

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ (TIP) ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**DENEYSEL AŞIL TENDON HASARINDA LİNALOOLÜN
ANTİOKSİDAN VE İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Aslıhan MAVİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ferhat ŞİRİNYILDIZ

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TPF-23029 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2024

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (TIP) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Aslıhan MAVİ tarafından hazırlanan “Deneysel Aşıl Tendon Hasarında Linaloolün Antioksidan ve İyileştirici Etkilerinin Belirlenmesi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02/02/2024

| Ünvan, Adı Soyadı | Üniversite | İmza |
|---|-----------------------------------|------|
| Üye (T.D.): Öğr. Üyesi Dr. Ferhat Şirinyıldız | Aydın Adnan Menderes Üniversitesi | |
| Üye : Prof. Dr. Gökhan Cesur | Aydın Adnan Menderes Üniversitesi | |
| Üye : Doç. Dr. Onur Elmas | Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi | |

Onay:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamda her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen, ileri görüşlü, hoşgörölü, bilgi ve deneyimleriyle daima yol gösterici olan saygıdeğer danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Ferhat ŞİRİNYILDIZ'a, Fizyoloji (TIP) Anabilim Dalı öğretim üyelerinden, Prof. Dr. Gökhan CESUR ve Prof. Dr. Recep ÖZMERDİVENLİ'ye, eğitim hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen annem, babam ve kardeşime, her konuda bana kolaylıklar sağlayan hastanedeki çalışma arkadaşlarıma ve bu süreçte beni yalnız bırakmayan tüm arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Ayrıca bilgi ve tecrübeleriyle çalışmama katkılarından dolayı Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç Dr. Nesibe KAHRAMAN ÇETİN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-23029 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| KABUL VE ONAY | İ |
| TEŞEKKÜR..... | İİ |
| İÇİNDEKİLER | İİİ |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | VI |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | Vİİİ |
| RESİMLER DİZİNİ..... | İX |
| TABLOLAR DİZİNİ..... | X |
| ÖZET..... | Xİ |
| ABSTRACT | Xİİ |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| 2.1. TENDON YAPISI VE MEKANİK ÖZELLİKLERİ | 4 |
| 2.2. TENDON YARALANMALARI | 8 |
| 2.3. TENDON İYİLEŞMESİ..... | 9 |
| 2.3.1. Tendon İyileşme Fazları | 10 |
| 2.3.1.1. İnflamatuar faz | 10 |
| 2.3.1.2. Proliferatif (Onarım) faz | 11 |
| 2.3.1.3. Yeniden şekillenme veya olgunlaşma fazı | 12 |
| 2.3.2. Tendon İyileşmesine Etki Eden Faktörler | 13 |
| 2.4. AŞIL TENDON ANATOMİSİ, FONKSİYONU VE BİYOMEKANIĞI..... | 15 |
| 2.5. AŞIL TENDİNOPATİSİ | 17 |
| 2.6. LİNALOOL | 19 |
| 2.6.1. Linalool Etki Mekanizması | 21 |

| | |
|---|----|
| 2.6.2. Linalool ve Tendon İyileşmesi | 23 |
| 2.6.3. Serbest Radikaller, Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem..... | 24 |
| 2.6.3.1. Süperoksit dismutaz | 27 |
| 2.6.3.2. Katalaz..... | 27 |
| 2.6.3.3. Glutasyon peroksidaz | 28 |
| 2.6.4. Linaloolün Antioksidan Aktivitesi | 28 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 31 |
| 3.1. GEREÇ | 31 |
| 3.1.1. Cihazlar | 31 |
| 3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler | 32 |
| 3.1.3. Hayvan Materyali..... | 33 |
| 3.2. YÖNTEM..... | 34 |
| 3.2.1. Deneysel Çalışma..... | 34 |
| 3.2.2. Klemp ile Deneysel Aşıl Tendon Hasar Modeli..... | 35 |
| 3.2.3. Linalool Enjeksiyon Uygulaması | 38 |
| 3.2.5. Analiz Yöntemleri | 38 |
| 3.2.5.2. Biyokimyasal analiz yöntemleri..... | 38 |
| 3.2.5.3. Histolojik analiz yöntemleri | 39 |
| 3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme..... | 40 |
| 4. BULGULAR | 41 |
| 4.1. BİYOKİMYA BULGULARI..... | 41 |
| 4.1.1. Lipid Peroksidasyon Bulguları..... | 42 |
| 4.1.2. Myeloperoksidaz Aktivitesi Bulguları | 43 |
| 4.1.3. Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Bulguları..... | 44 |
| 4.1.4. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Bulguları..... | 45 |

| | |
|---|----|
| 4.1.5. Katalaz Aktivitesi Bulguları | 46 |
| 4.1.6. TNF alfa Düzeyi Bulguları | 47 |
| 4.1.7. IL 1-beta Düzeyi Bulguları | 48 |
| 4.1.8. IL 6 Düzeyi Bulguları..... | 49 |
| 4.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI..... | 50 |
| 4.2.1. Tendonların Histopatolojik Görüntüleri | 51 |
| 5. TARTIŞMA | 55 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 68 |
| KAYNAKLAR..... | 70 |
| EKLER..... | 95 |
| Ek 1. HADYEK ONAY BELGESİ | 95 |
| BİLİMSEL ETİK BEYANI..... | 96 |
| ÖZ GEÇMİŞ | 97 |

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

| | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| ACR | : Akrilamid |
| Ang | : Anjiyotensin |
| ApoE | : Apolipoprotein E |
| AT | : Aşıl Tendinopatisi |
| C₁₀H₁₈O | : Linalool |
| CAT | : Katalaz |
| CIT | : Kollajenaz Kaynaklı Tendinopati |
| CN | : Kontrol |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| DOX | : Doksorubisin |
| DPPH 2,2- | : Difenil-1-Pikrilhidrazil |
| ECM | : Hücre Dışı Matris |
| FA | : Farrerol |
| GPx | : Glutasyon Peroksidaz |
| H₂O₂ | : Hidrojen Peroksit |
| H-E | : Hematoksilen-Eosin |
| HG | : Yüksek Glikoz |
| HS | : Hidrojen Su |
| IFM | : İnterfasiküler Matris |
| IL | : İnterlökin |
| IP | : İnterperitoneal |
| IR | : İskemi Reperfüzyon |

| | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| K | : Klempe |
| KTS | : Karpal Tünel Sendromu |
| LC | : L-Karnitin |
| LDL | : Lipoprotein |
| LED | : Düşük Seviyeli Işık Yayan Diyot |
| LİN | : Linalool |
| LLLT | : Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi |
| MDA | : Malondialdehit |
| MMP | : Metalloproteinaz |
| MPO | : Miyeloperoksidaz |
| NMN | : Nikotinamid Mononükleotidin |
| NS | : Normal Salin |
| O₂ | : Oksijen Molekülü |
| O₂⁻ | : Süperoksit Anyonu |
| OH | : Hidroksil Radikali |
| PDRN | : Polideoksiribonükleotidin |
| RG | : Normal Glikoz |
| ROS | : Reaktif Oksijen Türleri |
| S | : Sakrifiye |
| SD | : Sprague-Dawley |
| SOD | : Süperoksit Dismutaz |
| TNF-α | : Tümör Nekroz Faktörü Alfa |
| VSMC | : Vasküler Düz Kas Hücreleri |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Basit tendon yapısı | 5 |
| Şekil 2. Tendonun hiyerarşik yapısı | 6 |
| Şekil 3. Linaloolün kimyasal yapısı | 20 |
| Şekil 4. ROS Kaynakları | 25 |
| Şekil 5. MDA düzeylerinin gruplara göre karşılaştırması (nmol/gram doku)..... | 42 |
| Şekil 6. MPO aktivitesi düzeylerinin gruplara göre karşılaştırması (mU/ml)..... | 43 |
| Şekil 7. GPx aktivite düzeylerinin gruplara göre karşılaştırması (mU/ml)..... | 44 |
| Şekil 8. Gruplar arası SOD inhibisyon düzeylerinin karşılaştırması (%)..... | 45 |
| Şekil 9. CAT aktivite düzeylerinin gruplara göre karşılaştırması (mU/ml) | 46 |
| Şekil 10. TNF alfa düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması (pg/gr (doku))..... | 47 |
| Şekil 11. IL-1 beta düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması (pg/gr)..... | 48 |
| Şekil 12. IL 6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması (µg/gr) | 49 |

RESİMLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Resim 1. Her kafeste 3'er sıçan olacak şekilde gruplara ayrılan Wistar Albino türü sıçanlar | 34 |
| Resim 2. Klempleme işleminden önce anestezi altına alınan sıçanlar | 35 |
| Resim 3. Klempleme ile sol aşil tendon hasarı oluşturulması | 36 |
| Resim 4. Klempleme uygulaması sonrası her iki alt ekstremite görüntüsü | 36 |
| Resim 5. Kontrol grubu sol aşil tendon görüntüsü..... | 37 |
| Resim 6. Klempleme uygulaması sonrası sol aşil tendon görüntüsü..... | 37 |
| Resim 9. Formaldehit içerisinde sol aşil tendon kesiti..... | 39 |
| Resim 10. Kontrol grubuna ait H-E boyalı preparatların resimleri x200 büyütmede. | 51 |
| Resim 11. Hasar grubuna ait H-E boyalı preparatların resimleri x200 büyütmede. | 52 |
| Resim 12. LİN 100 grubuna ait H-E boyalı preparatların resimleri x200 büyütmede..... | 53 |
| Resim 13. LİN 200 grubuna ait H-E boyalı preparatların resimleri x200 büyütmede..... | 54 |

TABLÖLAR DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Çalışma planı (S: Sakrifiye, K: Klemp uygulaması, LİN: Linalool uygulaması)... | 34 |
| Tablo 2. Gruplar arası biyokimyasal sonuçlar | 41 |
| Tablo 3. Gruplara göre histopatolojik sonuçlar..... | 50 |

ÖZET

DENEYSEL AŞIL TENDON HASARINDA LİNALOOLÜN ANTİOKSİDAN VE İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİNİN BELİRLENMESİ

Mavi A. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji (Tıp) Programı, Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: Bu çalışma aşıl tendon yaralanmalarında, linalool etken maddesinin farklı dozlarda kullanımını sonucu antioksidan ve iyileştirici etkilerinin belirlenmesi amacı ile yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma planına göre Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edilen 24 adet Wistar Albino sıçanları, her grupta 6'şar sıçan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Buna göre ilk grup, kontrol grubu (Kontrol:CN), hayvanlara herhangi bir uygulama yapılmayıp diğer gruplardaki 18 adet Wistar albino türü sıçana, kısa süreli anestezi (90 mg/kg Ketamin + 10 mg/kg ksilazin ip) uyguladıktan sonra, sol aşıl tendonları klemp ile 3. seviye dişlide, 2 dakika sıkıştırmayı takiben 1 dakika gevşetme 5 kez tekrarlanacak şekilde tendon hasar modeli oluşturuldu. 2. Grup (LİN 0) hayvanlara herhangi bir enjeksiyon uygulamaksızın, 3. Grup (LİN 100) hayvanlara her gün LİN uygulaması 100 mg/kg, 4. Grup (LİN 200) hayvanlara ise LİN uygulaması her gün 200 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal yolla enjeksiyon yapıldı. Bir haftanın sonunda bütün sıçanlar sakrifiye edilip dokuları alınarak biyokimya ve histopatolojik sonuçlarına bakıldı.

Bulgular: Klemp ile oluşturulan aşıl tendon hasarı sonucu, hasar grubunda, kontrol grubuna göre MDA, MPO, TNF- α , IL-1 beta, IL 6 seviyeleri arttı ve SOD, CAT, GPx gibi enzim aktivitelerinde azalma gözlemlendi. Linalool uygulamasıyla birlikte oksidatif stres değerleri azaldı ve antioksidan savunma sistemi elemanlarının (SOD, CAT, GPx) aktivitelerinin arttığı görüldü. Aynı zamanda LİN 200 grubu enzim aktiviteleri, LİN 100 grubuna kıyasla bir artış gösterdi. Histopatolojik sonuçlar neticesinde, hasar grubunda kollajen lif dizilimi düzensiz bir hâl alırken, LİN gruplarında daha düzenli sergilendi. Hasar grubunda artan inflamasyon, damarlanma ve fibroblastik aktivite linalool uygulamasıyla azaldı ve maksimum azalma LİN 200 grubunda oldu.

Sonuç: Sonuçlarımız, linalool uygulamasının aşil tendon hasarında bir iyileşme gerçekteştirdiğini ve antioksidan sistem aktivitelerini arttırarak iyileşmeyi hızlandırdığı, aynı zamanda doz farkına bağlı olarak LİN 200 grubu sonuçlarının LİN 100 grubuna kıyasla değişim göstererek her gün 200 mg/kg verilen linalool dozunun daha etkili olduğunu gösterdi.

Anahtar kelimeler: Tendon yaralanmaları, aşil tendonu, oksidatif stres, antioksidanlar

ABSTRACT

DETERMINATION OF THE ANTIOXIDANT AND HEALING EFFECTS OF LINALOOL IN EXPERIMENTAL ACHILLES TENDON DAMAGE

Mavi A. Aydın Adnan Menderes University, Health Sciences Institute, Physiology (Medicine) Program, Master Thesis, Aydın, 2024.

Objective: This study was conducted to determine the antioxidant and healing effects of linalool at different doses in Achilles tendon injuries.

Material and Methods: According to the study protocol, a total of 24 Wistar Albino rats were obtained from the Experimental Animals Laboratory of Adnan Menderes University Faculty of Medicine and divided into 4 groups with 6 rats each. The first group served as the control group (Control: CN), where no intervention was performed on the animals. The remaining 18 Wistar Albino rats in the other groups underwent a short-term anesthesia (90 mg/kg Ketamine + 10 mg/kg xylazine, intraperitoneal) followed by the creation of a tendon injury model by clamping the left Achilles tendons at the 3rd level of the dental clamp for 2 minutes, followed by 1 minute of release, repeated 5 times. The second group (LIN 0) received no injection. The third group (LIN 100) received daily linalool administration at a dose of 100 mg/kg, and the fourth group (LIN 200) received daily linalool administration at a dose of 200 mg/kg, both administered intraperitoneally. At the end of one week, all rats were sacrificed, and their tissues were collected for biochemical and histopathological analysis.

Results: As a result of the Achilles tendon injury induced by clamping, in the injury group, levels of MDA, MPO, TNF- α , IL-1 beta, and IL-6 increased compared to the control group, while enzyme activities such as SOD, CAT, and GPx decreased. Application of linalool resulted in decreased oxidative stress values and increased activities of antioxidant defense system components (SOD, CAT, GPx). Additionally, enzyme activities in the LIN 200 group showed an increase compared to the LIN 100 group. Histopathological findings revealed that collagen fiber arrangement became irregular in the injury group, whereas it was more organized in the LIN groups. Increased inflammation, vascularity, and fibroblastic activity

observed in the injury group were reduced with linalool application, with the maximum reduction seen in the LIN 200 group.

Conclusion: Our findings suggest that linalool application promotes healing in Achilles tendon injury by increasing antioxidant system activities, thereby accelerating recovery. Furthermore, results indicate that the effects of linalool vary depending on the dosage, with the LIN 200 group showing significant differences compared to the LIN 100 group, highlighting the greater efficacy of a daily dose of 200 mg/kg linalool.

Keywords: Tendon injuries, Achilles tendon, oxidative stress, antioxidants

1. GİRİŞ

Tendonlar, kası kemiğe bağlayan ve mekanik kuvvet taşıyan, eklem ve tüm vücut hareketine izin veren bağ dokulardır (J. Liu ve diğerleri, 2015). Birincil işlevi, kastan üretilen kuvvetleri eklem hareketi üretecek olan sert kemiğe iletmektir (Lim ve diğerleri, 2019). Tendonun büyük bir bölümü su içerirken, geriye kalan kısım %75-80'i kollajen molekülleri, %0,2-5'i proteoglikanlar ve %1-2'si elastinden oluşmaktadır. Tendon yapısında en yaygın bulunan kollajen proteinleri tip 1 ve tip 3'tür (Bala, 2018). Aşil tendonu, gastroknemius'un distal femur kaynaklı tendinöz lifleri ve soleus kasının proksimal tibia kaynaklı liflerinin, posterior kalkaneal tüberosite üzerindeki birleştiği bir noktadır. Kager'in yağ yastığı, aşil tendonunun önünde yer alarak tendona giren kan damarlarını korur. Aşil tendonu, vücut ağırlığının 17 katına kadar yükleri taşıma yeteneğine sahip olmasına rağmen, şaşırtıcı bir şekilde en sık hasar gören tendonlardan biridir. Aşil tendonunun yırtılma sıklığı, toplumun yaşlanma süreci, obezite oranlarındaki artış ve sporla ilgilenen bireylerin sayısındaki artış gibi nedenlere bağlı olarak son zamanlarda artış göstermektedir (Lim ve diğerleri, 2019; Park ve diğerleri, 2020). Tendon rüptürü, kan damarlarının ve hücre dışı matrisin bozulması ile karakterize edilir (Uslu ve diğerleri, 2015). Aşil tendon rüptürü, tüm büyük tendon rüptürlerinin %20'sini oluşturur. Tahmini insidans 100.000 nüfus başına 11 ila 37 arasında değişmektedir (Park ve diğerleri, 2020). Aşil tendonu yaralanmaları, komplikasyonlara yol açabilir ve uzun bir rehabilitasyon sürecini gerektirebilir. Tendon yaralanmaları, ani ya da uzun süreli, içsel ya da dışsal nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (Şekerci, 2019). Yaralanmalar çoğunlukla spor etkinlikleri ve rekreasyonel aktiviteler sırasında ortaya çıkar ve hasarı, günlük yaşamdaki aktivitelerin gerçekleşmesinde hayati önem taşımaktadır. Aşil tendon yaralanmaları, alt ekstremitte tendon yaralanmaları içinde en yüksek insidansa sahip olan ve potansiyel olarak engel teşkil eden bir durum olarak kabul edilmektedir. Bu durum, iyileşme sürecinin yavaş ve uzun olmasından kaynaklıdır. Cerrahi müdahaleden ziyade konservatif tedavilere odaklanan çeşitli tedavi protokolleri ile bireylerin yaşamları ve hareket kabiliyetleri üzerindeki olumsuz etkileri en aza indirerek, hastaların yaralanma öncesi fonksiyonel durumlarını yeniden kazanmaya yönelik çabalar sürdürülmektedir (Ceylan ve Demirdel, 2022). Tendon yaralanmaları sonucunda; ağrı, skar doku oluşumu, kas kuvvet

kaybı, ekstremité limitasyonları, günlük yaşam aktivitelerinde azalma veya kayıp, sinir yaralanmaları, duyu kaybı, ödem ve daha birçok komplikasyon görülebilir. Bunun için uygulanacak erken tedavi yöntemleri, iyileşmede ve günlük yaşama dönüşte çok önemlidir. Özellikle ezilme tarzında olan yaralanmalar, çevre dokuların ve tendonun kan damarlarıyla beslenmesini bozabilir (Wu ve diğerleri, 2012). Yumuşak doku travması, kemik kırıkları, eklem yaralanmaları, sinir-damar hasarı, cilt kaybı ve enfeksiyon gibi durumlarda, prognoz, bu tür ek yaralanmalara sahip olmayan vakalara kıyasla genellikle daha kötüdür. Ayrıca, hipertrofik skar ile iyileşme eğilimi gösteren vakalarda, tendon iyileşmesi genellikle çevre dokulara yapışıklık göstererek gerçekleşir. Uygulanan uygun postoperatif rehabilitasyon, hem tendon iyileşmesini hızlandırmak ve eski gücüne kavuşturmak, hem de olası yapışıklıkların oluşmasını engellemek açısından önemlidir (Canter ve diğerleri, 2003). Aşil tendonu yırtılmasına yol açan etkenler arasında, ayağın aniden plantar fleksiyonu, direkt travma ve uzun süre devam eden tendinopati veya intratendinöz dejeneratif durumlar yer almaktadır (Ahmad ve Jones, 2017; Alušík ve Paluch, 2018; Maffulli ve diğerleri, 2017). Bazı kadavra çalışmalarındaki verilere göre, kalkaneal yapışma kısmının 3–6 cm üstündeki bölgede intravasküler volümün azalması, tendonda spontan rüptüre sebep olabilir (Tatari ve diğerleri, 2005). Akut spor yaralanmaları olan genç hastalarda, tendon iyileşmesi için konservatif tedavi genellikle yeterlidir. Ancak yaşlılarda dejenere olmuş tendonun yırtılması farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirir, çünkü tendon cerrahi onarımdan sonra bile tekrar kopmaya karşı savunmasız kalır (Park ve diğerleri, 2020). Tendon iyileşmesi üzerine birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, mekanizması henüz tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Yeni kollajen üretimi ve tendon iyileşmesinde rol oynayan tenositlerin, tendon içindeki ve dışındaki hücre veya fibroblastlardan hangisinin ne ölçüde sorumlu olduğu üzerine araştırmalar devam etmektedir (Hyman ve Rodeo, 2000; Kader ve diğerleri, 2002). Tendon iyileşmesi birkaç ay süren yavaş bir süreçtir ve sonunda tendon lifi sürekliliğini ve mekanik gücünü geri kazandırır. İyileşme, hem tendonun kendisinden içsel iyileşme hem de dışsal periferik fibroblastlar tarafından gerçekleştirilir (James ve diğerleri, 2008). İçsel iyileşme, proliferé hücrelerin endotenon ve epitenondan yaralanma bölgesine hareketi yoluyla tendon içinde meydana gelirken, dışsal iyileşmeye inflamatuvar hücrelerin, fibroblastların ve ekstra-tendinöz vasküler invazyonların büyümesi aracılık eder. Tendon onarımı, normal yara iyileşmesine benzeyen inflamatuvar fazdan başlayarak üç aşamadan oluşan bir ilerlemeyi içerir (İnflamatuvar, proliferatif ve yeniden şekillenme fazları) (Kang ve diğerleri, 2018). Literatürdeki son çalışmalar, tendon

iyileşmesini hızlandırmak için çeşitli yeni tedavi yöntemleri araştırıldığını göstermektedir. Bu yöntemler arasında hyaluronik asit, nitrik oksit, gen terapisi, sklerozan madde enjeksiyonu, insan amniyotik sıvısı, sitokin ve büyüme faktörleri, mezenkimal kök hücrelerle doku mühendisliği uygulamaları, heparin, insan amniyotik membranı ve aprotinin gibi birçok seçenek bulunmaktadır (Şekerci, 2019). Diğer bir etken madde olarak linalool düşünülmüştür. Bir monoterpen alkol olan linalool, birçok doğal aromatik bitkinin bir bileşenidir. (Q. Wu ve diğerleri, 2014). Farmakolojik olarak sedatif, analjezik, antiinflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal ve antitümör özelliklere sahiptir (Ola ve Sofolahan, 2021). Araştırmacılar, linalool solunmasının anti-inflamatuvar etki gösterdiğini bildirmiştir (M. G. Kim ve diğerleri, 2019). Linalool, antioksidan çalışmalarda kullanılan başlıca reaktiflerden biridir. Yapılan bir çalışmada H₂O₂ enjekte edilen kobay beyinlerinde linaloolün bir antioksidan olarak etkili olduğu bulunmuştur. Diğer bir çalışmada, yaygın olarak kullanılan bir kemoterapi ajanı olan paklitaksel tarafından indüklenen bir akut ağrı hayvan modelinde analjezik etkiye sahip olduğu görülmüştür (Seol ve diğerleri, 2016).

Linalool, çevremizde kullanılan birçok maddenin içinde bulunan bir üründür. Örneğin yaygın bir gıda çeşnişi olarak kullanılan kişniş, uçucu yağının ana bileşeni olarak linalool içerir (Jana ve diğerleri, 2014). Kolay temin edilebilmesi ve yapılan çalışmalardaki etkileri göz önüne alındığında linaloolün tendon yaralanmaları üzerine yararlı etkileri olabileceği düşünülmüştür.

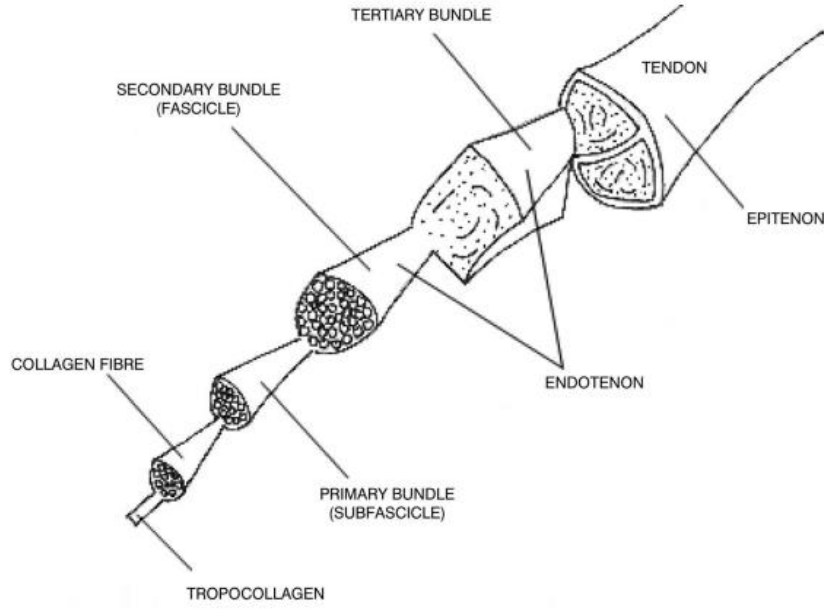
İnsan ve sıçan aşil tendonları arasındaki benzer yapı, sıçan çalışmalarından elde edilen birçok sonucun insanlar üzerine uygulanabileceğini ima eder (Fan ve diğerleri, 2021). Bu sonuçlar baz alınarak çalışma grubu olarak sıçan tercihi yapılmış ve Wistar Albino türü sıçanlar kolay temin edilebildiği için bu tür belirlenmiştir.

Bu tez çalışmasındaki amacımız; deneysel olarak klemple oluşturulan aşil tendon hasarı sonrası uygulanacak olan linaloolün, farklı dozlarda antioksidan ve iyileştirici etkilerinin belirlenmesi ve bu sonuçların yapılacak yeni çalışmalara öncülük ederek literatüre katkı sağlamasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

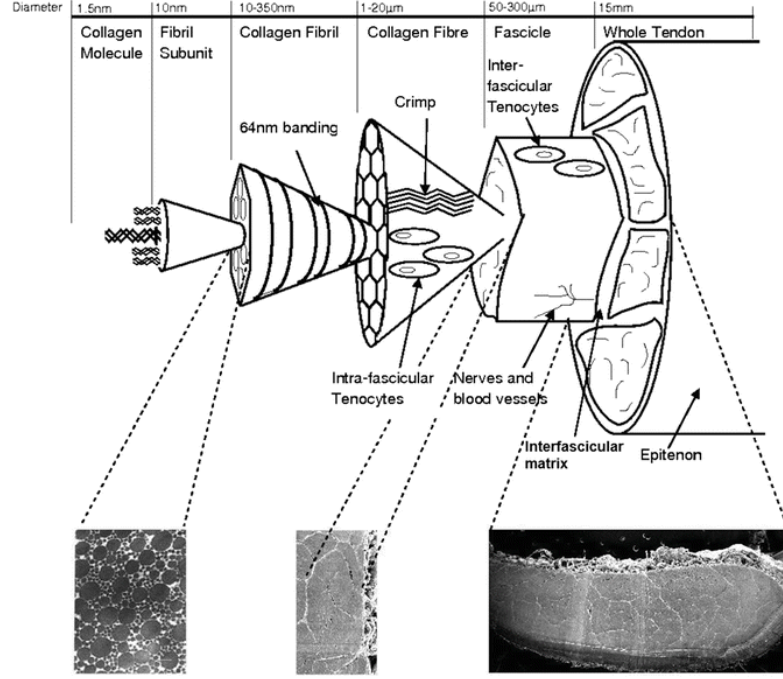
2.1. Tendon Yapısı ve Mekanik Özellikleri

Tendonlar, sıkı bir şekilde paketlenmiş, paralel kollajen lif demetlerinden oluşan yumuşak bağ dokularıdır (Wang ve diğerleri, 2012). Yuvarlak kordonlar, şerit benzeri bantlar veya düzleştirilmiş şeritler şeklinde birçok formda görülebilir. Sağlıklı olduklarında parlak beyaz görünürler ve fibroelastik bir dokuya sahiptirler (Sharma ve Maffulli, 2006). Tendonun en küçük yapı taşları kollajen molekülleridir (Thorpe ve Screen, 2016). Ultrayapısal olarak, kollajen lifleri, tendon ve bağın temel birimi olan kollajen fibril ağlarından oluşur. Kollajen lifleri, hareket sırasında iyi tampon kapasitesi ve dönme kuvvetleri sağlayacak şekilde uzunlamasına, enine ve yatay olarak düzenlenir (Kannus, 2000). Tendon içindeki kollajen molekülleri hiyerarşik bir şekilde düzenlenir ve hiyerarşinin her seviyesinde kollajen, geleneksel olarak temel madde olarak adlandırılan daha az lifli, yüksek oranda hidratlı bir matris ile serpiştirilir. Daha yumuşak bir matris içinde bu sert lif düzenlemesine sahip malzemelere genellikle lif kompozitleri denir ve tendon, nano ölçekten makro ölçeğe kadar uzanan çoklu hiyerarşik seviyelerde hizalanmış bir lif kompozit örneği sağlar. Lifli kompozit malzemeler, lifli bileşenlerin uzaması ve aralarındaki kayma kombinasyonu boyunca gerilir. Tendonda fibriller, kollajen lifleri oluşturmak üzere birleşirler ve lifler bir kez daha toplanarak tendonun en büyük alt birimi olan fasikülü oluşturur (Thorpe ve Screen, 2016). Çapları 150 ila 500 µm arasında değişen fasiküller çıplak gözle görülebilir. Her fasikül, interfasiküler matris (IFM), bazen endotenon olarak da anılır, adı verilen bir bağ dokusu bölmesi ile çevrilidir. IFM tüm tendon birimini oluşturmak için fasikülleri bağlar ve bu bağ dokusu ile birlikte damar sinir yapıları kollajen lifleri arasında seyreder (Diliçikık ve diğerleri, 2018; Thorpe ve diğerleri, 2012). Endotenon, enerji depoları olarak işlev gören tendonlar için özellikle önemlidir (Thorpe ve diğerleri, 2012). Çeşitli derecelerde çapraz bağlanmış fasiküller, epitenon (orta seviye dış bölme) tarafından çevrelenmiş yapılar halinde birleşir (Ackermann, 2013; Cadby ve diğerleri, 2014). Epitenon, tendonun damar, lenfatik ve sinir beslemesini içeren ince, gevşek bir bağ dokusu kılıfıdır ve hücreleri, tendon onarımında oldukça önemlidir (Şekil 1).



Şekil 1. Basit tendon yapısı (Sharma ve Maffulli, 2006)

Epitenon, iç ve dış olmak üzere iki katmandan oluşur. İç tabaka, endotenon üzerinde seyrederek sınırları koruma işlevi görürken, dış tabaka çevre bağ dokusu ile birlikte devam eder (Diliçikık ve diğerleri, 2018; Sharma ve Maffulli, 2005a). Yüzeysel olarak epitenon, tip I ve tip III kollajen fibrillerinden, bazı elastik fibrillerden ve sinoviyal hücrelerin iç astarından oluşan gevşek bir bağ dokusu olan paratenon ile çevrilidir (Sharma ve Maffulli, 2005a). Gevşek bağ dokusu tabakası olan paratenon, tendonların derinin altındaki hareketini kolaylaştırmak için eklemlerden uzaktaki bölgelerde tendonları çevreler. Bununla birlikte, bir tendon bir eklemin etrafından geçtiğinde, çevredeki yapıların üzerinden düzgün bir şekilde kaymasını sağlamak için bir sinoviyal kılıf içinde tutulur (Thorpe ve Screen, 2016). Sinoviyal tendon kılıfları, el ve ayak tendonları gibi artan mekanik strese maruz kalan bölgelerde bulunur. Sinoviyal kılıflar bir dış fibrotik kılıf ve ince visseral ve parietal tabakalardan oluşan bir iç sinoviyal kılıftan oluşur (Sharma ve Maffulli, 2005a). Sinoviyal kılıfın iç katmanı, tendonu sararak sinoviyal sıvı üretme amacıyla ultrafiltrasyon membranı olarak görev yapar. Kılıfın içerdiği sinoviyal sıvıya bağlı olarak tenosinoviyum, içermediğinde ise tenovajinum olarak adlandırılır (Diliçikık ve diğerleri, 2018). Paratenon ve epitenon, bol damarlanmaya sahip olan yapılardır. Endotenonda damar sayısı sınırlıyken primer demetler içinde ise hiç damar ağı bulunmaz (İnan, 2013). Dolayısıyla metabolizmaları oldukça yavaştır (Diliçikık ve diğerleri, 2018). Tendon ve alt birimleri Şekil 2’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.



Şekil 2. Tendonun hiyerarşik yapısı (Thorpe ve Screen, 2016)

Tendonların innervasyonu çevre kaslardan gelen sinirler ve kutanöz sinirlerden gelen küçük fasiküller tarafından sağlanır (Bjur ve diğerleri, 2005; Kjaer ve diğerleri, 2003). Tendonun vasküler beslenmesinin üç farklı alandan kaynaklandığı gösterilmiştir: kas-tendinöz kavşak; osseotendinöz kavşak ve paratenon, mezotenon ve vincula gibi çevredeki çeşitli bağ dokusundan gelen damarlar. Bir tendonun kanlanması bir dizi arter katkıda bulunabilirken farklı tendonların damar kaynakları arasında önemli farklılıklar vardır. Tendonların her biri farklı bir damar modeli gösterir. Kılıfsız tendonlarda, damarlar tendon boyunca herhangi bir noktada çevredeki paratenondan tendonun içine geçebilir. Ancak kılıflı tendonlar çok daha iyi tanımlanmış bir bağ kaynağına sahiptir; kan damarları tendona yalnızca tendon boyunca belirli noktalarda girer (Fenwick ve diğerleri, 2002).

Doku içindeki üç boyutlu molekül ağını temsil eden hücre dışı matris (ECM), kas ve tendonu bütünleştirerek bir süreklilik oluşturur (Subramanian ve Schilling, 2015). ECM ağının yapı taşları arasında proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar, glikoproteinler ve birkaç diğer küçük molekül bulunmaktadır. Bu bileşenler, hücrelerin bulunduğu yapı iskelesi görevi görür ve hücre davranışını, göçünü, çoğalmayı, farklılaşmayı, büyümeyi ve homeostazi modüle etmek için fiziksel, kimyasal ve biyolojik ipuçları sağlar. Daha da önemlisi, ECM gelişme, onarım, yaşlanma ve hastalık ilerlemesini düzenlemede çok önemli bir rol oynar (Frantz ve diğerleri, 2013).

Yapısal olarak tendon, bir hücre dışı matris ağı içinde uzanan tenoblastlardan ve tenositlerden oluşur. Tenoblastlar olgunlaşmamış tendon hücreleridir. İğ şeklindedirler ve yüksek metabolik aktivitelerini yansıtan çok sayıda sitoplazmik organel vardır. Yaşlandıkça tenoblastlar uzar ve tenositlere dönüşürler. Bunlar tenoblastlardan daha düşük çekirdek-tositoplazma oranına sahiptir ve metabolik aktivite azalır. Tenoblastlar ve tenositler birlikte tendonların hücresel elemanlarının %90-95'ini oluşturur (Kannus ve diğerleri, 2000). Tendonların hücresel elemanlarının geri kalan %5-10'u, kemiğe bağlanma ve girme yerlerindeki kondrositler, tendon kılıfının sinoviyal hücreleri ve kapiller endotel hücreleri ve arteriyollerin düz kas hücreleri dahil olmak üzere vasküler hücrelerden oluşur (Sharma ve Maffulli, 2005b). Tenositler kollajeni ve ECM'nin tüm bileşenlerini sentezler ve ayrıca enerji üretiminde de aktiftirler (Sharma ve Maffulli, 2006). Tendonun dayanıklılığını kollajen lifler, esnekliğini ise elastin sağlar (Goodman ve Choueka, 2005; Singh ve diğerleri, 2015) Ekstrasellüler matriksin temel bileşeni kollajendir. Tendonlar genellikle tip I kollajenden oluşur, ancak tendonu çevreleyen endotenon ve epitenon yapısı esas olarak tip III kollajen bulundurur (Eraslan ve diğerleri, 2023). Kollajen, tendonun kuru kütlelerinin %65-80'ini oluştururken, elastin gibi diğer lifler sadece %1-2'sini oluşturur (Kannus, 2000).

Tendonlar, eklem hareketlerini sağlamak ve eklemleri stabilize etmek için çekme yüklerini kastan kemiğe aktararak kas-iskelet sisteminde önemli bir rol oynar. Esas olarak yükleri iletmek için işlev gören tendonlar (Patellar ve aşıl tendonları gibi) ve hareketleri iletenler (Fleksör tendonlar gibi) olmak üzere iki tip tendon kategorize edilebilir (Wang ve diğerleri, 2012).

Tendonlar ağırlıklı olarak uzun eksenleri boyunca gergin olarak yüklenir ve kasların vücudu konumlandırmak için iskeleti hareket ettirmesini sağlar. Tüm tendonlar bu konumsal rolü yerine getirirken, bazı tendonların ek bir rolü vardır; enerji depolamak için yüklendiğinde esnerler ve daha sonra hareketin etkinliğini artırmak için sisteme geri dönebilirler. Bu tür tendonlara enerji depolayan tendonlar denir. Pozisyonel tendonlar genellikle *in vivo* olarak %2-3 civarında küçük gerilmelere maruz kalırken, enerji depolayan tendonlar kullanım sırasında %10'u aşan gerilmelere maruz kalabilir (Screen ve diğerleri, 2015).

Tendonlar, büyük gerilme kuvvetlerine dayanabilen ve kas hasarını önlemenin yanı sıra şoku emmek için etkili bir tamponlama sistemine sahip yapılardır (Sharma ve Maffulli, 2006). Bir tendon, geniş bir kas külesine olan ihtiyacı azaltır ve eklem hareketini sağlamak

için kas kuvvetlerinin kemik çıkıntılarının etrafına aktarılmasını sağlar ve böylece enerjiden tasarruf eder. (Screen, 2008). Tendonun hasar verici yüklere karşı bir miktar koruma sağlayabilmesi, çok seviyeli fiber kompozit yapısı, gerekli gerilme mukavemeti, viskoelastisite ve anizotropi kombinasyonunu sağlamasıyla olur (Ottani ve diğerleri, 2002; Screen, 2008). Mekanik özellikleri ve özellikle sertlikleri kuvvet üretimini ve karmaşık hareket performansını etkiler (Arampatzis ve diğerleri, 2006; Bojsen-Møller ve diğerleri, 2005). Daha da önemlisi tendon mekanik özellikleri, mekanik yüklemdeki kronik artışlara veya azalmaya yanıt olarak uyum sağlar (Kubo ve diğerleri, 2001; Maganaris ve diğerleri, 2006; Reeves ve diğerleri, 2003; Y.K. Wu ve diğerleri, 2010).

2.2. Tendon Yaralanmaları

Tendon yaralanmaları, kas-iskelet sisteminde en sık karşılaşılan yaralanmalardan biridir. Her yıl dünya genelinde 4 milyon yeni vaka görülerek, tüm kas-iskelet sistemi konsültasyonlarının %30'unu oluşturur. Bu durum, toplum ve ekonomi üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. (Lim ve diğerleri, 2019). Ekonomik maliyetine ek olarak, bu yaralanmaların hastaların yaşam kalitesi ve mesleki, eğlence ve sağlık hedeflerine ulaşma becerileri üzerinde de önemli etkileri vardır (Leong ve diğerleri, 2020). Tendon yaralanmalarının etiyojisi, travma, kronik aşırı kullanım, yaşlanma, inflamasyon ve genetik faktörler gibi birçok faktörü içerir (Dakin ve diğerleri, 2015; de Jong ve diğerleri, 2014; Dudhia ve diğerleri, 2007; Gwilym ve diğerleri, 2009). Hasarlı tendon ve bağ, normal vücut hareketini ciddi şekilde etkileyebilir ve zamanında ve yeterli şekilde tedavi edilmezse birçok komplikasyona yol açabilir. Tendon yaralanmaları aniden veya kademeli olarak gelişebilir. Yaralanma derecesine göre tendon kopması ve tendinopati olarak ikiye ayrılabilir (Sharma ve Maffulli, 2005c).

Tendon yaralanmalarının çoğu, tendon dokularının aşırı kullanım nedeniyle kademeli olarak aşınması ve yırtılmasından kaynaklanır. Bu tür yaralanmalar genellikle spor, egzersiz veya yüksek mekanik yük ve ağırlık taşıyan günlük aktivitelerde görülür (S. E. Kim ve diğerleri, 2019). Tendonların dejenerasyonu ve yırtılması, tendonların içindeki belirli bölgelerin hipovaskülaritesi ile ilişkilendirilmiştir (Fenwick ve diğerleri, 2002). Kemik ve kas gibi diğer kas-iskelet dokularıyla karşılaştırıldığında, tendonun doğuştan gelen hiposelüler ve

hipovasküler doğası, onu yeterli iyileşme yeteneğinden yoksun kılar (Titan ve diğerleri, 2019). Normal tendonlara giden merkezi kan damarlarının kalıcı olarak bozulmasının, hücrel ölümüne ve kollajen demetlerinin parçalanmasına neden olduğu gösterilmiştir (Fenwick ve diğerleri, 2002).

Çoğu durumda, yaygın burkulmalar ve incinmeler gibi tendon ve bağ yaralanmaları cerrahi müdahale olmadan iyileşir. Bununla birlikte, süreç genellikle yavaştır ve daha işlevsel bir dokuya dönüşmesi yıllar alabilir, alt skar dokusunun oluşumuyla sonuçlanır. Tendon veya bağın tamamen yırtılması gibi daha ciddi yaralanmalar genellikle cerrahi tedavi gerektirir. Bu cerrahi tedavilerin başarı dereceleri değişkendir (Leong ve diğerleri, 2020).

Tendon yaralanmaları genel olarak akut ve kronik yaralanma olmak üzere ikiye ayrılır. Kesikler ve kopmalar iki yaygın akut tendon yaralanmasıdır ve her ikisi de genellikle atletik ortamlarda meydana gelir. Kronik tendon yaralanması genellikle tendinopati olarak adlandırılır. Tendinopati ağrı ve inflamasyon ile kendini gösterir ve ileri evrelerde tendon lezyonlarına zarar veren lipidlerin, proteoglikanların ve kalsifiye dokuların oluşumu ile de ilişkilidir (Wang ve diğerleri, 2012). Her iki yaralanma durumunda da amaç öncelikle ağrıyı ve oluşabilecek diğer komplikasyonları engellemektir. Uygulanacak en etkili erken tedavi yöntemi ile onarılan tendon uçları arasındaki ayrılmayı ve rüptürü önlemek, ağrı ve hipersensitivitenin tedavisi, ödem oluşumunun engellenmesi veya azaltılması, oluşabilecek limitasyonların engellenmesi, duyu girdisinin arttırılması, eklem hareket açıklığının korunması, günlük yaşam aktiviteleri için gerekli tendon hareketi ve sağlamlığı oluşturarak günlük yaşama geri dönüş sağlanıp optimum tendon iyileşmesi amaçlanır.

2.3. Tendon İyileşmesi

Tendon iyileşmesi, doğal dokunun bileşimini ve mekanik özelliklerini yeniden oluşturmada başarısız olan karmaşık, koordineli bir dizi olayı içerir (Chamberlain ve diğerleri, 2019). Genel olarak tendon onarımı, doğal tendon yapısının rejenerasyonundan ziyade mekanik olarak alt skar dokusunun oluşumundan dolayı zorlu ve çoğu zaman tatmin edici değildir (Nichols ve diğerleri, 2020).

Temel fibroblast büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, trombospondin-1, trombosit faktörü-4, hücreler arası adezyon molekülü-2, epidermal büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve dönüştürücü büyüme faktörü- β , tendon iyileşme sürecinde önemli moleküllerdir (Godbout ve diğerleri, 2009). Büyüme faktörleri ve diğer biyolojik araçlara ek olarak, fiziksel çevre de iyileşme ve doku yenilenmesinde önemli bir rol oynar. Mekanik ortamdaki değişikliklerin, tendon yapısını değiştirebilen hücre dışı matris proteinlerinin, büyüme faktörlerinin, transkripsiyon faktörlerinin ve sitokinlerin ekspresyonunda değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (Wang ve Thampatty, 2018).

Tendon ve bağ içindeki hücrelerel bileşenler, mikro çevrenin homeostazının korunmasında önemli bir rol oynar ve ayrıca bir hasar veya yırtılmadan sonra patolojik yaralanma ve iyileşme sürecinde yer alır (Lim ve diğerleri, 2019). Tendon iyileşmesinin önemli faktörlerinden biri ECM'dir. Tendon yaralanmasından sonra ECM'nin fizyolojik koşullarındaki değişiklikler proteaz aktivitelerini tetikleyebilir ve matris metalloproteinazlar ile metalloproteinazların doku inhibitörleri arasındaki dengeyi bozabilir. Bu dengesizlik ayrıca tendon dokusu bütünlüğü için kritik olan kollajen dejenerasyonunu indükler (Xu ve diğerleri, 2019).

Tendon için kan akımı sağlamanın yanı sıra paratenon, progenitör hücrelerin bir kaynağı olabilir. 1989'da Carr ve Norris tarafından yapılan bir anatomik çalışmada gösterildiği gibi paratenon rezeke edilirse genel vaskülarite önemli ölçüde azalır. Bu hücreler, yaralı tendonların iyileşmesine katkıda bulunan ana yapılarıdır (Müller ve diğerleri, 2018).

2.3.1. Tendon İyileşme Fazları

Tendon onarımı, normal yara iyileşmesine benzeyen inflamatuvar fazdan başlayarak üç aşamadan oluşan bir ilerlemeyi içerir. (İnflamatuvar, proliferatif ve yeniden şekillenme fazları) (Kang ve diğerleri, 2018).

2.3.1.1. İnflamatuvar faz

Yaralanmadan sonraki 2 haftayı kapsar. Makrofajlar, nötrofiller ve mast hücreleri dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri baskındır (Alim ve diğerleri, 2020). Yaralanmaya karşı inflamatuvar yanıt, trombosit aktivasyonunu ve hücrelerin çevredeki alanlardan yaralı bölgeye göç etmesine izin veren granülasyon dokusunun oluşumunu ortaya çıkarır (Del Buono ve diğerleri, 2011). Bu fazda, farklı vazoaktif faktörler ve sitokinler, vasküler sızıntıyı ve başta nötrofiller olmak üzere lökositlerin inflamatuvar bölgeye göçünü teşvik ederek inflamasyonu yönlendirir (Alim ve diğerleri, 2020).

Yeni tenositlerin toplanmasını ve anjiogenezinin başlamasını sağlamak için makrofajlar önemli bir rol oynar. Bu aşamada, tip 3 kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektin miktarı artar (Lim ve diğerleri, 2019). Çoğu durumda, iltihaplanma süreçleri yavaş yavaş çözülür, ancak bazı durumlarda kronik bir iltihaplanma aşamasına ilerleyebilir. Bu tür kronik tendon iltihabı, yaralanmaya uzun süreli, düzensiz ve uyumsuz bir yanıt olarak kabul edilir (Björklund ve diğerleri, 2011).

Makrofajlar, doku homeostazında ve tendon onarım sürecinde etkili elemanlardır. Uygun yara iyileşmesinin düzenlenmesi ve teşvik edilmesinin yanı sıra patojenik tehdit veya doku hasarına yanıt olarak inflamasyonun çözülmesi için gereklidir (Chamberlain ve diğerleri, 2019). Makrofajlar, M1 (klasik olarak aktive edilmiş) ve M2 (alternatif olarak aktive edilmiş) makrofajlar dahil olmak üzere iki geniş alt kümeye ayrılabilir. M1 ve M2 (ayrıca M2a, M2b, M2c ve M2d makrofajlarına bölünmüştür) dikotomisi, çeşitli fenotiplerinin ve işlevlerinin tümünü kapsamak için yetersiz olsa da, genel olarak M1 makrofajları ilk olarak doku hasarına aracılık eder, patojen öldürmeyi destekler ve proinflamatuvarıdır (Mantovani ve diğerleri, 2013; Martinez ve diğerleri, 2009; Murray, 2017).

Tendon iyileşmesinin ilk aşamasının erken inflamatuvar yanıt kısmının bozulması, tendon patolojilerinin başlamasında önemli bir rol oynar (Chisari ve diğerleri, 2019; Fedorczyk ve diğerleri, 2010; Legerlotz ve diğerleri, 2012). İnflamatuvar yanıtı azaltmanın, iyileşen tendonun kalitesini artırabileceği öne sürülmüştür (Jiang ve diğerleri, 2016).

2.3.1.2. Proliferatif (Onarım) faz

Yaralanmadan sonraki 2-6 haftayı kapsar. Bu fazda, fibroblastlar kollajenleri (Örn., prokollajen tip I, PINP; ve prokollajen tip III, PIIINP) ve diğer hücre dışı matris bileşenlerini üretir. Bu evrede, tip 3 kollajen sentezi artar ve bu süreç boyunca glikozaminoglikan ve su konsantrasyonu oldukça yüksektir. Tendonun gerilme kuvveti, kollajen liflerindeki çapraz bağların oluşmasıyla artar. Tendon hasarı sonrası ilk üç hafta içinde fibroblast miktarında belirgin bir artış görülür. Üçüncü haftanın sonunda ise iyileşme alanı belirgin bir granülasyon dokusu ile çevrili hale gelir (Alim ve diğerleri, 2020; Bala, 2018). Bu hücrelerin çoğalması, dokunun yenilenmesine ve hücrelerin fibroblasttan tenoblastlara ve tenositlere farklılaşmasına izin verir. Bu aşamada, doğru iyileşmeye izin vermek için mekanik uyarı esastır (Del Buono ve diğerleri, 2011). Sürekli, aralıklı veya aktivite ile oluşan ağrı, iyileşme sürecinin bir parçası olarak bu aşamada ortaya çıkar (D'Addona ve diğerleri, 2017; Sharma ve Maffulli, 2006). Bu dönem boyunca tendonun dayanıklılığını kollajenlerin yönelimi ve miktarı sağlar. Dördüncü haftadan itibaren ise kollajen lifleri tendon aksına paralel bir görünüm sergiler. Bu aşamadan sonra, tenositlerin sayısında bir azalma gözlenir (Alim ve diğerleri, 2020; Bala, 2018).

2.3.1.3. Yeniden şekillenme veya olgunlaşma fazı

Yaralanmadan sonraki 6 hafta-2 yılı takip eder (Alim ve diğerleri, 2020). ECM'nin olgunlaşması ve yeniden modellenmesi ile yeniden biçimlendirme aşaması başlar (Sharma ve Maffulli, 2006). Bu evre, matürasyon ve konsolidasyon olmak üzere iki aşamaya ayrılır. Konsolidasyon aşaması, genellikle 6 ile 10. haftalar arasında ortaya çıkar. Kollajen lifleri ve tenositler, yük eksenine paralel bir düzenleme sergiler ve tip 1 kollajen sentezi hızında bir artış meydana gelir. Matürasyonun başlamasıyla birlikte 10. haftanın sonunda, fibröz doku yerine skar benzeri bir tendon dokusu oluşmaya başlar. Bu dönemde sellülarite azalır ve bu nedenle glikozaminoglikan ve kollajen sentezi aktivitelerinde bir azalma gözlenir (Halici ve diğerleri, 2004; Sharma ve Maffulli, 2005c).

Genel olarak, bu faz sırasında hem hücresel hem de hücre dışı bileşenler, son tendon yapısına benzeyecek şekilde organize olur ve kollajen lifleri arasındaki çapraz bağlanmayı artırır. Proliferasyon fazında artan tendonun enine alanı artık normal ölçülerine dönerken, mekanik özellikleri de düzelmektedir (Sharma ve Maffulli, 2006). Bu iyileşme evreleri

sırasındaki moleküler olaylar, yaralanma bölgesi, yaş, cinsiyet, genetik ve beslenme gibi farklı faktörlerden etkilenir (Alim ve diğerleri, 2020).

Tendon iyileşmesi üzerine yapılan araştırmalar, zayıf vaskülaritenin travmayı takiben yeterli doku onarımını önleyebileceğini ve bu da tendonun zayıflamasına yol açabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, hipervaskülarite tendon iyileşmesi için zararlı bir role de hizmet edebilir. Örneğin, yaralanmadan sonra, matriks metalloproteinazların (MMP) neden olduğu ECM bozulması ve vasküler infiltrasyondan sonra yüksek düzeyde organize olmuş tendon yapısı bozulur ve düşük biyomekanik özelliklere sahip yüksek oranda vaskülarize bir skar dokusu ile sonuçlanır (Chamberlain ve diğerleri, 2019).

2.3.2. Tendon İyileşmesine Etki Eden Faktörler

Tendinopatideki risk faktörleri içsel (sistemik ve biyomekanik) ve dışsal risk faktörlerini içerir (Cardoso ve diğerleri, 2019). Tendon hasarının yeri, oluşumu, hasarın derecesi ve etkilenen bölge iyileşme üzerindeki başlıca etmenlerdir. Tendon iyileşmesine; hastanın hormonal durumu, yaşı, sistemik hastalık varlığı, cinsiyeti, kronik ilaç kullanımı, zedelenen bölgenin büyüklüğü ve yaralanma şekli, uygulanan tedavi yöntemi etki edebilir (Y. C. Wu ve diğerleri, 2012). Risk faktörleri arasında otoimmün hastalık, plantar fasiit, obezite, florokinolon kullanımı, lokal kortikosteroid enjeksiyonu ve tütün kullanımı yer alır (Schepesis ve diğerleri, 2002).

İçsel biyomekanik risk faktörleri her tendon ve bölgeye göre değişir. Alt ekstremitte tendinopatilerinde ayak duruşu, esneklik ve nöromüsküler kapasitenin etkileri hakkında çelişkili kanıtlar vardır. Aşıl tendinopatisinde rol oynayan faktörler arasında sınırlı dorsifleksiyon aralığı, koşu sırasında artan yanal ayak yuvarlanması, plantar fleksiyon zayıflığı yer alır. Dışsal risk faktörleri, çevrede bulunan veya bireyin dışında olan ve çoğunlukla değişikliğe en yatkın olanlardır. Yük ile tendinopati gelişimi arasında açık bir ilişki vardır. Yüke yanıt olarak tendinopatinin başlangıcı, tendon ve kas-iskelet sistemi kapasitesi tarafından modüle edilir ve aynı zamanda içsel faktörler tarafından da değiştirilebilir (Malliaras ve O'Neill, 2017).

Erkekler, kadınlara göre aşil tendonu yırtılmasına 2 ila 12 kat daha yatkındır (Park ve diğerleri, 2020). Tendon ve bağ yaralanmaları riski açısından kadınlar ve erkekler arasındaki farkın ana nedenlerinden biri hormonal farklılıklar olabilir. Kadınlarda östrojen varlığı, tendon ve bağlar düzenli doku yüklemesine maruz kaldığında veya hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi bir yaralanmadan sonra iyileştiğinde faydalı olabilir, çünkü östrojen tendonda tip I kollajen sentezi üzerinde uyarıcı bir etkiye sahiptir (Circi ve diğerleri, 2009; Cook ve diğerleri, 2007; Hansen ve diğerleri, 2009; Torricelli ve diğerleri, 2013). Tersine, aktif genç kadın atletlerde fizyolojik yüksek östrojen konsantrasyonu, yaralanma riskini artırabilir, çünkü yüksek östrojen seviyesi kollajen sentezindeki mekanik yüklemeye yanıtı azaltır ve eklem gevşekliğini artırır (Hewett ve diğerleri, 2007; C. Y. Lee ve diğerleri, 2004; Tobias, 2003). Önceki çalışmalar, gevşemenin ECM oluşumunu azalttığını göstermiştir (Hansen ve Kjaer, 2016; Oliva ve diğerleri, 2016; Xu ve diğerleri, 2019). İkinci durum daha büyük bir tendon ve bağ yaralanması riski ile birleştirilebilir (Renstrom ve diğerleri, 2008). Tendon ve bağ biyomekanik özelliklerindeki cinsiyet farkının bir kısmı da, erkeklerde kadınlara kıyasla genel olarak daha büyük bir tendon boyutu ile açıklanmaktadır (Westh ve diğerleri, 2008).

Yaşlanmayla birlikte, genel kollajen miktarında bir azalma gözlemlenir. Tendonun sertliği artar ve viskoelastik yapısı azalır. Bu durum, yaşın ilerlemesiyle kollajen çapraz bağlarında meydana gelen değişikliklerden kaynaklanır. Tendonun kesit alanı da benzer bir şekilde iskelet olgunluğuna kadar artar, ancak yaşlılıkla birlikte azalır. Yaşlanma sürecinde tendonun kollajen, proteoglikan ve su içeriği azalır; bu da tendonun küçülmesine, zayıflamasına ve yaralanmaya daha hassas hale gelmesine neden olur.

Tendon yaralanması ve tendon ağrısı, artrit, enfeksiyonlar, diyabet ve tiroid hastalığı gibi altta yatan hastalıklardan da etkilenir (Millar ve diğerleri, 2017; Ranger ve diğerleri, 2016). Diyabetin (tip 2) tendinopati gelişiminde güçlü bir rol oynadığı düşünülmektedir. Diyabet, tendonda glikasyon son ürününün birikmesine neden olur. Benzer şekilde, hiperkolesteremi tendonda kolesterol birikmesine ve gut, ürik asit kristallerinin birikmesine neden olabilir (Cardoso ve diğerleri, 2019). Kollajen çapraz bağlantısının glikoza bağlı olarak arttığı, *in vivo* çalışmalarında gösterilmiştir (Goodman ve Choueka, 2005; Singh ve diğerleri, 2015). Yapılan bir çalışmada yüksek glukoz diyetinin yeni oluşan dokuda hücre proliferasyonu ve ECM birikimi üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu, ancak yaralı tendonlarda kondroid dejenerasyon riskini potansiyel olarak arttırdığı ortaya koyulmuştur (Korntner ve diğerleri, 2017). Diğer bir yandan obezitedeki kronik inflamatuvar durum,

dolaşımdaki makrofajların sayısındaki azalma ile ilişkili olduğu için dolaşımdaki hücrelerin mevcudiyetindeki azalma erken iyileşme olasılığını düşürür (Aicale ve diğerleri, 2018; Hirai ve diğerleri, 2010). Tendinopatide rol oynayan yaygın ilaçlar arasında florokinolon antibiyotikler, aromataz inhibitörleri ve steroidler bulunur (Cardoso ve diğerleri, 2019).

Sigaranın kas ve tendonlar üzerinde olumsuz etkileri gözlemlenmiştir (Abate ve diğerleri, 2013). Kohort çalışmaları, sigara içmenin kalıcı omuz ağrısı ve özellikle baskın tarafta tendinopati ile ilişkili olduğunu ve rotator manşet yırtıkları için dikkat edilmesi gerek bir risk faktörü olduğunu belirtir (Bodin ve diğerleri, 2012). Başka bir çalışmada sigara içenlerin içmeyenlere göre 7,5 kat daha fazla distal biceps tendon kopması riskine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Safran ve Graham, 2002). Sigara içmenin büyüme faktörlerinin üretimini olumsuz etkileyerek zayıf iyileşmeye ve kronik olarak iyileşmeyen yaralara yol açtığı belirtilmiştir (Gabbiani, 2003). Genel olarak sigara içme alışkanlığı, kırık ve tendon iyileşmesini geciktirir ve daha uzun hastanede kalıştan ve daha yüksek kaynak tüketiminden sorumlu olan bir dizi ameliyat sonrası kısa vadeli komplikasyonla ilişkilidir (Abate ve diğerleri, 2013).

Egzersiz, kollajen sentezi üzerinde olumlu bir etki yaparak tendon gücünü artırır ve kollajen fibrillerinin uzunluğunu etkiler. Erken başlatılan kontrollü pasif hareket, adezyonun azalmasına neden olarak kayma fonksiyonunu artırır ve artan gerilme kuvveti ile iyileşmeyi hızlandırır. Yeterli yüklenmeyle doku matriksi onarılarak, optimal iyileşmeyi sağlamak için yeniden şekillenir. İyileşen dokuda çapraz bağların sayısı ve kollajen miktarında artış gözlemlenir. Örneğin; aşil tendon rüptürlerinde tercih edilen tedavi yöntemi cerrahi onarım ile birlikte sonrasında yapılan erken harekettir. Tendona erken hareket kazandırılması, rüptür dokusunun iyileşme hızını ve kalitesini artırır, böylece çevre dokulara yapışıklığın önlenmesine yardımcı olur. Kas atrofisi azalır, plantar fleksiyon gücünde artış meydana gelir ve tendonda tekrar kopma riski azalarak hastanın sosyal ve iş yaşantısına tatmin edici bir şekilde dönmesi mümkün olabilir (Bala, 2018; Goodman ve Choueka, 2005; Singh ve diğerleri, 2015).

2.4. Aşil Tendon Anatomisi, Fonksiyonu ve Biyomekaniği

Aşil tendonu insan vücudundaki en büyük tendondur. Triceps surea olarak bilinen gastroknemius ve soleus kas tendonlarının birleşmesinden oluşur ve sakral spinal sinir 1 tarafından kalkaneal tüberositenin arka yönüne yapışma yerinin 5 ila 6 cm proksimalinden siyatik sinir yoluyla innerve edilir (Schepstis ve diğerleri, 2002). Tendon, posterior tibial ve peroneal arterlerden gelen dallar tarafından perfüze edilen paratenon adı verilen ince vaskülarize bir tabaka ile sarılmıştır. Bununla birlikte, tendonun kendisi büyük ölçüde avaskülerdir ve orta kısmı en az perfüzyona sahip kısımdır (Chen ve diğerleri, 2009; Saini ve diğerleri, 2015). Avasküler yapısından dolayı genellikle yuvarlak, beyaz ve elastik bir fibriler yapı olarak görülür (H. Y. Li ve Hua, 2016). Bu vasküler perfüzyon eksikliği, aşil tendonunu yaralanmaya karşı oldukça duyarlı ve iyileşemeyecek kadar zayıf hale getirir (Chen ve diğerleri, 2009).

Tendon esas olarak tendon proteininin %90'ını veya tendonun kuru ağırlığının %70 ila %80'ini oluşturan kollajen liflerinden oluşur. Tip I kollajen en yaygın olanıdır; tendon kollajeninin %95'ini oluşturur ve kollajen liflerinin çoğu uzunlamasına hizalanır. Tip III kollajen iyileşme ve gelişme sürecinde önemli bir role sahiptir. Daha küçük, daha az organize fibriller üretme eğiliminde olduğundan, bunun tendonun mekanik gücü üzerinde etkileri vardır.

Tendona normal kan akımı farklı yaş ve bölgelere göre değişir. Aşil tendonu üç kaynaktan kan alır: kas-tendon bileşkesi, kemik-tendon bileşkesi ve tendonun uzunluğu. Tendonun orta kısmına kan akımı, paratenon yoluyla yapılır (tendonun en önemli kan kaynağı). Tendonda en bol kanlanma bölgesi tendon insersiyonunda iken, 30 yaşından büyük kişilerde ise en yoğun vaskülarize bölge tendon orijinindedir. Tendonun kalkaneusa yapışma yerinin yaklaşık 2 ila 6 cm üzerindeki alanı her yaşta en az vaskülarize bölgedir ve stres veya yaralanma zamanlarında sınırlı onarıma sahiptir (H. Y. Li ve Hua, 2016).

Tendonun sinir kaynağı, üstteki yüzeysel sinirlerden veya yakındaki derin sinirlerden, tibial sinir ve dallarından gelir (Pearce ve diğerleri, 2009). Sinirler kan damarlarıyla birlikte hareket eder. Yüzeyde veya tendonda dört tip afferent reseptör bulunur: (a) Ruffini cisimcikleri, basınç reseptörü; (b) Vater-Pacin cisimcikleri, hareket reseptörü; (c) Golgi tendon organları, mekanoreseptör; ve (d) ağrı reseptörleri olarak hareket eden serbest sinir uçları (McShane ve diğerleri, 2007). Golgi tendon organları, aşil tendonundaki basınç ve

gerilme değişikliklerini algılayabilen ve tendon ek yerlerinde en fazla bulunan reseptörlerdir (Dallaudière ve diğerleri, 2013).

Aşil tendonu, triceps surae kaslarının kasılmasından oluşan kuvveti ayak bileği eklemi yoluyla ayağa iletir. Ayakta dururken, tibialis anterior kası ile uyum içinde hareket eden soleus kası tibiayı stabilize eder. Hareket sırasında, triceps surae iki işleve hizmet eder: Yürüyüşün duruş fazı sırasında tibianın öne doğru ilerlemesini kontrol etmek için eksantrik olarak kasılmak ve yürüyüşün ayak parmaklarının yerden kalkma aşamaları boyunca terminal duruş sırasında sabit ön ayağa karşı eş merkezli olarak kasılmak. Böylece yürüme, koşma ve zıplama için gerekli itici gücü yaratır (Saini ve diğerleri, 2015).

2.5. Aşil Tendinopatisi

Tendinopati, tendonun mikro yapısında, bileşiminde ve hücresel yapısında anormallikler ile karakterizedir (Riley, 2008). Tendondaki ağrının klinik görünümü ve bunun sonucunda ortaya çıkan fonksiyon bozukluğu için kullanılan terimdir (Cardoso ve diğerleri, 2019). Tendinopatinin patolojik özellikleri arasında; kollajen liflerinin düzensizliği, mikro damarların ve duyu sinirlerinin artan innervasyonu, hücre dışı matris homeostazisinin, bağışıklık hücrelerinin ve inflamatuvar sitokinlerin düzensizliği ve ayrıca artan apoptoz yer alır (Carlsson ve diğerleri, 2011; Millar ve diğerleri, 2021).

Tendinopatiler yaygın ve kalıcı olabileceği gibi egzersiz yapma ve çalışma yeteneğini etkiler ve sosyo-ekonomik yüke neden olur. Tendon patolojisinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Tendinopatinin patogenezi için üç kavramsal model önerilmiştir; tendon hücresi tepkisi, kollajen bozulması ve iltihaplanma. Her üç modelin de tendon patolojisinin yönlerini açıklaması muhtemeldir. Geçerli model; tendon patolojisinin, tendon hücrelerinin aşırı yüke verdiği birincil tepkiden kaynaklandığı, bunun sonucunda tendon hücresi aktivasyonu ve proliferasyonu, proteoglikanlarda artış, kollajen matris bozulması ve vaskülarizasyonun artmasıyla sonuçlandırıldığıdır (Cardoso ve diğerleri, 2019).

Aşil tendonu, diğer tendonlara kıyasla daha fazla *in vivo* stresle karşılaşan bir tendon olarak bilinir. Bu nedenle travmalara daha sık maruz kalır ve genellikle tendinopati ve rüptüre rastlanır. Aşil tendonunun ağrı, şişlik ve fiziksel fonksiyon bozukluğu gibi klinik semptomları sporda ve günlük hayatta sık görülür. Tendon yaralanmaları, akut ya da kronik, intrinsik ya da

ekstrinsik nedenlere bağılı olarak ortaya çıkabilir. Özellikle spor aktivitelerinde, ani bir yükün aşıl tendona bindirilip aniden kalktığı durumlarda tendon yaralanmaları sıkça görülür. Ayrıca, yüksek bir yerden atlanması sonucunda ayağın sert bir dorsifleksiyona zorlanması da bu tür yaralanmalara yol açabilir. Muskulotendinöz bileşkede bulunan koruyucu inhibitör yolakta meydana gelen fonksiyon bozukluğu da tendon yaralanmalarına neden olabilir (Abate ve diğerleri, 2009; Cook ve Purdam, 2009; Fan ve diğerleri, 2021; Khan ve diğerleri, 2005; Longo ve diğerleri, 2009; Sharma ve Maffulli, 2005b).

Aşıl tendinopatisi (AT), en sık görülen ayak bileği ve ayak aşırı kullanım yaralanmalarından biridir (Sobhani ve diğerleri, 2013). Özellikle sporcular arasında yaygın olarak görülür ve insidansı son 30 yılda artmaktadır (Järvinen ve diğerleri, 2005; Longo ve diğerleri, 2009). Ağrı, bozulmuş performans, tendon içinde ve çevresinde şişlik ile karakterizedir (Cook ve diğerleri, 2004). Koşma, zıplama gibi fiziksel aktivitelere katılan bireylerde görülme olasılığı daha yüksektir (H. Y. Li ve Hua, 2016). Tendinopatinin belirgin patolojik değişiklikleri, düzensiz kollajen lifleri, hücre dışı matriksi ve neoinnervasyon ile artmış mikrovaskülatörü içerir (Millar ve diğerleri, 2021). Aşıl tendinopati hastalarında tendon kalınlaşmış, pürüzlü ve kahverengimsidir. Etkilenen dokunun histolojik incelemesinde makrofaj, nötrofil veya diğer inflamatuvar hücreler görülmez. Bu nedenle, geleneksel tendinit terimleri bu tendon bozukluğunu belirtmek için uygun değildir (H. Y. Li ve Hua, 2016). Kronik aşıl tendinopatisinde, majör moleküler değişiklikler tip III kollajen, fibronektin, tenasin C, agrekan ve biglikan ekspresyonunda artış içerir (Kader ve diğerleri, 2002).

Bir tendon, mekanik uyarıları ve oksidatif stres, hücresel yaşlanma, kalsifikasyon veya yağ infiltrasyonu gibi yaşa bağılı değişiklikleri kompanse edemediğinde, tendinopati devam ederek ağrı ve işlev bozukluğuna yol açar (Sharma ve Maffulli, 2006). Ağrı en önemli semptomdur ve bir antrenman seansının başında ve bitiminden kısa bir süre sonra ortaya çıkar. Patolojik süreç ilerledikçe, tüm egzersiz seansı boyunca ağrı oluşabilir ve şiddetli vakalarda günlük yaşam aktivitelerini etkileyebilir. Klinik muayene en iyi tanı aracıdır. Aşıl tendonunun ana gövdesinin tendinopatisinde, ağrının konumu kalkaneuma giriş yerinin 2-6 cm yukarisındadır ve palpasyonla ağrı, tanı için güvenilir ve doğru bir testtir (Hutchison ve diğerleri, 2013). Aşıl tendinopatisinde ağrı kaynakları çok karmaşıktır. Ağrı birden fazla faktörden kaynaklanabilir. Matriste artmış prostaglandin üretimi, tendon gövdesinde neovaskülarizasyon, yapı ve fonksiyondaki tenosit değişiklikleri ve tendinopatide metabolit değişikliklerinin ağrı kaynakları olduğu düşünülmektedir (Rio ve diğerleri, 2014).

Aşıl tendinopatisinin risk faktörleri, tek başına veya kombinasyon halinde, içsel ve dışsal faktörlere ayrılabilir. İntrinsik faktörler; bacak uzunluğu uyumsuzluğu, ön ayakta varus deformitesi, pes kavus ve subtalar eklem sınırlı hareketliliği gibi alt ekstremitenin biyomekanik anormalliklerini içerir ve artan yaş, inflamatuvar artropatiler, kortikosteroid kullanımı, diyabet, hipertansiyon, obezite, gut, hiperostotik durumlar, lipidemiler, aromataz inhibitörleri ve kinolon antibiyotikler gibi sistemik durumlar yer alır. Ekstrinsik faktörler; artan aralıklı antrenman, programdaki ani değişiklikler, aşırı yokuş antrenmanı, sert veya eğimli yüzeylerde antrenman, artan kilometre, artan tekrarlayan yükleme, zayıf şok emilimi ve düzensiz aşınmadan kaynaklanan sıkışma gibi aşırı mekanik aşırı yük ve antrenman hatalarını içerir (H. Y. Li ve Hua, 2016).

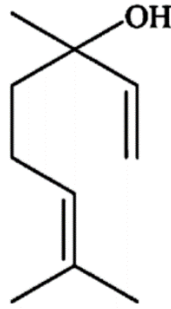
AT için ilk tedavi yöntemi konservatiftir ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, fizik tedavi, bantlama, kriyoterapi, şok dalga tedavisi, hipertermi ve çeşitli peritendinöz enjeksiyonlar gibi farklı tedaviler değişken başarı ile kullanılmıştır (Maffulli ve diğerleri, 2017). AT tedavisinde randomize kontrollü çalışmalarda az sayıda tedavi modalitesi olduğu için kanıta dayalı destekten yoksundur ve hastaların %25'i konservatif tedaviye yanıt vermemektedir (Maffulli ve diğerleri, 2017; Silbernagel ve diğerleri, 2011). Eksantrik egzersizlerle iyi sonuçlar bildirilmiştir ancak bunlar tek başına tüm hastalarda işe yaramayabilir ve etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır (Maffulli ve diğerleri, 2015; Sayana ve Maffulli, 2007; Weinreb ve diğerleri, 2014). Tedavide, tam dinlenme tendona zarar verir ve denetimli kademeli yükleme programı tendon patolojisinin tedavisinde en kanıta dayalı yaklaşımdır (Cardoso ve diğerleri, 2019). Tendonların bu zor ve uzun iyileşme sürecinde çeşitli antioksidan veya antiinflamatuvar maddelerin etkileri üzerine çalışmalar devam etmektedir (Yurteri ve diğerleri, 2023).

2.6. Linalool

Uçucu yağlar çok bileşenli karışımlardır; Yağlarda tek tek 400'e kadar kimyasal madde tanımlanabilir. Esansiyel yağlarda bulunan en büyük kimyasal grubu terpenler oluşturur. Terpenler, 5 karbonlu izopren birimlerinden (C₅H₈) üretilen hidrokarbon kimyasallarıdır. Biosentezde bu birimlerden çok sayıda molekül oluşturulabilir. İzopren birimlerinin sayısına

bağlı olarak çeşitli terpen sınıfları vardır; Uçucu yağlarda en önemlileri monoterpenler ve seskiterpenlerdir (De Groot ve Schmidt, 2016).

Birçok esansiyel yağın ana bileşenlerinden biri linalooldur. Linalool, (2,6-dimetil-2,7-oktadien-6-ol) biyolojik aktivitelere sahip meyve ve aromatik bitkilerde bulunan doğal bir üründür (M. G. Kim ve diğerleri, 2019) (Şekil 3). Kişniş, fesleğen ve nane gibi bitkilerin esansiyel yağlarında mevcuttur (Said-Al Ahl ve Mahmoud, 2010). Uçucu yağlarda yaygın olarak bulunan ve parfüm, kozmetik, ev temizleyicileri ve gıda katkı maddelerinde yaygın olarak kullanılan aromatik bir monoterpen alkoldür (An ve diğerleri, 2021). Diğer uçucu yağ bileşenleri ile karşılaştırıldığında, linalool suda kayda değer bir çözünürlüğe sahiptir (Peano ve diğerleri, 2002). Çeşitli miktarlarda da olsa 23 gıdada varlığı rapor edildiğinden en yaygın gıdalarda kullanılır (de Alvarenga ve diğerleri, 2023). Çiçek kokularındaki terpenoidlerin yaklaşık %70'i linalool tarafından temsil edilir (Stashenko ve Martínez, 2008).



Şekil 3. Linaloolün kimyasal yapısı

Koku alma ve fizyolojik özelliklerinde farklılık gösteren S-(+)- ve R-(-)-linalool olmak üzere iki enantiyomerik formda bulunur (Peano ve diğerleri, 2002) (Şekil 4). R-(-)-linalool odunsu, lavanta aromasına sahipken, S-(+)-linalool narenciye ve meyvemsi notalarla tatlı, çiçeksi, bitkisel ve daha çok petitgrain benzeri bir kokuya sahiptir (Aprotosoie ve diğerleri, 2014; Kamatou ve Viljoen, 2008). Linalool, hoş kokulu bir madde olduğu için çoğunlukla kozmetik ürünlerin (vücut losyonları, şampuanlar, duş jelleri, sabunlar, saç spreyleri, kremler, ter önleyiciler) %60-90'ında bulunur (Cal ve Krzyzaniak, 2006). Dünya çapında yıllık linalool tüketimi 1000 metrik tonu aşmaktadır (Cal ve Krzyzaniak, 2006; Lapczynski ve diğerleri, 2008).

Bitkilerde linalol, izopentenil pirofosfat ve dimetilallil difosfatın geranil pirofosfat sentaz tarafından yoğunlaştırılmasıyla üretilen evrensel bir monoterpen öncüsü olan geranil

pirofosfattan yapılır (Aprotosoae ve diğeri, 2014). Moleküler biyoloji araçları sayesinde linalool mikroorganizmalar tarafından da üretilebilir (Rinaldi ve diğeri, 2022).

Linalool, esas olarak kimyasal sentez ile elde edilir (Caputi ve Aprea, 2011). Linalool biyosentezi yapan bitkilerin uçucu yağlarından izole edilebilir. Endüstriyel olarak doğal pinenden hemisentez yoluyla da üretilebilir. Linaloolün uçucu bir yağ karışımından tek bir bileşik olarak izolasyonu, kolon kromatografisi veya fraksiyonel damıtma gibi çeşitli kromatografik teknikler kullanılarak elde edilebilir. Linaloolün kısmi sentezi α - veya β -pinene dayanmaktadır (Semikolenov ve diğeri, 2001). α -Pinen, cis-pinan'a hidrojenlenir ve daha sonra pinan hidroperoksitin bir cis/trans karışımına oksitlenir; bu da karşılık gelen pinanollere indirgenir ve son olarak ilgili d- veya l-linaloollere pirolize edilir. Linaloolün toplam kimyasal sentezi 2-metil 2-hepten -6-on yoluyla gerçekleşir (Sids, 2002).

Linaloolün kimyasal yapısındaki fonksiyonel alkol grubu, bileşiği polar hale getirerek onu kimyasal bakımdan reaktif kılar. *In vitro* ve *in vivo* modeller kullanılarak, linaloolün bitkisel bazlı sağlık ürünlerinin üretiminde kullanılabilecek biyoaktif özelliklere sahip olduğu, bu özelliklerin ilaç endüstrisi tarafından doğrulandığı gösterilmiştir (Pereira ve diğeri, 2018).

Hayvanlarda, linalool metabolizmasını *in vivo* olarak incelemeye yönelik ilk girişimler, 20. yüzyılın başında, 1904'te Hildebrandt'in tavşanlar üzerinde araştırma yaptığı zaman yapılmıştır (Maçzka ve diğeri, 2022). Sıçanlara oral yoldan (p.o.) 500 mg.kg dozda uygulanan ^{14}C -işaretli linaloolün %55'inin idrarla glukuronik asit konjugatı olarak, %23'ünün solunan havayla, %15'inin ise doz uygulamasından 72 saat sonra dışkı yoluyla atıldığı görülmüştür. İntraperitoneal (i.p.) yolla uygulanan linaloolün ise büyük kısmının safrada konjuge edildikten sonra bağırsakta hidrolize edildiği bildirilmiştir (Şepboy, 2022).

2.6.1. Linalool Etki Mekanizması

Linalool, çoğu geleneksel tıpta semptomları hafifletmek ve çeşitli akut ve kronik rahatsızlıkları iyileştirmek için kullanılan bir bileşiktir (Peano ve diğeri, 2003). Birçok esansiyel yağın ana bileşenlerinden biridir. Bu monoterpen alkol, antioksidan, anti-inflamatuar ve antikanser aktivitelerin yanı sıra antibakteriyel ve antifungal özelliklere

sahiptir (Herman ve diğeri, 2016; Jana ve diğeri, 2014; K. Liu ve diğeri, 2012; Peana ve diğeri, 2002). Linaloolün kanıta dayalı birçok özelliği ortaya çıkmış olup linalool ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Linalool, geraniol, nerol, sitral ve türevleri gibi çeşitli yerli ürünlerin, kozmetik ve koku kimyasallarının üretimi için anahtar bir bileşik olduğu gibi, eczacılıkta A ve E vitaminlerinin sentezinde de öncü bir bileşiktir (Kamatou ve Viljoen, 2008). Linaloolün kozmetik koruyucular olarak kullanılabilmesi de gösterilmiştir. Bu nedenle, uçucu yağlara linalool ilavesinin antimikrobiyal etki spektrumunu artırabileceği ve/veya genişletebileceği varsayılabilir (Herman ve diğeri, 2016).

Linaloolün farklı hayvan modellerinde antiinflamatuvar, antihiperalezik ve antinösetif etkileri saptanmıştır (Peana ve diğeri, 2006a; Peana ve diğeri, 2006b; Peana ve diğeri, 2002). Son zamanlarda, *C. osmophloeum* Kanehira'nın yaprak esansiyel yağından elde edilen linaloolün anti-inflamatuvar etkisi, endotoksin enjekte edilmiş bir hayvan modelinde tanımlanmıştır (S. C. Lee ve diğeri, 2018). Linalool ayrıca BV2 mikroglial hücrelerinde lipopolisakarit ile uyarılan inflamatuvar yanıtta anti-inflamatuvar etkiler gösterir (Y. Li ve diğeri, 2015). Başka bir araştırmada, lösemi, hepatokarsinom, akciğer adenokarsinomu, meme ve prostat kanseri, epidermoid karsinom gibi çeşitli kanser hücrelerinde antiproliferatif aktivite gösterdiği belirtilmiştir (An ve diğeri, 2021). Ayrıca linaloolün insanlarda stresin ürettiği fizyolojik değişiklik parametrelerini tersine çevirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Höferl ve diğeri, 2006). Yapılan son çalışmalarda linaloolün sigara dumanı ile indüklenen pulmoner inflamasyonu iyileştirdiğini bildirmiştir (Ma ve diğeri, 2015).

21-24 aylık Alzheimer hastalığına sahip (3xTg-AD) farelerin üçlü transgenik modelinde, linaloolün (25 mg/kg) bu hastalığın gelişimi üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Linalool uygulanan 3xTg-AD fareleri, yükseltilmiş bir artı labirent sırasında daha iyi öğrenme, uzamsal hafıza ve daha iyi risk değerlendirme davranışı göstermiştir. Ek olarak, hipokampus ve amigdalada hücre dışı β -amiloidoz, tauopati, astroglioz ve mikrogliazda önemli bir azalmanın yanı sıra proinflamatuvar belirteçler p38 MAPK, NOS2, COX2 ve IL-1 β seviyesinde önemli bir azalma olduğu bulunmuştur. Bu temelde, araştırmacılar linaloolün Alzheimer hastalığını önlemede önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmektedirler (Sabogal Guáqueta ve diğeri, 2016; Weston Green ve diğeri, 2021).

Mohamed ve arkadaşları, sıçan modellerinde linaloolün izoproterenol kaynaklı miyokard enfarktüsü üzerindeki kalbi koruyucu etkisini araştırmış ve enfarktüs alanının boyutunu azalttığı sonucuna varmışlardır (Mohamed ve diğerleri, 2021). Linalool ayrıca vasküler düz kas hücreleri (VSMC) üzerinde de etkilidir. Uzun süreli hipertansiyon, kan damarlarının yapısında ve işlevinde değişikliklere yol açar ve anormal VSMC proliferasyonu ve migrasyonu bu değişikliklerde önemli faktörlerdir. Liang ve arkadaşları linaloolün etki mekanizmasının temellerini ve bunun VSMC'nin fizyolojik davranışı üzerindeki etkisini araştırmıştır. VSMC çalışmalarında anjiyotensin II (Ang II) kullanılmıştır. Linalool, VSMC'lerin Ang II kaynaklı çoğalmasını ve göçünü inhibe etmiş ve muskarinik kolinerjik reseptör 3'ü aşağı doğru düzenleyerek MAPK sinyal yolunu bloke etmiştir (Liang ve diğerleri, 2021). Linaloolün transdermal emilimi, sağlıklı deneklerde kan basıncını kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hiçbir yan etki olmaksızın azaltmıştır (Heuberger ve diğerleri, 2004). Aynı zamanda sağlıklı kişilerde kalp atış hızını azalttığı ve ruh halini istikrarlı bir şekilde değiştirdiği bulunmuştur (Kuroda ve diğerleri, 2005).

Linalool, oksidatif stres yoluyla kanser hücrelerinin apoptozunu indükleyebilir ve aynı zamanda normal hücreleri korur. Hücre zarlarının bozulması yoluyla antimikrobiyal etkiler uygular. Karaciğer, böbrek ve akciğer üzerindeki koruyucu etkileri, anti-inflamatuar aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Koruyucu etkileri ve düşük toksisitesi nedeniyle linalool, antikanser ilaçları veya antibiyotiklerin adjuvanı olarak kullanılabilir. Bu nedenle doğal ve güvenli bir alternatif terapötik uygulama potansiyeline sahiptir (An ve diğerleri, 2021).

2.6.2. Linalool ve Tendon İyileşmesi

Linalool, çoğu geleneksel tıpta semptomları hafifletmek ve çeşitli akut ve kronik rahatsızlıkları iyileştirmek için kullanılan çeşitli aromatik bitki türlerinin uçucu yağlarının önemli bir uçucu bileşeni olarak yaygın olarak bulunan ve doğal olarak oluşan enantiyomer monoterpen bileşimidir (Peano ve diğerleri, 2003). Linalool, Gıda ve İlaç İdaresi tarafından Genel Olarak Güvenli Olarak Tanınan madde olarak sınıflandırılmıştır (Lyu ve diğerleri, 2017). Son zamanlarda, linalool antibakteriyel, antiinflamatuar, antikanser, antioksidan ve antinosiseptif özellikleri nedeniyle çok fazla dikkat çekmiştir (Duarte ve diğerleri, 2013; Duarte ve diğerleri, 2016; Laribi ve diğerleri, 2015; Zengin ve Baysal, 2014).

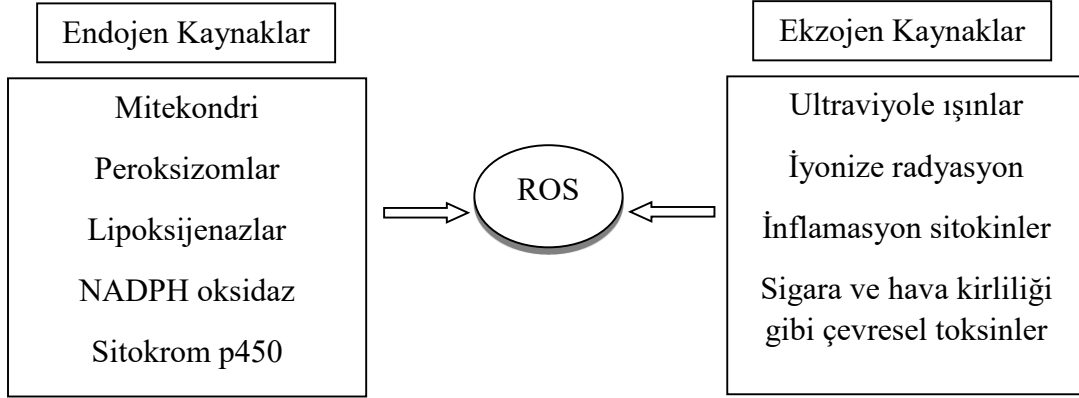
Linaloolün, kollajen bazlı yara örtülerine antibakteriyel özellik kazandırmak için ideal bir aday olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Lyu ve diğerleri, 2017). Yapılan bir çalışmada lipopolisakarit ile uyarılan RAW 264.7 hücrelerinde ve lipopolisakarit ile indüklenen akut akciğer hasarı modellerinde linaloolün bir anti-inflamatuar etkisi bulunmuştur (Huo ve diğerleri, 2013). Linaloolün A ve E vitaminlerinin sentezinde işlev gördüğü düşünüldüğünde LIN kullanımının antioksidan etkiyi arttırabileceği varsayılabilir (Jabir ve diğerleri, 2018). Ayrıca başka bir çalışmada, LIN'in anti hiperglisemik, lipolipidemik ve antioksidan özellikleri aracılığıyla böbrek fonksiyonunu iyileştirme ve proteinüriyi önleme yeteneğine dair kanıtlar vardır (Deepa ve Anuradha, 2011). Anti inflammatuar ve antioksidan özellikleri sayesinde, farelere linalool verilmesi onları endotoksin Salmonella Typhimurium'a maruz kalmanın neden olduğu periferik inflamasyona karşı korumuştur (Downer, 2020; Lee ve diğerleri, 2018; Liu ve diğerleri, 2012; Peana ve diğerleri, 2002). Linalool ayrıca streptozotosin ile indüklenen diyabetik nefropatili sıçan modelinde anti inflammatuar ve antioksidan belirteçlerini arttırarak böbrek fonksiyonlarını düzenlemiştir (Deepa ve Venkatraman Anuradha, 2013). Hemiparkinsonizmlı sıçanlarda linaloolün nöroprotektif etkilerinden anti inflammatuar aktivitesinin sorumlu olduğu varsayılmaktadır. Parkinson hastalığı olan bir sıçan modelinde tirozin hidroksilaz ve dopamin taşıyıcının aşağı regülasyonunu önemli ölçüde engellediği görülmüştür (de Lucena ve diğerleri, 2020).

Linaloolün tendon yaralanmalarında meydana gelen inflamasyonu azaltabileceği, antibakteriyel ve antioksidan özelliği sayesinde iyileşmeyi hızlandırıp daha kısa sürede tedavi sağlayabileceği varsayılmıştır.

2.6.3. Serbest Radikaller, Oksidatif Stres ve Antioksidan Sistem

Normal fizyolojik şartlarda, hücrelerde sürekli olarak oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) ile bu türlerle etkileşime giren antioksidanlar arasında bir denge bulunmaktadır. Bu denge ROS'un lehine bozulduğunda; hücrede süperoksit radikalleri birikir veya endojen savunma sistemleri yetersiz kalır ve bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır (Aslankoç ve diğerleri, 2019). Serbest radikaller, elektron sayıları eşit olmayan, içerdikleri oksijen molekülleriyle karakterize edilen yapılardır. Kısa ömürlü olan bu radikaller, diğer moleküllerle kolayca reaksiyona girerler. Serbest oksijen radikalleri, başka bir radikal veya

radikal olmayan bir maddeyle birleşerek organizmada çeşitli biyolojik etkilere neden olarak moleküler düzeyde birçok duruma yol açabilir (Poljšak ve diğerleri, 2019). ROS hem endojen hem de eksojen olarak üretilir.



Şekil 4. ROS Kaynakları (Aslankoç ve diğerleri, 2019)

ROS artışı, hücre için toksik bir durumu temsil eder ve hücre içindeki proteinlere, lipidlere ve nükleik asitlere zarar vererek hücrel sinyal yollarını bozar. (López Alarcón ve Denicola, 2013). Fizyolojik öneme sahip olan 3 temel ROS; süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (OH) ve hidrojen peroksit (H_2O_2). Hücrenin adozin trifosfat üretme yeri olan mitokondride süperoksit anyonu üretilir. Normalde elektronlar, mitokondriyal elektron taşıma zinciri aracılığıyla oksijenin suya indirgenmesi için transfer edilir; ancak elektronların yaklaşık %1 ila 3'ü sistemden sızarak süperoksit üretimine yol açar (Birben ve diğerleri, 2012). Süperoksit radikali, yüksek derecede reaktif değildir; oksijen molekülünün (O_2) bir elektron alarak indirgenmesiyle oluşur ve doğrudan zarar vermez. Bu radikal anyonun asıl önemi, geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi ve hidrojen peroksit kaynağı olmasıdır. Hidrojen peroksit ise, serbest radikal olmasa da ROS kapsamına girerek serbest radikal oluşumunda önemli bir rol üstlenir (Aslankoç ve diğerleri, 2019). Hidrojen peroksit, ROS öncüsü süperoksit gibi mitokondride üretilir (Rahman, 2007). H_2O_2 , peroksitin iki proton (H^+) ile birleşmesi sonucunda ortaya çıkar. Peroksit ise süperoksitin çevresindeki moleküllerden bir elektron veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron almasıyla oluşur (Kohen ve Nyska, 2002). Hidroksil radikali, DNA, glikoz, aminoasit, protein, lipid ve metallerle etkileşebilen en güçlü oksitleyici radikallerden biridir. Bu radikal, çoklu doymamış

yağ asitlerinden bir elektron alarak lipid peroksidasyonunun başlamasına neden olabilir (Al Omar ve diğerleri, 2004; Birben ve diğerleri, 2012; Young ve Woodside, 2001). Deneysel çalışmalar, hücre zarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin, serbest radikallerin saldırısına son derece yatkın olduğunu göstermektedir ve en çok araştırılan alan lipid peroksidasyonudur (Şirinyildiz, 2020).

Malondialdehit (1,1,3,3-tetrametoksipropan; $\text{CH}_2(\text{CHO})_2$), reaktif oksijen türleri çoklu doymamış lipitlere saldırdığında üretilir, fakat aynı zamanda prostaglandin biyosentezinin bir yan ürünü olarak da ortaya çıkar (Freitinger Skalická ve diğerleri, 2012). MDA, kimyasal olarak kararlıdır ve ROS'a kıyasla hücre zarından daha kolay geçebilir; hücrelerin antioksidan kapasitesi ile negatif ilişkili olan lipit peroksidlerin ayrışma ürünüdür (Aslankoç ve diğerleri, 2019; Meng ve diğerleri, 2019). MDA'nın haberci olarak rol oynadığını ve gen ekspresyonunun düzenleyicisi olarak çalıştığını gösteren bazı araştırmalar bulunmaktadır. Bunun yanında, protein veya DNA gibi çeşitli biyomoleküllerle yüksek reaksiyon kabiliyetine sahip olması nedeniyle, yapılan araştırmalarda aşırı MDA üretimi oksidatif stresin bir belirteci olarak kardiyovasküler ve karaciğer hastalıkları, Alzheimer hastalığı, kanser, Parkinson ve diyabet gibi çeşitli patolojik durumlar ile ilişkilendirilmiş durumdadır. MDA, tiyobarbitürik asitle kolay bir reaksiyon göstermesinden dolayı lipid peroksidasyonunu değerlendirmek için uygun bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (Aslankoç ve diğerleri, 2019).

Miyeloperoksidaz esas olarak nötrofillerde ve küçük bir dereceye kadar monositlerde bulunur ve H_2O_2 ile reaksiyona girerek hipokloröz asit gibi hipohalöz asitler üretir. Bakterisidal etkiye sahiptir ve bağışıklık sisteminde önemli rol oynar (Kattoor ve diğerleri, 2017). Eozinofil peroksidaz ve MPO ayrıca proteinlerin nitrasyon, halojenasyon ve tirozil radikalleri ve çapraz bağları yoluyla oksidatif stres sürecine katkıda bulunurlar (Birben ve diğerleri, 2012).

Vücutta normal metabolik süreçler sırasında sürekli olarak üretilen serbest radikaller, vücuttaki antioksidan savunma sistemleri tarafından etkisiz hale getirilir. Antioksidanlar vücutta doğal olarak üretilebildiği gibi dışardan besinlerle de alınabilir. Biyolojik sistemler üzerindeki etkilerini; elektron bağıışı, metal iyon şelasyonu, yardımcı antioksidanlar veya gen ekspresyonunun düzenlenmesi gibi farklı mekanizmalar yoluyla gösterebilir (Lobo ve diğerleri, 2010). Antioksidan savunma sistemleri, enzimatik ve enzimatik olmayan olmak

üzere iki ana başlıkta bulunur ve hücrede birinci, ikinci ve üçüncü antioksidan savunma mekanizmaları mevcuttur. Birinci savunma hattını; serbest radikallerin oluşumunu engelleyen süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) antioksidan savunma sistemleri oluşturur (Aslankoç ve diğerleri, 2019). İkincisi esas olarak GSH, a-alfa lipoik asit, C vitamini, D vitamini, E vitamini, karotenoidler, Se, Cu, Zn mikroelementi vb. gibi makromolekülleri içerir (Meng ve diğerleri, 2019).

2.6.3.1. Süperoksit dismutaz

Süperoksit dismutaz, süperoksit anyon radikallerine ve ROS'a karşı en etkili antioksidan savunma sistemini oluşturur (Aslankoç ve diğerleri, 2019). SOD enzimi, süperoksit radikalini H_2O_2 ve O_2 'ye dönüştürmek için dismutasyona uğratar. SOD'un üç formu vardır; sitoplazmada SOD1, mitokondride SOD2 ve hücre dışı boşlukta SOD3. SOD1 ve SOD3 bakır ve çinko içerirken, SOD2 manganer içerir. Süperoksit dismutazlar oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunur ve böylece DNA, RNA, proteinler ve lipitlerin hasar görmesini önler (Freitinger Skalická ve diğerleri, 2012).

Yapılan bir çalışmada, süperoksit dismutaz aktivitesindeki artışın, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) vasküler hücre aracılı oksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu durum, vasküler hücrelerde üretilen süperoksitin (O_2^-) lipitlerin/lipoproteinlerin oksidasyonunda rol oynadığını düşündürmektedir. Başka bir çalışmada SOD3'ün aşırı ekspresyonunun ROS düzeylerini düşürdüğü ve tavşan aortunda stent içi restenozu önlediği gösterilmiştir (Yang ve diğerleri, 2004).

2.6.3.2. Katalaz

Katalaz, dört polipeptit zincirinden meydana gelen bir tetramer olup H_2O_2 ile reaksiyona girmesini sağlayan dört porfirin hem grubu içerir. Her bir katalaz molekülü, her saniye milyonlarca hidrojen peroksit molekülünü su ve oksijene ayrıştırabilmektedir (Sen ve Chakraborty, 2011). CAT enzimi temel olarak peroksizomlarda bulunur (Aslankoç ve

diğerleri, 2019). Hücre içi H₂O₂, peroksizomlara difüze olmadığı sürece ortadan kaldırılamaz (Hammond ve diğerleri, 2007).

2.6.3.3. Glutasyon peroksidaz

Hücrelerin sitoplazmasında bulunan glutasyon peroksidaz, hücreyi H₂O₂'nin neden olduğu oksidatif hasara karşı korur ve H₂O₂'den hidroksil radikali oluşumunu engeller. Dört protein alt birimden meydana gelir; her biri aktif bölgesinde selenyum elementinin bir atomunu içerir (Sen ve Chakraborty, 2011). GPx1 en bol bulunanıdır ve çok etkili bir hidrojen peroksit temizleyicisidir, GPx4 ise lipid hidroperoksitler ile en aktif olanıdır (Hayes ve diğerleri, 2005).

Birçok hücrede bulunan antioksidan enzimlerdir ve lipid peroksidazlar ve oksitlenmiş fosfolipitler dahil olmak üzere çeşitli peroksidazları azaltabilmektedir. Fare peritoneal makrofajlarında glutasyon peroksidaz eksikliği, ox-LDL'nin indüklediği köpük hücre oluşumunu ve makrofajların proliferasyonunu artırır (Cheng ve diğerleri, 2013). Yapılan bir çalışmada, Apo E-KO farelerinde glutasyon peroksidazın aşırı ekspresyonu, endotelial ve monositlerdeki adezyon moleküllerinin ekspresyonu gibi pro-aterojenik olayları azaltmıştır. Ayrıca, lipid peroksidasyonunun azaldığına ve vasküler hücrelerin oksitlenmiş lipitlere karşı duyarlılığının azaldığına dair kanıtlar vardır (Guo ve diğerleri, 2008).

2.6.4. Linaloolün Antioksidan Aktivitesi

Reaktif oksijen türleri, bitki hücrel metabolizmasının normal bir ürünü olarak üretilir. ROS, serbest radikaller arasında süperoksit anyonu, hidroksil radikali gibi radikallerin yanı sıra radikal olmayan moleküllerden hidrojen peroksiti de içerir (Sharma ve diğerleri, 2012). Fibroblast proliferasyonunu uyararak düşük fizyolojik seviyelerde iyileşmede faydalı olduğu bildirilen ROS, ancak büyük dozlarda toksiktir ve MDA gibi oksidatif stres belirteçlerinin doku seviyeleri ile izlenebilen lipid peroksidasyonu ve apoptoz ile sonuçlanır (A. Aiyegbusi ve diğerleri, 2010). Çevresel streslere maruz kalındığında ROS üretimi artarak, lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna ve nükleik asitlerin hasar görmesine, enzim

inhibisyonuna, programlanmış hücre ölümü yolunun aktivasyonuna ve sonuçta hücrelerin ölümüne yol açarak hücreler için bir tehdit oluşturabilir. ROS'un çok işlevli rolleri nedeniyle hücrelerin ROS seviyesini sıkı bir şekilde kontrol etmesi, olası bir oksidatif hasarı önlemek için gereklidir (Sharma ve diğerleri, 2012). İnsan vücudunda, vücudu ROS'un tehlikeli etkisinden korumak için antioksidan savunma görevi gören sistemler vardır (Alam ve diğerleri, 2013). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda, antioksidan özelliği sayesinde oksidatif stresi azaltarak canlılarda olumlu etki gösteren bitkisel içerikler mevcuttur.

Esansiyel yağların antioksidan özellikleri son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Doğal katkı maddeleri olarak olası kullanımları, sentetik antioksidanların doğal bileşiklerle değiştirilmesi yönünde artan bir eğilimden ortaya çıkmıştır (Sökmen ve diğerleri, 2004). Linalool sıradan bir uçucu yağ türüdür. Bitkilerden, yapraklardan, çiçeklerden elde edilen iki yüzden fazla yağda bulunan kimyasal yapıya ($C_{10}H_{18}O$) sahip bir monoterpindir. Bitki, linalool sentaz adı verilen bir enzim aracılığıyla linalool sentezleyebilmektedir (Sugiura ve diğerleri, 2011). Yapılan bir çalışmada linaloolün toplam antioksidan aktivitesi DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve hidrojen peroksit olmak üzere iki yöntem kullanarak araştırılmış ve standart referans olarak askorbik asitle karşılaştırıldığında serbest radikal temizlemede yüksek antioksidan aktivitesi ortaya konulmuştur (S. Jabir ve diğerleri, 2018). Linalool özellikle antioksidan stresin düzenleyicisi olan nükleer faktör-eritroid 2 düzeylerini azaltmıştır (Q. Wu ve diğerleri, 2014). Ayrıca erkek Wistar sıçanlarında linalool, lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan malondialdehiti ve artan glutasyon içeriğini modüle ederek oksidatif stresi azaltmıştır (Celik ve Ozkaya, 2002; Mehri ve diğerleri, 2015). Yapılan bir çalışmada KTS (Karpal tünel sendromu) hastalarında linalool inhalasyonunun antioksidan aktivite üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Altta yatan hastalığı olmayan kişilerde ve KTS'li bireylerde linaloolün DPPH radikal temizleme aktivitesi üzerindeki etkilerine bakılmış ve linalool ile antioksidan düzeyi arasında anlamlı ilişkiler gözlemlenmiştir. Dolayısıyla bu sonuçlar, artan oksidatif stresin varlığına bakılmaksızın linalool solunmasının antioksidan aktiviteyi arttırdığını göstermektedir (Seol ve diğerleri, 2016). Bu bulgular, linaloolün diyabetik sıçanlarda NF- κ B'yi etkili bir şekilde azalttığını gösteren bir raporla birlikte (Deepa ve Venkatraman Anuradha, 2013), linaloolün KTS'li hastalarda semptomları tedavi etmek için kullanılabileceğini düşündürmektedir (Seol ve diğerleri, 2016). Diğer bir yandan esansiyel yağların antioksidan aktivitesi temel olarak bazı bitkilerdeki ana bileşiklerin (örn. linalool) varlığı ile ilişkili olmasına rağmen, Van Zyl ve arkadaşları linaloolün tek bir bileşen olarak

çok az anti-oksidan aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (van Zyl ve diğeri, 2006). Yapılan çalışmalar neticesinde linaloolün etki mekanizmasını daha iyi anlaşılabilir ve ortaya çıkarılabilir duruma getirmek için detaylı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Cihazlar

Analizler sırasında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Araştırma laboratuvarında, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalında ve Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında bulunan aşağıdaki cihazlar kullanıldı:

- Santrifüj (Hettich Zentrifügen Mikro 200R UK, San Bio Medikal)
- Santrifüj (Hettich Zentrifügen Rotina 420)
- Vorteks (Labnet International Inc. Edison NJ, USA)
- Derin Dondurucu (-80) (SANYO MDF U5186S, JAPAN)
- Ultra saf su cihazı (SS 200 Şimşek Lab. ANKARA)
- Elisa Okuyucu (Diagnostic Automation, Inc. DAR800)
- Otomatik Plate Yıkayıcı (Plate Washer DAS)
- İnkübasyon Cihazı (Microtec.Type Ak 120, Infors Ag Switzerland)
- Homojenizasyon cihazı (Ultra – Turrax T8 IKA- Werke SİGMA- ALDRICH)
- pH metre (HANNA H1221)
- Kaynamış su banyosu (Memmert)
- Otomatik pipetlet (Ependorf)
- Olympus BX20 Mikroskop
- Pap Pen (hidrofibik kalem PEN01)
- Etüv (Nüve, EN055)
- Mikrotom (Leica RM 2135)

- Buzdolabı (İndesit)
- 20. Mikrosantrifüj (Hettich)
- 21. Manyetik karıştırıcı (IKA)

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışma esnasında ve sonrasında yapılan analizlerde kullanılan kimyasal madde ve kitler:

- Linalool
- Ketamin (Alfasan international B.V. Holland)
- Ksilazin (Alfazyne % 2 Alfasan Holland)
- MPO Kiti (Myeloperoxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, Catalog #K744-100)
- MDA Kiti (Lipid Peroxidation Colorimetric/Fluorometric Assay Kit, BioVision, Catalog #K739-100)
- GSH-Px Kiti (Glutathione Peroxidase Activity Colorimetric Assay Kit, BioVision, Catalog #K762-100)
- SOD Kiti (Süperoxide Dismutase Activity Assay Kit, BioVision, Catalog #K335-100)
- CAT Kiti (Catalase activity Colorimetric/Fluorometric Assay Kit, BioVision, Catalog #K773-100)
- TNF- α Kiti (Tumor Necrosis factor alpha Kit, ScinceCell, Catalog #EK0526)
- IL-1 Kiti (Interleukin 1 Kit, ScinceCell, Catalog # EK0393)
- Masson Trichrom With Anilin Blue (Bio-optica, Catalog # 04-010802)
- PAS Kiti (Periodic Acid Schiff Kit, Hotchkiss-Mc Manus, Catalog # 04-130802)

- Hematoksilen (Haematoxyclin Mayer's, Bio-optica, Catalog # 05-06002/L)
- Eozin (Eosin Aqueous, Bio-optica, Catalog # 05-10002/L)
- Entellan (Entellan® new rapid mounting medium for microscopy, Merck, Catalog # M107961.0500)
- Formaldehit (Formaldehyde Solution Min. 37% Stabilized With About 10%
- Methanol, Merck, Catalog # 1.040.022.500)
- Ksilen (Ksilen (İzomerleri Karışımı) Extra pure, Tekkim, Catalog # TK.090270.01000)
- Parafin (Parafin Boncuk 56-58 C, Tekkim, Catalog # TK.200661.05004)
- Sıçan yemi (Bil-Yem Gıda San. Ve Tic. Ltd Şti. Standart rat yemi)

3.1.3. Hayvan Materyali

Bu çalışmada, Adnan Menderes Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulundan 2023 Tarih ve 64583101/2023/07 sayılı raporu ile etik kurul onayı alındıktan sonra ağırlıkları 300-500 gram aralığında olan toplam 24 adet Wistar albino türü sıçan, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi.

Sıçanlar, çalışmaya başlamadan önce bir hafta boyunca standart laboratuvar koşullarında (gündüz 12 saat, gece 12 saat süren aydınlatma, oda sıcaklığı 20-22°C, nem oranı %50-60) tutularak ortama alıştırdı. Ayrıca, sıçanlara standart pelet sıçan yemi ve çeşme suyu ad libitum şeklinde serbestçe verildi.



Resim 1. Her kafeste 3'er sıçan olacak şekilde gruplara ayrılan Wistar Albino türü sıçanlar

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneysel Çalışma

Çalışma planına göre deney hayvanları, her grupta 6'şar sıçan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı (Tablo 1). Buna göre ilk grup, kontrol grubu (Kontrol:CN), hayvanlara herhangi bir uygulama yapılmayıp diğer grupların sol aşil tendonları klemp (K) ile sıkıştırılıp hasar verilmesi ve 2. Grup hayvanlara (LİN 0) herhangi bir enjeksiyon uygulamaksızın, 3. Grup hayvanlara (LİN 100) her gün LİN uygulaması 100 mg/kg, 4. Grup hayvanlara ise (LİN 200) LİN uygulaması her gün 200 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal (ip) yolla enjeksiyon yapılması ve bir haftanın sonunda bütün sıçanlar sakrifiye (S) edilip dokularının alınması planlandı.

Tablo 1. Çalışma planı (S: Sakrifiye, K: Klemp uygulaması, LİN: Linalool uygulaması)

| GRUPLAR | GÜN | | |
|--------------|-----------|-----------|-----------|
| | 1 | 2-3-4-5-6 | 7 |
| Kontrol (CN) | S | | |
| LİN 0 | K | | S |
| LİN 100 | K+LİN 100 | LİN 100 | LİN 100+S |
| LİN 200 | K+LİN 200 | LİN 200 | LİN 200+S |

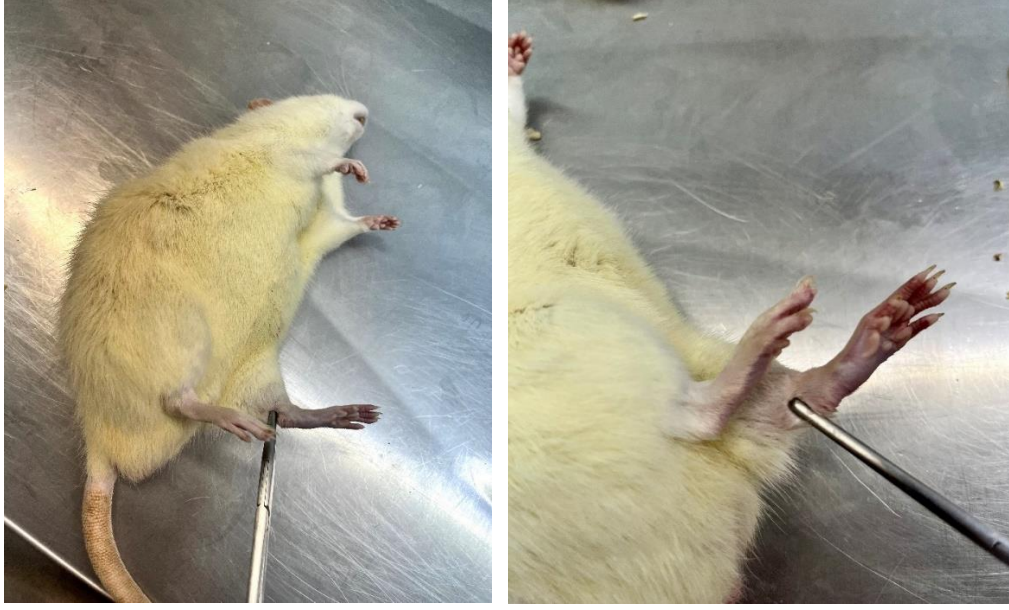
Çalışma grupları oluşturulurken, klemp uygulaması sonrası tendona hiçbir müdahale olmadan iyileşme yanıtının gözlemlenmesi ve linalool enjeksiyonu ve dozunun oluşan hasara ve iyileşmeye etkisinin incelenmesi planlandı.

3.2.2. Klemp ile Deneysel Aşil Tendon Hasar Modeli

18 adet Wistar albino türü sıçana kısa süreli anestezi (90 mg/kg Ketamin + 10 mg/kg ksilazin ip) uygulandı (Resim 2). Kontrol grubu dışındaki tüm sıçanların sol aşil tendonlarına, klemp 3. seviye dişlide, 2 dakika sıkıştırmayı takiben 1 dakika gevşetme 5 kez tekrarlanacak şekilde tendon hasar modeli oluşturuldu (Kasar, 2023) (Resim 3).



Resim 2. Klempleme işleminden önce anestezi altına alınan sıçanlar



Resim 3. Klempe ile sol aşıll tendon hasarı oluşturulması



Resim 4. Klempe uygulaması sonrası her iki alt ekstremite görüntüsü

Kontrol grubu sıçanlara hiçbir uygulamada bulunulmadı. Deney grubundaki LİN 0 grubu sıçanların sol aşıll tendonlarına hasar verilerek her gün takibi yapıldı. Diğer deney grupları, LİN 100 ve LİN 200 grubu sıçanların ise sol aşıll tendonlarına hasar verilip her gün, bir hafta boyunca linalool ip yolla enjekte edildi. LİN uygulaması iki ayrı grupta 100 mg/kg ve 200 mg/kg olacak şekilde verilerek linalool dozunun iyileşmeye etkisine bakılması

hedeflendi. Bir haftanın sonunda sakrifiye edilen sıçanların sol aşil tendonları histopatolojik inceleme için kullanıldı.



Resim 5. Kontrol grubu sol aşil tendon görüntüsü



Resim 6. Klemp uygulaması sonrası sol aşil tendon görüntüsü

3.2.3. Linalool Enjeksiyon Uygulaması

Deney grubu 3 ve 4. Grup sıçanlar uygun bir pozisyona alınıp abdomen bölgesinin sağ veya sol alt kadrından deriye, 20-25 nolu iğne ile 45 derecelik bir açıyla girildi. 3. Grup (LİN 100) sıçanlara tek seferde günlük 100 mg/kg linalool enjeksiyonu yapılırken, 4. Grup (LİN 200) sıçanlara ise tek seferde günlük 200 mg/kg linalool enjeksiyonu yapıldı. Bir hafta boyunca her gün intraperitoneal yolla linalool enjeksiyonuna devam edildi. Bir haftanın sonunda bütün sıçanlar Ketamin-Ksilazin ile anestezi altına alınıp sakrifiye edildi ve sol aşil tendonları çıkarıldı. Linalool etken maddesi ve dozunun iyileşme üzerindeki etkisinin incelenmesi planlandı.

3.2.5. Analiz Yöntemleri

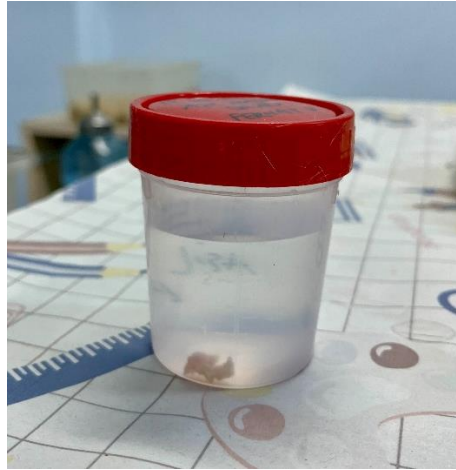
Deney grubundaki sıçanlara uygulanan model ve etken maddenin tedavi sonucundaki bulgularına ulaşabilmek için makroskobik görünüm inceleme, biyokimyasal analizler ve histolojik analizler gerçekleştirildi.

3.2.5.2. Biyokimyasal analiz yöntemleri

Sıçanlardan biyokimya ve histoloji çalışmaları için aynı tendon kısımları alındı. Biyokimyasal analizler için örnek dokular hemen -80 °C'lik derin dondurucuya yerleştirilerek, çalışma tamamlanana kadar muhafaza edildi. Dokular, oda sıcaklığına çözüldükten sonra, %10'luk (w/v) homojenizasyon işlemi, 50 mM fosfat tamponu ve pH 7,0'de 0-4 °C'de gerçekleştirildi. Oluşturulan homojenat, 500 gram ağırlığında olup, 4 °C'de 15 dakika süreyle santrifüj edildi ve süpernatant tüplere aktarıldı. MDA, GPx, SOD ve CAT aktiviteleri ile inflamatuvar ve immüno-modülatör belirteçler olan MPO, IL-1 beta, IL-6 ve TNF-alfa seviyeleri belirlendi. MDA, GPx, SOD, CAT ve MPO aktivite seviyelerini ölçmek için BioVision test kitleri, IL-1 beta, IL-6 ve TNF-alfa seviyelerini belirlemek için ise ScienceCell test kitleri kullanıldı. Kitlerin kullanımından önce, protokoller detaylı bir şekilde incelenerek, işlem basamaklarına tam uyum sağlandı.

3.2.5.3. Histolojik analiz yöntemleri

Tüm sıçanlar yüksek doz anestezi (10 mg/kg ksilazin ve 90 mg/kg ketamin) altında sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen sıçanların sol aşil tendonu, insersiyon hizasından 2 cm proksimaline kadar olan bölgeden cilt altına geçilip paratenon açılarak çıkarıldı. Histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit solüsyonu içine konuldu (Resim 9) ve 24-48 saat boyunca tespit edildi. Materyallerden uygun örneklemeler yapıldıktan sonra kasetlere konularak otomatik doku takip cihazında (LEICA ASP 300 S) 14-16 saatlik sürede rutin doku takibi işlemine alındı. Rutin takip sonrası parafin bloklar içine gömülen örneklerden mikrotom (Thermo Shandon HM 430 Sliding Microtome, Thermo Fisher Scientific Inc., MA, USA) ile 3-4 µm boyutlarında seri kesitler alındı. Hazırlanan lamalar Hematoksilen-Eosin (H-E) ile boyandı. Kesitler ışık mikroskobu (Olympus BX53, Olympus Co., Tokyo, Japan) ile incelendi ve mikroskop üzerine adapte edilmiş yüksek rezolüsyonlu video kamera (Olympus DP 22, Japan) ile fotoğraflar çekildi. Her aşil tendonu kesitinde en az 5 büyük büyütme alanı (x100 ve x200 büyütme) incelendi. Doku kesitleri kollajen lif düzeni, fibroblastik aktivite, enflamasyon, neovaskülarizasyon (damarlanma) açısından değerlendirildi. Histopatolojik değişiklikler; değişiklik yok, hafif değişiklik ve belirgin değişiklik olmak üzere 0,+,++ olarak skorlandı. Kollajen lif düzeni ise düzenli ve düzensiz olarak skorlandı (Türkmen, 2018).



Resim 7. Formaldehit içerisinde sol aşil tendon kesiti

3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme

GraphPad Prism programı (7.04 sürümü, GraphPad Software Inc., San Diego, ABD) kullanılarak istatistiksel analizler gerçekleştirildi. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirme için oneway analysis of variance (ANOVA) yöntemi kullanıldı. Grup değerlerinin çoklu karşılaştırılmasında ise Dunnett's multiple comparisons testi uygulandı. Grupların değerleri, ortalama \pm SEM olarak ifade edildi ve p değerleri için istatistiksel anlamlılık sınırı olarak 0.05 kabul edildi. Ağırlık değişimini gösteren grafik, Microsoft Office Excel programı kullanılarak hazırlandı ve ortalama değerler belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Biyokimya Bulguları

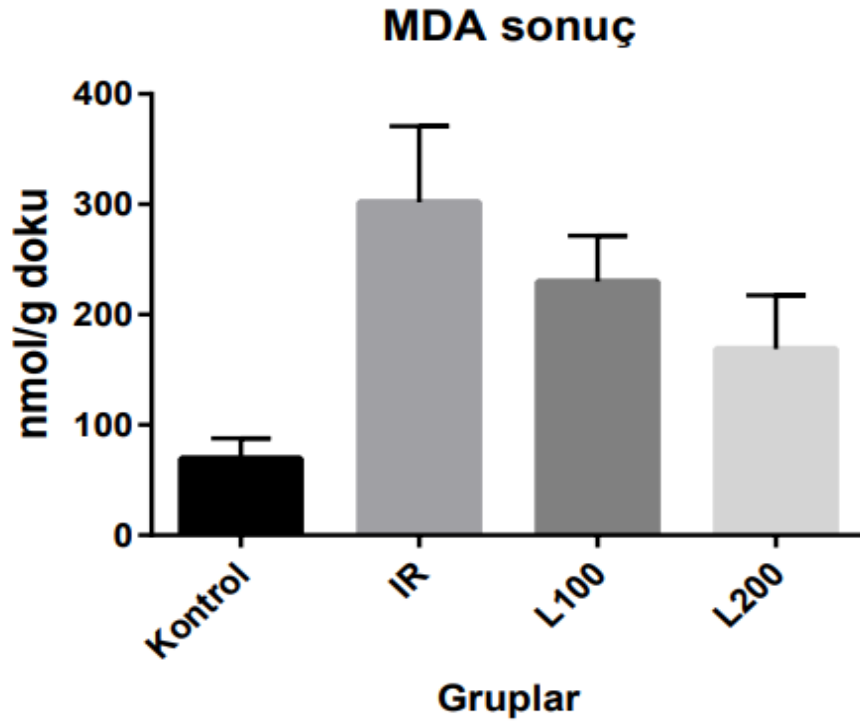
Çalışmamız sonucunda elde edilen biyokimyasal analiz sonuçları tablolar ve grafikler halinde sunularak aşağıdaki tabloda biyokimya sonuçları toplu halde verilmiştir.

Tablo 2. Gruplar arası biyokimyasal sonuçlar

| | MDA (nmol/gr) | MPO (mU/ml) | GPx (mU/ml) | SOD (%) | CAT (mU/ml) | TNF - α (pg/gr) | IL 1 Beta (pg/gr) | IL 6 (μ g/gr) |
|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|----------------------|-----------------------|
| Kontrol | 69,50 \pm 18,28 | 187,5 \pm 54,07 | 780,3 \pm 102,4 | 29 \pm 7,874 | 96,83 \pm 29,14 | 1294 \pm 119,5 | 1021 \pm 118,6 | 7,267 \pm 1,071 |
| IR | 301,8 \pm 69,07 | 362,3 \pm 51,91 | 408,8 \pm 72,72 | 31,33 \pm 13,08 | 38 \pm 11,44 | 1900 \pm 163,7 | 1622 \pm 246,5 | 12 \pm 2,057 |
| L100 | 229,8 \pm 41,80 | 276,5 \pm 40,60 | 559,8 \pm 76,56 | 27 \pm 9,445 | 63,17 \pm 14,43 | 1627 \pm 216,6 | 1411 \pm 178 | 9,667 \pm 0,8430 |
| L200 | 168,8 \pm 48,68 | 245,5 \pm 38,87 | 558,2 \pm 63,15 | 27,67 \pm 8,262 | 79,50 \pm 10,93 | 1483 \pm 130,7 | 1278 \pm 122 | 9,457 \pm 0,6438 |

4.1.1. Lipid Peroksidasyon Bulguları

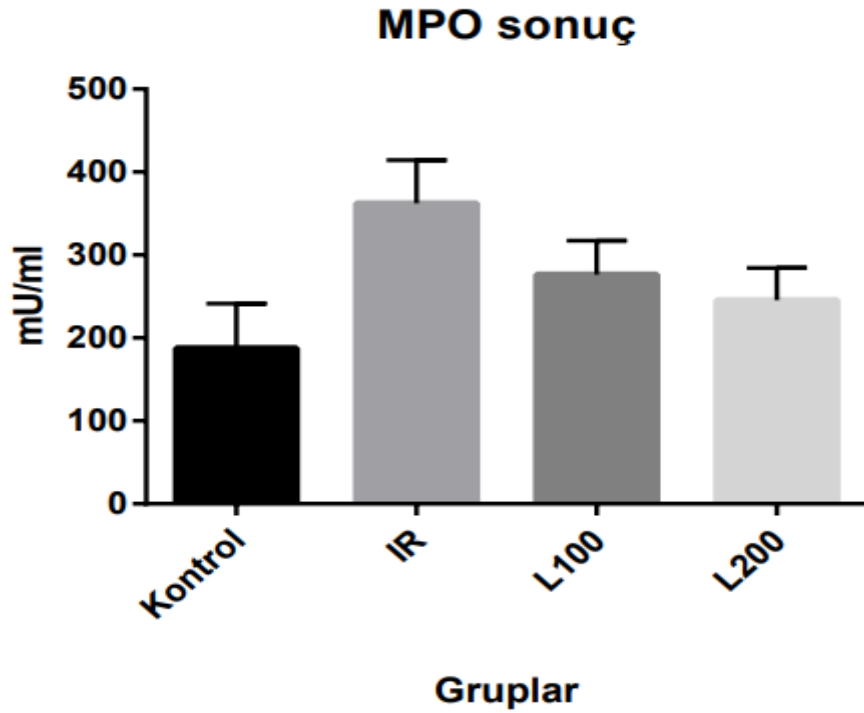
Grafikte gösterildiği gibi, kontrol grubuna klemp uygulaması sonucu oluşan iskemi reperfüzyon (IR) sonrasında, iskemi reperfüzyon grubunda elde edilen MDA sonuçları kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldi ($301,8 \pm 69,07$ nmol/g) ($p < 0,05$). Linalool uygulaması sonrasında lipid peroksidasyon seviyelerine baktığımızda, her iki LİN grup MDA seviyeleri de iskemi reperfüzyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p < 0,05$). Doz farkına bağlı olarak 200 mg/kg olarak uygulanan linalool uygulaması ($168,8 \pm 48,68$ nmol/g), 100 mg/kg'lık uygulamaya göre ($229,8 \pm 41,80$ nmol/g dokusu) MDA düzeylerini azaltması açısından anlamlı olarak daha etkili bulundu ($p < 0,05$).



Şekil 5. MDA düzeylerinin gruplara göre karşılaştırması (nmol/gram)

4.1.2. Myeloperoksidaz Aktivitesi Bulguları

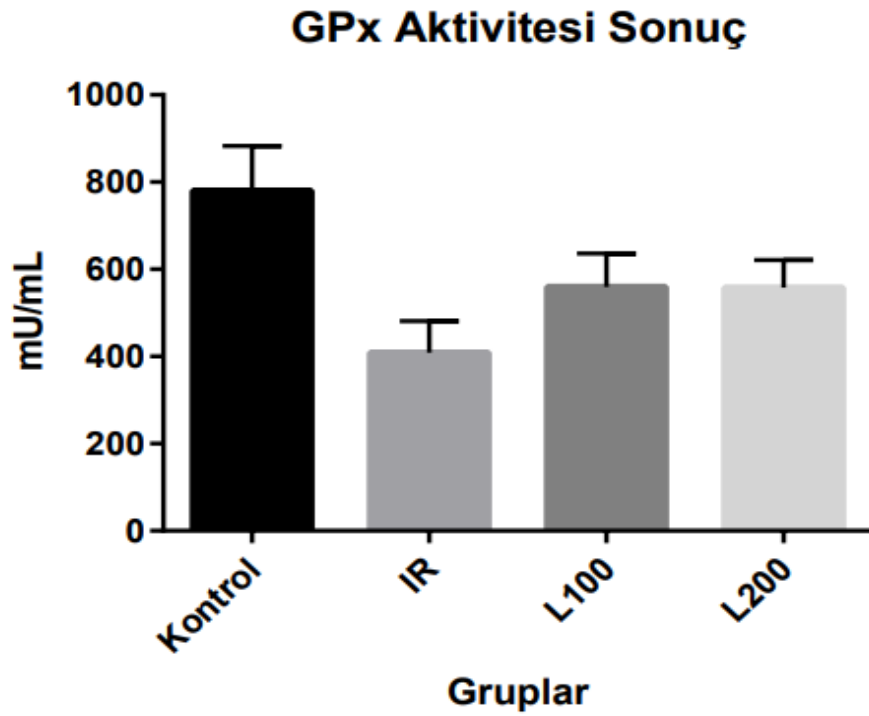
Grafikte gösterildiği gibi en yüksek MPO aktivite düzeyi, iskemi reperfüzyon grubunda belirlendi ve kontrol grubuna kıyasla ($187,5 \pm 54,07$ mU/ml), IR grubundaki MPO düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derece yükseldi ($362,3 \pm 51,91$ mU/ml) ($p < 0,05$). Öte yandan 100 mg/kg dozunda uygulanan linalool uygulaması, IR grubuna kıyasla MPO düzeyini anlamlı olarak azalttı ($276,5 \pm 40,60$ mU/ml) ($p < 0,05$). 200 mg/kg dozunda uygulanan linalool uygulaması ise kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir değişme göstermemiş olup IR grubuna kıyasla, MPO aktivite düzeyini anlamlı olarak azalttı ($245,5 \pm 38,87$ mU/ml). Sonuçlar, iskemi reperfüzyon sonrası linalool uygulamasının IR grubuna kıyasla doza bağlı olarak MPO aktivite düzeyini azalttığını; 200 mg/kg'lık uygulamanın istatistiksel olarak daha anlamlı bir azalmayla sonuçlandığını gösterdi ($p < 0,05$).



Şekil 6. MPO aktivitesi düzeylerinin gruplara göre karşılaştırması (mU/ml)

4.1.3. Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi Bulguları

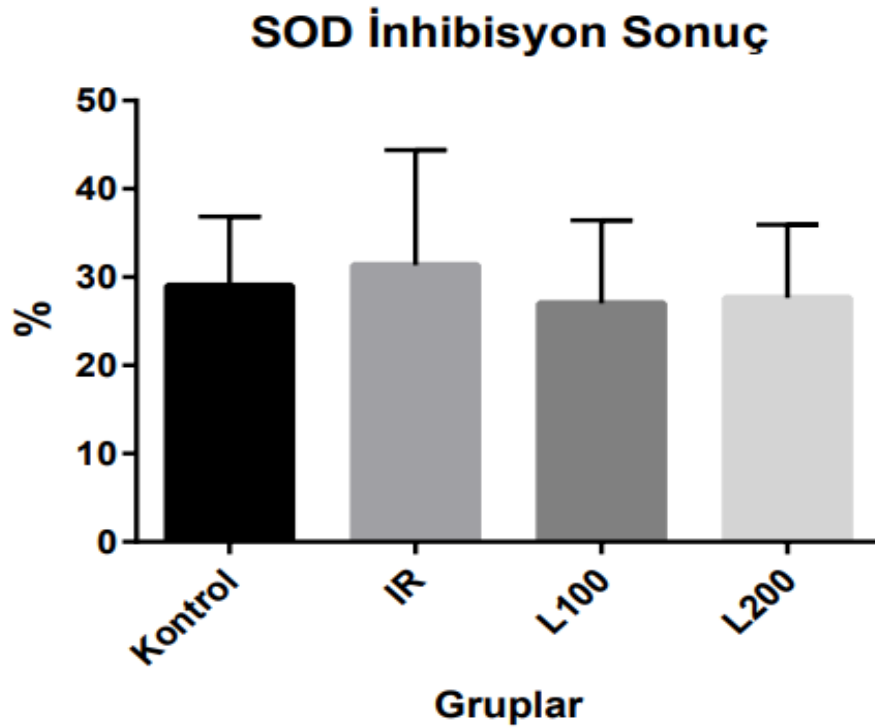
İskemi reperfüzyon sonrası IR grubu GPx aktivite düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). Tedavi gruplarında ise IR grubuna kıyasla GPx aktivite düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü ($p<0,05$). En düşük GPx düzeyi $408,8 \pm 72,72$ mU/ml olmak üzere IR grubunda görülürken, bu değer LİN 100 ve LİN 200 gruplarında sırasıyla $559,8 \pm 76,56$ mU/ml ve $558,2 \pm 63,15$ mU/ml olarak yükseldi. Sonuçlar linalool uygulamasının antioksidan aktiviteyi artırdığını gösterdi ($p<0,05$).



Şekil 7. GPx aktivite düzeylerinin gruplara göre karşılaştırması (mU/ml)

4.1.4. Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Bulguları

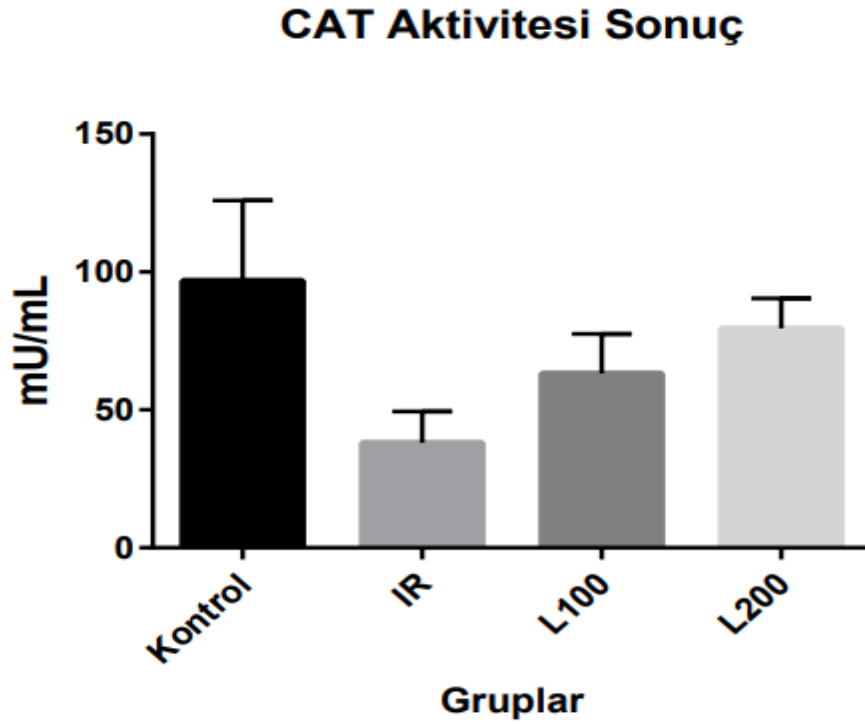
Grafığe göre iskemi reperfüzyon sonrası, kontrol grubuna kıyasla IR grubunda SOD aktivitesi baskılandı ve SOD inhibisyon değeri arttı ($31,33 \pm 13,08$ %). Linalool uygulaması sonrası tedavi gruplarında, SOD inhibisyon değerlerinde IR grubuna kıyasla bir azalma mevcut olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlarımız; linalool uygulamasının hasar grubuna kıyasla, SOD aktivite düzeylerini arttırdığını ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptadı.



Şekil 8. Gruplar arası SOD inhibisyon düzeylerinin karşılaştırması (%)

4.1.5. Katalaz Aktivitesi Bulguları

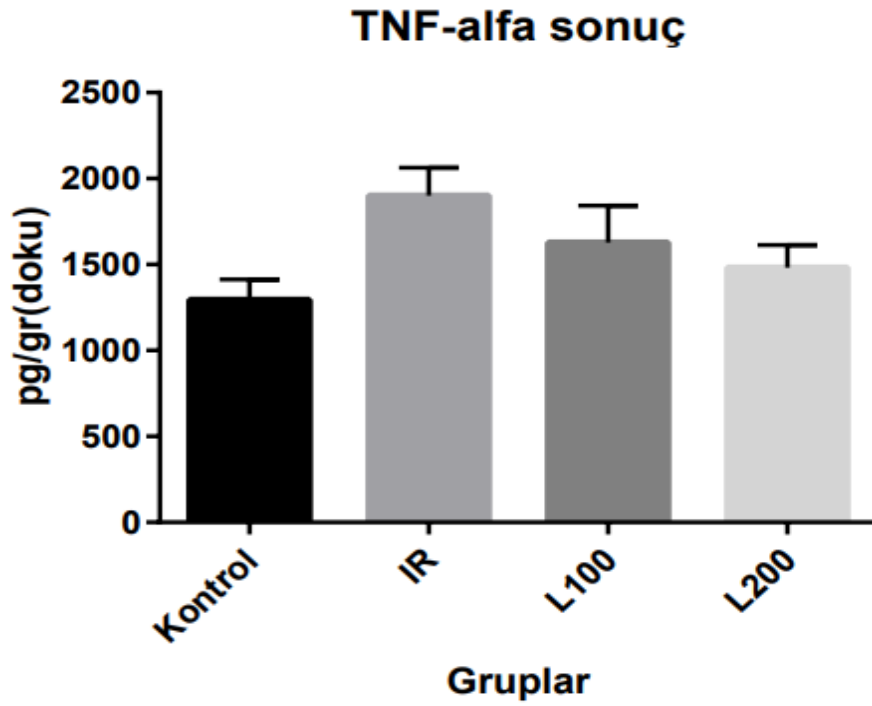
İskemi reperfüzyon sonrası IR grubu CAT aktivitesi düzeyi, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($38 \pm 11,44$ mU/ml) ($p < 0,05$). Linalool uygulamasıyla birlikte her iki tedavi grubu CAT aktivitesi düzeyleri, IR grubuna kıyasla arttı; ancak 200 mg/kg olarak verilen linalool dozunun daha etkili olduğu ve yalnız bu grubun istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağladığı bulundu ($79,50 \pm 10,93$ mU/ml) ($p < 0,05$). Bu sonuçlar yüksek doz linalool uygulamasının, iskemi reperfüzyonun katalaz aktivitesi ile etkilerinin azaltıldığını gösterdi.



Şekil 9. CAT aktivite düzeylerinin gruplara göre karşılaştırması (mU/ml)

4.1.6. TNF alfa Düzeyi Bulguları

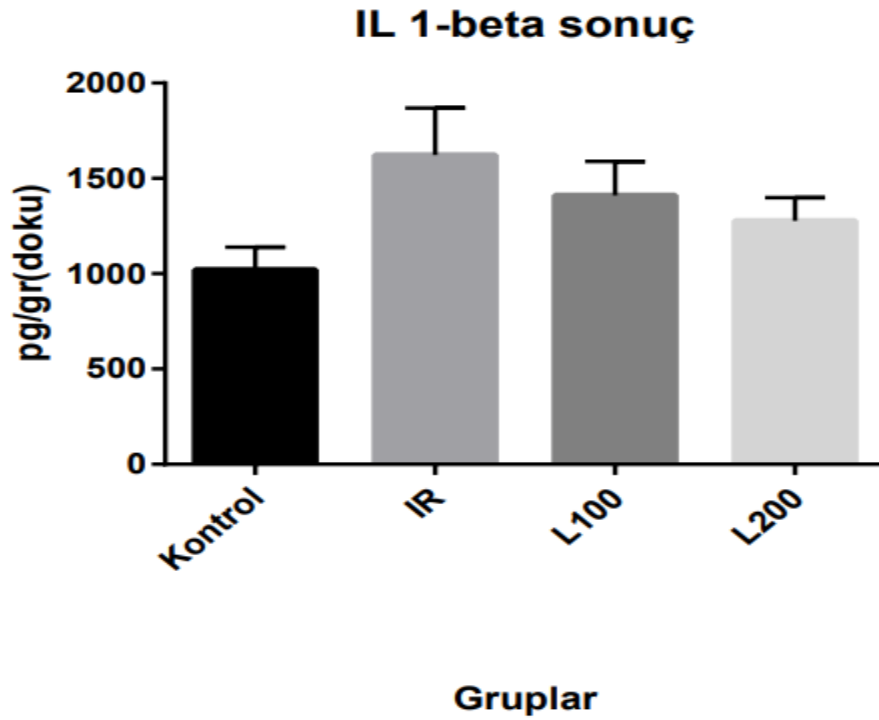
IR ve tedavi gruplarının TNF- α düzeyleri, kontrol grubuna göre arttı ve LİN 200 grubu hariç diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu ($p<0,05$). En yüksek artış IR grubunda ($1900 \pm 163,7$ pg/gr) görüldü. Linalool uygulamasıyla birlikte IR grubuna kıyasla TNF- α düzeyleri, her iki tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p<0,05$). Doz farkına bağlı olarak 200 mg/kg dozundaki linalool uygulaması ($1483 \pm 130,7$ pg/gr), 100 mg/kg'lık uygulamaya göre ($1627 \pm 216,6$ pg/gr) TNF- α düzeylerini azaltması açısından anlamlı olarak daha etkili bulundu ($p<0,05$).



Şekil 10. TNF alfa düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması (pg/gr)

4.1.7. IL 1-beta Düzeyi Bulguları

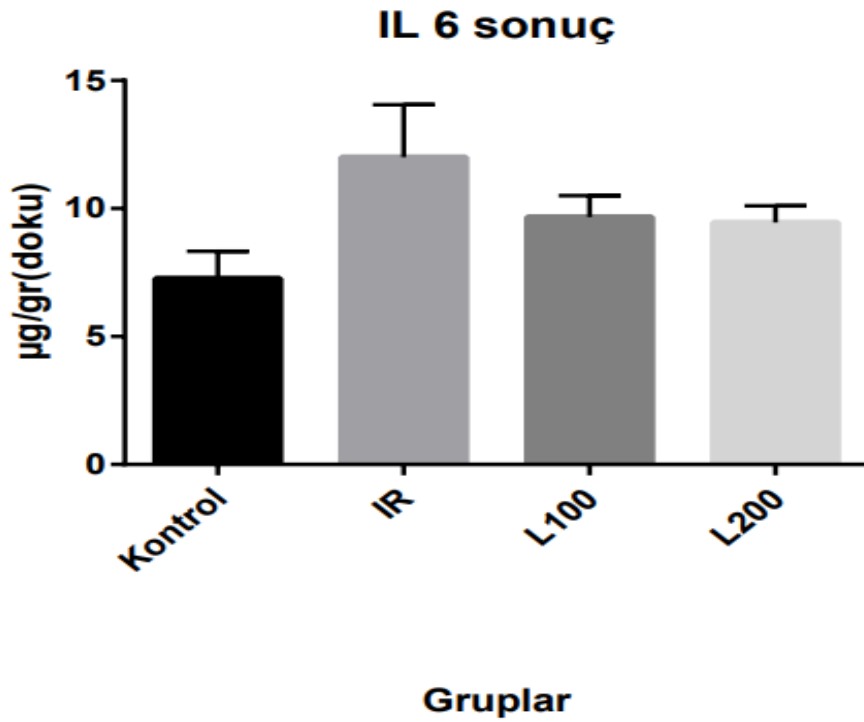
TNF- α değerlerinde olduğu gibi, IR ve tedavi grupları IL 1-beta değerleri, kontrol grubuna kıyasla arttı. Linalool uygulamasıyla birlikte her iki tedavi grubu IL 1-beta değerleri, IR grubuna kıyasla azaldı ve LİN 200 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü (1278 ± 122 pg/gr) ($p < 0,05$). Kontrol grubuna en yakın değerlerin LİN 200 grubunda olması, linalool uygulamasının doza bağlı olarak etkili olduğunu gösterdi.



Şekil 11. IL-1 beta düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması (pg/gr)

4.1.8. IL 6 Düzeyi Bulguları

Grafığe göre IL 6 düzeyi değeri, IR ve tedavi gruplarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak arttı ($p < 0,05$). En fazla artış IR grubunda ($12 \pm 2,057 \mu\text{g}/\text{gr}$) görüldü ($p < 0,05$). 100 mg/kg dozunda verilen linalool uygulamasıyla, IL 6 düzeyi değeri, IR grubuna kıyasla anlamlı derecede azaldı ($9,667 \pm 0,8430 \mu\text{g}/\text{gr}$) ($p < 0,05$). Aynı şekilde 200 mg/kg'lık uygulama da IR grubuna göre, IL 6 düzeyi değeri anlamlı ölçüde azalttı ($9,457 \pm 0,6438 \mu\text{g}/\text{gr}$) ($p < 0,05$). Her iki doz arasında anlamlı bir fark bulunamadı.



Şekil 12. IL 6 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması ($\mu\text{g}/\text{gr}$)

4.2. Histopatolojik Değerlendirme Bulguları

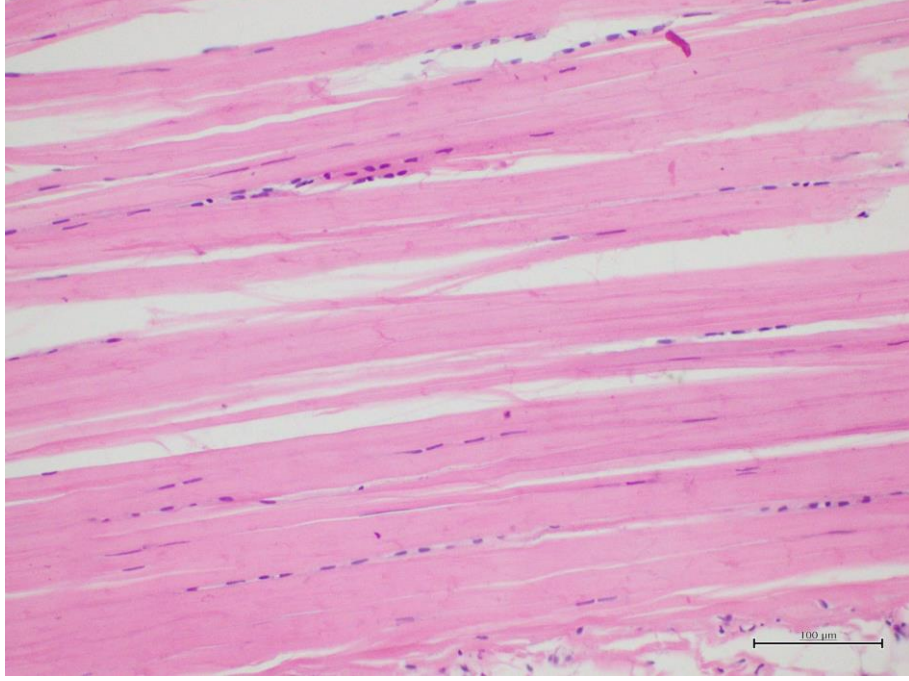
Hematoksilen-Eosin (H-E) boyama işlemlerine göre doku kesitleri kollajen lif düzeni, fibroblastik aktivite, inflamasyon, neovaskülarizasyon (damarlanma) açısından değerlendirildi ve uzman patolog tarafından skorlandı.

Tablo 3. Gruplara göre histopatolojik sonuçlar

| Gruplar | Kollajen lif düzeni | Fibroblastik aktivite | İnflamasyon | Damarlanma |
|-----------|---------------------|-----------------------|-------------|------------|
| Kontrol 1 | Düzenli | 0 | 0 | 0 |
| Kontrol 2 | Düzenli | 0 | 0 | 0 |
| Kontrol 3 | Düzenli | 0 | 0 | 0 |
| Kontrol 4 | Düzenli | 0 | 0 | 0 |
| Kontrol 5 | Düzenli | 0 | 0 | 0 |
| Kontrol 6 | Düzenli | 0 | 0 | 0 |
| Kontrol 7 | Düzenli | 0 | 0 | 0 |
| Kontrol 8 | Düzenli | 0 | 0 | 0 |
| | | | | |
| Hasar 1 | Düzensiz | ++ | ++ | ++ |
| Hasar 2 | Düzensiz | ++ | ++ | ++ |
| Hasar 3 | Düzensiz | + | + | + |
| Hasar 4 | Düzensiz | ++ | ++ | ++ |
| | | | | |
| L100 1 | Düzensiz | ++ | ++ | ++ |
| L100 2 | Düzensiz | ++ | ++ | ++ |
| L100 3 | Düzenli | + | + | + |
| L100 4 | Düzenli | + | + | + |
| | | | | |
| L200 1 | Düzensiz | ++ | ++ | ++ |
| L200 2 | Düzenli | + | + | + |
| L200 3 | Düzenli | + | + | + |
| L200 4 | Düzenli | + | + | + |

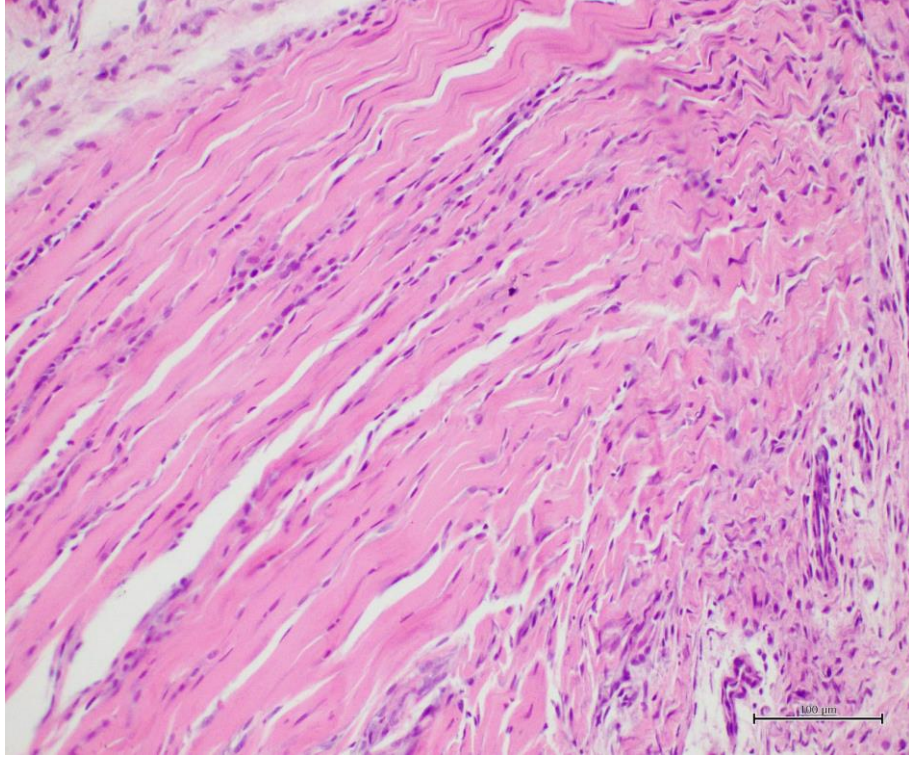
Histopatolojik değişiklikler; değişiklik yok, hafif değişiklik ve belirgin değişiklik olmak üzere 0,+,++ olarak, kollajen lif düzeni ise düzenli ve düzensiz olarak skorlandı.

4.2.1. Tendonların Histopatolojik Görüntüleri



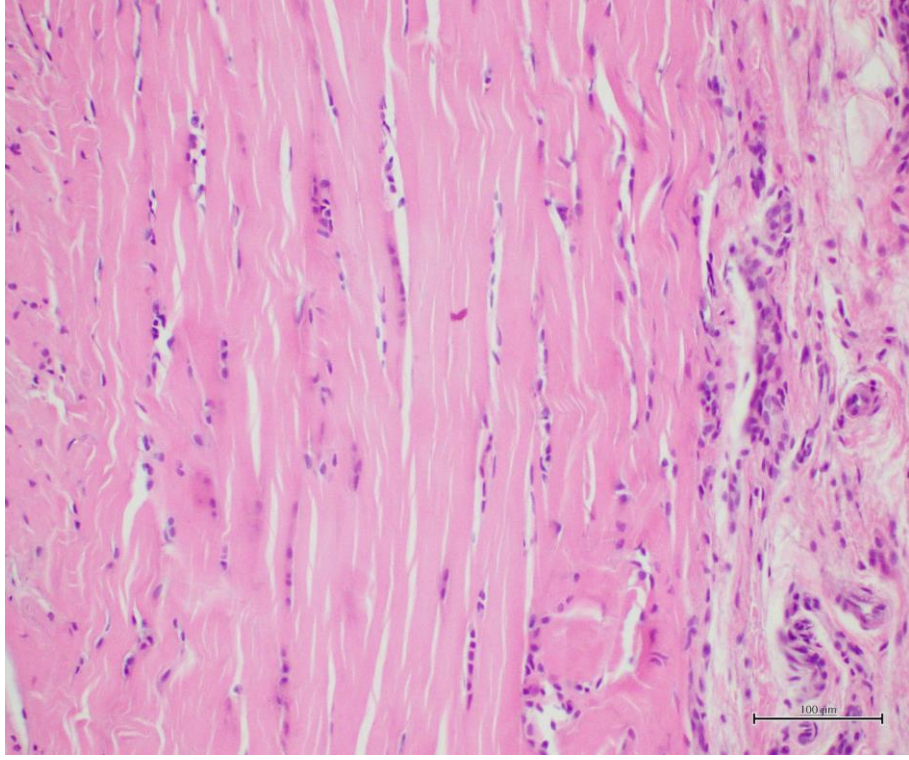
Resim 8. Kontrol grubuna ait H-E boyalı preparatların resimleri x200 büyütmede.

Kontrol grubunda kollajen lifler düzenli olup herhangi bir inflamasyon, fibroblastik aktiviteye rastlanmamıştır. Damarlanma mevcut değildir.



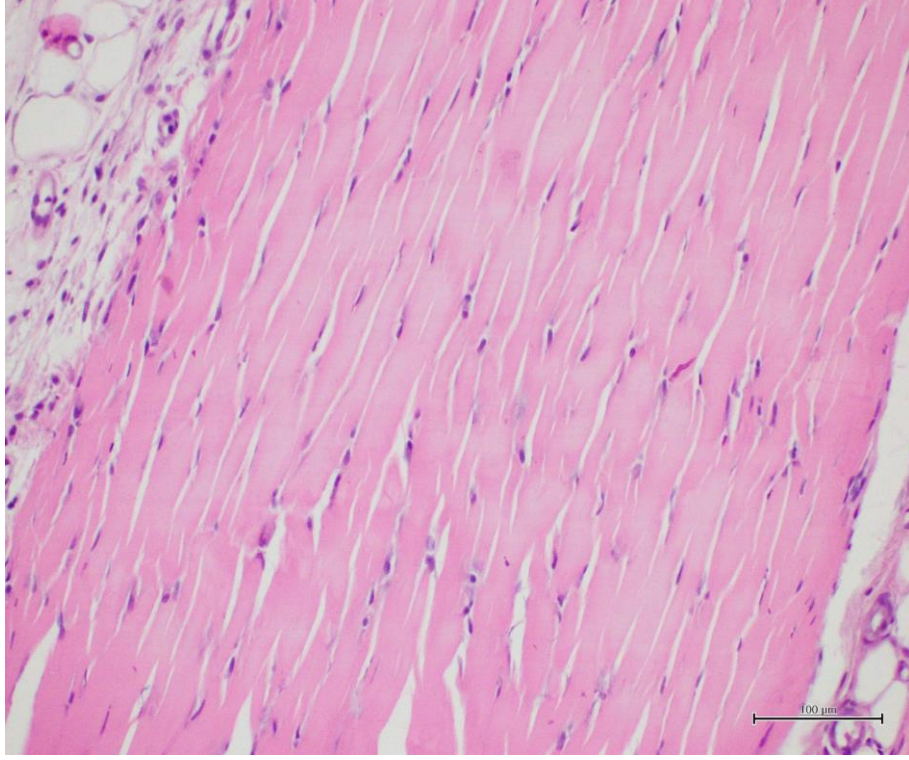
Resim 9. Hasar grubuna ait H-E boyalı preparatların resimleri x200 büyütmede.

Hasar grubunda kollajen lifler düzensiz yapıdadır. Yaralanmayla birlikte; fibroblastik aktivite, inflamasyon ve damarlanma parametrelerinde %75 oranında bir artış görülmektedir. Diğer gruplara kıyasla en yüksek inflamasyon bulgularına, damarlanma ve fibroblastik aktivite bulgularına rastlamaktayız.



Resim 10. LİN 100 grubuna ait H-E boyalı preparatların resimleri x200 büyütmede

LİN 100 grubunda, hasar grubuna kıyasla kollajen liflerde daha düzenli bir görünüm olsa da %50 oranında bir düzensizlik mevcuttur. Fibroblastik aktivite, inflamasyon ve damarlanma parametrelerinde kontrol grubuna göre yarı yarıya bir artış söz konusudur.



Resim 11. LİN 200 grubuna ait H-E boyalı preparatların resimleri x200 büyütmede

LİN 200 grubunda, LİN 100 grubuna göre kollajen liflerin daha düzenli bir görünüme (%75) sahip olduğunu görmekteyiz. Fibroblastik aktivite, inflamasyon ve damarlanma parametrelerinde %25 oranında bir artış görülmesine rağmen, LİN 100 grubuna göre bir azalma mevcuttur.

5. TARTIŞMA

Tendonların yaralanması ve dejenerasyonu sonucu oluşan tendinopati, yaşlı popülasyonda ve sporcularda en sık görülen kas-iskelet sistemi hastalıklarından biridir. Ağrıya neden olur ve tendonların işlev bozukluğuna ve sakatlığa yol açar (Y. C. Liu ve diğerleri, 2020). Tendinopati, tendonun mikroyapısında, bileşiminde ve hücresel yapısında anormalliklere sahiptir. Normal bir tendon, düzenli kollajen liflerden oluşur ve genellikle tenositlerden oluşan seyrek hücreler içerir, bu hücreler kollajen liflerin uzunluğu boyunca hizalanmıştır (Millar ve diğerleri, 2021).

İnsan vücudundaki en büyük ve en güçlü tendon olan aşil tendonu, çekme dayanıklılığı bakımından 50–100 N/mm seviyelerine sahiptir. Ne var ki, bu gücüne rağmen en sık spontan kopmalarla karşılaşan tendonlardan biridir (Maffulli ve diğerleri, 2017). Aşil tendonopatisi için tedaviler arasında dinlenme, fizik tedavi ve anti-inflamatuar ilaçlar bulunmaktadır. Tendinopatinin tekrar yaralanma sıklığı yaygın olup, etkili bir tedavi hala sınırlıdır (Dakin ve diğerleri, 2012). Kronik ve akut tendon yaralanmaları için ideal tedavi belirsizliğini korumakta ve tendon iyileşmesini hızlandırmak ve tam fonksiyonel restorasyonu sağlamak için yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Curtis, 2016).

Yaralanan tendonun yetersiz iyileşmesi, düşük kan desteği ve yerleşik hücrelerin azalmış metabolik aktivitesi ile ilişkilidir, bu da doku homeostazisini bozar. Son zamanlarda tendinopatinin patogeneğinde oksidatif stres ve apoptozun rol oynadığı öne sürülmüştür. Oksidatif strese esas olarak çeşitli sinyal yollarını ve hücresel fonksiyonları düzenleyen reaktif oksijen türleri neden olur. ROS'un aşırı üretimi proteinlere, DNA'ya ve RNA'ya zarar vererek doku, hücre ve organ fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (Yamaura ve diğerleri, 2022). Sürekli oksidatif stres, tendinopatide tendon fibrozisine, adezyona ve patolojik değişikliklere neden olan önemli bir faktördür. Tendon yaralanmalarını takiben peritendinöz adezyon, tendon hareketlerini engeller ve sonunda zayıf fonksiyonla sonuçlanır. Anti-oksidatif tedavilerin, oksidatif stresi azaltma ve tendon iyileşmesini destekleme potansiyeline dair *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar yapılmıştır. Antioksidanların, genellikle hayvan modellerinde tendon hücrelerinin canlılığı ve tenojenik farklılaşması üzerinde ve ayrıca H₂O₂,

yağlı doku infiltrasyonu, tendon adezyonu ve tendon onarımı üzerinde yararlı etkileri olduğu belirtilmiştir (Lui ve diğerleri, 2022).

Yapılan çalışmalarda, linaloolün antioksidan özelliği dikkat çekmektedir. Aynı zamanda antibakteriyel, antiinflamatuvar, antikanser ve antinosiseptif özelliklerine sahip olduğu görülmüştür (A. F. Duarte ve diğerleri, 2013; A. Duarte ve diğerleri, 2016; Laribi ve diğerleri, 2015; Zengin ve Baysal, 2014). Gerçekleştirilen literatür taramasında, linaloolün aşıl tendon yaralanmaları üzerinde etkisini inceleyen ve araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bütün bu verilere dayanarak çalışmamız oluşturulmuştur. Öncelikle aşıl tendon hasar modeli için birçok çalışma incelenmiş ve tendona klemp ile ezici-iskemik hasar verilmesi tercih edilmiştir. Bu çalışma, klemp uygulaması modeli için Kasar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı baz almıştır (Kasar, 2023). Kasar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 36 haftalık ağırlıkları 400-530 gr olan, 40 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar dört gruba (n=10) ayrılmış ve L-Karnitin'in (LC) deneysel aşıl tendon hasarındaki etkisi incelenmiştir. Pre-LC grubundaki sıçanlara LC uygulamasından bir hafta sonra olmak üzere kontrol grubu dışındaki tüm sıçanların sol aşıl tendonlarına klemp 3. seviye dişlide, 2 dakika sıkıştırmayı takiben 1 dakika gevşetme 5 kez tekrarlanacak şekilde tendon hasar modeli uygulanmıştır. Hasta grubundaki sıçanların aşıl tendonlarına hasar verilmiş fakat LC uygulanmamıştır. Pre-LC grubuna tendon hasarından bir hafta önce başlanarak tendon hasarı sonrası da dört hafta devam edecek şekilde toplam beş hafta boyunca 100 mg/kg LC (Lekarnitin ampul 1 g/5 cc, Pharmada) intraperitoneal olarak verilmiştir. Post-LC grubuna ise tendon hasarını takiben dört hafta boyunca 100 mg/kg LC intraperitoneal olarak her gün uygulanmıştır. Deney sonunda sıçanların sol aşıl tendonları histopatolojik inceleme için çıkarılmış ve elde edilen sonuçlara göre; kontrol grubu inflamasyon skorlama sonuçları hasta ve Post-LC gruplarından anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Hasta grubunun neovaskülarizasyon ve fibroblastik aktivite değerlendirme sonuçları ise Post-LC grubundan anlamlı düzeyde düşüktür. Ayrıca hasta grubunda, diğer gruplara göre kollajen fibril dizilimi daha düzensiz görülmüştür. Bütün bu sonuçlar neticesinde aşıl tendinopatisine en yakın sonuçlar elde edilmiş ve bu çalışma, çalışmamıza referans olmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar görüldü ve klemp uygulaması sonrası tendon hasarı meydana geldi. Makroskopik ve histolojik olarak ödem gözlemlendi ve inflamasyon oluştu. Oksidatif hasarın arttığı ve antioksidan aktivitenin azaldığı biyokimyasal analizlerle belirlendi. Linalool uygulamasıyla birlikte tedavi grubunda görülen değişiklikler histolojik ve biyokimyasal sonuçlar açısından birbiriyle uyumluuydu.

Ola ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; linaloolün, sıçanlarda benzenin neden olduğu oksidatif stres aracılı hematolojik ve hepatik fonksiyon bozukluklarının iyileştirilmesindeki potansiyel rolünü araştırmışlardır. Wistar sıçanlarında karaciğer hasarı ve hematolojik dengesizlik, art arda üç hafta boyunca iki günde bir 0,2 mL benzen çözeltisinin intravenöz uygulanmasıyla oluşturulmuştur. Benzen zehirlenmesinin ardından, iki hafta boyunca her gün ağızdan 40 mg/kg linalool uygulanmış ve hematolojik değişiklik, linalool takviyesi olan veya olmayan kontrol ve benzene maruz kalan hayvanların hematolojik parametreleri karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda; linalool ile tedavi sonrası sıçanlarda, GSH seviyeleri ve hepatik SOD ve CAT aktivitelerinin önemli ölçüde iyileştiği görülmüştür. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, benzenle zehirlenen sıçanın MDA seviyesinde anlamlı bir artış olmuş ve linalool, tedavi sonrası hepatik MDA seviyelerindeki bu artışı hafifletmiştir (Ola ve Sofolahan, 2021).

Lucena ve arkadaşları; LIN'in bir Parkinson hastalığı modeli üzerindeki nöroprotektif etkilerini incelemişlerdir. Erkek Wistar sıçanları; SO (Kontrol grubu) (%2 Tween 80 sulu çözeltisi ile gavaj yoluyla tedavi); 6-OHDA lezyonlu (aynı zamanda %2 Tween 80'lik sulu bir çözelti ile sondayla beslenme yoluyla tedavi); 6-OHDA ile lezyonlanmış ve 25, 50 veya 100 mg/kg (-)-linalool (LIN25, LIN50 ve LIN100) ile tedavi edilen olmak üzere gruplara ayrılmıştır. Tüm tedavilere stereotaksik cerrahiden 24 saat sonra başlanmış ve 15 gün boyunca her gün devam edilmiştir. Tedavi edilmeyen 6-OHDA grubu, incelenen tüm beyin alanlarında artan nitrit içeriği ve lipoperoksidasyon sergilemiş ve bu değişiklikler, LIN tedavilerinden sonra tamamen tersine dönmüştür. LIN'in hemiparkinsonlu sıçanlarda antiinflamatuvar ve antioksidan aktiviteleriyle ilişkili nöroprotektif bir etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (de Lucena ve diğerleri, 2020). Sonuçlar çalışmamızı destekler nitelikte olup linaloolün antioksidan etkisi belirtilmiştir. Benzer şekilde elde ettiğimiz veriler de linaloolün oksidatif stresi azaltarak aşil tendon hasarında bir iyileşme gösterdiğini belirtir.

Yapılan literatür taramasında; tendon hasarlarında oksidatif stres parametrelerinin ve antioksidan savunma sisteminin nasıl etkilendiğine dair çalışmalara rastlandı ve çalışma sonuçlarımızla uyumlu sonuçlar görüldü.

MDA; oksidatif hasarın bir göstergesi olup lipid peroksidasyonunun bir belirtecidir (Şirinyildiz, 2020). Meng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; hidrojen suyunun tendon yapışmasının azaltılması üzerindeki etkilerini araştırmak için bir sıçan tendon onarımı modeli

oluşturulmuş ve 36 Sprague Dawley sıçanı, bir tendon onarımı operasyonundan sonra işleme reaktiflerine göre rastgele bir normal salin (NS) grubuna ve bir hidrojen su (HS) grubuna ayrılmıştır. Ameliyat sonrası MDA düzeyi önemli ölçüde artarken, HS grubunda daha düşük MDA düzeyi görülmüştür (Meng ve diğerleri, 2019). Risal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; Tip 2 diabetes mellitus (DM) ve diabetes mellitus olmayan Wistar sıçanlar; çörek otu ile tedavi edilmeyen DM olan ve olmayan sıçanlar, çörek otu ile tedavi edilen DM olan ve olmayan sıçanlar olmak üzere dört gruba ayrılmış ve üç hafta sonra malondialdehit seviyelerine bakılmıştır. Çörek otunun (*Nigella sativa*) bir antioksidan olarak rolünün, malondialdehitte bir azalmaya neden olup olmadığı araştırılmış ve sonucunda çörek otu ekstresi uygulanan sıçan gruplarının, çörek otu ekstresi uygulanmayanlara göre daha düşük malondialdehit düzeylerine sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Risal ve diğerleri, 2021). Benzer şekilde çalışmamızda, klemp uygulaması sonrası oksidatif hasar meydana gelerek tendon hasarı oluşmuştur. İskemi reperfüzyon sonucu, hasar grubundaki oksidatif hasarın bir göstergesi olan MDA düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldi ($p<0,05$). Risal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çörek otunun antioksidan özelliği dikkat çekerken bizim çalışmamızda linaloolün etkisi ve doza bağlı iyileşmeye katkısı belirlendi ve aynı zamanda oksidatif hasar üzerindeki etkisi görüldü. Çalışmamızda; hasar grubuna uygulanan linalool enjeksiyonu sonrası her iki tedavi grubunda da MDA seviyeleri anlamlı derecede azaldı ($p<0,05$). Her iki LİN grubu kıyaslandığında ise; hasar grubuna göre, 200 mg/kg olarak uygulanan linalool uygulaması, 100 mg/kg'lık uygulamaya göre MDA düzeylerini azaltması açısından anlamlı olarak daha etkili bulundu ($p<0,05$). Çalışmamız sonucunda, bir haftalık tedavi süresi ile linalool enjeksiyonun etkinliği ve iyileşmeye katkısı belirtildi. Aynı zamanda iskemi reperfüzyon sonucu artan MDA düzeyinin bir sonucu olarak, hasar grubunda hücrelerin yapısal bütünlüğü bozulmuştur diyebiliriz. Histoloji sonuçlarında hasar grubundaki kollajen lif düzeninin bozulduğunu gördük. Makroskobik incelemede ise ödemin arttığı görüldü. Bütün bu sonuçlar ve yapılan araştırmalar neticesinde hücre zarlarındaki lipid peroksidasyonu ile ilişkili olan MDA düzeyinin oksidatif hasarın bir göstergesi olduğu ve yaptığımız çalışmada da klemp uygulamasıyla bu hasarın meydana geldiğini söyleyebiliriz.

MPO, güçlü antibakteriyel özelliklere sahip aktive olmuş nötrofiller tarafından inflamatuvar bölgede salınır; ancak yanlış yerde, zamanda veya miktarlarda üretildiğinde ev sahibi dokulara da zarar verebilir (Klebanoff, 2005; Pattison ve Davies, 2006). Krivic ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 72 Wistar Albino türü erkek sıçanın sağ aşil tendonunun kemik bölgesine cerrahi transeksiyonu yapılmış; peptid BPC 157 ve metilprednizolonun erken fonksiyonel iyileşme üzerindeki etkileri karşılaştırılmış ve iyileşen aşil tendonu kenarları, transeksiyonu takip eden 1-4. günlerde toplanmıştır. Ajanlar (stabil peptid BPC 157 10µg, metilprednizolon 5mg, normal salin 5ml) tek başına verilmiş olup (/kg vücut ağırlığı, intraperitoneal olarak, günde bir kez, ameliyattan sonraki ilk 30 dakika, analizden önceki son 24 saat) kontrol grubuna 5ml/kg normal salin verilmiştir. Metiprednizolon, MPO aktivitesini, histolojik inflamatuvar hücre akışını ve aynı zamanda yeni kan damarı oluşumunu da azaltmıştır. Stabil peptid BPC 157, MPO aktivitesini ve inflamatuvar hücre akışını azaltmış ve yeni damar oluşumunu arttırmıştır (Krivic ve diğerleri, 2008). Godbout ve arkadaşları ise; tendon iyileşmesinde akut yaralanmayı takiben trombositlerin rolünü araştırmış, trombositopeniyi tetiklemek için erkek C57BL/6 farelerine antiplatelet antikoru enjekte etmiş ve plasebo hayvanlarına yalnızca serum vermişlerdir. Nötrofil ve makrofajların sıralı birikimi genellikle tendon yaralanmasından sonra erken dönemde gözlemlendiği için yaralanma sonrası 1. ve 3. günlerde nötrofil konsantrasyonunu değerlendirmek için MPO analizleri yapılmıştır. Enzim aktivitesinin bir gün sonra zirveye ulaştığı ve MPO aktivitesinin yaralı tendonlarda 575 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (Godbout ve diğerleri, 2009). Miyeloperoksidaz düzeyinin artması, genellikle bir inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak kabul edilir. Godbout ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nötrofil konsantrasyonunu değerlendirmek için MPO analizleri yapılmıştır ve MPO düzeyinin hasarla birlikte arttığı görülmüştür. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da iskemi reperfüzyon sonrası kontrol grubuna göre MPO düzeyinin anlamlı olarak artması, tendonda meydana gelen hasarın bir göstergesidir. Buna bağlı olarak histoloji sonuçlarında görülen hasar grubunda inflamasyonun artması ve makroskobik incelemede ödem ve pembemsi görünüm de bu sonuçları destekler niteliktedir. Krivic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, Metiprednizolonun MPO aktivitesini, histolojik inflamatuvar hücre akışını ve aynı zamanda yeni kan damarı oluşumunu azalttığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda linalool benzer bir etki gösterdi ve her iki tedavi grubunda, IR grubuna kıyasla MPO düzeyi anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). Verilen yüksek dozun (200 mg/kg), anlamlı olarak daha etkili olduğu görüldü ($p<0,05$). Histopatoloji sonuçları da bu sonuçlarla uyumluydu. LİN 200 grubundaki inflamasyonun, LİN 100 grubu görüntülerine göre hasar grubuna kıyasla daha çok azaldığı görüldü. Bu verilere dayanarak linaloolün antiinflamatuvar etkisinden söz edebiliriz.

Katalaz, birçok organizmada antioksidan çalışmalarının temelini oluşturur ve çok sayıda araştırmada incelenmiştir. Genellikle peroksizomlarda sentezlenir ve bulunur. Glutasyon peroksidaza kıyasla daha yüksek H₂O₂ konsantrasyonlarını etkin bir şekilde temizler (Aslankoç ve diğerleri, 2019). Li ve diğerleri yaptıkları çalışmada; kolesterol ile tendinopati arasındaki ilişki ve mekanizmayı *in vitro* ve *in vivo* olarak araştırmışlardır. Laboratuvardan altı ila sekiz haftalık dişi Sprague-Dawley (SD) sıçanları, altı adet 10 haftalık erkek C57BL/6 faresi ve apolipoprotein E (ApoE) eksikliği olan altı adet 10 haftalık erkek C57BL/6 faresi satın alınmış ve tendon kaynaklı kök hücreleri izole etmek için SD sıçanları kullanılmıştır. C57BL/6 fareleri 10 aylık olana kadar normal diyetle, ApoE fareleri ise yüksek yağlı diyetle beslenmiştir. ApoE fareleri, toplam plazma kolesterol düzeylerini belirgin bir şekilde yükselttikleri için hiperkolesterolemik bir grubu temsil etmiştir. Yapılan değerlendirmeler sonucunda, bir antioksidan protein olan CAT'ın, kolesterolün neden olduğu ROS üretimine katıldığı belirtilmiştir. Tutarlı bir şekilde, CAT *in vivo* olarak önemli ölçüde artmış, bu da tendinopatide redoks dengesini ima etmektedir (K. Li ve diğerleri, 2019). Yaptığımız çalışmamızda da iskemi reperfüzyon sonucu hasar grubunda kontrol grubuna kıyasla CAT seviyesinde anlamlı bir azalma görüldü ($p<0,05$). Linalool uygulamasıyla birlikte her iki tedavi grubu CAT aktivitesi düzeyleri, IR grubuna kıyasla arttı ve 200 mg/kg olarak verilen linalool dozunun daha etkili olduğu bulundu. Bu sonuçlar yüksek doz linalool uygulamasının, iskemi reperfüzyonun katalaz aktivitesi ile etkilerinin azaltıldığını gösterdi.

Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksidi suya parçalayan önemli bir antioksidandır ve genellikle mitokondri içinde, bazen ise sitoplazmada bulunur (Aslankoç ve diğerleri, 2019). Furuta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kısa süreli deksametazon kullanımının hem florokinolon kaynaklı hem de yaşa bağlı tendinopatiyi önlediği bulunmuştur. Sistemik olarak florokinolon ile tedavi edilen sıçan tendonlarında mekanik kırılma, histolojik değişim ve DNA hasarı görülmüş; deksametazon ile birlikte tedavi bu etkileri hafifletmiş ve antioksidan enzim glutasyon peroksidaz 3'ün ekspresyonunu arttırmıştır. Bu sonuçlar deksametazonun GPx3'ün yukarı regülasyonu yoluyla oksidatif stresi baskılayarak tendinopatiyi önlediğini göstermektedir (Furuta ve diğerleri, 2023). Deksametazonun etki mekanizmasına benzer olarak uyguladığımız linalool enjeksiyonu da oksidatif stresi baskılayarak GPx antioksidan enzim aktivitesini arttırmıştır. Biyokimya sonuçlarında tedavi gruplarında görülen, IR grubuna kıyasla GPx aktivite düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede artması bunun göstergesidir ($p<0,05$). Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada,

in vivo kollajenaz kaynaklı tendinopati ve *in vitro* RSL3 kaynaklı tenosit hasarı yoluyla tendon hasarında Farrerolün (FA) farmakolojik etkisini ve mekanizması araştırılmış ve 24 erkek Sprague-Dawley sıçanı (8 haftalık, 200-250 g), dört gruba ayrılmıştır: kontrol grubu (PBS), kollajenaz kaynaklı tendinopati (CIT) grubu, CIT+FA grubu ve FA grubu. Ferroptoz ile tendinopati arasındaki ilişkinin saptanması amacıyla sıçanlar rastgele iki gruba ayrılmıştır: Kontrol grubu ve RSL3 grubu. Sıçanların sağ aşil tendonuna 30 ul tip I kollajenaz (10 mg/ml) ve yaralanmadan bir hafta sonra, 2 µg/100 µl FA enjekte edilmiştir. Kontrol grubuna ve kollajenaz grubuna aynı dozda PBS, ve RSL3 grubuna sağ aşil tendonuna 0,1 µM, 100 µl, haftada bir kez RSL3 enjekte edilmiştir. Dört hafta sonra sıçanlara ötenazi uygulanıp dokuları alınmıştır. Çalışma sonunda, RSL3'ün tenositlerdeki GPx4 aktivitesini azalttığını, FA'nın tenositlerde ferroptozu GPx4'e bağlı bir yol ile inhibe ettiğini, böylece tendinopatinin ilerlemesini etkili bir şekilde hafiflettiğini göstermektedir. GPx4, lipitlerdeki oksidatif hasarı onarabilen bir antioksidan savunma enzimidir ve ferritin inaktivasyonunun merkezi düzenleyicisidir. Bu nedenle GPx4'ün düzenlenmesi, tendinopatinin önlenmesi, tedavisi ve tendon iyileşmesinin desteklenmesi açısından önemli olabilir (Y. Wu ve diğerleri, 2022). Benzer şekilde çalışmamızın sonucunda elde ettiğimiz verilere baktığımızda, klemp uygulaması sonrası aşil tendonunda bir hasar meydana geldi ve iskemi reperfüzyon sonrası IR grubu GPx aktivite düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldı (p<0,05). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada belirtildiği gibi Farrerol, GPx4 düzeyini düzenleyerek tendinopatinin ilerlemesini etkili bir şekilde hafifletmiş ve tendon iyileşmesini desteklemiştir. Bizim çalışmamızda da linalool enjeksiyon sonucu artan GPx aktivite düzeyleri, tendon iyileşmesinin bir göstergesidir diyebiliriz. Bunun yanında histoloji sonuçları da linalool enjeksiyonu ile hasar grubuna kıyasla tedavi gruplarında, kollajen liflerin daha düzenli bir görünüme sahip olduğunu, aynı zamanda fibroblastik aktivitenin ve damarlanmanın azaldığını göstermektedir. Bu durum da linalool uygulamasının iyileşmede etkili olduğunu gösterir. Histoloji ve biyokimya sonuçlarımız birbirleriyle uyumludur.

Süperoksit dismutaz, süperoksit anyon radikallerine ve ROS'a karşı en etkili antioksidan savunma sistemini oluşturur (Aslankoç ve diğerleri, 2019). Süperoksit dismutazlar oksidatif stresin azaltılmasına katkıda bulunur ve böylece DNA, RNA, proteinler ve lipitlerin hasar görmesini önler (Freitinger Skalická ve diğerleri, 2012). Fillipin ve diğerleri; tek darbeli travmanın neden olduğu aşil tendonu hasarının deneysel bir modelinde düşük seviyeli lazer tedavisinin (LLLT) oksidatif stres ve fibroz üzerindeki etkilerini

araştırmıştır. Erkek Wistar sıçanları rastgele dört gruba (n=8) ayrılmıştır: Kontrol, travma, 14 gün boyunca travma + LLLT ve 21 gün boyunca travma + LLLT. Aşıl tendonu travması, 0,544 J darbe kinetik enerjisine sahip bir yükün düşürülmesiyle oluşturulmuştur. 904 nm dalga boyunda, 45 mW ortalama güçte, 5 J/cm² dozajında, 35 saniye süreyle düşük seviyeli bir Ga-As lazer uygulanmış ve çalışmalar 21. günde yapılmıştır. 14 veya 21 gün boyunca LLLT'nin uygulanması histolojik anormallikleri belirgin şekilde hafifletmiş, kollajen konsantrasyonunu azaltmış ve oksidatif stresi önlemiştir. Süperoksit dismutaz aktivitesi, LLLT uygulamasıyla kontrol değerlerine göre önemli ölçüde artmıştır (Fillipin ve diğerleri, 2005). Yamaura ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada; sekiz adet 8 haftalık Sprague-Dawley dişi sıçan kullanılarak hücre redoks homeostazisinde önemli bir rol oynayan nikotinamid adenin dinükleotidinin bir öncüsü Nikotinamid mononükleotidin (NMN), tendinopati üzerindeki antioksidan etkisi *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirilmiştir. Sıçanlardan alınan tenositler, NMN içeren veya içermeyen normal glikoz (RG) ve yüksek glikoz (HG) koşullarında kültürlenip dört gruba ayrılmıştır: RG NMN(-), RG NMN(+), HG NMN(-) ve HG NMN(+). Kollajenazın neden olduğu tendinopatili sıçanlar, NMN ile veya NMN olmadan tedavi edilmiş ve aşıl tendonunda süperoksit dismutaz aktivite ölçümleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda, NMN'nin SOD aktivitesini arttırarak oksidatif stresin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (Yamaura ve diğerleri, 2022). Yapılan araştırmalarda, çeşitli tedavi araçlarının SOD enzim aktivitesini arttırarak oksidatif stresi azalttığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da iskemi reperfüzyon sonrası, kontrol grubuna kıyasla IR grubunda SOD aktivitesi baskılandı ve SOD inhibisyon değeri arttı. Linalool kullanımı sonucu ise; SOD aktivitesinin arttığı ve iyileşmeye olumlu bir katkıda bulunduğu görüldü. Tedavi gruplarında, SOD inhibisyon değerlerinde iskemi reperfüzyon grubuna kıyasla bir azalma mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bu durum, süperoksit radikallerini nötralize etme görevini üstlenen SOD'un yeterince etkili çalışmadığının veya düzensiz çalıştığıının göstergesi olabilir. Bunun yanında hücrede biriken süperoksit radikalleri, hidrojen peroksite dönüşmede yetersiz kalabilir. Ancak CAT ve GPx enzim aktivitelerindeki anlamlı artış, hidrojen peroksite etkili bir şekilde nötralize edildiğinin göstergesidir.

H₂O₂ kaynağı olan süperoksit radikallerindeki artış, mitokondriye potansiyel bir zarar verir. Antioksidan savunma sistemleri, ROS'un neden olabileceği hasara karşı önlemler alır. Mitokondride meydana gelen süperoksit radikalleri, başlangıçta Mn-SOD (SOD 2) ve GPx enzimleri tarafından nötralize edilir. Bununla birlikte, önemli bir miktar H₂O₂,

mitokondrinden ayrılarak sitoplazmaya geçebilir. Burada devreye peroksizomlarda sentezlenen CAT enzimi girer ve detoksifikasyonu CAT enzimi tarafından gerçekleştirilir (Aslankoç ve diğerleri, 2019).

Çoğu inflamatuvar süreçte adezyon moleküllerinin ifadesi ile ilgili olarak iki önemli sitokin TNF- α ve IL-1 β 'dir (Nedrebø ve diğerleri, 2004). Hem TNF- α 'nın hem de IL-1 β 'nin başlıca hücresel kaynağı monosit/makrofajlardır. Bazı yazarlar, TNF- α ve IL-1 β 'nin birçok inflamatuvar koşulda sinerjik olarak etki ettiğini ve sürekli uyarı aracılığıyla hücre göçü ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı yoluyla inflamasyonu düzenleyebildiğini göstermişlerdir (Garbacki ve diğerleri, 2004). Rho ve diğerleri yaptıkları çalışmada; aşil tendonu yaralanması olan sıçanlarda Polideoksiribonükleotidin (PDRN) inflamasyon ve apoptoz üzerine etkisini araştırmış ve 230 \pm 5 g (sekiz haftalık) ağırlığındaki erkek Sprague-Dawley sıçanlar beş gruba ayrılmıştır (her grupta n=8): Kontrol grubu, aşil tendonu yaralanması grubu, aşil tendonu yaralanması ve 2 mg/kg PDRN uygulanan grup, aşil tendonu yaralanması ve 4 mg/kg PDRN uygulanan grup, aşil tendonu yaralanması ve 8 mg/kg PDRN uygulanan grup. PDRN, ameliyattan üç gün sonra başlayarak 16 gün boyunca her iki günde bir (toplam altı kez) 100 μ L hacimde ilgili dozda doğrudan yaralanma bölgesine enjekte edilmiştir. PDRN tedavisi, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltmıştır. Mevcut sonuçlarda, aşil tendonu yaralanmasından sonra TNF- α konsantrasyonları artmış; bu, TNF- α 'nın aşırı üretimi nedeniyle aşil tendonu hasarının daha da kötüleştiğini göstermektedir. Ancak PDRN uygulaması aşil tendonu yaralanmasında TNF- α konsantrasyonunu azaltmıştır (Rho ve diğerleri, 2020). Xavier MS ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise; düşük seviyeli ışık yayan diyot (LED) tedavisinin (880 \pm 10 nm), kollajenaz tarafından indüklenen deneysel aşil tendinit modelinde inflamatuvar süreç üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Elli altı erkek Wistar fare, yedi gün süren deneysel dönemde üç gruba ve on dört gün süren deneysel dönemde dört gruba (n = 8) ayrılmış ve gruplar: Kontrol grubu, tendinit grubu, her iki deneysel dönem için LED terapi grubu (LEDT) ve 14 gün deneysel dönem için LED terapi grubu olarak belirlenmiştir. LED parametreleri, 0.5 cm²'lik bir ışınlama alanına dağılmış 22 mW CW optik çıkış gücü, 170 saniye ışınlama süresi, temas halinde uygulanan enerji yoğunluğu 7.5 J/cm² olarak uygulanmıştır. Terapi, tendinit indüksiyonundan 12 saat sonra başlamış ve ışınlamalar arasında 48 saatlik bir ara verilmiştir. Çalışma sonucunda, LED ile yapılan terapinin IL-1 β ve TNF- α sitokinleri için mRNA ifadesini azaltma yeteneğine sahip olduğu gösterilmiş ve inflamatuvar hücrelere olan kemotaksin de azaldığını, böylece inflamatuvar bölgedeki hücre

yoğunluğunun azaldığı düşünülmüştür (Xavier ve diğerleri, 2010). Benzer şekilde, çalışmamızda hasar grubunda TNF- α seviyesinin arttığı ve buna bağlı olarak inflamasyonun da arttığı sonucuna varılabilir. İncelenen histoloji sonuçları biyokimya sonuçlarıyla uyumludur. Linalool uygulamasıyla birlikte IR grubuna kıyasla TNF- α düzeyleri, her iki tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p<0,05$). Bu durum, linaloolün TNF alfa seviyelerini düzenlemede önemli bir terapötik ajan olduğunu gösterdi. Doz farkına bağlı olarak 200 mg/kg dozundaki linalool uygulamasının IR grubuna kıyasla, TNF- α düzeylerini azaltması açısından anlamlı olarak daha etkili bulundu ($p<0,05$). Böylece linalool enjeksiyonunun ve yüksek doz uygulamanın, iyileşmeyi olumlu yönde etkilediği görüldü. Histoloji sonuçlarımızda da benzer şekilde inflamasyonun LİN 200 grubunda, LİN 100 grubuna göre daha az olduğu görüldü.

Salvador Laraia ve diğerleri, düşük seviyeli lazer tedavisinin (LLLT; 660 nm) sıçanların aşil tendonu kesildikten sonra inflamatuvar mediatörlerin protein ekspresyonu düzeyleri üzerindeki etkilerini analiz etmişlerdir. Otuz Wistar erkek sıçana sol aşil tendonunda kısmi insizyon uygulanmış ve yaralanmadan sonraki ötenazi zamanına göre 10 hayvandan oluşan üç gruba ayrılmıştır: 6, 24 ve 72 saat. Daha sonra her grup kontrol grubu ve LLLT grubuna bölünmüştür. LLLT grubunda hayvanlar, her grup için belirlenen ötenazi zamanına kadar günde bir kez tedavi edilmiştir. LLLT ile tedavi edilen grup, üç zaman noktasında da kontrol grupları ile karşılaştırıldığında IL-1 β 'da önemli bir azalma göstermiştir (Laraia ve diğerleri, 2012). Benzer şekilde çalışmamızdaki hasar grubunda, kontrol grubuna kıyasla IL-1 beta seviyeleri arttı. Linalool enjeksiyonu ile her iki tedavi grubu IL 1-beta değerleri, IR grubuna kıyasla azaldı ve LİN 200 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü. Çalışmamız, linalool uygulamasının doza bağlı olarak etkili olduğunu gösterdi.

IL-6 ve IL-6 yolu aktivasyonunun yüksek seviyeleri tendon patolojisi ve yaşlı tendon ile ilişkilidir. Çeşitli çalışmalar ayrıca IL-6'nın ECM parçalayıcı matris metalloproteinazların aktivitesini modüle edebildiğini ve ayrıca hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, inflamasyonunu ve apoptozisini modüle edebildiğini göstermiştir. Katsma ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; yüksek peritendinöz IL-6'nın ECM üzerine etkisi incelenmiş ve IL-6 (~3000 pg ml⁻¹), erkek Wistar sıçanlarının (n=16) aşil peritendinöz bölgesine enjekte edilmiştir (sekiz hafta boyunca haftada üç gün). Fizyolojik olarak ilgili IL-6 seviyeleri ile yapılan kronik tedavi, MMP'lerin ekspresyonunu değiştirmiş ancak aşil tendonu kollajen sentezini değiştirmemiştir (Katsma ve diğerleri, 2017). Hernandez ve arkadaşlarının

yaptıkları başka bir çalışmada; 270-300 g ağırlığında toplam 40 yetişkin erkek Sprague-Dawley sıçana vücut yüzey alanının %40'ı kadar haşlanma yanığı uygulanmış ve sıçanlar beş gruba ayrılmıştır: Kontrol (n=11) ve yanık sonrası; bir gün (n=6), üç gün (n=6), yedi gün (n=6) ve 14 gün (n=11). Hayvan kılları sırt ve yan yüzeylerden çıkarılıp hayvanlar, özel olarak yapılandırılmış bir şablon cihazına sabitlenmiştir. Aşil tendonları yanık sonrası 14 güne kadar toplanmıştır. Önceki raporlar, MMP'lerin yukarı regülasyonunda ve tendondaki doku yeniden modellenmesinde IL-1 β 'nin rol oynadığını göstermiştir. Hem IL-1 β hem de IL-6 seviyelerinin yükselişi, kollajen sentezinin eş zamanlı indüksiyonuyla birlikte tendonda akut inflamasyonun başladığına işaret eder. Çalışma sonucunda, yanıktan 3 gün sonra sıçan tendonunda IL-6 ve IL-1 β 'nin arttığı ve en yüksek seviyeye ulaştığı görülmüştür (Hernandez ve diğerleri, 2018). Bizim elde ettiğimiz sonuçlarda da benzer şekilde hasar grubundaki IL-6 değerleri, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı (p<0,05). Linalool uygulamasıyla her iki tedavi grubunda da hasar grubuna göre bu değerler anlamlı olarak azaldı (p<0,05). Çalışmalardaki sonuçlar, sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Ayrıca elde ettiğimiz histolojik sonuçlar neticesinde hasar grubuyla birlikte kollajen liflerin düzensiz bir görünüme sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda da belirtildiği gibi çalışmamızdaki hasar grubunda, kontrol grubuna kıyasla IL-1 β ve IL-6 seviyelerinin yükselişi ile birlikte inflamasyon artmış ve fibroblastik aktivite artmıştır.

Fillipin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; tek darbeli travmanın neden olduğu aşil tendonu hasarının deneysel bir modelinde düşük seviyeli lazer tedavisinin oksidatif stres ve fibroz üzerindeki etkileri araştırılmış ve histoloji sonuçları, travma sonrası inflamatuvar reaksiyon, anjiyogenez, vazodilatasyon ve hücre dışı matriks oluşumuyla birlikte normal yapının kaybını göstermiştir. 14 veya 21 gün boyunca LLLT'nin uygulanması histolojik anormallikleri belirgin şekilde hafifletmiş, kollajen konsantrasyonunu azaltmış ve oksidatif stresi önlemiştir (Fillipin ve diğerleri, 2005). Aiyegbusi ve diğerlerinin yaptığı çalışmada ise; 24 erkek sıçan rastgele üç gruba ayrılmış; Grup 2 ve 3'te sol aşil tendonunda ezilme yaralanması meydana getirilmiştir. Grup 2'ye herhangi bir tedavi uygulanmamış olup grup 3'e ananas bitkisinin kökünden elde edilen bir enzim olan bromelain, yaralanmadan sonraki ilk 14 gün boyunca günlük 7 mg/kg vücut ağırlığı dozunda verilmiştir. Yaralanmadan sonraki 15. günde hayvanlar sakrifiye edilip tendonlar kesilerek histolojik çalışma ve MDA tahlili için işlenmiştir. Çalışma sonucunda bromelainin, tenosit proliferasyonunu uyararak iyileşmeyi hızlandırdığı ancak MDA seviyesinde anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (A.

I. Aiyegbusi ve diğeri, 2011). Bu çalışmalardaki sonuçlarla benzer şekilde yaptığımız çalışmada da klemp uygulaması ile aşil tendon hasarı sonucu inflamasyonun arttığı, kollajen lif düzeninin bozulduğu ve uyguladığımız etken madde linaloolün, kollajen lif düzeninde olumlu bir etki göstererek kollajen lif görünümünü düzenlediği görüldü. Biyokimya sonuçlarımız ise Aiyegbusi ve diğeri'nin yaptığı çalışma sonuçlarıyla örtüşmemiştir. Bromelain, lipid peroksidasyonu üzerine anlamlı bir etki yapmazken, bizim çalışmamızda uyguladığımız linalool enjeksiyonu sonucu tedavi gruplarında MDA seviyesi, hasar grubuna göre anlamlı olarak azaldı ($p < 0,05$).

Cotor ve diğeri; selenyumun hasarlı tendonların iyileşme süreçleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için toplam 20 adet erkek Wistar sıçan kullanılarak iki farklı tedavi yöntemiyle iki grup oluşturmuştur: Birinci gruba normal gıda uygulaması yapılırken, ikinci gruba Na_2SeO_3 verilmiştir. Hayvanlar 28 gün süreyle tutulup sekizinci gün tüm hayvanlara cerrahi deneysel aşil tendonu lezyonu ve Kessler tipi dikiş uygulanmıştır. Üç hafta sonra hayvanlar sakrifiye edilip dokuları alınmıştır. Histolojik değerlendirmede, ikinci gruba karşılaştırıldığında deney grubu kollajen liflerinin eşit bir yönelimini ortaya çıkarmış ve ortalama tenosit sayısı, ikinci gruba karşılaştırıldığında daha düşük bir Bonar skoru ile kanıtlanan şekilde düşük bulunmuştur. Ek olarak, sağlam tendon alanlarıyla karşılaştırıldığında biraz daha yüksek sayıda tenosit kaydedilmiştir. Vaskülarizasyonda, deney grubunda kontrol grubuna kıyasla kan damarlarının sayısında azalma gözlenmiştir. Bu çalışma, fare modellerinde Selenyum uygulamasının tendon iyileşmesi için faydalı olabileceğini göstermiştir (Cotor ve diğeri, 2023). Bizim çalışmamızdaki histoloji sonuçlarına baktığımızda ise Cotor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada selenyumun etkisine benzer sonuçlar ortaya çıkmış ve vaskülarizasyonun hasar grubuna kıyasla LİN gruplarında azaldığını ve kollajen liflerin daha düzenli bir hâle geldiği görülmüştür. Bu çalışma sonuçlarımızı destekler nitelikte olup linaloolün de tendon hasarında bir iyileştirici etkisi olduğu sonucuna varabiliriz.

Altınöz ve arkadaşları; 250-300 g ağırlığında (6-8 haftalık) 48 adet Wistar sıçanı sekiz gruba ayırmıştır: Kontrol, doksorubisin (DOX) [20 mg/kg, intraperitoneal tek doz DOX], linalool (beş gün süreyle ip yoluyla sırasıyla LIN50 ve LIN100; 50 mg/kg ve 100 mg/kg linalool), DOX + LIN50 ve DOX + LIN100 (İlk gün ip yoluyla 20 mg/kg tek doz DOX ve ip yoluyla sırasıyla 50 mg/kg ve 100 mg/kg linalool), LIN50 + DOX ve LIN100 + DOX (50 mg/kg ve 100 mg/kg linalool sırasıyla 5 gün boyunca ip ve beşinci günde ip yoluyla 20 mg/kg

tek doz DOX). Linaloolün doksorubisin kaynaklı böbrek hasarına karşı terapötik ve koruyucu etkilerini araştırmışlardır ve çalışma sonucunda doksorubisin, böbrekteki MDA seviyesinde anlamlı bir artışa yol açarken, SOD, CAT ve indirgenmiş glutatyon seviyelerinde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin bir azalma görülmüştür. Öte yandan DOX tedavi öncesi ve sonrasında LIN takviyesi MDA'da anlamlı bir düşüşe; SOD, CAT ve GSH düzeylerinde artışa neden olmuştur. DOX grubunda görülen renal hasarın, linalool tedavisi ile gerilediği ortaya konulmuştur (Altinoz ve diğerleri, 2022). Bu durum linaloolün antioksidan etkisi ile hasar üzerindeki olumlu gelişmeyi gözler önüne sermiştir. Benzer başka bir çalışmada Mehri ve diğerleri; Wistar sıçanlarında akrilamid (ACR) tarafından indüklenen nörotoksisite üzerinde linaloolün olası nörokoruyucu etkisini değerlendirmişlerdir. Sıçanlar, 11 gün boyunca tek başına ACR (50 mg/kg ip) veya linalool (12.5, 25, 50 ve 100 mg/kg ip) ile tedavi edilmiştir. Diğer iki gruptaki sıçanlar, ACR uygulamasından 3 gün sonra ve öncesinde linalool (12.5 mg/kg ip) ile tedavi edilmiş ve daha sonra sakrifiye edilerek dokuları alınmıştır. Çalışma sonucunda linalool, Wistar sıçanlarında ACR tarafından indüklenen nörotoksisiteye karşı koruyucu etkiler sergileyerek, beyin korteksinde GSH içeriğinin artırılması ve lipid peroksidasyonunun azaltılması yoluyla etki göstermiştir (Mehri ve diğerleri, 2015). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da linaloolün etkisiyle tedavi gruplarında, hasar grubuna göre MDA seviyesi anlamlı olarak azaldı ve lipid peroksidasyonunun azaltılması yoluyla oksidatif stresin azaldığı sonucuna varıldı.

Çalışmamızın sonuçları, yapılan literatür taraması sonucunda incelenen sonuçlarla uyumlu olarak benzer etkiler gösterdi. Belirtilen antioksidan sistem elemanlarının (SOD, CAT, GPx) değerleri, iskemi reperfüzyon sonucu, hasar grubunda kontrol grubuna kıyasla azalması ve linalool enjeksiyonu ile bu değerlerin hasar grubuna kıyasla artması, linaloolün antioksidan özelliği ile iyileşmeye katkı sağladığının bir göstergesidir. Bunun yanında histolojik incelemeler sonucunda görülen, hasar grubunda kollajen lif düzeninin bozulması, inflamasyon, fibroblastik aktivite ve damarlanmanın artması ve bu sonuçların linalool enjeksiyonu sonucu tam tersine dönerek linaloolün iyileşmeye etkisi belirtilmiştir. Histoloji sonuçlarımız biyokimya sonuçlarıyla örtüşmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmalarda, linaloolün antioksidan özelliği dikkat çekmektedir. Aynı zamanda antibakteriyel, antiinflamatuvar, antikanser ve antinosiseptif özelliklerine sahip olduğu görülmüştür (A. F. Duarte ve diğerleri, 2013; A. Duarte ve diğerleri, 2016; Laribi ve diğerleri, 2015; Zengin ve Baysal, 2014). Gerçekleştirilen literatür taramasında, linaloolün aşıl tendon yaralanmaları üzerinde etkisini inceleyen ve araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bütün bu verilere dayanarak çalışmamız oluşturulmuştur.

Çalışmamızda, günümüzde en sık karşılaştığımız tendon yaralanmalarından biri olan aşıl tendon hasarında, benzer etkiler göstereceği ön görülerek linalool etken maddesi ip yolla enjekte edildi ve çalışmamızın sonucunda oksidatif stresi azaltarak iyileşmeye katkı sağladığı görüldü. Aynı zamanda yüksek doz verilen linaloolün (200 mg/kg), düşük doz verilene göre daha etkili olduğu saptandı.

Yapılan literatür taraması ile en uygun hasar yolu tespit edildi ve klemp ile aşıl tendon hasarı meydana getirildi. İncelenen biyokimya sonuçları neticesinde hasarlanmaya bağlı olarak oksidatif stresin arttığı, antioksidan savunma sistemi elemanlarının (SOD, CAT, GPx) aktivitesinin azaldığı görüldü. Kontrol grubuna klemp uygulaması sonucu oluşan iskemi reperfüzyon sonrasında, iskemi reperfüzyon grubunda elde edilen MDA sonuçları kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldi ($p<0,05$). Linalool uygulaması sonrasında lipid peroksidasyon seviyelerine baktığımızda, her iki LİN grup MDA seviyeleri de iskemi reperfüzyon grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p<0,05$). Doz farkına bağlı olarak 200 mg/kg olarak uygulanan linalool uygulaması, 100 mg/kg'lık uygulamaya göre MDA düzeylerini azaltması açısından anlamlı olarak daha etkili bulundu ($p<0,05$). Benzer şekilde en yüksek MPO aktivite düzeyi, iskemi reperfüzyon grubunda belirlendi ve kontrol grubuna kıyasla, IR grubundaki MPO düzeyi istatistiksel olarak anlamlı derece yükseldi ($p<0,05$). Öte yandan tedavi gruplarının her ikisinde de IR grubuna kıyasla, MPO aktivite düzeyi anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). Sonuçlar, iskemi reperfüzyon sonrası linalool uygulamasının IR grubuna kıyasla doza bağlı olarak MPO aktivite düzeyini azalttığını; 200 mg/kg'lık uygulamanın istatistiksel olarak daha anlamlı bir azalmayla sonuçlandığını gösterdi ($p<0,05$). Bunun yanında incelenen histopatolojik sonuçlara

baktığımızda hasar grubunda artan MPO düzeyi ile birlikte inflamasyonun arttığı görüldü. Bunun yanında makroskopik incelemede ödem ve pembemsi görünüm mevcuttu. Ayrıca çoğu inflamatuvar süreçte adezyon moleküllerinin ifadesi ile ilgili olarak iki önemli sitokin olan TNF- α ve IL-1 β değerleri de hasar grubunda, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı ($p<0,05$). Tendon hasarı ile ilişkili olarak IL-6 değeri de benzer şekilde hasar grubunda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak arttı ($p<0,05$). Antioksidan sistem aktivitelerine baktığımızda ise; CAT enzim aktivitesi, her iki tedavi grubunda hasar grubuna kıyasla arttı; 200 mg/kg olarak verilen linalool dozunun daha etkili olduğu anlamlı olarak bulundu. Bu sonuçlar yüksek doz linalool uygulamasının, iskemi reperfüzyonun katalaz aktivitesi ile etkilerinin azaltıldığını gösterdi. GPx aktivite düzeyleri, tedavi gruplarında IR grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede arttı ($p<0,05$). SOD düzeylerine baktığımızda ise; linalool uygulaması sonrası tedavi gruplarında, SOD inhibisyon değerlerinde IR grubuna kıyasla bir azalma mevcut oldu fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Histopatolojik inceleme sonucunda; hasar grubunda kontrol grubuna kıyasla kollajen lif düzeni bozuldu ve inflamasyon, damarlanma, fibroblastik aktivite düzeyi arttı. LİN uygulamasıyla birlikte kollajen liflerin daha düzenli bir görünüm sergilediği görüldü. Benzer şekilde diğer parametrelerde de olumlu bir değişim gösterdi ve inflamatuvar süreçlerin baskılanmasını sağladığı görüldü. Doza bağlı olarak doku hasarının ciddiyetinde önemli bir azalma gözlemlendi. LİN 200 grubunun, LİN 100 grubuna kıyasla daha iyi bir iyileşme gösterdiği belirtildi. Çalışmamızda, tendinopatiji taklit etmek amacıyla klemp kullanmış olsak da, gerçek tendinopati gelişimindeki veriler analiz edilmelidir. Ancak bizim bulgularımız, klemp ile uygulanan sıkıştırmanın tendon dokusunda hasar oluşturacak kadar etkili olduğunu göstermektedir. Diğer bir yandan linaloolün hangi zaman aralıklarında yapılması gerektiği açıklığa kavuşturulmamıştır.

Linaloolün etkilerini değerlendirmek amacıyla, gelecekte gerçekleştirilecek çalışmalarda, tendinopatinin çeşitli evrelerinde klinik ve histopatolojik etkilerini gösteren yeni çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca, bu etkilerin uzun vadeli değerlendirilmesi ve farklı dozlarda karşılaştırılması da ihtiyaç duyulan bir araştırma alanını oluşturmaktadır. Yaptığımız çalışma, linaloolün aşil tendon yaralanmalarının tedavisinde umut vaat eden bir yaklaşım olarak kabul edilebilir ve yeni çalışmalara ilham verebilir.

KAYNAKLAR

- Abate, M., Silbernagel, K. G., Siljeholm, C., Di Iorio, A., De Amicis, D., Salini, V., Paganelli, R. (2009). Pathogenesis of tendinopathies: Inflammation or degeneration? *Arthritis Research & Therapy*, 11(3), 235. doi:10.1186/ar2723
- Abate, M., Vanni, D., Pantalone, A. ve Salini, V. (2013). Cigarette smoking and musculoskeletal disorders. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 3(2), 63-69. doi:10.11138/mltj/2013.3.2.063
- Ackermann, P. W. (2013). Neuronal regulation of tendon homeostasis. *International Journal of Experimental Pathology*, 94(4), 271-286. doi:10.1111/iep.12028
- Ahmad, J. ve Jones, K. (2017). The Effect of Obesity on Surgical Treatment of Achilles Tendon Ruptures. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 25(11), 773-779. doi:10.5435/JAAOS-D-16-00306
- Aicale, R., Tarantino, D. ve Maffulli, N. (2018). Overuse injuries in sport: A comprehensive overview. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 13(1), 309. doi:10.1186/s13018-018-1017-5
- Aiyegbusi, A., Duru, F., Akinbo, S., Noronha, C. ve Okanlawon, A. (2010). Intrasound therapy in tendon healing: Is intensity a factor? *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 2, 45-52. doi:10.2147/oarr.s12118
- Aiyegbusi, A. I., Duru, F. I. O., Anunobi, C. C., Noronha, C. C. ve Okanlawon, A. O. (2011). Bromelain in the early phase of healing in acute crush Achilles tendon injury. *Phytotherapy Research*, 25(1), 49-52. doi:10.1002/ptr.3199
- Alam, M. N., Bristi, N. J. ve Rafiquzzaman, M. (2013). Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity. *Saudi pharmaceutical journal*, 21(2), 143-152.
- Alim, M. A., Peterson, M. ve Pejler, G. (2020). Do Mast Cells Have a Role in Tendon Healing and Inflammation? *Cells*, 9(5), 1134. doi:10.3390/cells9051134

- Al-Omar, M. A., Beedham, C. ve Alsarra, I. A. (2004). Pathological roles of reactive oxygen species and their defence mechanisms. *Saudi pharmaceutical journal*, 12(1), 1-18.
- Altinoz, E., Oner, Z., Elbe, H., Uremis, N. ve Uremis, M. (2022). Linalool exhibits therapeutic and protective effects in a rat model of doxorubicin-induced kidney injury by modulating oxidative stress. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(5), 2024-2030. doi:10.1080/01480545.2021.1894751
- Alušík, Š. ve Paluch, Z. (2018). [Drug induced tendon injury]. *Vnitřní Lekarství*, 63(12), 967-971.
- An, Q., Ren, J.-N., Li, X., Fan, G., Qu, S.-S., Song, Y., ... Pan, S.-Y. (2021). Recent updates on bioactive properties of linalool. *Food & Function*, 12(21), 10370-10389. doi:10.1039/d1fo02120f
- Aprosoaie, A. C., Hăncianu, M., Costache, I.-I. ve Miron, A. (2014). Linalool: A review on a key odorant molecule with valuable biological properties. *Flavour and Fragrance Journal*, 29(4), 193-219. doi:10.1002/ffj.3197
- Arampatzis, A., De Monte, G., Karamanidis, K., Morey-Klapsing, G., Stafilidis, S. ve Brüggemann, G.-P. (2006). Influence of the muscle-tendon unit's mechanical and morphological properties on running economy. *The Journal of Experimental Biology*, 209(Pt 17), 3345-3357. doi:10.1242/jeb.02340
- Aslankoç, R., DemiRci, D., İNan, Ü., Yildiz, M., Öztürk, A., ÇetiN, M., ... Yilmaz, B. (2019). Oksidatif stres durumunda antioksidan enzimlerin rolü—Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPX). *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3), 362-369. doi:10.17343/sdutfd.566969
- Bala, D. M. M. (2018). Deneysel Aşıl Tendon Hasarı Oluşturulmuş Tavşanlarda Siyanoakrilatın Etkisi.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S. ve Kalayci, O. (2012). Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9-19. doi:10.1097/WOX.0b013e3182439613
- Björklund, E., Forsgren, S., Alfredson, H. ve Fowler, C. J. (2011). Increased expression of cannabinoid CB₁ receptors in Achilles tendinosis. *PloS One*, 6(9), e24731. doi:10.1371/journal.pone.0024731

- Bjur, D., Alfredson, H. ve Forsgren, S. (2005). The innervation pattern of the human Achilles tendon: Studies of the normal and tendinosis tendon with markers for general and sensory innervation. *Cell and Tissue Research*, 320(1), 201-206. doi:10.1007/s00441-004-1014-3
- Bodin, J., Ha, C., Sérazin, C., Descatha, A., Leclerc, A., Goldberg, M. ve Roquelaure, Y. (2012). Effects of individual and work-related factors on incidence of shoulder pain in a large working population. *Journal of Occupational Health*, 54(4), 278-288. doi:10.1539/joh.11-0262-0a
- Bojsen-Møller, J., Magnusson, S. P., Rasmussen, L. R., Kjaer, M. ve Aagaard, P. (2005). Muscle performance during maximal isometric and dynamic contractions is influenced by the stiffness of the tendinous structures. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 99(3), 986-994. doi:10.1152/jappphysiol.01305.2004
- Cadby, J. A., Buehler, E., Godbout, C., Weeren, P. R. van ve Snedeker, J. G. (2014). Differences between the Cell Populations from the Peritenon and the Tendon Core with Regard to Their Potential Implication in Tendon Repair. *PLOS ONE*, 9(3), e92474. doi:10.1371/journal.pone.0092474
- Cal, K. ve Krzyzaniak, M. (2006). Stratum corneum absorption and retention of linalool and terpinen-4-ol applied as gel or oily solution in humans. *Journal of dermatological science*, 42(3), 265-267.
- Canter, H. İ., Keçik, A. ve Güçer, T. (2003). Fleksör Tendon Yaralanmaları. *Türk Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 11(1).
- Caputi, L. ve Aprea, E. (2011). Use of terpenoids as natural flavouring compounds in food industry. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*, 3(1), 9-16. doi:10.2174/2212798411103010009
- Cardoso, T. B., Pizzari, T., Kinsella, R., Hope, D. ve Cook, J. L. (2019). Current trends in tendinopathy management. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology, Regional Musculoskeletal Problems with a Focus on Sport*, 33(1), 122-140. doi:10.1016/j.berh.2019.02.001
- Carlsson, O., Schizas, N., Li, J. ve Ackermann, P. W. (2011). Substance P injections enhance tissue proliferation and regulate sensory nerve ingrowth in rat tendon repair.

Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 21(4), 562-569.
doi:10.1111/j.1600-0838.2009.01080.x

- Celik, S. ve Ozkaya, A. (2002). Effects of intraperitoneally administered lipoic acid, vitamin E, and linalool on the level of total lipid and fatty acids in guinea pig brain with oxidative stress induced by H₂O₂. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 35(6), 547-552. doi:10.5483/bmbrep.2002.35.6.547
- Ceylan, A. ve Demirdel, E. (2022). Aşıl Tendon Yaralanmaları ve Erken Dönem Fonksiyonel Rehabilitasyon Uygulamaları. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(2), 825-831.
- Chamberlain, C. S., Clements, A. E. B., Kink, J. A., Choi, U., Baer, G. S., Halanski, M. A., ... Vanderby, R. (2019). Extracellular Vesicle-Educated Macrophages Promote Early Achilles Tendon Healing. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*, 37(5), 652-662. doi:10.1002/stem.2988
- Chen, T. M., Rozen, W. M., Pan, W.-R., Ashton, M. W., Richardson, M. D. ve Taylor, G. I. (2009). The arterial anatomy of the Achilles tendon: Anatomical study and clinical implications. *Clinical Anatomy (New York, N.Y.)*, 22(3), 377-385. doi:10.1002/ca.20758
- Cheng, F., Torzewski, M., Degreif, A., Rossmann, H., Canisius, A. ve Lackner, K. J. (2013). Impact of glutathione peroxidase-1 deficiency on macrophage foam cell formation and proliferation: Implications for atherogenesis. *PloS One*, 8(8), e72063. doi:10.1371/journal.pone.0072063
- Chisari, E., Rehak, L., Khan, W. S. ve Maffulli, N. (2019). Tendon healing in presence of chronic low-level inflammation: A systematic review. *British Medical Bulletin*, 132(1), 97-116. doi:10.1093/bmb/ldz035
- Circi, E., Akpınar, S., Balcık, C., Bacanlı, D., Guven, G., Akgun, R. C. ve Tuncay, I. C. (2009). Biomechanical and histological comparison of the influence of oestrogen deficient state on tendon healing potential in rats. *International Orthopaedics*, 33(5), 1461-1466. doi:10.1007/s00264-009-0778-1
- Cook, J. L., Bass, S. L. ve Black, J. E. (2007). Hormone therapy is associated with smaller Achilles tendon diameter in active post-menopausal women. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 17(2), 128-132. doi:10.1111/j.1600-0838.2006.00543.x

- Cook, J. L., Feller, J. A., Bonar, S. F. ve Khan, K. M. (2004). Abnormal tenocyte morphology is more prevalent than collagen disruption in asymptomatic athletes' patellar tendons. *Journal of Orthopaedic Research*, 22(2), 334-338. doi:10.1016/j.orthres.2003.08.005
- Cook, J. L. ve Purdam, C. R. (2009). Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy. *British Journal of Sports Medicine*, 43(6), 409-416. doi:10.1136/bjism.2008.051193
- Cotor, D. C., Dragosloveanu, S., Ionescu, A., Zagrai, G. ve Damian, A. (2023). Effect of Sodium selenite administration on the process of tendon healing in Wistar male rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 25(4), 1-6. doi:10.3892/etm.2023.11880
- Curtis, L. (2016). Nutritional research may be useful in treating tendon injuries. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 32(6), 617-619. doi:10.1016/j.nut.2015.12.039
- D'Addona, A., Maffulli, N., Formisano, S. ve Rosa, D. (2017). Inflammation in tendinopathy. *The Surgeon: Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 15(5), 297-302. doi:10.1016/j.surge.2017.04.004
- Dakin, Stephanie G., Martinez, F. O., Yapp, C., Wells, G., Oppermann, U., Dean, B. J. F., ... Carr, A. J. (2015). Inflammation activation and resolution in human tendon disease. *Science Translational Medicine*, 7(311), 311ra173. doi:10.1126/scitranslmed.aac4269
- Dakin, Stephanie Georgina, Dudhia, J., Werling, N. J., Werling, D., Abayasekara, D. R. E. ve Smith, R. K. W. (2012). Inflamm-Aging and Arachadonic Acid Metabolite Differences with Stage of Tendon Disease. *PLOS ONE*, 7(11), e48978. doi:10.1371/journal.pone.0048978
- Dallaudière, B., Lempicki, M., Pesquer, L., Louedec, L., Preux, P. M., Meyer, P., ... Serfaty, J. M. (2013). Efficacy of intra-tendinous injection of platelet-rich plasma in treating tendinosis: Comprehensive assessment of a rat model. *European Radiology*, 23(10), 2830-2837. doi:10.1007/s00330-013-2926-7
- de Alvarenga, J. F. R., Genaro, B., Costa, B. L., Purgatto, E., Manach, C. ve Fiamoncini, J. (2023). Monoterpenes: Current knowledge on food source, metabolism, and health effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(10), 1352-1389. doi:10.1080/10408398.2021.1963945

- De Groot, A. C. ve Schmidt, E. (2016). Essential Oils, Part III: Chemical Composition. *Dermatitis*, 27(4), 161-169. doi:10.1097/DER.0000000000000193
- de Jong, J. P., Nguyen, J. T., Sonnema, A. J. M., Nguyen, E. C., Amadio, P. C. ve Moran, S. L. (2014). The incidence of acute traumatic tendon injuries in the hand and wrist: A 10-year population-based study. *Clinics in Orthopedic Surgery*, 6(2), 196-202. doi:10.4055/cios.2014.6.2.196
- de Lucena, J. D., Gadelha-Filho, C. V. J., da Costa, R. O., de Araújo, D. P., Lima, F. A. V., Neves, K. R. T. ve de Barros Viana, G. S. (2020). L-linalool exerts a neuroprotective action on hemiparkinsonian rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393(6), 1077-1088. doi:10.1007/s00210-019-01793-1
- Deepa, B. ve Anuradha, C. V. (2011). Linalool, a plant derived monoterpene alcohol, rescues kidney from diabetes-induced nephropathic changes via blood glucose reduction. *Diabetologia Croatica*, 40(4), 121-138.
- Deepa, B. ve Venkatraman Anuradha, C. (2013). Effects of linalool on inflammation, matrix accumulation and podocyte loss in kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 23(4), 223-234. doi:10.3109/15376516.2012.743638
- Del Buono, A., Battery, L., Denaro, V., Maccauro, G. ve Maffulli, N. (2011). Tendinopathy and inflammation: Some truths. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 24(1 Suppl 2), 45-50. doi:10.1177/03946320110241S209
- Diliçikık, U., Demirel, A., Dönmez, G., Sargon, M., Birant, E. ve Doral, M. (2018). Klemp ile Tendinopati Oluşturulan Hayvanlarda PRGF Uygulamasının İyileşmeye Etkisi. *Turk J Sports Med*, 53.
- Downer, E. J. (2020). Anti-inflammatory Potential of Terpenes Present in Cannabis sativa L. *ACS Chemical Neuroscience*, 11(5), 659-662. doi:10.1021/acscemneuro.0c00075
- Duarte, A. F., Ferreira, S., Oliveira, R. ve Domingues, F. C. (2013). Effect of coriander oil (*Coriandrum sativum*) on planktonic and biofilm cells of *Acinetobacter baumannii*. *Natural Product Communications*, 8(5), 1934578X1300800532.

- Duarte, A., Luís, Â., Oleastro, M. ve Domingues, F. C. (2016). Antioxidant properties of coriander essential oil and linalool and their potential to control *Campylobacter* spp. *Food Control*, *61*, 115-122.
- Dudhia, J., Scott, C. M., Draper, E. R. C., Heinegård, D., Pitsillides, A. A. ve Smith, R. K. (2007). Aging enhances a mechanically-induced reduction in tendon strength by an active process involving matrix metalloproteinase activity. *Aging Cell*, *6*(4), 547-556. doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00307.x
- Eraslan, U., Kitis, A., Demirkan, A. F. ve Ozcan, R. H. (2023). Effect of electromyographic biofeedback training on functional status in zone I-III flexor tendon injuries: A randomized controlled trial. *Physiotherapy Theory and Practice*, *39*(8), 1563-1573. doi:10.1080/09593985.2022.2043499
- Fan, H., Shrestha, L., Guo, Y., Tao, H. ve Sun, Y. (2021). The twisted structure of the rat Achilles tendon. *Journal of Anatomy*, *239*(5), 1134-1140. doi:10.1111/joa.13504
- Fedorczyk, J. M., Barr, A. E., Rani, S., Gao, H. G., Amin, M., Amin, S., ... Barbe, M. F. (2010). Exposure-dependent increases in IL-1beta, substance P, CTGF, and tendinosis in flexor digitorum tendons with upper extremity repetitive strain injury. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, *28*(3), 298-307. doi:10.1002/jor.20984
- Fenwick, S. A., Hazleman, B. L. ve Riley, G. P. (2002). The vasculature and its role in the damaged and healing tendon. *Arthritis Research*, *4*(4), 252-260.
- Fillipin, L. I., Mauriz, J. L., Vedovelli, K., Moreira, A. J., Zettler, C. G., Lech, O., González-Gallego, J. (2005). Low-level laser therapy (LLLT) prevents oxidative stress and reduces fibrosis in rat traumatized Achilles tendon. *Lasers in Surgery and Medicine*, *37*(4), 293-300. doi:10.1002/lsm.20225
- Frantz, C., Stewart, K. M. ve Weaver, V. M. (2010). The extracellular matrix at a glance. *Journal of Cell Science*, *123*(Pt 24), 4195-4200. doi:10.1242/jcs.023820
- Freitinger Skalická, Z., Zölzer, F., Beránek, L. ve Racek, J. (2012). Indicators of oxidative stress after ionizing and/or non-ionizing radiation: Superoxid dismutase and malondialdehyde. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, *117*, 111-114. doi:10.1016/j.jphotobiol.2012.08.009

- Furuta, H., Yamada, M., Nagashima, T., Matsuda, S., Nagayasu, K., Shirakawa, H. ve Kaneko, S. (2023). Increased expression of glutathione peroxidase 3 prevents tendinopathy by suppressing oxidative stress. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1137952> adresinden erişildi.
- Gabbiani, G. (2003). The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *The Journal of Pathology*, 200(4), 500-503. doi:10.1002/path.1427
- Garbacki, N., Tits, M., Angenot, L. ve Damas, J. (2004). Inhibitory effects of proanthocyanidins from *Ribes nigrum* leaves on carrageenin acute inflammatory reactions induced in rats. *BMC pharmacology*, 4(1), 1-9.
- Godbout, C., Bilodeau, R., Bouchard, P. ve Frenette, J. (2009). Thrombocytopenia alters early but not late repair in a mouse model of Achilles tendon injury. *Wound Repair and Regeneration*, 17(2), 260-267. doi:10.1111/j.1524-475X.2009.00467.x
- Goodman, H. J. ve Choueka, J. (2005). Biomechanics of the flexor tendons. *Hand clinics*, 21(2), 129-149.
- Guo, Z., Ran, Q., Roberts, L. J., Zhou, L., Richardson, A., Sharan, C., ... Yang, H. (2008). Suppression of atherogenesis by overexpression of glutathione peroxidase-4 in apolipoprotein E-deficient mice. *Free Radical Biology & Medicine*, 44(3), 343-352. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.09.009
- Gwilym, S. E., Watkins, B., Cooper, C. D., Harvie, P., Auplish, S., Pollard, T. C. B., ... Carr, A. J. (2009). Genetic influences in the progression of tears of the rotator cuff. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 91(7), 915-917. doi:10.1302/0301-620X.91B7.22353
- Halici, M., Karaoglu, S., Canoz, O., Kabak, S. ve Baktir, A. (2004). Sodium hyaluronate regulating angiogenesis during Achilles tendon healing. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: Official journal of the ESSKA*, 12(6), 562-567. doi:10.1007/s00167-004-0536-2
- Hammond, C. L., Marchan, R., Krance, S. M. ve Ballatori, N. (2007). Glutathione Export during Apoptosis Requires Functional Multidrug Resistance-associated Proteins*. *Journal of Biological Chemistry*, 282(19), 14337-14347. doi:10.1074/jbc.M611019200

- Hansen, M. ve Kjaer, M. (2016). Sex Hormones and Tendon. P. W. Ackermann ve D. A. Hart (Ed.), *Metabolic Influences on Risk for Tendon Disorders* içinde , *Advances in Experimental Medicine and Biology* (ss. 139-149). Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-33943-6_13
- Hansen, M., Kongsgaard, M., Holm, L., Skovgaard, D., Magnusson, S. P., Qvortrup, K., ... Kjaer, M. (2009). Effect of estrogen on tendon collagen synthesis, tendon structural characteristics, and biomechanical properties in postmenopausal women. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), 106(4), 1385-1393. doi:10.1152/jappphysiol.90935.2008
- Hayes, J. D., Flanagan, J. U. ve Jowsey, I. R. (2005). Glutathione transferases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 45, 51-88. doi:10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095857
- Herman, A., Tambor, K. ve Herman, A. (2016). Linalool Affects the Antimicrobial Efficacy of Essential Oils. *Current Microbiology*, 72(2), 165-172. doi:10.1007/s00284-015-0933-4
- Hernandez, P., Buller, D., Mitchell, T., Wright, J., Liang, H., Manchanda, K., ... Song, J. (2018). Severe Burn-Induced Inflammation and Remodeling of Achilles Tendon in a Rat Model. *Shock* (Augusta, Ga.), 50(3), 346-350. doi:10.1097/SHK.0000000000001037
- Heuberger, E., Redhammer, S. ve Buchbauer, G. (2004). Transdermal Absorption of (-)-Linalool Induces Autonomic Deactivation but has No Impact on Ratings of Well-Being in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 29(10), 1925-1932. doi:10.1038/sj.npp.1300521
- Hewett, T. E., Zazulak, B. T. ve Myer, G. D. (2007). Effects of the menstrual cycle on anterior cruciate ligament injury risk: A systematic review. *The American Journal of Sports Medicine*, 35(4), 659-668. doi:10.1177/0363546506295699
- Hirai, S., Takahashi, N., Goto, T., Lin, S., Uemura, T., Yu, R. ve Kawada, T. (2010). Functional food targeting the regulation of obesity-induced inflammatory responses and pathologies. *Mediators of Inflammation*, 2010, 367838. doi:10.1155/2010/367838

- Höferl, M., Krist, S. ve Buchbauer, G. (2006). Chirality Influences the Effects of Linalool on Physiological Parameters of Stress. *Planta Medica*, 72(13), 1188-1192. doi:10.1055/s-2006-947202
- Huo, M., Cui, X., Xue, J., Chi, G., Gao, R., Deng, X., Wang, D. (2013). Anti-inflammatory effects of linalool in RAW 264.7 macrophages and lipopolysaccharide-induced lung injury model. *Journal of Surgical Research*, 180(1), e47-e54. doi:10.1016/j.jss.2012.10.050
- Hutchison, A.-M., Evans, R., Bodger, O., Pallister, I., Topliss, C., Williams, P., Beard, D. (2013). What is the best clinical test for Achilles tendinopathy? *Foot and Ankle Surgery: Official Journal of the European Society of Foot and Ankle Surgeons*, 19(2), 112-117. doi:10.1016/j.fas.2012.12.006
- Hyman, J. ve Rodeo, S. A. (2000). Injury and Repair of Tendons and Ligaments. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, Scientific Principles of Sports Rehabilitation, 11(2), 267-288. doi:10.1016/S1047-9651(18)30129-3
- İnan, K. (2013). *Kısmi aşil tendosu rupturunun onarımında 3-loop pulley tekniği ve temas yüzeyi arttırılmış Kessler yönteminin tavşan modelinde karşılaştırılması*. (Yayımlanmamış phd thesis). Bursa Uludağ University (Turkey).
- James, R., Kesturu, G., Balian, G. ve Chhabra, A. B. (2008). Tendon: Biology, Biomechanics, Repair, Growth Factors, and Evolving Treatment Options. *The Journal of Hand Surgery*, 33(1), 102-112. doi:10.1016/j.jhsa.2007.09.007
- Jana, S., Patra, K., Sarkar, S., Jana, J., Mukherjee, G., Bhattacharjee, S. ve Mandal, D. P. (2014). Antitumorigenic potential of linalool is accompanied by modulation of oxidative stress: An in vivo study in sarcoma-180 solid tumor model. *Nutrition and Cancer*, 66(5), 835-848. doi:10.1080/01635581.2014.904906
- Järvinen, T. A. H., Kannus, P., Maffulli, N. ve Khan, K. M. (2005). Achilles tendon disorders: Etiology and epidemiology. *Foot and Ankle Clinics*, 10(2), 255-266. doi:10.1016/j.fcl.2005.01.013
- Jiang, D., Gao, P., Lin, H. ve Geng, H. (2016). Curcumin improves tendon healing in rats: A histological, biochemical, and functional evaluation. *Connective Tissue Research*, 57(1), 20-27. doi:10.3109/03008207.2015.1087517

- Kader, D., Saxena, A., Movin, T. ve Maffulli, N. (2002). Achilles tendinopathy: Some aspects of basic science and clinical management. *British Journal of Sports Medicine*, 36(4), 239-249. doi:10.1136/bjism.36.4.239
- Kamatou, G. P. P. ve Viljoen, A. M. (2008). Linalool – a Review of a Biologically Active Compound of Commercial Importance. *Natural Product Communications*, 3(7), 1934578X0800300. doi:10.1177/1934578X0800300727
- Kang, S. H., Choi, M. S., Kim, H. K., Kim, W. S., Bae, T. H., Kim, M. K. ve Chang, S. H. (2018). Polydeoxyribonucleotide improves tendon healing following achilles tendon injury in rats. *Journal of Orthopaedic Research*, 36(6), 1767-1776. doi:10.1002/jor.23796
- Kannus, P. (2000). Structure of the tendon connective tissue. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 10(6), 312-320. doi:10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x
- Kannus, P., Jozsa, L. ve Järvinen, M. (2000). Basic science of tendons. *Principles and Practice of Orthopaedic Sports Medicine* içinde (ss. 21-37). <https://researchportal.tuni.fi/en/publications/basic-science-of-tendons> adresinden erişildi.
- Kasar, Z. S. (2023). L-Karnitin'in Deneysel Aşıl Tendon Hasarındaki Etkisi. <http://adudspace.adu.edu.tr:8080/jspui/handle/11607/4965> adresinden erişildi.
- Katsma, M. S., Patel, S. H., Eldon, E., Corbell, K. A., Shimkus, K. L., Fluckey, J. D. ve Carroll, C. C. (2017). The influence of chronic IL-6 exposure, in vivo , on rat Achilles tendon extracellular matrix. *Cytokine*, 93, 10-14. doi:10.1016/j.cyto.2017.04.011
- Kattoor, A. J., Pothineni, N. V. K., Palagiri, D. ve Mehta, J. L. (2017). Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, 19(11), 42. doi:10.1007/s11883-017-0678-6
- Khan, R. J. K., Fick, D., Keogh, A., Crawford, J., Brammar, T. ve Parker, M. (2005). Treatment of acute achilles tendon ruptures. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 87(10), 2202-2210. doi:10.2106/JBJS.D.03049

- Kim, M.-G., Kim, S.-M., Min, J.-H., Kwon, O.-K., Park, M.-H., Park, J.-W., Ahn, K.-S. (2019). Anti-inflammatory effects of linalool on ovalbumin-induced pulmonary inflammation. *International Immunopharmacology*, 74, 105706. doi:10.1016/j.intimp.2019.105706
- Kim, S. E., Kim, J. G. ve Park, K. (2019). Biomaterials for the Treatment of Tendon Injury. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 16(5), 467-477. doi:10.1007/s13770-019-00217-8
- Kjaer, M., Langberg, H. ve Magnusson, P. (2003). [Overuse injuries in tendon tissue: Insight into adaptation mechanisms]. *Ugeskrift for Laeger*, 165(14), 1438-1443.
- Klebanoff, S. J. (2005). Myeloperoxidase: Friend and foe. *Journal of leukocyte biology*, 77(5), 598-625.
- Kohen, R. ve Nyska, A. (2002). Invited Review: Oxidation of Biological Systems: Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for Their Quantification. *Toxicologic Pathology*, 30(6), 620-650. doi:10.1080/01926230290166724
- Korntner, S., Kunkel, N., Lehner, C., Gehwolf, R., Wagner, A., Augat, P., Tempfer, H. (2017). A high-glucose diet affects Achilles tendon healing in rats. *Scientific Reports*, 7, 780. doi:10.1038/s41598-017-00700-z
- Krivic, A., Majerovic, M., Jelic, I., Seiwerth, S. ve Sikiric, P. (2008). Modulation of early functional recovery of Achilles tendon to bone unit after transection by BPC 157 and methylprednisolone. *Inflammation Research*, 57(5), 205-210. doi:10.1007/s00011-007-7056-8
- Kubo, K., Kanehisa, H., Kawakami, Y. ve Fukanaga, T. (2001). Growth changes in the elastic properties of human tendon structures. *International Journal of Sports Medicine*, 22(2), 138-143. doi:10.1055/s-2001-11337
- Kuroda, K., Inoue, N., Ito, Y., Kubota, K., Sugimoto, A., Kakuda, T. ve Fushiki, T. (2005). Sedative effects of the jasmine tea odor and (R)-(-)-linalool, one of its major odor components, on autonomic nerve activity and mood states. *European Journal of Applied Physiology*, 95(2-3), 107-114. doi:10.1007/s00421-005-1402-8

- Lapczynski, A., Letizia, C. S. ve Api, A. M. (2008). Addendum to fragrance material review on linalool. *Food and chemical toxicology*, 46(11), S190-S192.
- Laraia, E. M. S., Silva, I. S., Pereira, D. M., dos Reis, F. A., Albertini, R., de Almeida, P., ... de Tarso Camillo de Carvalho, P. (2012). Effect of Low-Level Laser Therapy (660 nm) on Acute Inflammation Induced by Tenotomy of Achilles Tendon in Rats. *Photochemistry and Photobiology*, 88(6), 1546-1550. doi:10.1111/j.1751-1097.2012.01179.x
- Laribi, B., Kouki, K., M'Hamdi, M. ve Bettaieb, T. (2015). Coriander (*Coriandrum sativum* L.) and its bioactive constituents. *Fitoterapia*, 103, 9-26.
- Lee, C.-Y., Liu, X., Smith, C. L., Zhang, X., Hsu, H.-C., Wang, D.-Y. ve Luo, Z.-P. (2004). The combined regulation of estrogen and cyclic tension on fibroblast biosynthesis derived from anterior cruciate ligament. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, 23(5), 323-329. doi:10.1016/j.matbio.2004.07.004
- Lee, S.-C., Wang, S.-Y., Li, C.-C. ve Liu, C.-T. (2018). Anti-inflammatory effect of cinnamaldehyde and linalool from the leaf essential oil of *Cinnamomum osmophloeum* Kanehira in endotoxin-induced mice. *Journal of Food and Drug Analysis*, 26(1), 211-220. doi:10.1016/j.jfda.2017.03.006
- Legerlotz, K., Jones, E. R., Screen, H. R. C. ve Riley, G. P. (2012). Increased expression of IL-6 family members in tendon pathology. *Rheumatology (Oxford, England)*, 51(7), 1161-1165. doi:10.1093/rheumatology/kes002
- Leong, N. L., Kator, J. L., Clemens, T. L., James, A., Enomoto-Iwamoto, M. ve Jiang, J. (2020). Tendon and Ligament Healing and Current Approaches to Tendon and Ligament Regeneration. *Journal of orthopaedic research: Official publication of the Orthopaedic Research Society*, 38(1), 7-12. doi:10.1002/jor.24475
- Li, H.-Y. ve Hua, Y.-H. (2016). Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments. *BioMed Research International*, 2016, 6492597. doi:10.1155/2016/6492597
- Li, K., Deng, G., Deng, Y., Chen, S., Wu, H., Cheng, C., Zhang, K. (2019). High cholesterol inhibits tendon-related gene expressions in tendon-derived stem cells through reactive

oxygen species-activated nuclear factor- κ B signaling. *Journal of Cellular Physiology*, 234(10), 18017-18028. doi:10.1002/jcp.28433

- Li, Y., Lv, O., Zhou, F., Li, Q., Wu, Z. ve Zheng, Y. (2015). Linalool Inhibits LPS-Induced Inflammation in BV2 Microglia Cells by Activating Nrf2. *Neurochemical Research*, 40(7), 1520-1525. doi:10.1007/s11064-015-1629-7
- Liang, Y., Zhong, Y., Li, X., Xiao, Y., Wu, Y. ve Xie, P. (2021). Biological evaluation of linalool on the function of blood vessels. *Molecular Medicine Reports*, 24(6), 1-9. doi:10.3892/mmr.2021.12514
- Lim, W. L., Liao, L. L., Ng, M. H., Chowdhury, S. R. ve Law, J. X. (2019). Current Progress in Tendon and Ligament Tissue Engineering. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 16(6), 549-571. doi:10.1007/s13770-019-00196-w
- Liu, J., Tao, X., Chen, L., Han, W., Zhou, Y. ve Tang, K. (2015). CTGF Positively Regulates BMP12 Induced Tenogenic Differentiation of Tendon Stem Cells and Signaling. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 35(5), 1831-1845. doi:10.1159/000373994
- Liu, K., Chen, Q., Liu, Y., Zhou, X. ve Wang, X. (2012). Isolation and Biological Activities of Decanal, Linalool, Valencene, and Octanal from Sweet Orange Oil. *Journal of Food Science*, 77(11), C1156-C1161. doi:10.1111/j.1750-3841.2012.02924.x
- Liu, Y.-C., Wang, H.-L., Huang, Y.-Z., Weng, Y.-H., Chen, R.-S., Tsai, W.-C., Chiu, C.-C. (2020). Alda-1, an activator of ALDH2, ameliorates Achilles tendinopathy in cellular and mouse models. *Biochemical Pharmacology*, 175, 113919. doi:10.1016/j.bcp.2020.113919
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. ve Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118-126. doi:10.4103/0973-7847.70902
- Longo, U. G., Rittweger, J., Garau, G., Radonic, B., Gutwasser, C., Gilliver, S. F., Maffulli, N. (2009). No influence of age, gender, weight, height, and impact profile in achilles tendinopathy in masters track and field athletes. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(7), 1400-1405. doi:10.1177/0363546509332250
- Longo, U. G., Ronga, M. ve Maffulli, N. (2009). Achilles tendinopathy. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, 17(2), 112-126. doi:10.1097/JSA.0b013e3181a3d625

- López-Alarcón, C. ve Denicola, A. (2013). Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Analytica Chimica Acta*, 763, 1-10. doi:10.1016/j.aca.2012.11.051
- Lui, P. P. Y., Zhang, X., Yao, S., Sun, H. ve Huang, C. (2022). Roles of Oxidative Stress in Acute Tendon Injury and Degenerative Tendinopathy A Target for Intervention. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3571.
- Lyu, Y., Ren, H., Yu, M., Li, X., Li, D. ve Mu, C. (2017). Using oxidized amylose as carrier of linalool for the development of antibacterial wound dressing. *Carbohydrate Polymers*, 174, 1095-1105. doi:10.1016/j.carbpol.2017.07.033
- Ma, J., Xu, H., Wu, J., Qu, C., Sun, F. ve Xu, S. (2015). Linalool inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by inhibiting NF- κ B activation. *International Immunopharmacology*, 29(2), 708-713. doi:10.1016/j.intimp.2015.09.005
- Mączka, W., Duda-Madej, A., Grabarczyk, M. ve Wińska, K. (2022). Natural Compounds in the Battle against Microorganisms Linalool. *Molecules*, 27(20), 6928. doi:10.3390/molecules27206928
- Maffulli, N., Via, A. G. ve Oliva, F. (2015). Chronic Achilles Tendon Disorders: Tendinopathy and Chronic Rupture. *Clinics in Sports Medicine*, 34(4), 607-624. doi:10.1016/j.csm.2015.06.010
- Maffulli, N., Via, A. G. ve Oliva, F. (2017). Chronic Achilles Tendon Rupture. *The Open Orthopaedics Journal*, 11, 660-669. doi:10.2174/1874325001711010660
- Maganaris, C. N., Reeves, N. D., Rittweger, J., Sargeant, A. J., Jones, D. A., Gerrits, K. ve De Haan, A. (2006). Adaptive response of human tendon to paralysis. *Muscle & Nerve*, 33(1), 85-92. doi:10.1002/mus.20441
- Malliaras, P. ve O'Neill, S. (2017). Potential risk factors leading to tendinopathy. *Apunts. Medicina de l'Esport*, 52(194), 71-77. doi:10.1016/j.apunts.2017.06.001
- Mantovani, A., Biswas, S. K., Galdiero, M. R., Sica, A. ve Locati, M. (2013). Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *The Journal of Pathology*, 229(2), 176-185. doi:10.1002/path.4133

- Martinez, F. O., Helming, L. ve Gordon, S. (2009). Alternative activation of macrophages: An immunologic functional perspective. *Annual Review of Immunology*, 27, 451-483. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132532
- McShane, J. M., Ostick, B. ve McCabe, F. (2007). Noninsertional Achilles tendinopathy: Pathology and management. *Current Sports Medicine Reports*, 6(5), 288-292.
- Mehri, S., Meshki, M. A. ve Hosseinzadeh, H. (2015). Linalool as a neuroprotective agent against acrylamide-induced neurotoxicity in Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 38(2), 162-166. doi:10.3109/01480545.2014.919585
- Meng, J., Yu, P., Tong, J., Sun, W., Jiang, H., Wang, Y., Bao, N. (2019). Hydrogen treatment reduces tendon adhesion and inflammatory response. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(2), 1610-1619. doi:10.1002/jcb.27441
- Millar, N. L., Murrell, G. A. C. ve McInnes, I. B. (2017). Inflammatory mechanisms in tendinopathy—Towards translation. *Nature Reviews. Rheumatology*, 13(2), 110-122. doi:10.1038/nrrheum.2016.213
- Millar, N. L., Silbernagel, K. G., Thorborg, K., Kirwan, P. D., Galatz, L. M., Abrams, G. D., Rodeo, S. A. (2021). Tendinopathy. *Nature Reviews. Disease Primers*, 7(1), 1. doi:10.1038/s41572-020-00234-1
- Mohamed, M. E., Abduldaium, M. S. ve Younis, N. S. (2021). Cardioprotective Effect of Linalool against Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction. *Life*, 11(2), 120. doi:10.3390/life11020120
- Murray, P. J. (2017). Macrophage Polarization. *Annual Review of Physiology*, 79, 541-566. doi:10.1146/annurev-physiol-022516-034339
- Müller, S. A., Evans, C. H., Heisterbach, P. E. ve Majewski, M. (2018). The role of the paratenon in Achilles tendon healing: A study in rats. *The American journal of sports medicine*, 46(5), 1214-1219.
- Nedrebø, T., Reed, R. K., Jonsson, R., Berg, A. ve Wiig, H. (2004). Differential cytokine response in interstitial fluid in skin and serum during experimental inflammation in rats. *The Journal of Physiology*, 556(1), 193-202. doi:10.1113/jphysiol.2003.057216

- Nichols, A. E. C., Oh, I. ve Loiselle, A. E. (2020). Effects of Type II Diabetes Mellitus on Tendon Homeostasis and Healing. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 38(1), 13-22. doi:10.1002/jor.24388
- Ola, O. S. ve Sofolahan, T. A. (2021). A monoterpene antioxidant, linalool, mitigates benzene-induced oxidative toxicities on hematology and liver of male rats. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 8(1), 39-53. doi:10.1080/2314808X.2021.1898141
- Oliva, F., Piccirilli, E., Berardi, A. C., Frizziero, A., Tarantino, U. ve Maffulli, N. (2016). Hormones and tendinopathies: The current evidence. *British Medical Bulletin*, 117(1), 39-58. doi:10.1093/bmb/ldv054
- Ottani, V., Martini, D., Franchi, M., Ruggeri, A. ve Raspanti, M. (2002). Hierarchical structures in fibrillar collagens. *Micron*, 33(7), 587-596. doi:10.1016/S0968-4328(02)00033-1
- Park, S.-H., Lee, H. S., Young, K. W. ve Seo, S. G. (2020). Treatment of Acute Achilles Tendon Rupture. *Clinics in Orthopedic Surgery*, 12(1), 1-8. doi:10.4055/cios.2020.12.1.1
- Pattison, D. I. ve Davies, M. J. (2006). Reactions of myeloperoxidase-derived oxidants with biological substrates: Gaining chemical insight into human inflammatory diseases. *Current medicinal chemistry*, 13(27), 3271-3290.
- Peana, A. T., D'Aquila, P. S., Panin, F., Serra, G., Pippia, P. ve Moretti, M. D. L. (2002). Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 9(8), 721-726. doi:10.1078/094471102321621322
- Peana, Alessandra T, D'Aquila, P. S., Chessa, M. L., Moretti, M. D. L., Serra, G. ve Pippia, P. (2003). (-)-Linalool produces antinociception in two experimental models of pain. *European Journal of Pharmacology*, 460(1), 37-41. doi:10.1016/S0014-2999(02)02856-X
- Peana, Alessandra T., Marzocco, S., Popolo, A. ve Pinto, A. (2006). (-)-Linalool inhibits in vitro NO formation: Probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound. *Life Sciences*, 78(7), 719-723. doi:10.1016/j.lfs.2005.05.065

- Peana, Alessandra T., Rubattu, P., Piga, G. G., Fumagalli, S., Boatto, G., Pippia, P. ve De Montis, M. G. (2006). Involvement of adenosine A1 and A2A receptors in (-)-linalool-induced antinociception. *Life Sciences*, 78(21), 2471-2474. doi:10.1016/j.lfs.2005.10.025
- Peana, A.T., D'Aquila, P. S., Panin, F., Serra, G., Pippia, P. ve Moretti, M. D. L. (2002). Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Phytomedicine*, 9(8), 721-726. doi:10.1078/094471102321621322
- Pearce, C. J., Ismail, M. ve Calder, J. D. (2009). Is apoptosis the cause of noninsertional achilles tendinopathy? *The American Journal of Sports Medicine*, 37(12), 2440-2444. doi:10.1177/0363546509340264
- Pereira, I., Severino, P., Santos, A. C., Silva, A. M. ve Souto, E. B. (2018). Linalool bioactive properties and potential applicability in drug delivery systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 171, 566-578. doi:10.1016/j.colsurfb.2018.08.001
- Poljšak, B., Jamnik, P., Raspor, P. ve Pesti, M. (2019). Oxidation-antioxidation-reduction processes in the cell: Impacts of environmental pollution.
- Rahman, K. (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clinical Interventions in Aging*, 2(2), 219-236. doi:10.2147/cia.S12159903
- Ranger, T. A., Wong, A. M. Y., Cook, J. L. ve Gaida, J. E. (2016). Is there an association between tendinopathy and diabetes mellitus? A systematic review with meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 50(16), 982-989. doi:10.1136/bjsports-2015-094735
- Reeves, N. D., Maganaris, C. N. ve Narici, M. V. (2003). Effect of strength training on human patella tendon mechanical properties of older individuals. *The Journal of Physiology*, 548(Pt 3), 971-981. doi:10.1113/jphysiol.2002.035576
- Renstrom, P., Ljungqvist, A., Arendt, E., Beynnon, B., Fukubayashi, T., Garrett, W., ... Engebretsen, L. (2008). Non-contact ACL injuries in female athletes: An International Olympic Committee current concepts statement. *British Journal of Sports Medicine*, 42(6), 394-412. doi:10.1136/bjism.2008.048934
- Rho, J. H., Ko, I.-G., Jin, J.-J., Hwang, L., Kim, S.-H., Chung, J.-Y., ... Han, J. H. (2020). Polydeoxyribonucleotide Ameliorates Inflammation and Apoptosis in Achilles Tendon-

Injury Rats. *International Neurology Journal*, 24(Suppl 2), 79-87.
doi:10.5213/inj.2040428.214

- Riley, G. (2008). Tendinopathy From basic science to treatment. *Nature clinical practice Rheumatology*, 4(2), 82-89.
- Rinaldi, M. A., Tait, S., Toogood, H. S. ve Scrutton, N. S. (2022). Bioproduction of Linalool From Paper Mill Waste. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 892896. doi:10.3389/fbioe.2022.892896
- Rio, E., Moseley, L., Purdam, C., Samiric, T., Kidgell, D., Pearce, A. J., Cook, J. (2014). The pain of tendinopathy: Physiological or pathophysiological? *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 44(1), 9-23. doi:10.1007/s40279-013-0096-z
- Risal, W., Exsa Hadibrata, exsa, Dwita Oktaria, D. O. ve David, R. (2021). The Effect of Black Cumin (*Nigella Sativa*) Extract to Decreasing Oxidative Stress (MDA) and Tensile Strength through on Artificial Achilles Tendon of Diabetes Mellitus Type 2 Wistar Rat. Other, DIPA FAKULTAS KEDOKTERAN 2021. 7 Aralık 2023 tarihinde <http://repository.lppm.unila.ac.id/36151/> adresinden erişildi.
- S. Jabir, M., Taha, A. ve Sahib, U. (2018). Antioxidant activity of Linalool. *Engineering and Technology Journal*, 36(1B), 64-67. doi:10.30684/etj.36.1B.11
- Sabogal-Guáqueta, A. M., Osorio, E. ve Cardona-Gómez, G. P. (2016). Linalool reverses neuropathological and behavioral impairments in old triple transgenic Alzheimer's mice. *Neuropharmacology*, 102, 111-120. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.11.002
- Safran, M. R. ve Graham, S. M. (2002). Distal biceps tendon ruptures: Incidence, demographics, and the effect of smoking. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (404), 275-283.
- Said-Al Ahl, H. A. H. ve Mahmoud, A. A. (2010). Effect of zinc and/or iron foliar application on growth and essential oil of sweet basil (*Ocimum basilicum* L.) under salt stress. *Ozean Journal of Applied Sciences*, 3(1), 97-111.
- Saini, S. S., Reb, C. W., Chapter, M. ve Daniel, J. N. (2015). Achilles Tendon Disorders. *Journal of Osteopathic Medicine*, 115(11), 670-676. doi:10.7556/jaoa.2015.138

- Sayana, M. K. ve Maffulli, N. (2007). Eccentric calf muscle training in non-athletic patients with Achilles tendinopathy. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 10(1), 52-58. doi:10.1016/j.jsams.2006.05.008
- Schepisis, A. A., Jones, H. ve Haas, A. L. (2002). Achilles tendon disorders in athletes. *The American Journal of Sports Medicine*, 30(2), 287-305. doi:10.1177/03635465020300022501
- Screen, Hazel R. C. (2008). Investigating load relaxation mechanics in tendon. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 1(1), 51-58. doi:10.1016/j.jmbbm.2007.03.002
- Screen, H.R.C., Birk, D. E., Kadler, K. E., Ramirez, F. ve Young, M. F. (2015). Tendon Functional Extracellular Matrix. *Journal of orthopaedic research: Official publication of the Orthopaedic Research Society*, 33(6), 793-799. doi:10.1002/jor.22818
- Semikolenov, V. A., Ilyna, I. I. ve Simakova, I. L. (2001). Linalool synthesis from α -pinene: Kinetic peculiarities of catalytic steps. *Applied Catalysis A: General*, 211(1), 91-107. doi:10.1016/S0926-860X(00)00841-3
- Sen, S. ve Chakraborty, R. (2011). The Role of Antioxidants in Human Health. *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy* içinde , ACS Symposium Series (C. 1083, ss. 1-37). American Chemical Society. doi:10.1021/bk-2011-1083.ch001
- Seol, G.-H., Kang, P., Lee, H. S. ve Seol, G. H. (2016). Antioxidant activity of linalool in patients with carpal tunnel syndrome. *BMC neurology*, 16, 17. doi:10.1186/s12883-016-0541-3
- Sharma, P. ve Maffulli, N. (2006). Biology of tendon injury: Healing, modeling and remodeling. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 6(2), 181-190.
- Sharma, Pallavi, Jha, A. B., Dubey, R. S. ve Pessarakli, M. (2012). Reactive oxygen species, oxidative damage, and antioxidative defense mechanism in plants under stressful conditions. *Journal of botany*, 2012. <https://www.hindawi.com/journals/archive/2012/217037/> adresinden erişildi.
- Sharma, Pankaj ve Maffulli, N. (2005a). Basic biology of tendon injury and healing. *The surgeon: Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 3, 309-16. doi:10.1016/S1479-666X(05)80109-X

- Sharma, Pankaj ve Maffulli, N. (2005b). Tendon Injury and Tendinopathy: Healing and Repair. *JBJS*, 87(1), 187. doi:10.2106/JBJS.D.01850
- Sharma, Pankaj ve Maffulli, N. (2005c). Tendon injury and tendinopathy: Healing and repair. *JBJS*, 87(1), 187-202.
- Sıds, O. (2002). Ethylbenzene: Sıds Initial Assessment Report For SIAM 14. *Paris, France: UNEP Publications*, 7, 1-177.
- Silbernagel, K. G., Brorsson, A. ve Lundberg, M. (2011). The majority of patients with Achilles tendinopathy recover fully when treated with exercise alone: A 5-year follow-up. *The American Journal of Sports Medicine*, 39(3), 607-613. doi:10.1177/0363546510384789
- Singh, R., Rymer, B., Theobald, P. ve Thomas, P. B. (2015). A review of current concepts in flexor tendon repair: Physiology, biomechanics, surgical technique and rehabilitation. *Orthopedic reviews*, 7(4).
- Sobhani, S., Dekker, R., Postema, K. ve Dijkstra, P. U. (2013). Epidemiology of ankle and foot overuse injuries in sports: A systematic review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 23(6), 669-686. doi:10.1111/j.1600-0838.2012.01509.x
- Sökmen, M., Serkedjieva, J., Daferera, D., Gulluce, M., Polissiou, M., Tepe, B., Sokmen, A. (2004). In vitro antioxidant, antimicrobial, and antiviral activities of the essential oil and various extracts from herbal parts and callus cultures of *Origanum acutidens*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(11), 3309-3312. doi:10.1021/jf049859g
- Stashenko, E. E. ve Martínez, J. R. (2008). Sampling flower scent for chromatographic analysis. *Journal of Separation Science*, 31(11), 2022-2031. doi:10.1002/jssc.200800151
- Subramanian, A. ve Schilling, T. F. (2015). Tendon development and musculoskeletal assembly: Emerging roles for the extracellular matrix. *Development (Cambridge, England)*, 142(24), 4191-4204. doi:10.1242/dev.114777
- Sugiura, M., Ito, S., Saito, Y., Niwa, Y., Koltunow, A. M., Sugimoto, O. ve Sakai, H. (2011). Molecular Cloning and Characterization of a Linalool Synthase from Lemon Myrtle.

Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 75(7), 1245-1248.
doi:10.1271/bbb.100922

Şekerci, R. (2019). Ratlarda aşı tendon iyileşmesinde kitosan ve terapötik ultrason tedavisinin etkisi: Fonksiyonel ve histolojik çalışma. <http://acikerisim.akdeniz.edu.tr/xmlui/handle/123456789/4901> adresinden erişildi.

Şepboy, A. E. (2022). *Linalool'ün diabetik nöropati modeli oluşturulmuş sıçanlardaki antihiperalezik ve antiallodinik etkilerinin araştırılması*. (Master's Thesis). <https://earsiv.anadolu.edu.tr/xmlui/handle/11421/27155> adresinden erişildi.

Şirinyıldız, F. (2020, 15 Haziran). *Deneyisel Hayvan Modelinde İncir (Ficus carica) Çekirdeği Yağının TNBS İle İndüklenen Kolit Üzerine Olası Etkilerinin Araştırılması*. (doctoralThesis). <http://adudspace.adu.edu.tr:8080/xmlui/handle/11607/3736> adresinden erişildi.

Tatari, H., Gülbahar, S. ve Manısalı, M. (2005). Aş tendonopatisi. *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Journal*, 4(3-4), 77-86.

Thorpe, C. T. ve Screen, H. R. C. (2016). Tendon Structure and Composition. P. W. Ackermann ve D. A. Hart (Ed.), *Metabolic Influences on Risk for Tendon Disorders* içinde , *Advances in Experimental Medicine and Biology* (ss. 3-10). Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-33943-6_1

Thorpe, C. T., Udeze, C. P., Birch, H. L., Clegg, P. D. ve Screen, H. R. (2012). Specialization of tendon mechanical properties results from interfascicular differences. *Journal of the Royal Society Interface*, 9(76), 3108-3117.

Titan, A. L., Foster, D. S., Chang, J. ve Longaker, M. T. (2019). Flexor Tendon: Development, Healing, Adhesion Formation, and Contributing Growth Factors. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 144(4), 639e-647e. doi:10.1097/PRS.0000000000006048

Tobias, J. H. (2003). At the crossroads of skeletal responses to estrogen and exercise. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 14(10), 441-443. doi:10.1016/j.tem.2003.09.010

Toricelli, P., Veronesi, F., Pagani, S., Maffulli, N., Masiero, S., Frizziero, A. ve Fini, M. (2013). In vitro tenocyte metabolism in aging and oestrogen deficiency. *AGE*, 35(6), 2125-2136. doi:10.1007/s11357-012-9500-0

- Türkmen, H. O. (2018, 6 Ağustos). *Ratlarda oral retendo® (mukopoligen kompleks) `nun tamir edilen aşil tendonu iyileşmesi üzerine etkisi.* (doctoralThesis). <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/140954> adresinden erişildi.
- Uslu, M., Kaya, E., Yaykaşlı, K. O., Oktay, M., Inanmaz, M. E., Işık, C., Kandiş, H. (2015). Erythropoietin stimulates patellar tendon healing in rats. *The Knee*, 22(6), 461-468. doi:10.1016/j.knee.2015.01.011
- van Zyl, R. L., Seatlholo, S. T., van Vuuren, S. F. ve Viljoen, A. M. (2006). The Biological Activities of 20 Nature Identical Essential Oil Constituents. *Journal of Essential Oil Research*, 18(sup1), 129-133. doi:10.1080/10412905.2006.12067134
- Wang, J. H.-C., Guo, Q. ve Li, B. (2012). Tendon biomechanics and mechanobiology—A minireview of basic concepts and recent advancements. *Journal of Hand Therapy: Official Journal of the American Society of Hand Therapists*, 25(2), 133-140; quiz 141. doi:10.1016/j.jht.2011.07.004
- Wang, J. H.-C. ve Thampatty, B. P. (2018). Advances in tendon mechanobiology. *Mechanobiology in Health and Disease* içinde (ss. 127-155). Elsevier.
- Watt, F. M. ve Huck, W. T. S. (2013). Role of the extracellular matrix in regulating stem cell fate. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 14(8), 467-473. doi:10.1038/nrm3620
- Weinreb, J. H., Sheth, C., Apostolakos, J., McCarthy, M.-B., Barden, B., Cote, M. P. ve Mazzocca, A. D. (2014). Tendon structure, disease, and imaging. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 4(1), 66-73.
- Westh, E., Kongsgaard, M., Bojsen-Moller, J., Aagaard, P., Hansen, M., Kjaer, M. ve Magnusson, S. P. (2008). Effect of habitual exercise on the structural and mechanical properties of human tendon, in vivo, in men and women. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 18(1), 23-30. doi:10.1111/j.1600-0838.2007.00638.x
- Weston-Green, K., Clunas, H. ve Jimenez Naranjo, C. (2021). A Review of the Potential Use of Pinene and Linalool as Terpene-Based Medicines for Brain Health: Discovering Novel Therapeutics in the Flavours and Fragrances of Cannabis. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 583211. doi:10.3389/fpsy.2021.583211
- Wu, Q., Yu, L., Qiu, J., Shen, B., Wang, D., Soromou, L. W. ve Feng, H. (2014). Linalool attenuates lung inflammation induced by *Pasteurella multocida* via activating Nrf-2

signaling pathway. *International Immunopharmacology*, 21(2), 456-463. doi:10.1016/j.intimp.2014.05.030

- Wu, Y., Qian, J., Li, K., Li, W., Yin, W. ve Jiang, H. (2022). Farrerol alleviates collagenase-induced tendinopathy by inhibiting ferroptosis in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 26(12), 3483-3494. doi:10.1111/jcmm.17388
- Wu, Y.-C., Wang, H.-H., Chang, C.-K., Hsu, Y.-C. ve Huang, G.-S. (2012). Spontaneous Achilles tendon rupture in a diabetic neuropathy patient on long-term hemodialysis. *QJM: An International Journal of Medicine*, 105(12), 1221-1222. doi:10.1093/qjmed/hcr203
- Wu, Y.-K., Lien, Y.-H., Lin, K.-H., Shih, T. T.-F., Wang, T.-G. ve Wang, H.-K. (2010). Relationships between three potentiation effects of plyometric training and performance. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 20(1), e80-86. doi:10.1111/j.1600-0838.2009.00908.x
- Xavier, M., David, D. R., De Souza, R. A., Arrieiro, A. N., Miranda, H., Santana, E. T., Albertini, R. (2010). Anti-inflammatory effects of low-level light emitting diode therapy on achilles tendinitis in rats. *Lasers in Surgery and Medicine*, 42(6), 553-558. doi:10.1002/lsm.20896
- Xu, T., Bai, J., Xu, M., Yu, B., Lin, J., Guo, X., Geng, D. (2019). Relaxin inhibits patellar tendon healing in rats: A histological and biochemical evaluation. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 20, 349. doi:10.1186/s12891-019-2729-3
- Yamaura, K., Mifune, Y., Inui, A., Nishimoto, H., Kurosawa, T., Mukohara, S., Kuroda, R. (2022). Antioxidant effect of nicotinamide mononucleotide in tendinopathy. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 23(1), 249. doi:10.1186/s12891-022-05205-z
- Yang, H., Roberts, L. J., Shi, M. J., Zhou, L. C., Ballard, B. R., Richardson, A. ve Guo, Z. M. (2004). Retardation of atherosclerosis by overexpression of catalase or both Cu/Zn-superoxide dismutase and catalase in mice lacking apolipoprotein E. *Circulation Research*, 95(11), 1075-1081. doi:10.1161/01.RES.0000149564.49410.0d
- Young, I. S. ve Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, 54(3), 176-186. doi:10.1136/jcp.54.3.176

- Yurteri, A., Mercan, N., Çelik, M., Doğar, F., Kılıç, M. ve Yıldırım, A. (2023). The effect of caffeic acid on tendon healing in rats with an Achilles tendon injury model. *Joint Diseases and Related Surgery*, 34(3), 669-678. doi:10.52312/jdrs.2023.1248
- Zengin, H. ve Baysal, A. H. (2014). Antibacterial and antioxidant activity of essential oil terpenes against pathogenic and spoilage-forming bacteria and cell structure-activity relationships evaluated by SEM microscopy. *Molecules*, 19(11), 17773-17798.

EKLER

Ek 1. HADYEK Onay Belgesi

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)

Aydın 19.01.2023

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2023 Yılı I. Oturum
Sayı : 64583101/2023/07
Proje Başlığı : Deneysel aşıl tendon yaralanmalarında dişi ve erkeklerde linaloolün antioksidan ve iyileştirici etkilerinin belirlenmesi
Proje Yürütücüsü : Ferhat ŞİRİNYILDIZ
Proje Ekibi : Aslıhan MAVİ

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde
İnsan embriyosu ve fıtusu kullanılması
İnsan embriyosu ve fıtusu dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması : İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Murat SARIERLER Başkan
Prof. Dr. M. Dinçer BİLİCİN Başkan Yardımcısı
Prof. Dr. Turhan DOST Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ Üye
Prof. Dr. Serkan BAKIRCI Üye
Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder USTUNDAĞ Üye
Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ Üye
Öğr. Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER ÜYE
ORYAŞIN Sor. Vet. Hek. Üye

Hidayet YAMAN Sorbest Vet. Hek. Üye
Arş. Gör. Eda Duygu İPEK Sor. Vet. Hek. Üye
Senay TEKİNBAS HAYTAP Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Deneysel Aşıl Tendon Hasarında Linaloolün Antioksidan ve İyileştirici Etkilerinin Belirlenmesi” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Aslıhan Mavi

... / ... / 2024

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : Mavi Aslıhan

Uyruk : T.C.

Doğum yeri ve tarihi : Aydın / 03.07.1995

Telefon : 0507 160 50 73

E-posta : aslihanmavi09@gmail.com

Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

| Derece | Kurum | Mezuniyet tarihi |
|--------|--|------------------|
| Lisans | Gazi Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Fakültesi / Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü | 2018 |

İŞ DENEYİMİ

| Yıl | Yer/Kurum | Ünvan |
|---------------------|--|---------------|
| 2018 – Devam ediyor | Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi | Fizyoterapist |

AKADEMİK YAYINLAR

1. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Sunulan Bildiriler

Uluslararası, Özet bildiri, Kahvenin Tendon Yaralanmaları Üzerine Etkisi, 1. Uluslararası Geleneksel Gıdalar ve Sürdürülebilir Gıda Sistemleri Sempozyumu

Uluslararası, Tam metin bildiri, Brusella Hastalığı'nın Patofizyolojisi, 2. Uluslararası Avrasya Sağlık Bilimleri Kongresi

B) Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler

Ulusal, Özet bildiri, Kitosanın Yara İyileşme Mekanizması Üzerine Etkisi, 1. Ulusal Sağlık Hizmetleri ve Bilimleri Kongresi