits on the other hand they may interfere with tendon healing. We found that tolmetin has no adverse effect on healing of conservatively treated achilles tendon rupture. **Conclusion:** During tendon healing tolmetin and probably other similar NSAIDs may be useful since these drugs can reduce adhesions caused by surgery to minimum and increase gliding function of tendon thus an optimum clinical result can be obtained.

Keywords: Non-steroidal antiinflammatory drug, tolmetin, tendon healing, biomechanics

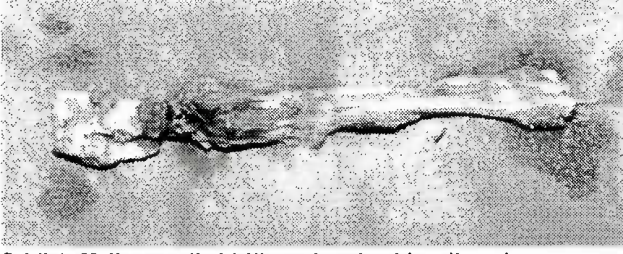
Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) kas-iskelet sistemini ilgilendiren pek çok hastalık ya da patolojik durumun tedavisinde kullanılmaktadır. Bu patolojik durumlardan birisi de travmatoloji ve spor hekimliğini yakından ilgilendiren kas, ligament ve tendon yaralanmalarıdır. Bu yaralanmalar bantajlama, atel ve alçı uygulaması gibi konservatif yöntemlerle ya da cerrahi olarak tedavi edilmekte ve tedavi protokolünde çoğunlukla eş zamanlı olarak yer alan antiinflatuar ilaçlar, inflamasyonun fazla olduğu erken dönemde, özellikle ilk 14 gün içerisinde sıklıkla kullanılmaktadırlar.

Literatürde NSAİİ'lerin yara ve kırık iyileşmesini olumsuz etkilediğini bildiren yayınlar vardır. NSAİİ'lerin çeşitli yönleriyle yara ve kırık iyileşmesine benzeyen tendon iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmektedir (1, 5, 6, 16, 21). NSAİİ'lerin etki mekanizmaları birbirlerinden farklıdır. Yapılan literatür incelemesinde bir NSAİİ olan tolmetinin tendon iyileşmesine etkilerini inceleyen çalışmaya rastlanmadı. Bu noktadan hareketle çalışmada tavşanlarda deneysel aşil rüptürü oluşturularak tolmetin'in tendon iyileşmesine

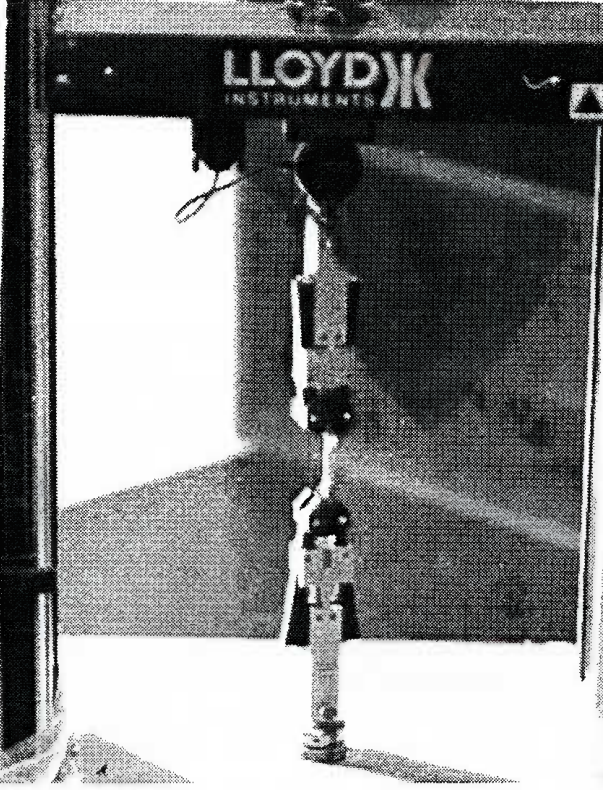
(1) Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Uzman Dr.

(2) Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

(3) Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.



Şekil 1: Kalkaneus ile birlikte çıkartılan bir aşil tendon kompleksi

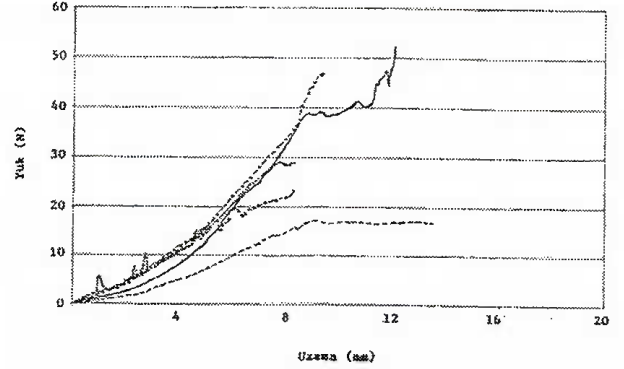


Şekil 2: Tendonun test edilmek üzere instron cihazına tutturulması

olan etkisi araştırıldı. Tendon iyileşmesinin değerlendirilmesi biyomekanik olarak tendonun gerilim gücüne göre yapıldı. Sonuçlar, diğer çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirildi.

Gereç ve yöntem

Çalışmada tümü erkek 12 Yeni Zelanda cinsi tavşan kullanıldı. Deneklerin ağırlıkları 1.9-3.4 kg. (ortalama 2.4 kg) idi. Deneklere 9 mg/kg xylazine ve 50 mg/kg ketamine kas içine verilerek genel anestezi uygulandı. Steril koşullarda sağ calcaneusun 2 cm proksimalinden perkütan olarak tenotomi yapıldı. Cilde dikiş konulmadı. Yara üzeri küçük, steril bir gazlı bez ile örtüldükten sonra kesik tendon uçlarının temasını sağlamak için sağ bacağı dizden



Şekil 3: İlaç grubundaki deneklerin yük-uzama eğrileri



Şekil 4: Kontrol grubundaki deneklerin yük-uzama eğrileri

ve ayak bileğinden 45 derece fleksiyon verilerek ekstremitelere fibreglas ile hareketsiz hale getirildi.

Altı tavşan rastgele seçilerek deney grubunu (grup 1) oluşturdu. Bunlara 1 g. tolmetin (Tolectin, Santa Farma) 10 cc. serum fizyolojik içinde çözüldü ve günde iki eşit dozda toplam 25 mg/kg intraperitoneal enjeksiyon yoluyla verildi. Diğer altı tavşan kontrol grubunu (grup 2) oluşturdu. Bunlara ise tenotomi ve fibreglas uygulandı ve grup 1 ile aynı miktarda (0,25 ml/kg/gün) serum fizyolojik plasebo olarak verildi.

14. günün sonunda denekler intravenöz aşırı dozda tiopental sodyum verilerek öldürüldü ve aşil tendonları çıkartıldı. Bu işlem sırasında iyileşme dokusunun zarar görmemesine özen gösterildi. Tendon kompleksi çevre dokulardan tamamen ayrılarak calcaneus ile birlikte çıkartıldı (Şekil 1).

Daha sonra bütün örneklerle aynı çevre koşulları altında biyomekanik test uygulandı. Biyomekanik test, Orta Doğu Teknik Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Bölümü Deneysel Mekanik Laboratuvarı'nda yapıldı. Bu testte Lloyd LS 500 (Southampton UK) materyal test cihazı (instron) kullanıldı. Yük hücresi 500 newton (N) kapasiteli ve hassasiyet payı % 0.5 (2.5 N üzerindeki her ölçüm hassas) idi.

Denek	Kopma kuvveti (N)	Uzama miktarı (mm)
1	29.29	8.99
2	23.45	8.91
3	52.67	13.06
4	46.61	10.17
5	17.07	14.58

Tablo 1: İlaç grubundaki örneklerin kopma kuvvetleri ve uzama miktarları

Deney materyali (tendon), iki ucundan standart çenelere (materyalin deney sırasında kaymasını önleyen özel tutucular) tutturuldu (Şekil 2). Dakikada 5 mm hızla tek yönlü çekme uygulanarak her bir örneğin gerilim kopma noktası belirlendi. Bu verilere dayanarak örneklerin yük-uzama eğrileri elde edildi. Grupların kıyaslaması istatistiki olarak bağımsız iki örneklem t testi ile yapıldı.

Bulgular

Deney süresince 12 denekten herhangi bir nedenle ölen olmadı. Yara enfeksiyonuna rastlanmadı. Bütün örneklerde makroskopik olarak tendon uçları arasındaki boşluğun dolduğu saptandı. Birkaç örnekte peritendinöz yapışıklıklar mevcuttu. Bunlar dikkatli bir şekilde diseke edilerek örnekler çıkartıldı.

Biyomekanik test sırasında her iki gruptan birer örneğin yük-uzama eğrileri normal dışı seyir gösterdi. Bu durum, teknik bir soruna bağlı olduğundan iki örnek de değerlendirme dışı bırakıldı. Dolayısıyla toplam 10 örnek çalışma kapsamına alındı. Deney ve kontrol grubundaki örneklerin yük-uzama eğrileri ayrı ayrı Şekil 3 ve 4'de verildi.

Grup 1'in ortalama kopma kuvveti 33,81 N (newton), grup 2'nin ortalama kopma kuvveti 36,95 N idi. Grup 1 ve grup 2'deki örneklerin kopma kuvvetleri ve uzama miktarları Tablo 1 ve Tablo 2'de verildi. İki grup arasında istatistiki olarak fark bulunmadı ($t=-0.38$, serbestlik derecesi=8, $P>0.05$).

Tartışma

Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar tendinit, bursit gibi kas-iskelet sistemi patolojilerinin yanı sıra inflamatuvar artropatilerin (romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriyatik artrit vb.) tedavisinde kullanılmaktadır (3, 4). Bununla birlikte son yıllarda, ağrı ve inflamasyonu hızla ortadan kaldırmaları nedeniyle romatizmal olmayan ağrılı ya da inflamatuvar durumların tedavisinde oldukça yaygın bir

Denek	Kopma kuvveti (N)	Uzama miktarı (mm)
1	41.15	16.14
2	33.68	11.64
3	51.78	14.63
4	35.10	16.74
5	23.07	14.33

Tablo 2: Kontrol grubundaki örneklerin kopma kuvvetleri ve uzama miktarları

şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Romatizmal olmayan durumlardan birisi de akut travmadır.

Akut travmada NSAİİ'lar ağrı ve şişliği kontrol etmek için kullanılabilir. NSAİİ'ların kullanıldığı travmatik durumlar, basit yumuşak doku zedelenmesinden ciddi ayak bileği burkulmalarına ve bağ zedelenmelerine kadar değişik şiddetteki travmaları kapsar (2, 9). NSAİİ'lar bunların haricinde tendon ya da ligament rüptürlerinde de inflamasyonu azaltmak için kullanılabilirler.

Öte yandan NSAİİ'ların kırık iyileşmesini baskıladıkları gösterilmiştir (12, 15, 17). Genellikle bu etki, ilaç bir haftadan uzun süreyle verildiğinde ortaya çıkmaktadır. Yapılan birçok çalışmada kırık ya da cerrahi sonrasında indometazin ortopedik ve heterotopik kemik oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir (10, 20). Bundan başka ibuprofen ile yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar alınmıştır (17, 20, 22).

NSAİİ'ların kırık iyileşmesini baskıladığı konusunda fikir birliği olmasına karşın literatür incelemesi sonucunda bu ilaçların tendon ve diğer bağ dokusu yapılarının iyileşmesine olan etkileri hakkında az sayıda ve değişik sonuçlar bildiren yayınlar vardır (1, 5, 6, 16, 21).

Tolmetin ile ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada oluşturulan insizyonel yaralar ve ölü boşluk yaralarının gerilim gücü, granülasyon oluşumu ve kollajen içeriğinin ilaç tarafından nasıl etkilendiği araştırılmıştır. Buna göre tolmetin 10 günlük cilt yaralarının gerilim gücünü önemli derecede azaltırken yine granülasyon dokusu oluşumu ve hidrokspirolin içeriğini baskılamıştır. Gerilim gücünün zayıflığı, granülasyon dokusunun yetersiz oluşundan, kollajenasyon bozukluğu ya da kollajenin iç-dış bağ (inter-intra linking) oluşumundaki duraklama nedeni ile ortaya çıkabilir (18).

NSAİİ'ların etki mekanizmaları birbirinden farklıdır. 1971'de Vane, aspirin ve diğer NSAİİ'ların COX (siklooksijenaz) enzimini güçlü bir şekilde baskıladığını gösterdi (11, 13). Böylece NSAİİ'ların analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar etkilerini açık-

lamada ilk kez prostaglandin hipotezi ortaya atılmış oldu (13, 23). Ancak bu ilaçların inflamasyonu önleyici etkileri sadece prostaglandin sentezinin baskılanması ile açıklanamamaktadır. Bunun en tipik örneği, aspirin ve sodyum salisilatın kıyaslanmasıdır. Aspirin normal dozda verildiğinde prostaglandin biyosentezini baskılar. Ancak, aspirin bu dozda antiinflamatuvar etki göstermez. Aksine, sodyum salisilat prostaglandin biyosentezini baskılamaz, ancak güçlü bir antiinflamatuardır (23).

Prostaglandin biyosentezinin baskılanmasından başka antiinflamatuvar ilaçlar iltihaba yol açan etkenler tarafından PMNL'lerin aktive edilmesini önleyerek (14), bağışık yanıtı etkileyerek (7) ya da PMNL'lerin lizozom membranlarını stabilize ederek (14) etkilerini gösterebilirler.

Tolmetin, antiinflamatuvar etkisini prostaglandin biyosentezini ve PMNL'lerin göçünü baskılayarak ve kapiller geçirgenliği azaltarak gösterir (19).

NSAİİ'lerin inflamasyonu önleyici etki mekanizmalarının farklılığı, kırık ve yara iyileşmesini baskılamaları, kutanöz yara iyileşmesinin farklı evrelerini değişik antiinflamatuvar ilaçların farklı şekilde etkilemeleri (8) ve tolmetin ile daha önce benzer bir çalışma yapılmamış olması nedeniyle tolmetinin tendon iyileşmesine olan etkisini biyomekanik olarak inceleyip sonuçların literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile kıyaslanması amaçlandı.

Çalışmada perkütan tenotomiye gerçekleştirdikten sonra aşıl tendonu sütür ile yaklaştırılmadı. Çünkü tendon uçlarını yaklaştırmak için kullanılacak sütür materyali biyomekanik test sonuçlarını etkileyebilir (16).

Çalışmada aşıl tendon rüptürü oluşturulduktan sonra 14 gün süre ile tolmetin kullanıldı. Tendon iyileşmesinin ilk evresi inflamasyon olduğundan, antiinflamatuvar ilaçların bir yandan ağrı ve şişliği azaltıp klinik yarar sağlarken diğer yandan tendon iyileşmesini olumsuz yönde etkilemesi beklenebilir.

Tolmetin'in 14 gün kullanılmasının nedeni klinik uygulamada NSAİİ'lerin yumuşak doku travmalı bir hastanın tedavisinde genellikle 1-2 hafta kullanılmasıdır. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi, genellikle 1-2 haftalık ilaç tedavisine hastalar klinik olarak iyi yanıt vermektedir. İkincisi, bu ilaçlarla uzun süre tedavi beraberinde birçok yan etki getirebilmektedir.

Maymunlarda yapılan bir çalışmada ayaktaki fleksör tendonlara II. bölgede kısmi ya da tam kesil yapılarak bu kesiler onarılmış ve ekstremiteler alçı

ile immobilize edilerek deneklerin yarısına oral ibuprofen verilmiştir. 4 ile 6 hafta sonra onarılan tendonlar peritendinöz yapışıklıklar ve kopma gücü açısından karşılaştırıldığında ibuprofen grubunda yapışıklıkların ve kopma gücünün daha az olduğu gösterilmiştir (16).

Yine in vitro bir çalışmanın sonucuna göre; DNA sentezini azaltmaları nedeniyle NSAİİ verilmesinin tendon iyileşmesinin proliferatif evresinde olumsuz etki yapabileceği, buna karşılık protein sentezini uyarımları sebebiyle olgunlaşma ve yeniden şekillenme evresinde yararlı olabilecekleri bildirilmiştir (1).

Öte yandan NSAİİ'lerin tendon iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini bildiren yayınlar da vardır. Carlstedt ve arkadaşları yaptıkları tavşan deneylerinde plantaris longus tendon iyileşmesi ile indometazin kullanımının ilişkisini incelediler. Buna göre, 4 haftalık periyotta tendonun gerilim gücü açısından herhangi bir fark saptanmazken 16 haftalık periyotta indometazinin tendonun gerilim gücünü anlamlı şekilde artırdığını gösterdiler. Yine ilacın tendondaki toplam kollajen miktarını değiştirmedikçe, ancak çözünür kollajen miktarını anlamlı şekilde azalttığını belirttiler. Carlstedt, indometazinin tendonun bu gerilim gücünü artırmasını ilacın kollajendeki çapraz bağlanmayı artırması ile açıklamaktadır (5, 6)

Thomas ve arkadaşları ise bir tavşan modelinde yaptıkları çalışmada indometazinin aşıl tendon iyileşmesine herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını biyomekanik ve histolojik olarak gösterdiler (21).

Çalışmamızda konservatif olarak tedavi ettiğimiz aşıl tendonu iyileşmesini tolmetinin olumsuz etkilemediğini saptadık. Bu bulgular Thomas ve arkadaşlarının (21) indometazin ile elde ettikleri sonuçlar ile uyumlu idi.

Çalışma sonucuna göre varılan yargı, bir non-steroidal antiinflamatuvar ilaç olan tolmetinin tendon iyileşmesinin erken evresinde verilmesinin tendonun gerilim gücünü bozmayacağı yönündedir. Diğer bazı NSAİİ'ler gibi tolmetin de tendonları ilgilendiren travmalarda erken dönemde iyileşme sürecini olumsuz etkilemediğinden semptomatik tedavide kullanılabilir. Tolmetin ve diğer NSAİİ'ler tendon iyileşmesi sırasında özellikle cerrahi travmanın neden olabileceği yapışıklıkları en aza indirgeyip tendonun kayma fonksiyonunu artırarak optimal bir klinik sonuç alınması açısından yararlı olabilirler.

Kaynaklar

1. Almekinders LC, Baynes AJ, Bracey LW: An in vitro investigation into the effects of repetitive motion and nonsteroidal antiinflammatory medication on human tendon fibroblasts. *Am J Sports Med* 23: 119-123, 1995.
2. Bakshi R, Rotman H, Shaw M, Sussman H: Double-blind, multicenter evaluation of the efficacy and tolerability of diclofenac dispersible in the treatment of acute soft-tissue injuries. *Clinical Therapeutics* 17: 30-37, 1995
3. Calabro JJ, Londino AV, Eyvazzadeh C: Sustained-release indomethacin in the management of the acute painful shoulder from bursitis and/or tendinitis. *Am J Med* 79: 32-38, 1985.
4. Calin A: Clinical use of tolmetin sodium in patients with ankylosing spondylitis: A review. *J Clin Pharmacol* 23: 301-308, 1983.
5. Carlstedt CA: Mechanical and chemical factors in tendon healing effects of indomethacin and surgery in the rabbit. *Acta Orthop Scand Suppl* 224:1-59, 1987.
6. Carlstedt CA, Madsen K, Wredmark T: The influence of indomethacin on tendon healing. *Arch Orthop Trauma Surg* 105: 332-336, 1986.
7. Day RO: Mode of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med J Australia* 148: 195-199, 1988.
8. Diwan PV, Kulkarni DR: Effects of nonsteroidal antiinflammatory agents (NSAIDs) on wound healing. *Indian J Exp Biol* 24: 640-643, 1986.
9. Dupont M, Beliveau P, Theriault G: The efficacy of antiinflammatory medication in the treatment of the acutely sprained ankle. *Am J Sports Med* 15: 41-45, 1987.
10. Elves MW, Bayley I, Roylance PJ: The effect of indomethacin upon experimental fractures in the rat. *Acta Orthop Scand* 53: 35-41, 1982.
11. Hochberg MC: NSAIDs: Mechanisms and pathways of action. *Hosp Pract* 24 (3): 185-198, 1989.
12. Høgevoid HE, Groggaard B, Reikeras O: Effects of short-term treatment with corticosteroids and indomethacin on bone healing. *Acta Orthop Scand* 63(6): 607-611, 1992.
13. Insel PA: Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout in: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, The Mc Graw-Hill Companies, 9 th Edition, NY, 617-636, 1996.
14. Kayaalp SO: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Cilt 2, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Şti., 7. Baskı, Ankara, s: 1957-1967, 1995.
15. Keller J, Büniger C, Andreassen TT, Bak B, Lucht U: Bone repair inhibited by indomethacin. *Acta Orthop Scand* 58: 379-383, 1987
16. Kulick MI, Smith S, Hadler K: Oral ibuprofen: Evaluation of its effect on peritendinous adhesions and the breaking strength of a tenorrhaphy. *J Hand Surg* 11 (A): 110-120, 1986.
17. Obeid G, Zhang X, Wang X: Effect of ibuprofen on the healing and remodeling of bone and articular cartilage in the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 50: 843-849, 1992.
18. Rao CM, Ramesh KV, Bairy KL, Kulkarni DR: Comparative evaluation of tolmetin & tolmetin-zinc on wound-repair & inflammation. *Indian J Med Res [B]*, 92: 205-208, 1990.
19. Borne RF: *Principles of Medicinal Chemistry*. Williams & Wilkins Inc., 4 th Edition, Baltimore 556-558, 1995.
20. Sodemann B, Persson PE, Nilsson OS: Prevention of heterotopic ossification by nonsteroid antiinflammatory drugs after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 237: 158-163, 1988.
21. Thomas J, Taylor D, Crowell R, Assor D: The effect of indomethacin on achilles tendon healing in rabbits. *Clin Orthop* 272: 308-311, 1991.
22. Törnkvist H., Lindholm TS.: effect of ibuprofen on mass and composition of fracture callus and bone. *Scand J Rheumatology* 9: 167-171, 1980.
23. Weissmann G.: The actions of NSAIDs. *Hosp Pract* 26 (8): 60-68, 1991.

Yazışma Adresi:

Op. Dr. Gökhan Maralcan

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Meşelik, 26480, Eskişehir, Türkiye