

# Čimbenici cijeljenja tetiva



M. Kreszinger\*, M. Pećin, B. Zdilar, B. Radišić, O. Smolec i Marija Lipar

## Uvod

Tetive su, s aspekta cijeljenja, tkiva koja zahtijevaju prolongirano vrijeme, imaju slabu regenerativnu sposobnost, a često je nemoguće postići potpuno vraćanje funkcije. Na mjestu ožiljka tetiva ima slabija biološka i biomehanička svojstva zbog formiranja adhezija, ožiljkastog tkiva i nepravilnog rasporeda vlakana. Potrebno je približno jedna godina da bi se vlakna Ahilove tetive pravilno orijentirala i postigla preko 80% čvrstoće zdrave tetive (Bruns i sur., 2000.). Iz tog razloga brojna istraživanja su usmjerena na otkrivanje spoznaja o djelovanju i utjecaju staničnih i biomehaničkih čimbenika na cijeljenje tetiva. Manipulacija različitim staničnim elementima, čimbenicima rasta, medijatorima upale, utjecajem biomehaničkih čimbenika uz prikladno i pravovremeno kirurško liječenje, može doprinijeti ubrzanom cijeljenju tetiva.

## Građa i funkcija tetiva

Tetive su elastična vezivna tkiva koja sudjeluju u pokretima tijela prijenosom mehaničke sile mišića na kosti i zglobove. Zdrave tetive su bijele boje, imaju fibroelastična svojstva, a po obliku su zaobljene, duguljaste ili u obliku vrpce (Kannus i sur., 2000.). Građene su od paralelnih snopova kolagenih vlakana,

a između kolagenih vlakana nalaze se stanični elementi. Kolagenska vlakna sama po sebi nisu rastezljiva, ali njihova valovita građa omogućuje njihovo produženje i skraćenje. Kolagena vlakna su u fazi mirovanja ili fleksije valovita, dok su u fazi aktivnosti ili ispružanja ravna. Za kolagena vlakna je karakteristično da imaju veliku izdržljivost pri otporu na mehaničke sile, fleksibilna i elastična su te stoga služe i kao amortizeri pri kretanju (Best i Garrett, 1994.). Tenoblasti i tenociti čine 90% staničnih struktura tetive, a 5-10% čine hondrociti.

Tenociti sintetiziraju kolagen i sve sastavne dijelove mreže izvanstaničnog matriksa te aktivno sudjeluju u stvaranju energije (O'Brien, 1997.). Izvanstanični matriks koji okružuje kolagen i tenocite se sastoji od proteoglikana, glikozaminoglikana i glikoproteina (Kannus i sur., 2000.). Važan čimbenik sporog cijeljenja tetiva je oskudna vaskularizacija tetiva koja je ovisna o pokretima tetive. Tetiva je smještena u vezivno tkivnoj ovojnici, peritenoniju, koja pojačava tetivu pri kontrakciji i omogućuje lakše kretanje. Tetiva se na hvatištu pripaja za koštane grebene, spajajući se s periostom, a s mišićne strane prelazi u perimizijum iz kojega se produžuje u mišićne fascije. Oskudne

Dr. sc. Mario KRESZINGER\*, dr. med. vet., izvanredni profesor, (dopisni autor, e-mail: [kreszinger@vuf.hr](mailto:kreszinger@vuf.hr)), dr. sc. Marko PEĆIN, dr. med. vet., viši asistent, dr. sc. Berislav RADIŠIĆ, redoviti profesor, dr. sc. Ozren SMOLEC, dr. med. vet., docent, dr. sc. Marija LIPAR, dr. med. vet., znanstvena savjetnica, viša stručna suradnica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; dr. sc. Boris ZDILAR, dr. med., Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska

krvne žile prodiru s oba kraja u tetive. Prehrani tetiva pogoduju mehanički pokreti (Kannus i sur., 1997.).

## Upala tetiva

Uzroci ozljede tetiva u životinja mogu biti traumatske i atraumatske prirode. Od traumatskih ozljeda najčešće su laceracije, traume tupim i oštrim predmetima, naglo istezanje i povlačenje, pad s visine te ugrizi. Ozljede atraumatske prirode, odnosno kronične i degenerativne upalne promjene, nastaju uslijed uzastopnog stresa i prekomjernog rastezanja osobito u sportskih pasa i konja ili kao posljedica nepravilnog ili nedovoljnog liječenja akutnih upalnih stanja. Etiologija upalnog procesa tetiva najčešće je traumatske, odnosno mikrotraumatske i metaboličke prirode. Uloga unutarnjih (intrinzičnih) čimbenika upale i degeneracije tetiva još uvijek nije razjašnjena. Mikrorupture vlakana aktiviraju razne molekule od kojih neke potiču cijeljenje, dok druge, poput proupalnih citokina, djeluju kao čimbenici upalnog stanja i bolesti. Upalni se proces razvija u tetivnoj ovojnici, u njenom omotaču peritenoniju i endotenoniju. Upala dovodi do stvaranja fibroznog tkiva i zadebljanja tetivnih ovojnica. Oko tetiva formira se fibrozni prsten koji se steže i u zavisnosti od veličine stvorenog vezivnog tkiva umanjuje ili sprječava njezino kretanje i time narušava funkciju tetive (Abate i sur., 2009.).

Ozljede tetiva mogu nastati jedno-kratnim prekomjernim opterećenjem ili ponavljanjem fizioloških pokreta na granici ili iznad granica mogućnosti izdržljivosti tetiva, pri čemu dolazi do akumulacije mikrotrauma (Archambault i sur., 2001.). U štakora izloženih prekomjernoj aktivnosti u obliku trčanja kroz 16 tjedna primijećene su promjene u povećanoj staničnosti i smanjenoj uzdužnoj orijentaciji kolagenih vlakana. Vlakna su bila zadebljana na presjeku, smanjene elastičnosti

i smanjene otpornosti na vlačne sile za 50%. Slične promjene vidljive su u tendinopatija ljudi (Soslowski i sur., 2000.).

Prvo ili početno razdoblje upalnog odgovora započinje unutar prvog sata od ozljede i traje do 10 dana (Buckwalter i sur., 1987.). Karakterizira ju migracija i proliferacija stanica iz okolnog tkiva tetiva, poput peritenonija, potkožnog masnog tkiva i fascija te migracija stanica iz epitenonija i endotenonija (Party i sur., 1978.). Nastavlja se razdoblje intenzivne stvaranje vlakana te treće razdoblje progresivnog poravnjanja i organizacije kolagenih vlakana u snopove orijentirane usporedno s podužnom osi tetive (Goodship i sur., 1994.).

Neki autori pridodaju i predfazu koja obuhvaća krvarenje na mjestu ozljede uz stvaranje krvnog ugruška. Tada trombociti zarobljeni u ugrušku otpuštaju biokemijske molekule, odnosno čimbenike rasta, poput PDGF, TGF- $\beta$  i EGF (čimbenik rasta epitela) te tako utječu na nakupljanje drugih stanica na mjesto ozljede. Tako pristigle stanice otpuštaju nove čimbenike i privlače nove stanice te se stvara zatvoreni krug pozitivne povratne sprege. Ova faza prelazi u upalnu fazu (Woo i sur., 1999.).

Druga faza upale je faza proliferacije ili reparativna faza i nastupa nakon nekoliko dana pri završetku prve faze upale. Karakterizira je izražena proliferacija fibroblasta uz pojačanu sintezu izvanstaničnog matriksa (Abrahamsson, 1991.). Sinteza kolagena tip III je na vrhuncu uz prisutnost velike količine glikozaminoglikana i vode. Kolagene niti na krajevima tetiva orijentiraju se podužno u smjeru tetive, dok se u središtu rane vlakna doimaju neorganizirana i okomito su položena na os tetive. Ova faza traje do 5. tjedna nakon ozljeđivanja (Peacock, 1976.).

Treća faza upale započinje 6 tjedana nakon ozljede i naziva se faza remodeliranja ili preslagivanja. Pritom



**Slika 1.** Shematski prikaz odnosa trajanja pojedinih faza cijeljenja tetive u vremenskom periodu.

se smanjuje sinteza kolagena tip III, pada količina glikozaminoglikana, a smanjuje se količina staničnih elemenata tetive. Kolagena vlakna unutar ožiljka na mjestu ozljede počinju se organizirati i usmjeravati paralelno i podužno na os tetive. Šest mjeseci nakon početka cijeljenja količina fibroblasta svedena je na minimum, uz zamjetno smanjivanje ožiljkastog tkiva. Faza konsolidacije traje šest do osam tjedana pri čemu se tkivo mijenja i nastaje fibroza uz pojačanu sintezu mehanički jačeg i stabilnijeg kolagena tipa I. Faza sazrijevanja nastavlja se na ovu fazu i može trajati do godinu dana (Lui i sur., 2007.).

## Cijeljenje tetiva

Cijeljenje tetiva je spor proces. Vremenski je podijeljeno u 3 slijeda, a to su: upalna faza, reparativna faza (proliferativna) i faza remodeliranja (Sharma i Maffulli, 2005.). Cijeljenje može početi iz okolnog tkiva, odnosno ekstrinzično, ili iz same tetive, odnosno intrinzično. Koncept vanjskog ili ekstrinzičnog cijeljenja tetiva temelji se na činjenici da dio cijeljenja potiče iz stanica tetivne ovojnice i njihovoj migraciji na mjesto defekta (Ozkan i sur., 1999.). U nekoliko životinjskih vrsta primijećeno je da stanice endotenonija sintetiziraju kolagen (Gelberman i sur., 1984.). Stanice endotenonija fleksorne tetive u kunića mogu obnoviti ozlijeđenu tetivu i premostiti razmak među tkivom što

upućuje na sklonost cijeljenja unutarnjim čimbenicima (Abrahamsson, 1991.). Iako stanice epitenonija mogu izlučivati kolagena vlakna, vlakna koja sintetiziraju tenociti su zrelija i veća (Fujita i sur., 1992.).

Na staničnoj razini cijeljenje tetiva se može podijeliti u nekoliko osnovnih faza. Neposredno nakon puknuća tetiva iz krvnih žila izlaze krvni elementi što čine tromb koji mehanički sprječava daljnje istjecanje krvi. Tromb ujedno predstavlja matriks za migrirajuće stanice koje su izvor različitih upalnih čimbenika rasta (citokina). Nakon toga započinje upalna faza u kojoj polimorfonuklearni leukociti, ponajprije neutrofil i monociti migriraju na mjesto upale i uklanjaju stanični debris fagocitozom i oslobađaju druge citokine koji iniciraju stvaranje granulacijskog tkiva. U ovoj fazi se povećava neovaskularizacija i proliferacija fibroblasta. Fibroblasti sintetiziraju međustaničnu tvar koja se sastoji od kolagena i glikozaminoglikana te se tako stvara rahlo vezivno i granulacijsko tkivo, što zajedno čini ožiljak. Zadnja faza cijeljenja je remodeliranje ili pregradnja, tijekom koje se smanjuje neovaskularizacija, a fibroblasti mijenjaju svoju primarnu funkciju (Abate i sur., 2009.).

Unatoč remodeliranju, biokemijska i mehanička svojstva zacijeljenog tkiva tetiva nikada u potpunosti ne odgovara tkivu fiziološki nedirnutu tetive. Potrošnja kisika u tetivama i ligamentima

je znatno manja (čak do 7 puta) negoli u mišićnim tkivima što ukazuje na sporiji metabolizam što je jedan od razloga sporijeg cijeljenja tetiva (Kannus i sur., 2000., Abate i sur., 2009.). Cijeljenje tetive u štakora nakon parcijalne tenotomije, rezultira stvaranjem kolagenih vlakana manjeg promjera na mjestu ozljede što negativno utječe na smanjenu vučnu čvrstoću tetiva i smanjena biomehanička svojstva tetive (Matthew i Moore, 1991.). Cijeljenje tetiva može trajati i nekoliko godina pri čemu ne uspijeva u potpunosti, ostavljajući ožiljkasto tkivo sa smanjenjem promjera kolagenih vlakana uz izraženu staničnost te veći udio kolagena tipa III u odnosu na kolagen tipa I (Buckwalter i sur., 1987., Maffulli i sur., 2000.).

## Stanični čimbenici cijeljenja tetiva

Plazma obogaćena trombocitima (Engl. *Platelet Rich Plasma*, PRP) je pogodan medij za migraciju stanica u ozlijeđeno područje kao i proliferaciju stanica. PRP stimulira oba procesa pa je stoga pogodan za cijeljenje tetiva (Crowe i sur., 2015.). Uporaba autolognog kondicioniranog seruma (AKS) u tkivo tetive pokazalo je pozitivan učinak na cijeljenje. Majewski i suradnici (2009.) aplicirali su autologni kondicionirani serum (AKS) u tkivo patelarne tetive štakora i primijetili ubrzano cijeljenje tetiva praćeno porastom kolagena tipa I uz smanjenje kolagena tipa III. Ahilove tetive štakora izložene djelovanju AKS *in vitro* pokazivale su veću izraženost gena za kolagen tipa I (Col1A1). Tetive su se doimale debljima uz izraženu histološku zrelost. Transformirajući čimbenik rasta beta (TGF- $\beta$ ) pripada skupini citokina unutar obitelji TGF. TGF- $\beta$  ima regulatornu ulogu u mnogim stanicama pa i tenocitima. Važan je u odlaganju kolagena te smanjuje aktivnost metaloproteinaza sprečavajući razgradnju makromolekula izvanstanič-

nog matriksa mnogih tkiva. Aktivan je u upalama i regulira migraciju i proliferaciju stanica te vezanje fibronektina. TGF- $\beta$  pojačava jakost tetive u cijeljenju (Molloy i sur., 2003.). Čimbenik rasta endotela krvnih žila (VEGF) je specifični mitogen za endotel krvnih žila. Potiče proliferaciju endotelnih stanica, migraciju stanica i sprečava apoptozu. VEGF potiče stvaranje novog tkiva tetiva stvaranjem novih krvnih puteva nakon ozljede i sudjeluje u dovođenju veće količine kisika. U istraživanju Zhanga i sur. (2003.) dokazano je da izraženost gena TGF bila povećana djelovanjem VEGF u ranim fazama cijeljenja Ahilovih tetiva u štakora što je rezultiralo povećanom vučnom čvrstoćom tetiva. Naprotiv, IL-1 može smanjiti djelovanje VEGF (Mountain i sur., 2008.) i posljedično tome doprinijeti smanjenom cijeljenju tetiva. Morfogenetski protein-2 podrijetlom iz hrskavice injiciran 2 sata nakon resekcije ima pozitivan učinak na cijeljenje Ahilove tetive u kunića (Forsslund i Aspenberg, 2003.).

## Kirurški aspekti cijeljenja tetiva

Za uspješno i brzo cijeljenje tetive potrebno je liječenje započeti u što ranijoj fazi. Ukoliko upalno stanje duže traje nastaju oštećenja i upala prelazi u subakutni ili kronični oblik. Liječenje akutnih upala sastoji se od mirovanja, fizikalne terapije u svrhu smanjenja otoka i boli, primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova, analgetika te steroida. Pravilno bandažiranje može osigurati dodatnu stabilnost.

Uspješna operacijska rekonstrukcija tetiva podrazumijeva uspostavljanje dostatne čvrstoće tetive, koja klizi unutar okolnog tkiva uz minimum stvorenih priraslica (Schuind i sur., 1992.). Tetive su s aspekta krvnožilne opskrbe iznimno osjetljive strukture. Za uspješno cijeljenje tetiva stoga je nužna minimalno traumatska manipulacija tkivom. Važan čimbenik uspješne rekonstrukcije tetiva je dobar prihvata šava, odnosno opsežno obuhvaćanje tkiva tetive čime se preve-

nira presijecanje krajeva rekonstruirane tetive šivaćim materijalom. Najčešći šavovi u rekonstrukcijski tetiva su Bunnelov šav i Kesslerov šav (Savage i Risitano, 1989.). Pri rekonstrukciji tetiva glavni je cilj postizanje odgovarajuće vučne čvrstoće tetive. Od osobite važnosti pritom je odabir šivaćeg materijala, tj. mehanička svojstva šivaćeg materijala bi trebala biti što sličnija mehaničkim svojstvima tetive (Boothe, 1998.). Odabrani materijal za šivanje tetiva mora imati veliku početnu vučnu čvrstoću koja se trajno zadržava (neresorptivni materijal) ili se gubi sporo i postupno (spororesorptivni materijal). Preporučeni materijali za šivanje tetiva su monofilamentni neresorptivni konci sastava najlona (poliamida) ili polipropilena (Smeak, 1998.). Učestali razlog neuspješne rekonstrukcije tetive, tj. tenorafije je prosijecanje tkiva tetive kirurškim koncem uzduž vlakana (Jann i sur., 1992.). Elastičnost šivaćeg materijala u tkivnoj rekonstrukciji tetiva potpomaže prilagodbu tkiva izloženim pokretima zbog izraženih sila razvlačenja čime se prevenira prosijecanje. U tom kontekstu, šivanje tetive neresorptivnim monofilamentnim kirurškim materijalom za šivanje, koji posjeduje visok stupanj elastičnosti, poput polibutestera, učinkovito je za njezino cijeljenje. Građa kolagenih vlakana, urednost i brojnost stanica ožiljkastog tkiva tetiva sašivenih polibutesterom sličnija je tetivama fiziološke građe (Kreszinger i sur., 2011.). Hidrofilne molekule tkiva tetiva, kao npr. proteoglikani, omogućuju brzu difuziju tvari topivih u vodi, stoga je tijekom kirurškog zahvata tetive bitno održavati vlažnima (Jozsa i sur., 1991.).

## Mobilizacija tetiva

U pokusima na životinjama vježbanje je pojačalo vučnu čvrstoću i elastičnost tetiva, a povećalo težinu i promjer tetive (Kannus i sur., 1997.). Ranom mobilizacijom tetive tijekom cijeljenja pojačava se njezina čvrstoća, a smanjuje pojava adhezija u usporedbi s imobiliziranim

tetivama (Wada i sur., 2001.). Predloženi mehanizam je da fiziološke sile potiču ekspresiju gena tipa I što rezultira intenzivnim formiranjem kolagena tipa I tijekom cijeljenja, a da rastezanje tetiva prouzroči stvaranje i paralelno slaganje kolagenih vlakana (Davidson i sur., 1997.). Imobilizacija dovodi do smanjene količine vode i proteoglikana u tetivi uz izraženu atrofiju (Maffulli i sur., 2000.). Mehaničko opterećenje ubrzo nakon ozljede tetiva ubrzava metabolizam tenocita te povećava njihovu proizvodnju kolagena i izvanstaničnog matriksa u životinjskih modela (Kannus i sur., 1997.). Nakon upalne faze cijeljenja, kontrolirano rastezanje pridonosi povećanju sinteze kolagena i poravnanju vlakana što sve povećava vučnu čvrstoću tetive (Kellet, 1986.). U kolagena koji nije pod utjecajem stresa i rastezanja u fazi proliferacije i remodeliranja primjetan je nedostatak u organizaciji vlakana zbog čega tetiva postaje slabija (Hoglum, 1992.). Ponavljajuće opterećenje tetiva pridonosi funkciji tenocita, izraženosti DNK i sintezi proteina u ljudi (Almekinders i sur., 1995.). Učestalo rastezanje tetiva slabijeg intenziteta (4%) djeluje protuupalno i potiče cijeljenje tetiva, dok rastezanje većeg razmjera (8% i više) djeluje suprotno, odnosno proupalno (Yang i sur., 2005.). Pod funkcionalnim opterećenjem kolagena vlakna se orijentiraju podužno na os tetive i vraćaju originalne biomehaničke osobine (Hefti i Stoll, 1995.). Postoji razlika u histološkoj građi i čvrstoći Ahilovih tetiva 112 dana nakon resekcije u imobiliziranih i neimobiliziranih tetiva. Neimobilizirane tetive čvrstoću su povratile gotovo u potpunosti, dok je histološkom pretragom utvrđena veća zrelost tkiva s paralelnim položajem vlakana. Imobilizirane tetive su pokazale samo upola manju čvrstoću i smanjenu otpornost na pucanje i vlačne sile (Palmes i sur., 2002.). Priraslice koje nastaju u fazi cijeljenja tetive doprinose cijeljenju pomoću krvnih žila iz okolnog tkiva. Međutim, posljedično dolazi do smanjivanja funkcija tetive zbog pojačanog trenja okolnog tkiva pri



pokretima (James i sur., 2008.). Imobilizacija uda tijekom cijeljenja tetive potaknut će brže cijeljenje, ali će prouzročiti stvaranje priraslica između tetive i njezine ovojnice (Hagberg i Gerdin, 1992.). Iz svega navedenoga vidljivo je da je umjereno mehaničko opterećenje potrebno za normalno cijeljenje tetiva.

## Sažetak

Tetive zahtijevaju prolongirano vrijeme cijeljenja, a često je nemoguće postići potpun oporavak. Cijeljenje može početi iz okolnog tkiva odnosno ili iz same tetive. Manipulacija različitim staničnim elementima, čimbenicima rasta, medijatorima upale te utjecajem biomehaničkih čimbenika može doprinijeti ubrzanom cijeljenju tetiva. Korištenje autoložnog kondicioniranog seruma (AKS), transformirajućeg čimbenik rasta beta (TGF- $\beta$ ), čimbenika rasta endotela krvnih žila (VEGF) te morfogenetskog proteina-2 ima pozitivan učinak na cijeljenje. Za uspješno i brzo cijeljenje tetive potrebno je liječenje započeti u što ranijoj fazi. Nužna je minimalno traumatska manipulacija tkivom te pravilan odabir šava i šivaćeg materijala. Ranom i umjerenom mobilizacijom tetive tijekom cijeljenja pojačava se njezina čvrstoća, a smanjuje pojava adhezija.

**Gljučne riječi:** *tetiva, cijeljenje, čimbenici cijeljenja*

## Literatura

- ABATE, M., K. G. SILBERNAGEL, C. SILJEHOLM, A. DI IORIO, D. DE AMICIS, V. SALINI, S. WERNER and R. PAGANELLI (2009): Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? *Arthritis. Res. Ther.* 11, 235.
- ABRAHAMSSON, S. O. (1991): Matrix metabolism and healing in the flexor tenon. Experimental studies on rabbit tenon. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand. Surg. Suppl.*, 23, 1-51.
- ALMEKINDERS, L. C., A. J. BAYNES and L. W. BRACEY (1995): An in vitro investigation into the effects of repetitive motion and nonsteroidal anti-inflammatory medication on human tenon fibroblasts. *Am. J. Sports Med.* 23, 119-123.
- ARCHAMBAULT, J. M., D. A. HART and W. HERZOG (2001): Response of rabbit Achilles tendon to chronic repetitive loading. *Connect. Tissue Res.* 42, 13-23.
- BEST, T. M. and W. E. GARRETT (1994): Basic science of soft tissue: muscle and tenon. In: DeLee, J. C., D. Drez (eds.) *Orthopaedic Sports Medicine: Principles and Practice*. WB Saunders, Philadelphia, USA, 25-45.
- BOOTHE, H. W. (1998): Selecting suture materials for small animal surgery. *The compendium.* 2, 155-163.
- BRUNS, J., J. KAMPEN, J. KAHRS and W. PLITZ (2000): Achilles tendon rupture: experimental results on spontaneous repair in a sheep-model. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 8, 364-369.
- BUCKWALTER, J. A., J. A. MAYNARD and A. C. VAILAS (1987): Skeletal fibrous tissue: Tenon, joint capsule, and ligament. In: *The Scientific Basis of Orthopedics*. J. A. Albright and R. A. Brand. Appleton & Lange, Norwalk, Conn. 413-447.
- CROWE, C. S., G. CHIOU, R. MCGOLDRICK, K. HUI, H. PHAM and J. CHANG (2015): Tendon regeneration with a novel tendon hydrogel: in vitro effects of platelet-rich plasma on rat adipose derived stem cells. *Plast. Reconstr. Surg.* 135, 981e-989e.
- DAVIDSON, C. J., L. R. GANION, G. M. GEHLEN, B. VERHOESTRA, J. E. ROEPKE and J. E. SEVIE (1997): Rat tendon morphologic and functional changes resulting from soft tissue mobilization. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 29, 313-319.
- FORSLUND, C. and P. ASPERBERG (2003): Improved healing of transected rabbit Achilles tendon after a single injection of cartilage-derived morphogenetic protein-2. *Am. J. Sports Med.* 31, 555-559.
- FUJITA, M., S. HUKUDA and Y. DOIDA (1992): Experimental study of intrinsic healing of the flexor tenon: collagen synthesis of the cultured flexor tenon cells of the canine. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 66, 326-333.
- GELBERMAN, R. H., P. R. MANSKE, J. S. VANDEBERG, P. A. LESKER and W. H. AKESON (1984): Flexor tenon repair in vitro: a comparative histologic study of the rabbit, chicken, dog, and monkey. *J. Orthop. Res.* 2, 39-48.
- GOODSHIP, A. E., H. L. BIRCH and A. M. WILSON (1994): The pathobiology and repair of tenon and ligament injury. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 10, 323-349.
- HAGBERG, L. and B. GERDIN (1992): Sodium hyaluronate as an adjunct in adhesion prevention after flexor tenon surgery in rabbits. *J. Hand. Surg.* 17, 935-941.
- HEFTI, F. and T. M. STOLL (1995): Healing of ligaments and tendons. *Orthopaed* 24, 237-245.
- HOGLUM, P. (1992): Soft tissue healing and its impact on rehabilitation. *J. Sports Rehabil.* 1, 19-39.
- JAMES, R., G. KESTURU, G. BALIAN and A. B. CHHABRA (2008): Tenon: biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options. *J. Hand. Surg. Am.* 33, 102-112.
- JANN, H. W., L. E. STEIN, J. K. GOOD and P. J. EWING (1992): A comparison of nylon, polybutester and polyglyconate suture materials for long digital flexor tenorrhaphy in chickens. *Vet. Surg.* 21, 234-237.
- JOZSA, L. G., P. KANNUS, J. B. BALINT and A. REFFY (1991): Three-dimensional ultrastructure of human tendons. *Acta Anat. (Basel)*, 142, 306-312.
- KANNUS, P., L. JOZSA, A. NATRI et al., (1997): Effects of training, immobilization and remobilization on tendons. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 7, 67-71.
- KANNUS, P., L. JOZSA and M. JÄRVINEN (2000): Basic science of tendons. In: Garret, W. E. Jr., K. P. Speer, D. T. Kirkendall, editors. *Principles and practice of orthopaedic sports medicine*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 21-37.
- KELLET, J. (1986): Acute soft tissue injuries- a review of the literature. *Med. Sci. Sports Exerc.* 18, 489-500.
- KRESZINGER, M., J. KOS, S. VUKOVIĆ, D. VNUK, D. MATIČIĆ, B. PIRKIĆ, M. STEJSKAL, M. PEČIN,

- O. SMOLEC, P. KOSTEŠIĆ and M. ABAFFY (2011): Utjecaj šivaćeg materijala na biomehaničke i histološke pokazatelje cijeljenja petne tetive u kunića. *Vet. arhiv* 81, 223-233.
25. LUI, P. P., Y. C. CHEUK, L. K. HUNG, S. C. FU and K. M. CHAN (2007): Increased apoptosis at the late stage of tenon healing. *Wound Repair Regen.* 15, 702-707.
  26. MAFFULLI, N., S. W. EWEN and S. W. WATERSTON et al. (2000): Tenocytes from ruptured and tendinopathic achilles tenons produce greater quantities of type III collagen than tenocytes from normal achilles tenons. An *in vitro* model of human tenon healing. *Am. J. Sports Med.* 499-505.
  27. MAJEWSKI, M., P. E. OCHSNER, F. LIU, R. FLÜCKIGER and C. H. EVANS (2009): Accelerated healing of the rat Achilles tenon in response to autologous conditioned serum. *Am. J. Sports Med.* 37, 2117-25.
  28. MATTHEW, C. A. and M. J. MOORE (1991): Regeneration of rat extensor digitorum longus tenon: the effect of a sequential partial tenotomy on collagen fibril formation. *Matrix.* 11, 259-268.
  29. MOLLOY, T., Y. WANG and G. MURRELL (2003): The roles of growth factors in tenon and ligament healing. *Sports Med.* 33, 381-394.
  30. MOUNTAIN, D. J., M. SINGH and K. SINGH (2008): Downregulation of VEGF-D expression by interleukin-1 $\beta$  in cardiac microvascular endothelial cells is mediated by MAPKs and PKC $\alpha$ /beta1. *J. Cell. Physiol.* 215, 337-343.
  31. O'BRIEN, M. (1997): Structure and metabolism of tendons. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 7, 55-61.
  32. OZKAN, I., K. SHINO, N. NAKAMURA, T. NATSUUME, N. MATSUMOTO, S. HORIBE, T. TOMITA, Y. KANEDA and T. OCHI (1999): Direct *in vivo* gene transfer to healing rat patellar ligament by intra-arterial delivery of haemagglutinating virus of Japan liposomes. *Eur. J. Clin. Invest.* 29, 63-67.
  33. PALMES, D., H. U. SPIEGEL and T. O. SCHNEIDER i sur. (2002): Achilles tenon healing: long-term biomechanical effects of postoperative mobilization and immobilization in a new mouse model. *J. Orthop. Res.* 20, 939-946.
  34. PARTY, D. A. D., G. R. G. BARNES and A. S. CRAIG (1978): A comparison of the size distribution of collagen fibrils in connective tissues as a function of age and a possible relationship between fibril size distribution and mechanical properties. *Proc. Roy. Soc. London* 203, 305-321.
  35. PEACKOK, E. E. and W. V. VAN WINKLE (1976): *Surgery and biology of wound repair*. 3<sup>rd</sup>, ed. Philadelphia, W. B. Saunders, pp. 50-61.
  36. SAVAGE, R. and G. RISITANO (1989): Flexor tendon repair using a "six strand" method of repair and early active mobilisation. *J. Hand. Surg.* 14B, 396-399.
  37. SCHUIND, F., M. GARCIA-ELIAS and W. P. COONEY (1992): The repair strength is the most important factor as the main function of the tendon is to transmit force, hence a repair must withstand the high forces applied by early active mobilisation Flexor tendon forces: *in vivo* measurements. *J. Hand. Surg. Am.* 17, 291-298.
  38. SHARMA, P. and N. MAFFULLI (2005): Basic biology of tenon injury and healing. *Surgeon* 3, 309-316.
  39. SMEAK, D. (1998): Selection and use of currently available suture materials and needles. In: *Current techniques in small animal surgery*. 4<sup>th</sup> ed. (Bojrab, M. J., Ed). Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 19-26.
  40. SOSLOWSKI, L. J., S. THOMOPOULOS, S. TUN, C. L. FLANEGAN, C. C. KEEFER, J. MASTAW and J. E. CARPENTER (2000): Overuse activity injures the supraspinatus tendon in an animal model: a histologic and biomechanical study. *J. Shoulder Elbow Surg.* 9, 79-84.
  41. YANG, G., H. J. IM and J. H. WANG (2005): Repetitive mechanical stretching modulates IL-1 $\beta$  induced COX-2, MMP-1 expression, and PGE2 production in human patellar tenon fibroblasts. *Gene* 363, 166-172.
  42. WADA, A., KUBOTA, H. MIYANISHI, H. HATANAKA, H. MIURA and Y. IWAMOTO (2001): Comparison of postoperative early active mobilization and immobilization *in vivo* utilising a four-strand flexor tendon repair. *J. Hand. Surg.* 26, 301-306.
  43. WOO, S. L., N. W. HILDEBRAND, J. A. FENWICK, C. D. PAPAGEORGIOU and J. H. WANG (1999): Tissue engineering of ligament and tendon healing. *Clin. Orthopaed. Related Res.* 367, 312-332.
  44. ZHANG, F., H. LIU, F. STILE, M. P. LEI, Y. PANG, T. M. OSWALD, J. BECK, W. DORSETT-MARTIN and W. C. LINEAWEAVER (2003): Effect of vascular endothelial growth factor on rat achilles tenon healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 112, 1613-1619.

## The factors of tendon healing

Mario KRESZINGER, DVM, PhD, Associate Professor, Marko PEĆIN, DVM, PhD, Senior Assistant, Berislav RADIŠIĆ, DVM, PhD, Full Professor, Ozren SMOLEC, DVM, PhD, Assistant Professor, Marija LIPAR, DVM, PhD, Senior Scientific Associate, Senior Expert Associate, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia; Boris ZDILAR DM, PhD, Clinical Hospital Sveti Duh, Zagreb, Croatia

Tendons require a prolonged time to heal and very often, full recovery is impossible. Healing may begin from the surrounding tissues or the tendon itself. Manipulation with different tissue elements, growth factors, inflammation mediators and influence of biomechanical factors can contribute to faster tendon tissue healing. For successful and

rapid tendon healing, treatment must begin in the earliest phases. Minimally invasive tissue manipulation and correct suture type and material is necessary. Early and moderate tendon mobilization during healing boosts tendon strength and decreases adhesions.

**Key words:** tendon, healing, healing factors