

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TAVŞANLARDA ORAL ATORVASTATİNİN TAMİR  
EDİLEN AŞIL TENDON İYİLEŞMESİ VE İSKELET KASI  
ÜZERİNE ETKİSİ  
(TAVŞANLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**DR. BÜLENT SAKARYA  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. İRFAN ESENKAYA**

**MALATYA 2008**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TAVŞANLARDA ORAL ATORVASTATİNİN TAMİR  
EDİLEN AŞIL TENDON İYİLEŞMESİ VE İSKELET KASI  
ÜZERİNE ETKİSİ  
(TAVŞANLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**DR. BÜLENT SAKARYA**

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. İRFAN ESENKAYA**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
TABLolar DİZİNİ.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
RESİMLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
I- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II- GENEL BİLGİLER.....	3
II.1- STATİNLER.....	3
II.1.a-Tarihçe.....	3
II.1.b- Genel Özellikler.....	3
II.2- ATORVASTATİN.....	6
II.2.A- Farmakodinamik Özellikler.....	7
II.2.A.1- Lipid Metabolizması Üzerindeki Etkiler.....	7
II.2.B- Farmakokinetik Özellikler.....	9
II.2.B.1- Emilim ve Dağılım.....	9
II.2.B.2- Metabolizma ve Atılım.....	9
II.2.C- Özel Hasta Gruplarındaki Farmakokinetik.....	9
II.2.D- İlaç Etkileşimleri.....	10
II.2.E- Lipid Dışı Etkiler.....	10
II.2.E.1- Pleotropik Etkileri.....	11
II.2.F- Yan Etkileri.....	19
II.3-TENDONLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	20
II.3.A- Histolojik Yapı.....	20
II.3.B- Tendonların Beslenmesi.....	24
II.3.C- Tendon İyileşmesinin Evreleri.....	26
II.3.D- Histopatoloji.....	29
II.3.E- Tendon Onarımında Kullanılan Teknikler.....	31
II.4- İSKELET KASININ YAPISI VE GELİŞİMİ.....	32
II.4.1- Ultrastrüktürel Yapı.....	33
II.4.2- Kas Lifi Tipleri.....	35

II.4.3- Kasın Büyüme Ve Gelişimi.....	36
III- GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
III.1- Standart Hazırlık.....	38
III.2- Yöntem.....	39
III.3- Deney Gruplarının Oluşturulması.....	39
III.4- Yöntemin Değerlendirilmesi.....	42
III.4.1- Histopatolojik Değerlendirme.....	42
III.4.2- İstatistiksel Değerlendirme.....	42
IV- BULGULAR.....	45
IV.1- Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları.....	45
IV.1.A- GR 1A ve GR 2A Histopatolojik Değerlendirilmesi.....	45
IV.1.A.1- Fibroblastik Aktivitenin Değerlendirmesi.....	45
IV.1.A.2- Neovaskülarizasyon.....	46
IV.1.A.3- Kollajenizasyon.....	47
IV.1.A.4- İltihabi Hücre İnfiltrasyonu.....	48
IV.1.A.5- Kollajen Lif Dizilimi.....	49
IV.1.B- GR 1B ve GR 2B Histopatolojik Değerlendirilmesi.....	53
V- TARTIŞMA.....	55
VI- SONUÇ.....	63
VII- ÖZET.....	65
VIII- SUMMARY.....	67
IX- KAYNAKLAR.....	69



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 1: Statinlerin kimyasal yapılarına göre sınıflaması.	4
Tablo 2: Statinlerin eş-etkin dozları ve lipid parametreleri üzerine etkileri.	4
Tablo 3: Statinlerin farmakokinetik özellikleri.	5
Tablo 4: Tendonun iyileşme fazları.	27
Tablo 5: Gruplar için fibroblastik aktivitenin mikroskopik değerlendirme sonuçları.	45
Tablo 6: Fibroblastik aktivite açısından grupların istatistiksel değerlendirilmesi.	46
Tablo 7: Gruplar için vaskülaritenin mikroskopik değerlendirme sonuçları.	46
Tablo 8: Neovaskülarizasyon açısından grupların istatistiksel değerlendirilmesi.	46
Tablo 9: Gruplar için kollajenizasyonun mikroskopik değerlendirme sonuçları.	47
Tablo 10: Kollajenizasyon açısından grupların istatistiksel değerlendirilmesi.	47
Tablo 11: Gruplar için iltihabi hücre infiltrasyonunun mikroskopik değerlendirme sonuçları.	48
Tablo 12: İltihabi hücre infiltrasyonu açısından grupların istatistiksel değerlendirilmesi.	48
Tablo 13: Gruplar için kollajen lif diziliminin mikroskopik değerlendirme sonuçları.	49
Tablo 14: Kollajen lif dizilimi açısından grupların istatistiksel değerlendirilmesi.	49
Tablo 15: Çalışma grubunun (GR 1A) histopatolojik bulguları.	52
Tablo 16: Kontrol grubunun (GR 2A) histopatolojik bulguları.	52

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1: HMG-KoA redüktaz inhibisyonu ile kolesterol sentezinin inhibisyonu.	5
Şekil 2: Tendonun yapısı.	24
Şekil 3: Tendonun arteryel damarlanması.	25
Şekil 4: Tendon iyileşmesinin evreleri.	29
Şekil 5: a)Tendon onarımında modifiye Kessler + epitendinöz dikiş tekniği, b) Tekniğin tendonda uygulanmış hali.	31
Şekil 6: Kas liflerinin (a) paralel, (b) pennat, (c) bipennat, (d) fusiform şeklinde dizilimleri.	32
Şekil 7: Sarkomer; miyofibrillerin yerleşimi.	34
Şekil 8: Kas liflerinin ince yapısı.	35

## RESİMLER DİZİNİ

	<b>Sayfa</b>
Resim 1 : Normal tendonun histolojik yapısı (x200).	21
Resim 2 : Normal tendonun histolojik yapısı (x400).	21
Resim 3 : Sağlam aşil tendonun makroskopik görünümü.	40
Resim 4 : Aşil tendona yapılan komplet kesinin ve sonrasında proksimalin geriye kaçmasını önlemek için konulan iğnenin görünümü.	40
Resim 5: Modifiye Kessler yöntemiyle onarılan aşil tendonun görünümü.	41
Resim 6: Cerrahiden hemen sonra anestezi altında alçılanmış tavşanın görünümü.	41
Resim 7: Çalışma grubu (GR 1A); tamir yapılan ve sağlam aşil tendonlarının ötenazi sonrası görünüşleri.	43
Resim 8: Çalışma grubu (GR 1A); tendondan çıkartılan tamir hattının makroskopik görünümü.	43
Resim 9: Kontrol grubu (GR 2A); tamir yapılan ve sağlam aşil tendonlarının ötenazi sonrası görünümü.	44
Resim 10: Kontrol grubu (GR 2A); tendondan çıkartılan tamir hattının makroskopik görünümü.	44
Resim 11: Çalışma grubu (GR 1A) tendonun mikroskopik görünümü (x200); düzensiz kollajen lif dizilimi görülmektedir.	50
Resim 12: Kontrol grubu (GR 2A) tendonun mikroskopik görünümü (x200); düzenli kollajen lif dizilimi görülmektedir.	50
Resim 13: Çalışma grubu (GR 1A) tendonun mikroskopik görünümü (x400); düzensiz kollajen lif dizilimi görülmektedir.	51
Resim 14: Kontrol grubu (GR 2A) tendonun mikroskopik görünümü (x400); düzenli kollajen dizilimi görülmektedir.	51
Resim 15: Çalışma grubuna (GR 1B) ait bir örnekteki iskelet kasının mikroskopik görünümü (x400).	53
Resim 16: Kontrol grubuna (GR 2B) ait bir örnekteki iskelet kasının mikroskopik görünümü (x400).	54

## KISALTMALAR

- . HMG-KoA: 3 Hidroksi 3 Metil Glutaril Ko enzim A.
- . NO: Nitrik oksit.
- . LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.
- . VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein.
- . HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein.
- . KKH: Koroner kalp hastalığı.
- . MCP: Monocyte chemoattractant protein (Monosit kemoatraktan protein).
- . NF-KB: Nükleer faktör kappa-B.
- . CRP: C-reaktif protein.
- . KMY: Kemik mineral yoğunluğu.
- . DEXA: Dual enerji x-ray absorpsiyometre.
- . CK: Creatine kinase (Kreatin kinaz).
- . HA: Hyaluronik asit.
- . ATP: Adenozin trifosfat.
- . SLE: Sistemik lupus eritematozus.
- . FDA: Food And Drug Administration.
- . LDH: Laktat dehidrogenaz.
- . EMG: Elektromiyelografi.

## I - GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde koroner kalp hastalıkları en önemli sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır. Koroner kalp hastalıklarına bağlı miyokard enfarktüsü geçirme sıklığı giderek artmakta ve buna bağlı ölümler de oldukça sık görülmektedir. Koroner kalp hastalıklarının en önemli nedenlerinin başında hiperlipidemi gelmektedir. Bu sebeple antihiperlipidemik ilaçlar koroner kalp hastalıklarının tedavisinde önemli yer tutmaktadır.

Son yıllarda antihiperlipidemik ilaçlar içerisinde HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) kullanımı oldukça artmış olup özellikle kan kolesterol düzeyi yüksek olan hastalarda hemen hemen tek ilaç grubu olarak kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar içinde en sık kullanılan ve en popüler olanı atorvastatindir. Aynı zamanda, statinlerin yan etkilerinin az olması ve güvenlik profillerinin geniş olması da bu ilaçların kullanımını arttırmaktadır.

Statinlerin de birçok ilaç grubunda olduğu gibi bir takım yan etkileri vardır. Bu yan etkiler içinde en önemlilerinden biri kas iskelet sistemi ile ilgili olanıdır. Bunlar içinde kas ağrıları, kas güçsüzlüğü, rabdomiyoliz ve spontan adele rüptürü gibi yan etkiler olmakla beraber nadiren bazı hastalarda tendinopati ile spontan tendon rüptürlerine neden olduğunu bildiren az sayıda yayına rastlamaktayız. Ancak statinlerin tendon ve tendon iyileşmesi üzerine etkisini araştıran özellikle de histopatolojik olarak yapılmış bir çalışmaya literatürlerde

rastlamadık. Biz de buradan yola çıkarak bu çalışmamızda, statinler içinde en çok kullanılmakta olan atorvastatinin tendon iyileşmesi ve iskelet kası üzerine olan etkisini çalıştık.

## II - GENEL BİLGİLER

### II.1- STATİNLER

#### II.1.a- Tarihçe:

Akiro Endo ve Masao Kuroda 1971 yılında hidrosimetilglutaril koenzimA (HMG-KoA) redüktaz inhibitörleri üzerinde araştırma yapmaya başladılar. Bu ekip bazı mikroorganizmaların bu enzimin inhibitörlerini salgılayarak kendilerini başka organizmalara karşı savunabilecekleri hipotezinden yola çıkarak çalışmalarını uygulamışlardır (1).

İlk bulunan bileşik Penicillum citrinum tarafından üretilen mevastatin (ML-263B) olmuştur. 1976 yılında Aspergillus terreus adlı mantardan lovastatin elde edilmiş ve ticari olarak pazarlanan ilk statin olmuştur (2).

#### II.1.b- Genel Özellikler:

Günümüzde yüksek etkinlik ve düşük yan etki profilinden dolayı en çok kullanılan antihiperlipidemik ilaçlar statinlerdir. Statinler, karaciğerde kolesterol biyosentezindeki hız kısıtlayıcı enzim olan HMG-KoA redüktazı inhibe edip (şekil 1), kolesterol biyosentezini azaltarak aterosklerotik lezyonun içeriği olan

kolesterolu azaltmif olurlar (3). Kullanılmakta olan statinler kimyasal yapilarina gore dogal/yari sentetik ve sentetik olmak uzere 2 gruba ayrilmaktadir (tablo1).

<b>Dođal/yari sentetik statinler</b>	<b>Sentetik statinler</b>
Mevastatin	Fluvastatin
Lovastatin	Atorvastatin
Simvastatin	Serivastatin
Pravastatin	Rosuvastatin
	Pitavastatin

**Tablo 1:** Statinlerin kimyasal yapilarina gore siniflamasi (4).

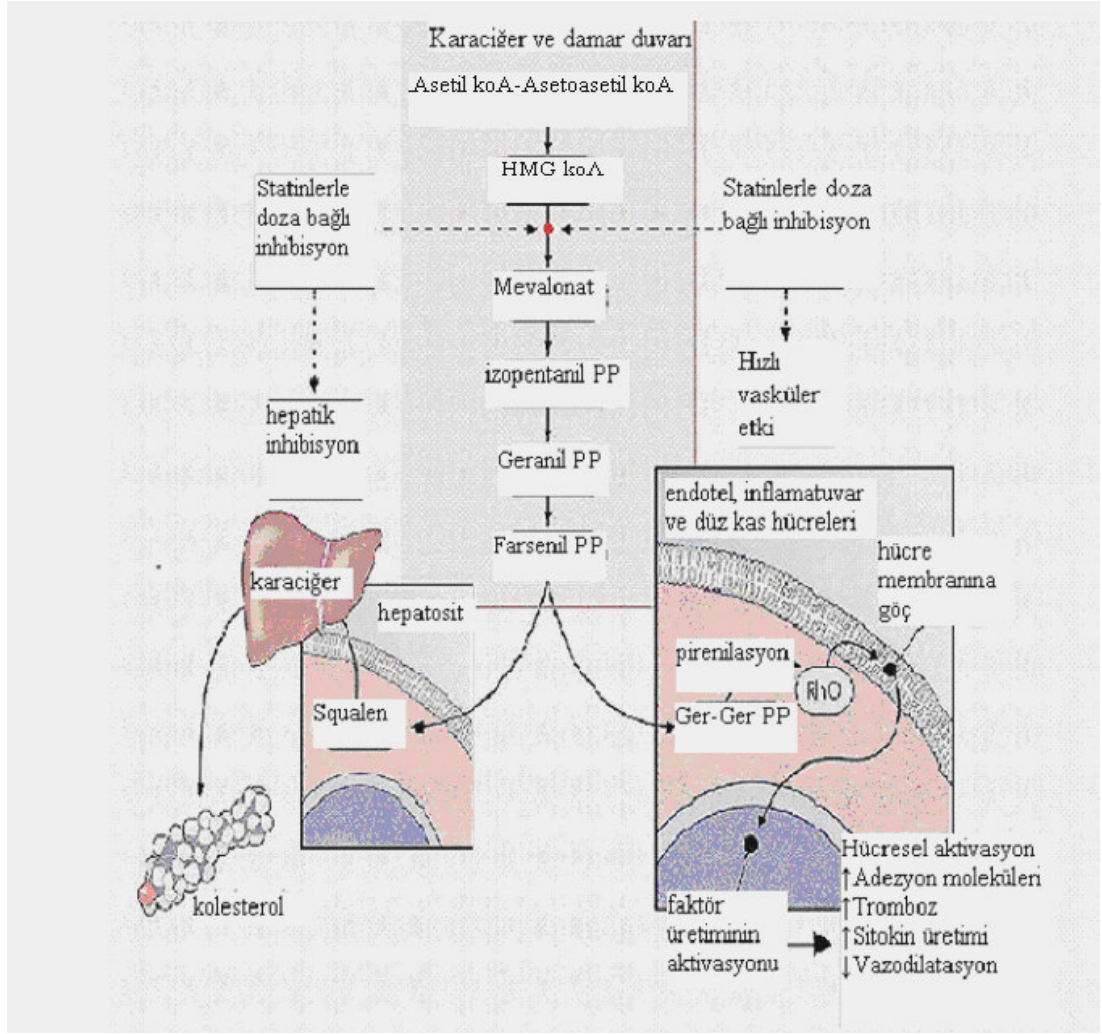
Statinlerin kolesterol dufurucu etkisinin yaninda, dige sistemler uzerine farkli etkilerinin (pleotropik) olduğu bulunmuftur. Bunlar arasinda; endotel fonksiyonlarının duzelmesi, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımının artması, antioksidan etki, antienflamatuar etki, immunsupresif etki, plak stabilizasyonu, endotelyal progenitor hucre stumulasyonu gibi etkileri sayilabilir. Statinlerin pleotropik etkileri HMG-KoA reduktaz enzimi uzerinden L-mevalonatin metabolik yolu ile aciklanabilir (4). Statinlerin kolesterol duzeylerine etkileri birbirlerinden farklidir (tablo 2).

Atorvastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Kolesterol duzeyi		
				Total K ↓	LDL-K↓	HDL-K ↑
10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	%27	%34	%7
20 mg	20 mg			%32	%41	%7
40 mg	40 mg			%37	%48	%7
80 mg	80 mg			%42	%55	%7

Total K: total kolesterol, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol

**Tablo 2:** Statinlerin eif-etkin dozları ve lipid parametreleri uzerine etkileri (5).





**Şekil 1:** HMG-KoA redüktaz inhibisyonu ile kolesterol sentezinin inhibisyonu (6). (PP: pirofosfat, Ger-Ger PP: geranil-geranil pirofosfat)

Özellik	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin
Çözünürlük	lipofilik	lipofilik	lipofilik	hidrofilik	lipofilik
Aktif metabolit	var	yok	var	var	var
Yarı ömür (saat)	14	0.7	3	2.8	2-3
Doz (mg)	10-80	20-80	20-80	10-40	10-40
Proteine bağlanma	>%98	>%99	>%95	%50	%98
Renal atılım	<%5	%6	%10	%60	%13

**Tablo 3:** Statinlerin farmakokinetik özellikleri (7).

Statinler, pravastatin hariç lipofilik özellik göstermekle beraber büyük çoğunluğu plazmada proteinlere bağlı olarak taşınmaktadır. Genellikle karaciğerde metabolize olurlar (tablo 3).

**- Statinlerin başlıca kullanım endikasyonları:**

- Koroner kalp hastalığı ve diğer kardiyovasküler olayların gelişimini önlemek için riskli hastalarda primer profilaksi amacı ile,
- Stabil anjina, periferik damar hastalığı, miyokard enfarktüsü, geçici iskemik atak ve hemorajik olmayan inme gibi hastalıklar geçiren hastalarda sekonder profilaksi için,
- Hipertansiyon tedavisinde antihipertansif ilaçlar ile birlikte kombine kullanım için,
- Primer hiperkolesterolemi, ailesel hiperkolesterolemi ve diğer hiperlipidemilerin tedavisinde kullanılır (8).

**II.2- ATORVASTATİN:**

Atorvastatin sentetik bir HMG-KoA redüktaz inhibitörüdür. Günde 10mg-80mg'lık dozlarda atorvastatin çok çeşitli dislipidemi tiplerinde total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterol, trigliserid ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)-kolesterol düzeylerini düşürür ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterolünü artırır. Primer hiperkolesterolemili hastalarla yapılan geniş kapsamlı uzun dönemli çalışmalarda atorvastatin total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeylerinde diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinden daha fazla düşüşe neden olmuştur (9).

Kolesterol hücre zarının yaşamsal bir bileşenidir ve bir dizi önemli fizyolojik işlev için gereklidir. Dolaşımda bulunan kolesterolün çoğu endojendir ve karaciğerde sentezlenir. Plazmada şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL), düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinleri (HDL) içeren lipoproteinlere bağlanarak dolaşır. Plazma kolesterolünün yaklaşık %60-%70'i LDL olarak taşınır ve artmış LDL düzeyi

ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı (KKH) riskiyle doğrudan bağlantılıdır (10).

LDL hepatik ve endotelial lipazın etkisiyle VLDL'den oluşturulur. LDL'nin çoğu LDL reseptörlerine bağlanarak karaciğer tarafından dolaşımdan çekilir. Bu reseptörlerin ekspresyonu, hepatositlerdeki kolesterol düzeyleriyle ters orantılıdır. HMG-KoA redüktaz tarafından HMG-KoA'nın mevalonik aside dönüştürülmesi endojen kolesterolün oluşumunda hız sınırlayıcı bir basamaktır. Atorvastatin gibi HMG-KoA redüktaz inhibitörleri tarafından kolesterol oluşumunun inhibisyonu hücre içi kolesterol stoğunu azaltır. Bu, LDL reseptörlerinin artmasıyla sonuçlanır ve LDL-kolesterolün plazmadaki klirensi de artar (11).

Diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörleri gibi atorvastatin de hiperkolesterolemili hastalarda plazma kolesterolünün düşürülmesi amacıyla klinik uygulamada başarıyla kullanılmaktadır.

## **II.2.A- Farmakodinamik Özellikler:**

### **II.2.A.1- Lipid Metabolizması Üzerindeki Etkiler:**

Atorvastatin tarafından HMG-KoA redüktazın inhibisyonu çeşitli in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiş olup, ailesel hiperkolesterolemili hastalara atorvastatin verildikten sonra kolesterol biyosentez hızındaki azalma, plazma mevalonik asit düzeylerindeki düşüşle gösterilmiştir (12).

Atorvastatin kullanımıyla total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliseridler ve apolipoprotein-B (apoB) düzeylerindeki düşüşler sağlıklı gönüllüler ve hastalarda yapılan bir dizi çalışmayla gösterilmiştir (13).

Araştırmacılar, atorvastatinin total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin düşürülmesinde halen mevcut HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinden daha etkili olmasının inhibisyonun derecesinden daha çok, HMG-KoA redüktaz inhibisyonunun süresinin uzamasına bağlı olduğuna inanmaktadırlar. Ailesel hiperkolesterolemili hastalara 40 mg/gün atorvastatin ya da 40 mg/gün simvastatin verilmesi, uygulamadan sonraki ilk 8 saat boyunca kolesterol sentezini benzer ölçüde baskıladığı, atorvastatinle bu

inhibisyon süresinin anlamlı olarak uzadığı saptanmıştır (9). Mikrozomal HMG-KoA redüktaz reseptörlerinin atorvastatinle uzamış bağlanması, atorvastatinle tedavi edilen sıçanlarda hepatik HMG-KoA redüktaz ve LDL reseptör genlerinin değerlendirilmesiyle gösterilmiştir (14).

Atorvastatin trigliserid düzeylerinde belirgin bir azalmaya yol açar. HMG-KoA trigliserid düzeylerinin düzenlenmesinde doğrudan bir rol oynamadığından, bu etkiyi açıklamak üzere başka mekanizmalar öne sürülmüştür. Günde 20mg-80mg atorvastatin alan hipertrigliseridemili 27 hastada trigliserid düzeylerinin azalma paterni, VLDL gibi trigliseridden zengin lipoproteinlerin azalmasıyla uyum sağladığı gösterilmiştir. Bu, kısmen atorvastatin tarafından kolesterol sentezinin inhibisyonuna ikincil olarak sentezdeki bir azalmanın sonucudur. Çünkü VLDL parçacıklarının üretimi için kolesterol gereklidir (15).

Ayrıca, atorvastatinle LDL reseptörlerinin sayısındaki artışla birlikte LDL'nin onlara bağlanma yeteneğindeki azalma, VLDL parçacıklarının bağlanmasında bir artışla sonuçlanabilir ki bu da trigliserid düzeylerini düşürür. Postprandiyal dönemde şilomikron artıklarının klirensinin arttığı, hem insan hem de hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (16).

Homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda işlevsel LDL reseptörlerinin yokluğuna rağmen atorvastatin bu hastalarda LDL-kolesterol düzeylerini düşürür. Bu etki kolesterol sentezinin belirgin olarak inhibe olmasının bir sonucuymuş gibi görünmektedir ve bu durum LDL üretim hızını azaltır (9). Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, LDL-kolesterol düzeylerindeki düşüş, atorvastatinin günde 40 mg'lık dozuna kıyasla günde 80 mg'lık dozuyla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, daha yüksek atorvastatin dozları kullanıldığında (120 mg/gün ve 160 mg/gün) LDL-kolesterol düzeylerinde ve idrar mevalonik asit atılımında daha fazla bir azalma görülmemiştir. Bu, ilacın kolesterol sentezi üzerinde bir plato etkisi yaptığını düşündürmektedir (17).

## **II.2.B- Farmakokinetik Özellikler**

### **II.2.B.1- Emilim ve Dağılım:**

Atorvastatin, lovastatin ve simvastatin in vivo aktif formlarına dönüşmeleri gereken ön ilaçlar olarak uygulanır. Atorvastatinin oral dozunun yaklaşık %30'u emilir ve yaygın ilk geçiş metabolizmasına tabi tutulur. İlacın biyoyararlanımı yaklaşık %15 dir ve plazmada >%98'i proteine bağlıdır. Atorvastatinin besin alımından 30 dakika sonra uygulanması emilim hızını azaltsa da kapsamını azaltmaz. İlaç yiyeceklerle birlikte ya da aç karnına verilebilir, ancak absorpsiyon hızı %25 oranında azalır (8).

Atorvastatinin başlangıç dozu genellikle oral olarak günde bir kez 10 mg olarak başlanır, alınan yanıtı göre doz en az 4 haftalık aralıklarla gerekirse 40 mg'a yükseltilebilir. Akşam vakti alındığında biyoyararlanımı sabah alınımına göre %30 fazla olur (8).

### **II.2.B.2- Metabolizma ve Atılım:**

Atorvastatinin karaciğerde sitokrom P450 (CYP3A4) ile metabolize olması sonucu orto ve para hidroksil türevleri ve çeşitli beta oksidasyon ürünleri oluşur. Atorvastatinin HMG-KoA redüktazı inhibe etmesi sonucu meydana gelen hipolipidemik etkisinin %70'i ana ilaçla eşdeğer güce sahip olan orto ve parahidroksil türevleri olan aktif metabolitleriyle meydana gelir. İdrarla yok sayılabilecek miktarda atorvastatin atılmaktadır. CYP3A4 enzimini inhibe eden ilaçlarla (ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, verapamil, nifedipin, diltiazem gibi) birlikte alındığında plazma düzeyi ve toksisitesi artar (8).

### **II.2.C- Özel Hasta Gruplarındaki Farmakokinetik:**

Atorvastatinin lipid düşürücü etkinliğinde cinsiyetler arasında anlamlı herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Karaciğer yetersizliği olan hastalarda atorvastatinin plazma konsantrasyonunun anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Bu hastalarda atorvastatin dozunun azaltılması gerekebileceği bildirilmiştir. Renal hasarın atorvastatinin farmakokinetik parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (18).

### **II.2.D- İlaç Etkileşimleri:**

Atorvastatini çeşitli ilaçlarla kombinasyon halinde kullanan hastalarda klinik olarak anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimleri olduğu saptanmıştır. Atorvastatin alüminyum/magnezyum hidroksit içeren bir antiasit süspansiyonuyla eşzamanlı uygulandığında, atorvastatinin plazma konsantrasyonu %35 azalmış, LDL-kolesteroldaki azalma değişmemiştir. Atorvastatinin emilim hızı ve kapsamı ve LDL-kolesterol yanıtları üzerindeki etkileri H<sub>2</sub> histamin reseptör antagonisti simetidinle değişmemiştir. Atorvastatin ve kolestipol eşzamanlı olarak uygulandığında konsantrasyonları yaklaşık %25 azalmıştır. Bununla birlikte, atorvastatin ve kolestipol eşzamanlı uygulandığında LDL-kolesterol düzeylerindeki azalmanın, her iki ilaç tek başına verildiğinde görülen azalmadan daha fazla olduğu bulunmuştur (9).

Greyfurt suyunun olasılıkla ince bağırsakta atorvastatinin CYP3A4 aracılığıyla gerçekleşen ilk geçiş metabolizmasını azaltarak ilacın biyoyararlanımını anlamlı bir biçimde (2.5 kat) arttırdığı saptanmıştır. Greyfurt suyunda bulunan furanokumarin CYP3A4 izoenzimini inhibe etmesinden dolayı atorvastatinin plazma konsantrasyonu artmakta, bu da doza bağlı yan etki riskini (miyopati ve rabdomiyoliz dahil olmak üzere) arttırmaktadır. Bu nedenle, atorvastatin tedavisi uygulanan hastaların greyfurt suyu içmekten kaçınmaları gerektiği bildirilmiştir (2,9).

### **II.2.E- Lipid Dışı Etkiler:**

Atorvastatin ve diğer HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin farmakolojik etkilerinin anlaşılması, bu ilaçların yararlarının sadece kolesterol düzeylerini düşürmek olmadığını fark edilmesine yol açmıştır. Bu özellikler, damar endotel dokusu üzerindeki yararlı etkiler, enflamasyonu azaltarak aterom plağını stabilize etme yeteneği, düz kas proliferasyonu üzerindeki etkiler, trombosit birikimini inhibe ederek gelişen antitrombotik etki ve fibrinolitik mekanizmaların uyarılması, kan viskozitesinin ve akımının düzeltilmesi ve LDL oksidasyonun azaltılması gibi atorvastatinin lipid düşürücü olmayan (pleotropik) etkileri vardır (4).

### **II.2.E.1- Pleotropik Etkileri:**

Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine pleotropik etki adı verilir. Bu etki ilacın primer ilaç metabolizması ile ilgili olabileceği gibi, tamamen bağımsız da olabilir. Statinlerin pleotropik etkileri;

- 1- LDL oksidasyonu üzerine etkisi
- 2- Antienflamatuar etki
- 3- Aterom plak stabilitesi üzerine etkisi
- 4- Endotel üzerine etkisi
- 5- Düz kas hücre çoğalması ve göçü üzerine etkisi
- 6- Tümör büyümesine etkisi
- 7- İmmün sistem üzerine etkisi
- 8- İnme üzerine etkisi
- 9- Trombosit aktivitesi üzerine etkisi
- 10- Koagülasyon süreci üzerine etkisi
- 11- KKH'nın lipid dışı risk faktörleri üzerindeki etkisi
- 12- Osteoporoz üzerine etkisi
- 13- Kırık iyileşmesi üzerine etkisi

#### **1- LDL Oksidasyonu Üzerine Etkisi:**

Bazı LDL alt grupları oksidasyona daha yatkındırlar. LDL-B olarak adlandırılan bu tip; daha küçük, trigliseritten zengin ve daha aterojenik olarak kabul edilmektedir. LDL-B, komplike plak oluşumunu artırır ve endotelden daha kolay geçer, bu nedenle koroner kalp hastalığı açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (9). Atorvastatin LDL'nin oksidasyonunu inhibe etmektedir. Atorvastatinin bu etkisi ana ilaçtan çok hidroksi metabolitlerinin neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda lovastatin ve simvastatinin LDL oksidasyonunu ve makrofajlar tarafından alınımını inhibe ettikleri gösterilmiştir. Genel olarak veriler, statinlerin plazmadaki antioksidan kapasiteyi arttırdıkları yönündedir (19).

## **2- Antienflamatuar Etki:**

Aterogenezin erken basamaklarından biri de endotel fonksiyonlarının bozulması sonucu, monositlerin endotele yapışması ve subendoteliyal boşluğa ilerlemeleridir. Monositler daha sonra makrofajlara dönüşmekte ve çeşitli proteolitik enzimler ve büyüme faktörleri salgılamaktadırlar. Deneysel modellerde ve insanlarda, aterosklerozda neointimada monosit kemoatraktanlarının varlığı gösterilmiştir. Bunların başlıcaları olan MCP-1 (Monosit kemoatraktan protein-1) ve nükleer faktör kappa-B'nin (NF-KB) zedelenmiş endotelde aktive olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda atorvastatinin bu faktörlerin aktivasyonunu inhibe ettiği ve monosit infiltrasyonunu engellediği gösterilmiştir. Deneysel modellerde kolesterol düzeyinin düşürülmesi, aterosklerotik plak içerisinde inflammatuar hücre sayısının azalmasına sebep olmaktadır. Lovastatin ve simvastatinin hiperkolesterolemili kişilerde monositlerin endotel hücrelerine yapışmalarını engellediği gösterilmiştir. Kardiyak transplant hastalarında pravastatin ve fluvastatinin inflammatuar yanıtı baskıladığı gösterilmiştir (20). Statinlerin son yapılan çalışmalarda multiple skleroz ve inflammatuar hastalıklar üzerinde yararlı etkilerinin olduğunu düşündüren çalışmalar vardır. Statinlerin uzun süreli kullanımında idiopatik polinöropati oluşturma riskini 4-14 kat arttırdığı ortaya konulmuştur (4).

## **3- Aterom Plak Stabilitesi Üzerine Etkisi:**

Plak stabilitesi kavramı bir çok faktörün birleşimine bağlıdır. Plağın içerdiği kolesterol esterlerinin miktarı, plak stabilitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Statinler serumdaki LDL-kolesterolü azaltarak plak içine giren LDL-kolesterolün azalmasına sebep olurlar. Yine HDL'deki artışla, LDL'nin damar duvarı ve makrofajlardan yok edilmesine yardımcı olurlar. Statinlerin özellikle plağın kolesterol esterlerinin azalmasında ve birikimin önlenmesinde etkili oldukları gözlenmiştir. LDL oksidasyonunun inhibe olması da endotel içine kolesterol girişini inhibe etmekte, bu da plağın kollajen sentezini ve içeriğini arttırmakta ve stabil hale gelmesini sağlamaktadır. Yine statin tedavisiyle intima ve media tabakasında makrofaj içeriğinin azaldığı gösterilmiştir (9).



#### **4- Endotel Üzerine Etkisi:**

Endotel geçirgen bir yapısı olan ve çeşitli koruma mekanizmalarına sahip bir yapıdır. Ateroskleroz patogeneğinde endotel hücre disfonksiyonu yaygın olarak görülmektedir. Endotel fonksiyonunun en önemli mediatörü nitrik oksittir (NO). Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz enzimi ile arginin'den sentezlenir. Prostaglandin- $I_2$  ile beraber kuvvetli bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Nitrik oksit salınımında azalma sonucu trombosit adezyonu artar, vazokonstrüksiyon olur, yüzey gerilimi ve lökosit adezyonu artar, bunların sonucunda tromboz kolaylaşır. Hiperkolesterolemide endotel disfonksiyonunun nedeni artmış oksidatif strestir. Yine hiperkolesterolemi durumunda artan endotel aracılıklı süperoksit radikalleri, nitrik oksitin parçalanmasına neden olur. Statin tedavisi alan hiperkolesterolemili hastalar tedavi başladıktan 6 ay sonra incelendiklerinde, aterosklerotik damarlarda başlangıçtaki vazokonstrüktör yanıt tedavi ile kaybolmuştur. Aynı şekilde pravastatin tedavisi sonucu total kolesterolün %31 azalması ile vazokonstrüktör cevap %80 azalırken, koroner kan akımı ise %60 oranında artmıştır (3, 9, 21).

#### **5- Düz Kas Hücre Çoğalması ve Göçü Üzerine Etkisi:**

Ateroskleroz oluşumunun en önemli basamağı, lipid depolanması ile birlikte düz kas hücre çoğalması ve göç etmesidir. Yapılan deneysel çalışmalarda statinlerin, hücre migrasyonu ve proliferasyonunu %70-80 oranında inhibe ettikleri ve bu etkiyi hücre sterol sentezini inhibe ederek yaptıkları gösterilmiştir (22).

#### **6- Tümör Büyümesine Etkisi:**

Bir çok tümör hücresinde yüksek HMG-KoA redüktaz enzim aktivitesi görülmüştür. Bu enzimin statinlerle selektif inhibisyonunun, tümör büyümesini inhibe ettiği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (23).

Statinlerin kansere karşı profilaksi amacı ile kullanılma potansiyelleri vardır. Avrupada yaklaşık 300.000 gönüllüde yakın zamanda yapılan geriye dönük olgu kontrol çalışmasında, kardiyovasküler sistemle ilgili nedenlerden

dolayı 4 yıldan uzun süre statin kullanan hastalarda kanser riskinde %36 azalma olduğu görülmüştür. Bu azalma en fazla prostat ve renal kanseri olan hastalarda saptanmıştır (8).

Cauley ve ark. yaptıkları bir çalışmada, meme kanseri insidansının statin kullananlarda kullanmayanlara göre iki kat daha az olduğunu bildirmişlerdir (24).

Poynter ve ark. kolorektal kanserli 1693 hasta ve 2015 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları bir çalışmada, 5 yıllık statin kullanımının kanser riskinde %47 oranında bir düşüşe neden olduğunu bildirmişlerdir (25).

Browning ve Martin, 38 farklı çalışmanın meta analiz sonuçlarına göre statin tedavisinin genel kanser insidansı ile bölgesel kanser insidansı arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın sonunda, statin kullanımının kısa dönem kanser riski ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. İn vitro çalışmalarda, statinlerin kanser tedavisi ve engellenmesine yönelik kanıtlar elde edilmiş olmasına rağmen, insanlar üzerinde yapılan ve kanser tedavisinde statinlerin rolü olduğunu hem destekleyen hem de çürüten araştırmalar bulunmaktadır (26).

## **7- İmmün Sistem Üzerine Etkisi:**

Statinlerin doza bağımlı olarak mononükleer hücre proliferasyonunu ve T-lenfosit sitotoksitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise interferon üretimini bloke ettiği, bu etkinin mevalonatla geri döndüğü bildirilmiştir. Transplantasyon yapılan hastalarda pravastatin, lovastatin ve fluvastatin ile rejeksiyonun anlamlı şekilde azaldığı, 1 yıllık yaşam süresinin arttığı ve T lenfosit sitotoksitesinin önlendiği gösterilmiştir (20).

## **8- İnme Üzerine Etkileri:**

4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) çalışmasında simvastatin grubu ile plasebo grubu karşılaştırıldığında serebrovasküler olaylara bağlı ölüm oranları benzer iken, simvastatin verilen grupta fatal ve non-fatal inme oranlarında önemli bir düşüş saptanmıştır. CARE (The Cholesterol and Recurrent Events Trial) çalışmasında pravastatin kullanan

grupta fatal inme oranları kontrol grubuyla benzer olmakla beraber, tüm inme insidansında %31 azalma tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan sekonder bir koruma çalışması olan LIPID (Long-term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease) çalışmasında pravastatinin inme insidansını %19 oranında azalttığı bildirilmiştir. MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) çalışmasında akut koroner sendromdan 24-96 saat sonra atorvastatin alan grupta plasebo grubuna kıyasla %50 oranında daha az inme gözlenmiştir. HPS (Heart Protection Study) çalışmasında vasküler olay açısından yüksek riskli hastalarda yapılan incelemede, simvastatin tedavisinin vasküler olay riskini %24 ve bütün sebeplerden inme riskini %27 oranında düşürdüğü saptanmıştır (9, 27).

### **9- Trombosit Aktivitesi Üzerine Etkisi:**

Koroner kalp hastalıkları ve hiperlipidemisi olan hastalarda atorvastatin tedavisi nitrik oksit aktivitesini artırarak spontan trombosit birikimini azalttığı gösterilmiştir (9).

### **10- Koagülasyon Süreci Üzerindeki Etkiler:**

Hiperkolesterolemili 75 hastada 3 ay süreli bir çalışmada kolesterol düşürücü etkisi eşdeğer dozlarda atorvastatin (10 mg/gün), simvastatin ve pravastatinin (her ikisi de 40 mg/gün) antitrombojenik ve antienflamatuvar "marker"lar üzerindeki etkisi karşılaştırılmıştır. Bu ilaçlardan hiçbirinin protrombin zamanını (Faktör I, II) ve d-dimer düzeylerini düşürmediği bu çalışma ile gösterilmiştir (9).

Yapılan başka bir çalışmada 4 ila 6 hafta boyunca hiperlipidemili 36 hastaya uygulanan 20 mg/gün atorvastatin tedavisinin Faktör VII koagülan aktivitesini ve antijen düzeylerini azalttığı bulunmuştur. Bu faktör, fibrinin parçalanmasında ve trombüs oluşumunda öncülük etmektedir (9).

## **11- Koroner Kalp Hastalığının (KKH) Lipid Dışı Risk Faktörleri Üzerindeki Etkisi:**

Enflamasyonun asıl göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) düzeyindeki yükselme, kardiyovasküler hastalık riskindeki artışla bağlantılıdır. 6 ila 30 hafta süreli rasgele yöntemli, karşılaştırmalı araştırmaların çoğunda atorvastatinin CRP düzeylerini azalttığı saptanmıştır (9).

Hiperfibrinojenemi ve lipoprotein-A koroner kalp hastalıkları için bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilir. Bir dizi kontrollü çalışmada, atorvastatin kullanımıyla fibrinojen düzeylerinde değişme olmadığı saptanmış ya da daha ender olarak azalma olduğu görülmüştür. Gerçekten de kontrollü çalışmalarda yaklaşık 900 hastanın verileri bir araya getirildiğinde, atorvastatin tedavisi sırasında fibronojen düzeylerinde anlamlı herhangi bir değişme olmadığı saptanmıştır (3, 9).

## **12- Osteoporoz Üzerine Etkileri:**

Statin grubu ilaçların halen kemik dokudaki etkileri hakkında net bir sonuca ulaşılamamıştır (28).

İlk defa Mundy ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmalarda statinlerin kemik yapımını uyararak trabeküler kemik hacminde %90'lara varan artışa neden olduklarının gösterilmesi, statinlerin osteoporoz tedavisindeki yerini araştıran çalışmaların başlamasına neden olmuştur (29).

İnsanlarda statinlerin kemik yapım ve yıkımını temsil eden biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisini ilk kez Chan ve ark. araştırmışlardır. Statin alan hastalarda biyokimyasal parametrelerden sadece osteokalsin düzeyinin anlamlı derecede arttığını tespit eden bu araştırmacılar, statinlerin kemik metabolizması üzerine sadece anabolizan etkilerinin olabileceğini göstermişlerdir (30).

Statinlerin kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin osteoblastik hücre proliferasyonunu ve matürasyonunu uyararak kemik morfogenetik protein 2 aktivasyonunu arttırmak suretiyle gerçekleştirdikleri bilinmektedir (31).

Statinler öncü endotelyal hücrelerin çoğalmasını sağlarlar. Endotelyal hücrelerdeki bu artış ise kılcal damar gelişimini olumlu etkileyerek yeni kemik oluşumuna ve kemik öncü hücrelerin artışına yol açar. Statınlerin osteoblastik hücre artışına etkisi kadar belirgin olmasa da osteoklastik hücrelerde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (32).

Statinler bifosfonatlarla benzer olarak, osteoklastik aktivitenin kontrolünde önemli bir prekürsör olan mevalonat yapımını baskılıyarak kemik yıkımını azalttıkları da öne sürülmektedir (33).

Statinlerle tedavi edilen hiperkolesterolemili 60 yaş ve üzerindeki kadın hastalarda spontan kırıklarda azalma gözlenmesi üzerine 2 yıl süreli bir çalışma yapılmıştır. 928 hasta ve 2747 kontrol grubundan oluşan bu çalışmada, statin alan hastalarda kemik mineral dansitesinde artış ve osteoporotik kırıklarda azalma saptanmıştır (34).

LaCroix ve ark. statinlerin osteoporoz tedavisindeki etkilerini, kırık riski ile birlikte kemik mineral yoğunluğunu (KMY) değerlendirerek araştırmışlardır. Amerikada 90.000 den fazla postmenapozal kadında yapılan bu çok merkezli çalışmada statin kullanımının kalça, elbileği ve vertebral osteoporotik kırık riskini azaltmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca DEXA ile değerlendirmiş oldukları vertebra, kalça ve vücut kemik mineral yoğunluklarının statin kullananlar ile kullanmayanlar arasında benzer sonuçlar olduğunu bildirmişlerdir (35).

Pasco ve ark. 1375 hastada yapmış oldukları kontrollü çalışmada, statin kullanan hastalarda osteoporotik kırık riskinde azalma saptamalarına rağmen DEXA ile değerlendirdikleri kemik mineral yoğunluklarında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (36).

Stein ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, simvastatinin serum alkalin fosfataz düzeyini anlamlı derecede baskıladığını, dolayısıyla statinlerin kemik döngüsü üzerinde antirezorbtif olarak etki ettiklerini bildirmişlerdir (37).

Samancı ve ark. statin alan postmenapozal 35 hastada yapmış oldukları bir çalışmada, statinlerin kemik mineral yoğunluğu ve biyokimyasal parametreler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir (31).

Erdemli ve ark. yaptıkları bir çalışmada, simvastatinin kemik oluşumu üzerine olumlu etkilerini görmüşler ve mezenşimal hücrelerin kemik hücrelerine dönüşümüyle osteoblastik aktivitenin arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca kemik öncü hücrelerinin farklılaşmasında ve kılcal damar gelişiminde belirgin bir artış olduğunu bildirmişlerdir (38).

### **13- Kırık İyileşmesi Üzerine Etkiler:**

Kılıçoğlu ve Erdemli yapmış oldukları bir çalışmada, simvastatinin kırık iyileşmesine etkisini ratlarda in vivo olarak araştırmışlar, ratların tibialarında kırık oluşturup kırık bölgeye ve subkutan dokuya simvastatin enjekte etmişlerdir. Simvastatin alan grupta kırık daha çabuk iyileşmiş, osteoprogenitör hücrelerin formasyonunu ve farklılaşmasını hızlı ve sayıca fazla bulmuşlardır. Yeni kapiller oluşum ve kalsifikasyonda görmüşler, sonuç olarak simvastatinin kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisini bulmuşlardır (39).

Adah ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada femurlarında kırık oluşturarak statin vermişler, ilaç alan grupta kortikal ve periosteal kalınlığı iyi bulmuşlardır. Kemik formasyonunu iyi olarak değerlendirmişler ve çalışma sonunda statinlerin kırık iyileşmesini arttırdığını izlemişlerdir (40).

Saraf ve ark. yaptıkları deneysel bir çalışmada, tavşanların femurlarında kırık oluşturarak K teli ile tespit yapmışlar ve oral simvastatin vermişlerdir. Sonuçlarını radyolojik, morfolojik, biyomekanik ve histopatolojik olarak incelemiş ve statin alan grupta kırık iyileşmesini erken dönemde iyi bulmuşlar, ancak ileri dönem incelemede kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında çok farklı bulmadıklarını açıklamışlardır (41).

Skoglund ve ark. yaptıkları bir çalışmada 81 farede femur kırığı oluşturup statin vermişler ve 8./14./21. günlerde kemik çapları ve biyomekanik olarak ölçümler yaptıklarında, statin alan grupta kallusun daha geniş ve kemiği kırmak için %63 daha fazla güç gerektiğini saptamışlardır. Karşılacağı enerjii %150 daha fazla bulmuşlardır. Buldukları bu sonuçlar statinlerin kırık iyileşmesinde çığır açabileceği şeklinde iyi olduğunu bildirmişlerdir (42).

## II.2.F- Yan Etkileri:

Statinler genellikle iyi tolere edilirler. Karaciğer enzimlerindeki artış vakaların %0.5-2'sinde ortaya çıkar ve doza bağımlıdır. Yapılan bir çalışmada, 2 yıl süreyle lovastatin tedavisinin 20 mg/gün dozunda %0.1, 80 mg/gün dozunda ise %1.9 oranında serum transaminazlarını arttırdığı bildirilmiştir. Transaminazların yükselmesi sıklıkla dozun azaltılması veya aynı dozun devamı ile normale dönmektedir. Transaminaz düzeylerinde normal sınırın 3 katı veya daha fazla artış devam ederse tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Statin kesilirse aynı statinin tekrar başlanması veya diğer bir statine geçilmesi ile transaminaz yükselmeleri sıklıkla tekrar ortaya çıkmamaktadır. Kolestaz ve aktif karaciğer hastalığı kontrendikasyon olarak belirlenmiştir. Hepatit B veya Hepatit C den dolayı kronik transaminaz yüksekliği olan kişilerde statinlerin durumu kötüleştirip kötüleştirmedeği bilinmemektedir. Obezite nedeniyle yağlı karaciğeri olan hastalarda zararlı olduğuna dair kanıt yoktur (43).

Statinler miyopatiye neden olabilmektedirler. Kreatin kinaz (CK) yükselmesi statine bağlı miyopatinin en iyi göstergesidir. Bazı durumlarda gerçekte olmamasına rağmen miyopati şüphesi ile statinler sıklıkla kesilirler. Nonspesifik kas veya eklem ağrıları genellikle önemli CK artışı ile birlikte değildir. Bununla birlikte bazen kas ağrısı, hassasiyeti veya güçsüzlüğü ve CK düzeylerinde sıklıkla 10 kattan fazla yükselme ile karakterize klinik olarak önemli miyopati gelişebilir. Miyopatinin gözden kaçması ve ilaç tedavisinin kesilmemesi rabdomiyoliz, miyoglobüri ve akut böbrek nekrozuna neden olabilir. Miyopati en sık olarak kompleks medikal problemleri olan veya fazla miktarda ilaç alan kişilerde ortaya çıkmaktadır. Yaşlı hastalar miyopatiye daha eğilimlidirler. Statin monoterapisinde sıklığı daha azdır, fakat siklosporin, fibratlar, makrolid grubu antibiyotikler, antifungaller ve nikotinic asit gibi ilaçlarla kombine kullanıldığında daha sık olarak ortaya çıkar. Klinik belirti ve semptomların yokluğunda rutin CK bakılmasının değeri azdır. Statin tedavisine başlanılan tüm hastalarda, kas ağrısı ve güçsüzlüğü veya kahverengi idrar yapma şikayetleri olduğunda hemen başvurusu söylenmeli ve CK ölçümü yapılmalıdır. Eğer miyopati varsa veya güçlü olarak şüpheleniliyorsa statin tedavisi hemen kesilmelidir (9, 44).

## II.3-TENDONLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

### II.3.A- Histolojik Yapı:

Makroskopik olarak tendonlar uzun ve beyaz renkli yassı yapılardır. Çok sayıda kollajen lifi, az miktarda mukopolisakkaritlerden zengin amorf madde (şekilsiz ara madde) içerisinde çok az miktarda hücrenel yapı (fibrositler) içeren bir sıkı bağ dokusu elemanıdır (45).

Normal tendonun yapısı seyrek iğ şeklinde tendon hücreleri ve arada oldukça organize olan hücre dışı matriksten oluşur. Tendon hücreleri hücre dışı matriksin tüm bileşiklerini sentezler. Matrikste tendona kendi gücünü kazandıran uzun iplikler halinde sıkı tip 1 kollajen demetleri vardır. Kollajen arasında küçük proteoglikan ve glikozaminoglikan zincirlerinden oluşan ara madde mevcuttur. Normal tendonda (resim 1 ve resim 2) ışık mikroskopunda fark edilmeyen çok az ara madde vardır (45).

Ara madde ve kollajen fibroblastlar tarafından sentezlenmektedir. Fibrositler ise inaktif hücrelerdir. Yani fibroblastlar fibrositlerin aktif şeklidir. Fibroblastlar bu özellikleri ile tamirci hücreler olarak görev yaparlar. Yara bölgesinde toplanarak intraselüler maddeler salgırlar ve skar dokusunu oluştururlar (45).

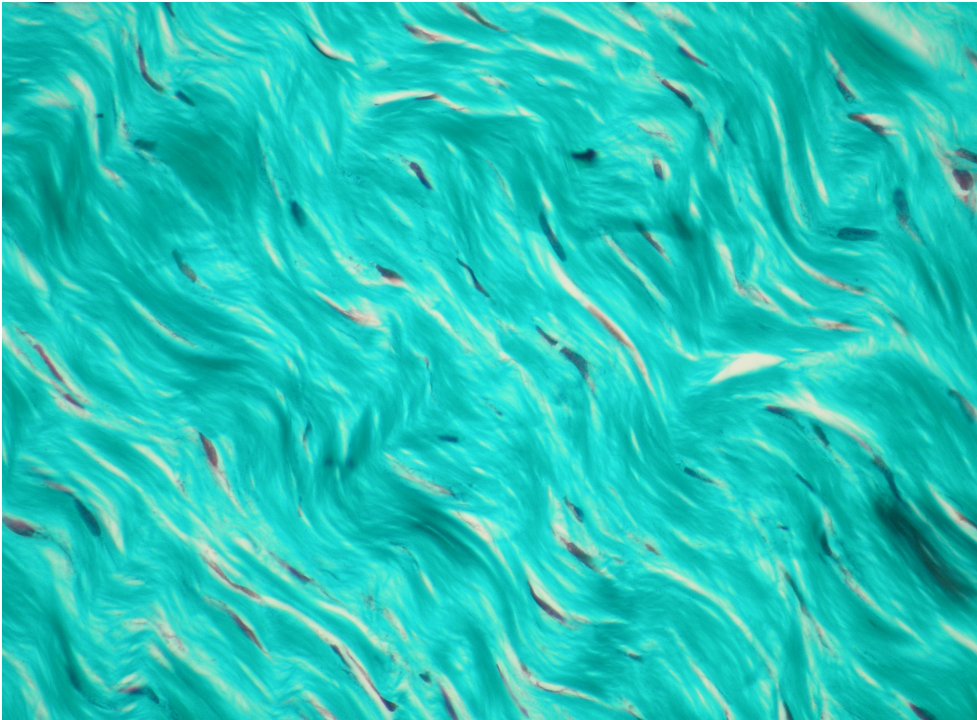
Kollajen lifleri ve fibrositler arasında kalan dar aralıklar yapışkan özelliği olan şekilsiz bir ara madde (amorf madde) ile doldurulmuştur. Tendonda kollajen yapım ve yıkım hızı (turnover) oldukça yavaştır. Tendon fibroblastları tip 1 kollajen sentezini yaparlar (tendonun kuru ağırlığının %85'i). Gerilme güçlerine karşı oldukça dirençli oldukları halde esneme yetenekleri yok denecek kadar azdır (46).

Oldukça sıkı aralıklarla ve birbirine paralel seyreden kollajen lifleri yer yer kalın demetler oluştururlar. Bu yapısal özellik, tendonun gerilme ve çekme güçlerine karşı direnebilmesini sağlar (46).





**Resim 1:** Normal tendonun histolojik yapısı (x200).



**Resim 2:** Normal tendonun histolojik yapısı (x400).

Tendonlar kas ile kemik arasında mekanik güç naklediciliğinin yanı sıra, kas kontraksiyonunu da düzenlemektedirler. Elastik enerji deposudur. Beklenmedik ani hareketlerde gücü absorbe ederek azaltırlar. Kasın devamlılığını sağlayan tendon, kemik veya kıkırdakta sonlanır (47).

Güç dağılımı için tendonlar kemiğe 4 geçiş doku bağlantı tipini kullanarak yapışmaktadırlar (46, 48).

**1-** Tendon

**2-** Fibrokartilaj (kollajen lifler fibrokartilaj yapıya dönüşerek)

**3-** Kemik (mineralize kıkırdak dokusu kortikal kemikle birleşerek)

**4-** Endotenondaki kollajen lifler kemiğin içerisine delici lifler olarak (sharpey lifleri).

Kemiğe yapışma yerinde tendonun santral fibrilleri korteksi delerek kemik içinde kaybolurlar. Periferik fibriller ise, periost fibrilleri ile birbirine karışırlar. Kıkırdak yapışma yerinde ise tendon fibrilleri perikondriuma girerek yaygın olarak dağılırlar (47).

İki tip tendon vardır (48);

- Paratenon ile çevrili olanlar,
- Kılıflı tendonlar.

Belli sayıdaki kollajen lifi birleşerek pirimer demetleri oluştururlar ve çıplak gözle de görülebilen bu oluşumlar tendon lifi olarak adlandırılırlar (şekil 2) (45). Pirimer demetlerdeki kollajen lifleri, seyirleri esnasında dallanarak anastomozlar yaparlar. Kollajen lif demetleri arasına paralel yerleşmiş az sayıdaki fibrositler, enine kesitlerde demetler arasına sokulan ışınal stoplazmik uzantılara sahiptirler ve buldukları yerin şeklini alırlar (49). Tendon fibrositleri, "tendon hücresi" veya stoplazmik uzantılarını, lifler arasında kanat gibi uzanması nedeniyle "kanatlı tendon hücresi" olarak da adlandırılırlar.

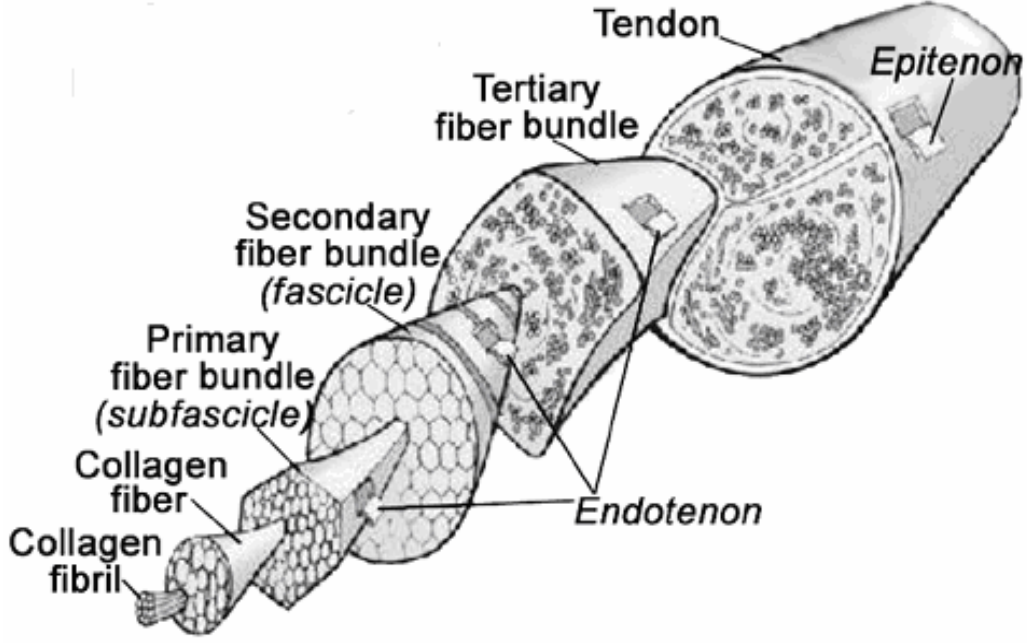
Endotenon ince gevşek bir bağ dokusudur. Primer lif demetlerinin etrafında kollajen demetlerine paralel olarak yer alır ve tendon fasiküllerini ayırarak sarar. Bu bağ dokusu ile birlikte damar sinir yapıları kollajen lifleri arasında seyreder (50).

Endotenon ile demetler birbirlerine bağlanırlar. Bu şekilde oluşan sekonder demetler epitenonla çevrelenmiştir. Epitenon iki tabaka halindedir. İçteki tabaka endotenon üzerinde seyrederek ve sınırlar için koruyucu işlev görür. Dıştaki tabaka ise çevre bağ dokusu ile devam eder. Epitenon hücreleri tendon onarımında çok önemli bir rol oynar (49).

Epitenonun sınırladığı sekonder demetlerin herbiri fasikül olarak adlandırılır. Bir tendon belli sayıda fasikülün paratenon denen oldukça kalın bir bağ dokusuyla sarılmasıyla meydana gelir. Paratenon epitenonun dış yüzeyini destekler. Epitenon ve paratenon içinde elastik lifler de bulunur ve kan damarlarından oldukça zengindirler. Oysa endotenonda çok az sayıda damarsal yapı mevcuttur. Primer demetler içinde ise hiç damar yoktur. Dolayısıyla metabolizma oldukça yavaştır (45, 46).

Paratenonun dış yüzeyi düzdür ve çevre dokusuyla çok sayıda bağlantı içermektedir. Böylece tendon hareketleri kısıtlanmamış olur. Sürtünmelere yol açabilecek kemik ve benzeri sert dokular üzerindeki tendonlar sinovya (vagina tendineum veya tendon kılıfı) adı verilen bir bağ dokusu kılıfı içinde uzanırlar. Bu kılıf mezenkimal kökenli yassı hücrelerden oluşan iki tabakadan meydana gelmiştir. İç tabaka paratenona sıkı şekilde tutunurken dış tabaka çevre dokulara yapışiktır. İki tabaka arasında bir boşluk mevcuttur ve tabakaların boşluğa bakan yüzleri devamlılığı olmayan mezotel hücreleri ile döşenmiştir. Bu boşlukta sinovya benzeri protein, glikozaminoglikan, glikoprotein ve iyonlar içeren bir sıvı bulunur. Bu sayede tendon en dış kılıf içinde kayarak hareket edebilme özelliğini kazanır (51).

Peritenon ince gevşek bağ dokusu kılıfıdır. Tendonun hemen üzerinde epitenon ve en dışarıda paratenonu oluşturur. Peritenon ve tendonun bağ dokusu birbiriyle devamlılık gösterir. Aşil tendonun paratenonu el ve bilek tendonlarında olan sinovya tabakasına sahip değildir. Fakat arka tarafta mukopolisakkaritlerle kayganlaşmış birkaç ince kayan membrana dönüşür (51).



**Şekil 2:** Tendonun yapısı (49).

Tendonlar afferent sinirlerden zengindirler. Sinir liflerinin bir kısmı, tendonların kasa yakın bölgelerinde, tendon mekiği adı verilen yapıları oluştururlar. Tendon mekiği, sinir liflerinin bağ dokusu tarafından sarmalanmış kollajen lifleri etrafında dolanmasıyla oluşur. Diğer bölgelerde serbest sonlanmalarda görülür. Afferent sinir lifleri, tendonları aşırı uzamalara karşı korurlar (49).

### **II.3.B- Tendonların Beslenmesi:**

Tendon beslenmesi iki ayrı kaynaktan olmaktadır;

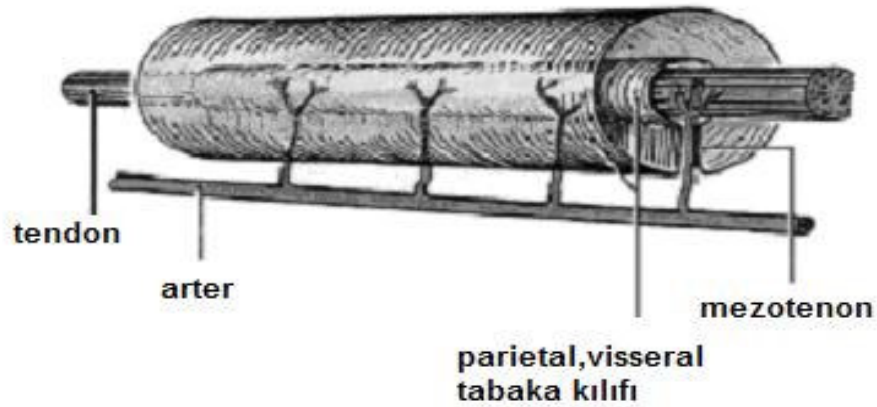
- vasküler perfüzyon,
- sinovyal difüzyon.

Yapılan bir çalışmada, difüzyonun perfüzyondan daha etkili olduğu sonucuna varılmış ve difüzyonun vasküler yapıdan arındırılmış tendonun beslenmesi için yeterli olduğu belirtilmiştir (52).

Tendonlar ya paratenondan tendon içine ilerleyen bir damar ağı ya da vinkulumlar (vinculum) boyunca tendona giren tekil damarlarla beslenirler. Örneğin, "no man's land" adı verilen eldeki bir bölge, tendonun bir kılıf içinde seyrettiği, damar ağından fakir bir bölgedir. Bu yapısal farklılığın dikkate alınması cerrahi sonrasında oluşabilecek yapışıklıkların önlenmesinde ve tendonun sorunsuz iyileşmesinde büyük önem taşır (52). Yine cerrahi sırasında dikkat edilmesi gereken bir başka özellik, bu tekil damarların uzun tendonlara kas-tendon bileşkesinden veya periosteal yapışma yerinden girmeleridir. Bu nedenle merkezdeki 1/3'lük bölgenin kanlanması uçlara göre daha zayıftır. Paratenondan ilerleyen düzensiz damar ağıyla desteklenen bu bölge, dikkatsiz cerrahi sonrası pekçok sorunun ortaya çıkmasına neden olur (53).

Yapılan bir çalışmada tendonların damarlanmasını incelenmiş olup bunların üç bölgeden kanlandığını gösterilmiştir. Bunlar:

- 1- Adeleye ait damarların dallarından,
- 2- Tendonun adele ve periosta insersiyoyerinden giren damarlardan,
- 3- Tendonu çevreleyen paratenon, mezotenon ve vinkula denenen konnektif dokulardan giren damarlardan kanlanmaktadır (şekil 3) (54).



**Şekil 3:** Tendonun arteriyel damarlanması (50).

Yapılan bir çalışmada intratendinöz damarların tendonu oluşturan kollajen demetler boyunca kanallar şeklinde buldukları gösterilmiştir. Her bir kanalda bir arter ve iki ven bulunmaktadır. Venler kendi arasında karşılıklı anastamozla ilişki halindedirler (55).

Bununla birlikte tendonların beslenmesi etraftaki dokuya ve bulunduğu bölgeye göre özellikler göstermektedir. Sinovyal kılıf içinde tendonun vasküler yapısı intrensek ve ekstrensek vasküler sistem olarak iki ana başlık altında toplanır. Ekstrensek vasküler yapı, mezotenon içindeki damarların kılıf içine doğru sinovyal refleks uzantı, vinkulumlar, osseoz insersiyon noktalarıdır. İntrensek vasküler yapı ise endotenon içinde seyreden vasküler yapılardır (47).

Ekstensör tendonlarda intrensek ve ekstrensek vasküler dolanım fleksör tendonlardakine benzer. Paratenonla çevrili ekstensör tendonlarda kan damarları paratenon tabakaları arasına transvers olarak girerler (47).

Paratenon ile çevrili olan tendonların zengin kapiller ağı ve bunu besleyen bir çok damarları vardır. Kılıflı tendonda mezotenon (vinkula) sadece bir tendon segmentini besleyen bir damarı taşır, avasküler bölümler vaskülerize segmentlerden diffüzyon yoluyla beslenirler (48).

### **II.3.C- Tendon İyileşmesinin Evreleri:**

Devamlılığı bir noktada bozulan bir tendonun rejenerasyonu tendon hücreleri ile kollajen demetleri arasındaki fibroblastlar tarafından sağlanır. Tendon bütünlüğünün bozulduğu bölgede bu hücreler bir yandan hızla çoğalırken diğer yandan kollajen lifleri sentezleyerek aralığı kapatırlar. Bu sırada en önemli rolü daha iyi kanlanan ve bol fibroblast içeren paratenon tabakası oynar. Her iki uçta kılıf hücrelerindeki metabolizma hızlanır, kollajen yapım hızı artar ve kısa süre içinde uçlar arasında köprü kurulur (56).

Akut bir hasarlanma sonrası tendon iyileşmesi inflamasyonla başlar. İkinci aşama granülasyon dokusunun oluşumu (proliferasyon veya tamir dönemi), son evre ise matriksin yeniden şekillenmesi (remodeling) evresidir.



İnflamasyon aşaması hasarlanmayı takiben ilk birkaç günde olur ve ekstrensek kaynaklardan gelen hücreler bölgeyi istila ederek granülasyon dokusunu oluşturur ve neovaskülarizasyonu başlatırlar. Serbest damar uçlarından sızan kan pıhtılaşır. Yaralanma bölgesinde lizise uğrayan doku artıkları ve kan pıhtıları debris dokusunu oluştururlar. Birinci haftanın sonunda tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla uyarılan ve bölgeye gelen fibroblastlar hızla çoğalır ve kollajen sentezleyerek tamir sürecini başlatırlar. Bu esnada gelişen hücreler ve kollajen komponentleri rastgele dizilmişlerdir. Aynı zaman dilimi içinde sinovyal sıvıda bir hücresel yapıştırıcı görevi gören fibronektin maddesinin yoğunluğu artar. Zamanla kollajen ve glikozaminoglikan yoğunluğu artarak hücreler daha sıkı olarak bağlanırlar. Remodeling aşamasına geçildiğinde bu komponentler daha organize olarak tendon aslına paralel konuma geçerler. Bu son faz 6 ile 12 ay kadar devam eder (57). Tendonun iyileşme fazları tablo 4'te özetlenmiştir.

<b>İyileşme fazı</b>	<b>Günler</b>	<b>Histoloji</b>	<b>Tensil Kuvvet</b>	<b>Yorumlar</b>
<b>İnflamatuvar</b>	0-5	Hücresele proliferasyon	Yok	Neoangiogenez
<b>Fibroblastik</b>	5-28	Fibroblastik proliferasyon, organize olmamış kollajen	Artan	Fibronektin fibroblastları yakalar
<b>Remodelizasyon</b>	>28	Lineer kollajen organizasyonu	Kontrollü aktif hareketi tolere edebilecek kuvvette	Yüklenmenin etkisiyle stres hattı boyunca kollajen köprüleşmeleri

**Tablo 4:** Tendonun iyileşme fazları (48).

Normal bir sinoviyal sıvı içinde belirli oranlarda bulunan hyaluronik asitin (HA) yoğunluğunun artması, fibroblast çoğalması üzerinde negatif etki yaparak hücrelerin sayıca artışını baskılamaktadır. Romatoid artritli hastaların eklemelerinde HA yoğunluğunun azaldığı, bu azalmanın pannus dokusunun

oluşumundan sorumlu olduğu gösterilmiştir. Ancak in vitro doku kültürü çalışmalarında, düşük miktarlardaki pürifiye HA'nın fibroblast çoğalmasını uyardığı, sinoviyal sıvı ortamında fibroblastların en fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular klinik çalışmalarla henüz desteklenmemiştir. Sinoviyal sıvı yoğunluğu ve HA miktarının travmadan ne şekilde etkilendiği kesin olarak bilinmemekle beraber, bu değişikliklerin onarım sürecini hızlandırma yönünde olduğu sanılmaktadır (45, 49).

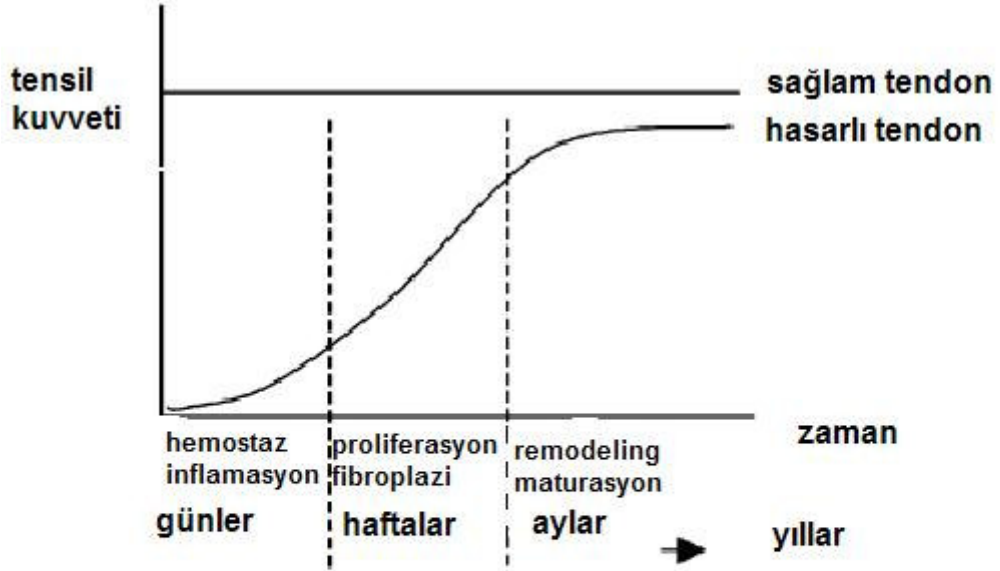
Fernando ve Movat tavşanlarda tenotomi sonrası ışık ve elektron mikroskopisi ile yaptıkları çalışmada, tendonun kollajen fibriller geliştirerek iyileştiğini göstermişlerdir. Rüptür sonrası 3-5. günlerde tendon uçlarında az veya çok olan rasgele dizilmiş proliferatif fibroblastlar 7 gün sonra çeşitli derecelerde uyum göstermektedir. Onbir gün sonra ise tendonun uzun aksı boyunca fibroblastların çoğunluğunun uyum göstermekte oldukları gösterilmiştir. Rejenerasyonun erken fazında bol miktarda mukopolisakkarit yanında hücreler ve fibriller rasgele dizilmektedir. Daha sonra tendonun uzun aksı boyunca bu fibroblastlar uyum göstererek kollajen fibril demetlerini yaparlar (58).

Yapılan deneysel bir çalışmada köpek, kedi, tavşan, rat ve Gine domuzlarında tendondaki iyileşmenin, tensil güce iki evreli artış şeklinde olduğunu bildirilmiştir. İlk artış beşinci günde fibroplazi ile başlar ve 12-14. günlerde maksimuma ulaşır. İkinci artış ise 18-22. günlerde başlar. Bu artış ile oluşan değişim, dokunun organizasyon basamağı için gereklidir. Kollajen fibrilleri daha büyük, kan damarları daha az olup benzer bir doku olmasına karşın, tam olarak normal doku değildirler. Bu ikinci değişim organizasyon fazı normal güce ulaşıncaya kadar (ratlarda 60 gün, tavşanlarda 180 gün) devam eder. Köpeklerde ise 358 gün geçtiği halde normal güce ulaşmaz (59). Tendonun iyileşme evrelerine göre kazandığı tensil kuvveti şekil 4'te gösterilmiştir.

Tendon iyileşmesi büyük oranda intrinsek iyileşme ile olurlar. Tendon onarımı 7-10 günlerde en zayıftır, çoğu orijinal gücüne 21-28 günlerde ve maksimum gücüne 6. ayda ulaşırlar (48, 60). Fleksör tendonlarda ideal iyileşme, kollajen fibrillerinin devamlılığının yeniden sağlanması ve düzgün



kayma yüzeyinin restorasyonu ile gerçekleşir. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada, vasküler yapıdan arındırılmış tendonların sinovyal açıdan difüzyon yolu ile iyileştikleri ve bu nedenle iyileşme işlevinde intrinsek kapasitenin olduğu sonucuna ulaşılmıştır (47).



**Şekil 4:** Tendon iyileşmesinin evreleri (57).

### II.3.D- Histopatoloji:

Tendonlar aşırı kullanıma zayıf tepki verirler. İyileşme yavaş, eksik ve hücre dışı organizasyondan yoksundur. Bu durum tendon dejenerasyonu olarak adlandırılmıştır. Fakat bunun eksik bir iyileşme tepkisi olarak tanımlanması daha doğrudur. Bu süreç patolojik tendonu temel olarak yetersiz kılar. Böylece tendonun gücü azalır ve daha fazla zedelenmeye eğilim gösteren şekilde yükü daha da az kaldırır hale getirir (51).

Akut tendon zedelenmeleri standart olarak üçlü bir tepki ile iyileşir; inflamasyon, proliferasyon ve maturasyon. Böylece normal tendon organizasyonuna benzeyen bir yapıya yavaşça döner. Aşırı kullanım tendinopatisinin bu üçlü cevapla tepki vermesinin nedeni belli değildir. Mikro zedelenmeye yol açan tendon bozulma süreci bilinmemektedir. Tamir döngüsünü sağlayacak yeterli iltihabi tepkiye yol açamayabilir. Konservatif

tedaviye cevap vermeyen tendonlara yapılan cerrahi müdahale tendonu zedeler, vasküler bir kopukluk yaratarak 3 fazlı tamir sürecini başlatır (51).

Mikroskopik olarak patolojik tendon normal tendona göre çok farklıdır. Temel olarak ara madde miktarındaki büyük artış belirgindir ve bu ara madde normal tendondakinden daha fazla büyük proteoglikanları bulundurur. Ara maddedeki artış kollajen demetlerinin bozulması ve düzenli diziliminin kaybolmasına yol açar. Zedelenmeye tepki olarak tip 3 kollajen sentezlenir. Tip 1 kollajen miktarında azalma olur. Fakat tip 3 kollajen daha incedir ve tip 1'e nazaran daha az demet yapabilir (61).

Tendon hücre sayısında artma vardır. Bu muhtemelen peritenon ve diğer alanlardan fibroblastların buraya göç etmesiyle ortaya çıkar. Hücreler şekil olarak yuvarlak ve aktif görünümündedir. Protein sentezine yol açan (kollajen ve ara madde) organellerden zengindir. Tendinopatinin bazı alanlarında hücre bulunmaz (kistik tendinopati) veya hücrelerin sayısı ve işlevleri azalmıştır (hipoksik dejenerasyon). Bu farklı hücre tiplerinin ve sonuçtaki farklı patolojilerin sebepleri bilinmemektedir. Aynı tendonda farklı patolojiler bulunabilir (51).

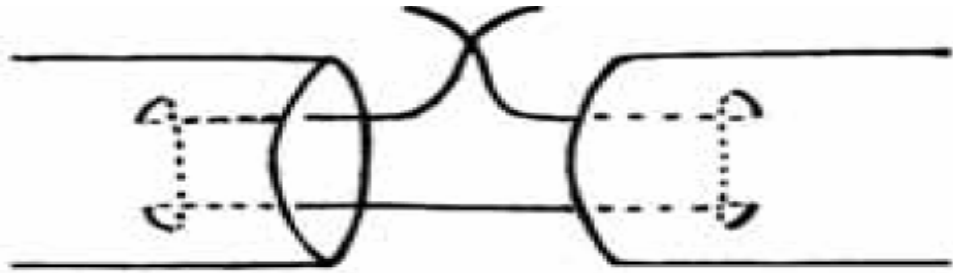
Tendinopatide damarlanma artmıştır. Bazı yeni damarların küçük lümenli, kalın duvarlı ve kıvrımlı olduğu görülür. Bu damarların şüpheli işlevleri vardır. Çünkü bu damarların çevresindeki tendon iyi bir tamir sürecinde değilmiş gibi gözükür. Ara maddedeki büyük artışlar sonucu kollajende azalma olur ve damarlanma gelişi güzel meydana gelir. Organizasyonu yoktur ve tendonu yüke daha az dayanıklı hale getirir. Hareket bu bileşiklerin düzenlenmesini arttıran bir uyarı oluşturabilir. Fakat bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (50).

Aşil tendon zedelenmesinin nadir bir ortaya çıkışı da peritendinöz zedelenmedir. Tendonun tekrarlayan siklik hareketi (bisiklet gibi) peritenonu zedeleyebilir. Peritendinopati tek başına veya tendinopati ile birlikte olabilir. Tendon zedelenmesinin aksine peritendinitis belirgin olarak inflamatuardır (49).

### II.3.E- Tendon Onarımında Kullanılan Teknikler:

Tendon iyileşmesinde güç kazanma ve normal yapıyı sağlamada en önemli faktörün güçlü, aralık bırakmayan, pulleylerde takılmaya yol açmayan, peritendinöz kılıfta gerginliğe yol açmayan ve böylece tendon yüzeyinde takılmaya sebep olmayan dikiş tekniği kullanılmasıdır. Tüm uç uca onarımlarda ana prensipler; dikişin tendonda tam hareket sağlayıcı gerginlikte atılması, tendona kolayca uygulanabilmesi, düğümlerin sağlam olması, onarım sahasında minimal aralık bırakılması ve tendonun kanlanması bozulmadan onarım yerinin pürüzsüz bırakılmaya çalışılmasıdır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda tendon iyileşmesi ve yapışıklığın önlenmesinde en önemli faktörlerden birinin de dikiş tekniği olduğu ortaya konulmuştur. Fleksör ve ekstensör tendonlarda en sık kullanılan tamir yöntemi modifiye Kessler dikiş tekniğidir (şekil 5). Aşil tendon tamir teknikleri genel olarak normal uç uca tendon tamir yöntemlerinden farklı olup bunlar arasında, mersilen strip ile tamir (Pankoviç ve Elstrom), üçlü doku demet tekniği ile tamir (Weber ve Martin), invertte tendon şeritleri ile güçlendirme (Lindholm), plantaris tendonu ile güçlendirme (Lynn), perkütan tamir (Ma ve Griffith) yöntemleri sayılabilir(46, 52, 62).

a)



b)



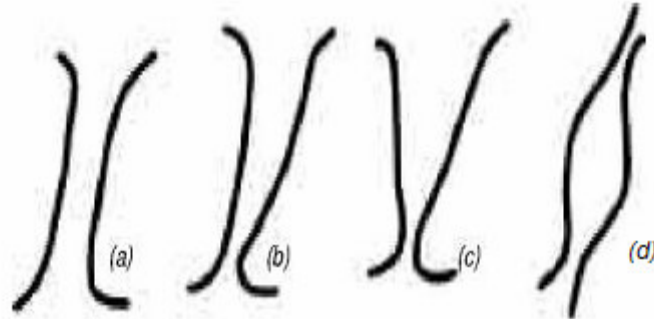
**Şekil 5:** a) Tendon onarımında modifiye Kessler + epitendinöz suture tekniği, b) Tekniğin tendonda uygulanmış hali (62).

## II.4- İSKELET KASININ YAPISI VE GELİŞİMİ

İnsan vücudunda yaklaşık 450 iskelet kası bulunur ve bu kaslar yetişkin bir insanın vücut ağırlığının yaklaşık %40-45'ini oluşturur.

İskelet kası, kas hücreleri, sinir ve kan damarlarının meydana getirdiği organize ağlar ve ekstraselüler bağ dokusu matriksinden oluşur. İskelet kasları genellikle bir tendon ile kemikten başlar ve distalde yine bir tendon aracılığıyla kemiğe yapışırlar. Kas tendon birimi adı verilen bu yapı bir, iki veya üç eklem üzerinden hareketi sağlayabilir (60, 63).

İskelet kasının temel yapıtaşı kas lifidir. Kas lifi, çok çekirdekli (multinükleat) çok sayıda hücrenin miyofibrillerin oluşturduğu bir yapıdır. Lifler yüzlerce miyoblastın füzyonu ile oluşan çok hücreli yapılardır. Kas liflerinin uzunlukları büyük oranda değişiklik gösterir; birkaç milimetre uzunluğunda olabilecekleri gibi, boyları 30 cm'ye kadar ulaşan kas lifleri de vardır (örneğin erişkin sartorius kası). Kas liflerinin dizilimi kasın uzunlamasına eksenine paralel veya oblik yerleşimli olabilir. Oblik dizilimler pennat, bipennat ve daha karmaşık düzenlemeleri içerir (Şekil 6). Liflerin bu dizilimleri kasın fonksiyonel ve kontraktıl özelliklerinin belirlenmesinde önemlidir. Kas liflerinin arasını endomisyum adı verilen bir bağ dokusu doldurur. Lifler karakteristik olarak gruplaşarak fasikülleri oluşturur ve fasiküllerin etrafı perimisyum ile sarılır. Fasiküllerin birleşimiyle oluşan kasın çevresi epimisyum ile çevrilidir. Epimisyum ve perimisyum, kası kemiğe bağlayan büyük oranda kollajenöz yapıyla (tendon) devam eder (63).



**Şekil 6:** Kas liflerinin (a) paralel, (b) pennat, (c) bipennat, (d) fusiform şeklinde dizilimleri (63).

Kasın nörovasküler kaynağı, genellikle origosuna yakın bir bölgede bulunan nörovasküler hiatustan kas içine girer. Damarlar perimisyum içinde dallanır ve kapiller damarlar endomisyum içinde, lifler arasında yol alır. Kan akımı hafif-orta egzersiz sırasında artar. Güçlü kasılmaların kapiller kan akımında tıkanmaya yol açtığı gösterilmiştir. İskelet kaslarının sinir kaynağı hem motor hem de duyu lifleri içerir. Motor lifler, nöromüsküler bileşkeye (motor end plate) dal veren alfa-efferentleri ve kas iğini (kas içindeki gerilmeyi/tansiyonu kontrol eden özelleşmiş yapı) inerve eden gamma-efferentleri içerir (45).

Kasın %75'i su, %20-25'i proteindir. Diğer bileşenleri ise fosfat, laktat, karbonhidrat ve inorganik tuzlardır. Kastaki proteinin dörtte üçü aktin ve miyozin şeklindedir. Bu özelleşmiş proteinler kas fibrillerinin kontraksiyonuna izin veren konfigürasyonu sağlarlar (63).

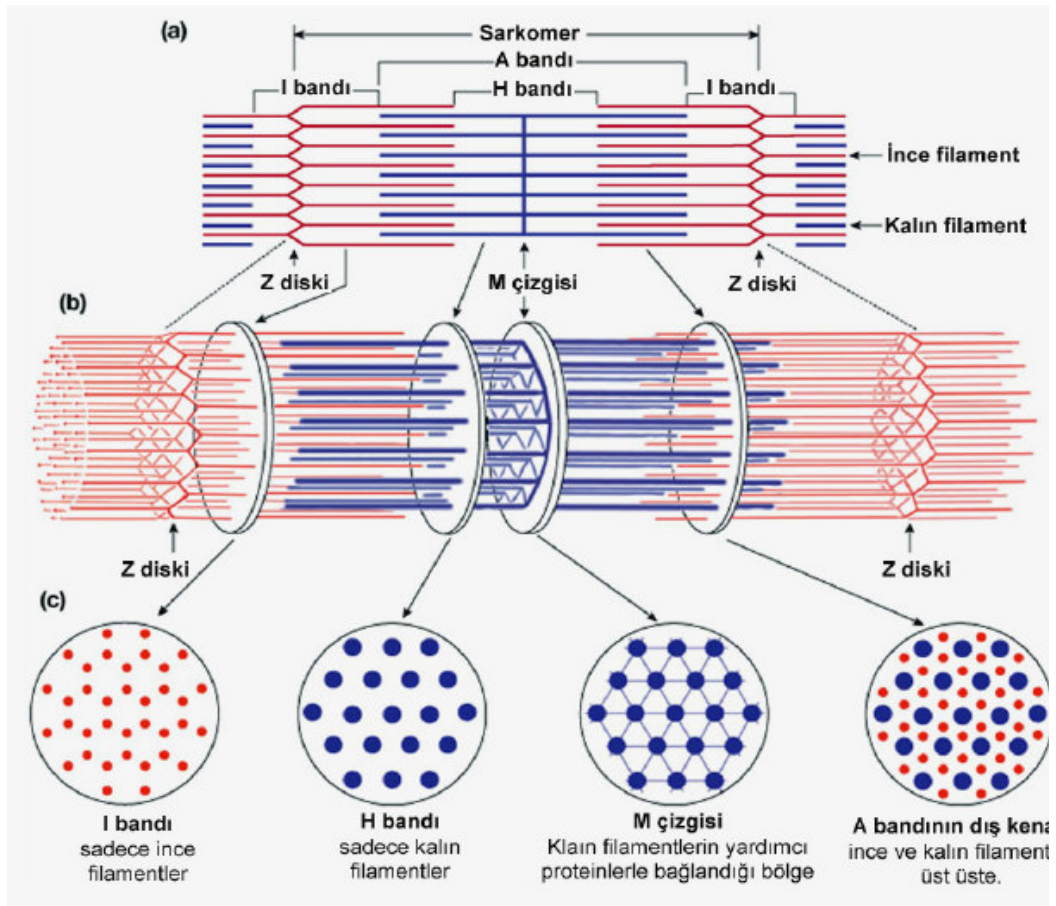
#### **II.4.1- Ultrastrüktürel Yapı:**

Kas lifi, özelleşmiş sitoplazma matriksine gömülmüş çok sayıda miyofibril içeren bir yapıdır. Bu yapı sarkolemma adı verilen bir membran ile çevrelenir. Sarkolemma ile dış kısmında yer alan bazal membran arasında, proliferasyon ve rejenerasyon özelliği taşıyan uydu hücreler yer alır. Miyofibriller tüm kas lifi boyunca uzanır. Miyofibriller ışık mikroskopunda, birbirini izleyen açık (I-izotropik) ve koyu (A-anizotropik) bantlar şeklinde çizgili bir görünüm verir. I bantları, Z çizgileri tarafından kesilir ve iki Z çizgisi arasındaki uzaklık kas lifinin tekrarlayan temel fonksiyonel birimini (sarkomer) temsil eder (Şekil 7). Her sarkomer içinde birbirine paralel yerleşimli, kısmen üst üste gelen protein filamanları vardır. Polarize ışığı yansıtan kalın filamanlar A bantlarını oluşturur ve esas olarak miyozin içerir. İnce filamanlar daha çok aktin, az miktarda tropomiyozin ve troponin içerir ve polarize ışığı yansıtmayan I bantlarını oluşturur. Miyofibrillerdeki bu detaylı yapı ve protein dizilimi kaslardaki güç üretimine olanak sağlar (64).

Z bantlarının olduğu bölgelerde transvers veya T tübülleri miyofibrillerin arasına nüfuz ederek sarkolemma'nın bir iç uzantısı gibi davranırlar. Son derece özelleşmiş membranların oluşturduğu sarkoplazmik retikulum longitudinal olarak uzanır ve elektriksel uyarıların kas yüzeyinden derindeki miyofibrillere iletiminden sorumludur (45).

## Sarkomer ;

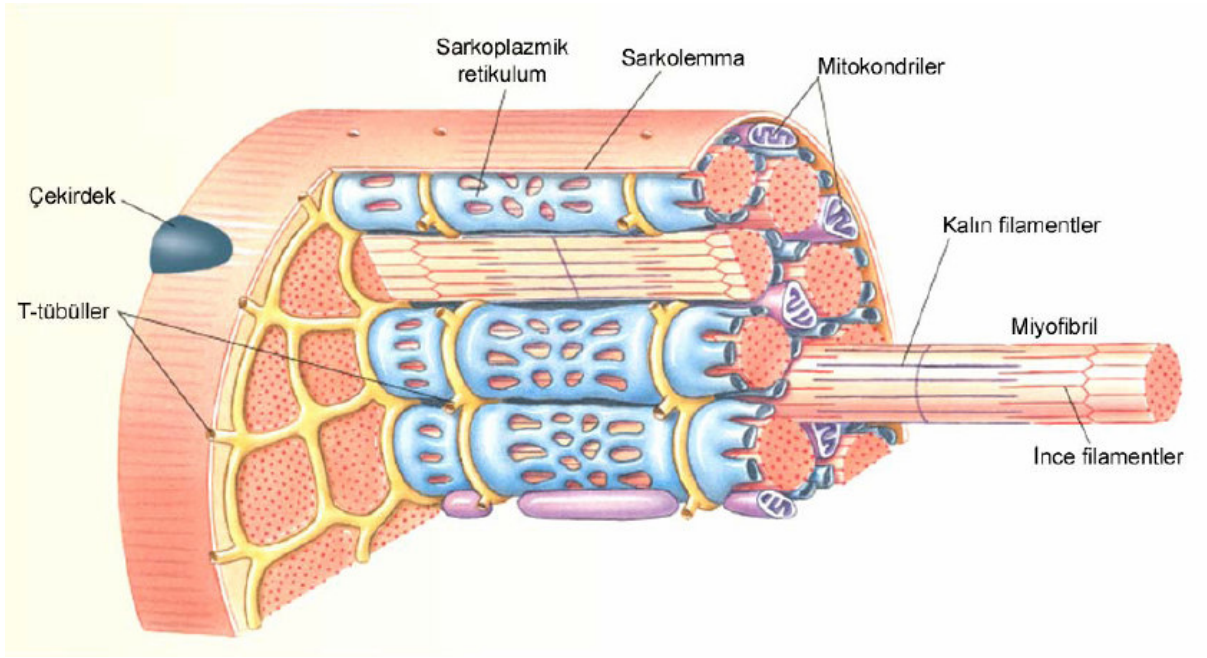
- A bandı =Aktin ve miyozin içerir,
- I bandı =Sadece aktin içerir,
- H bandı =Sadece miyozin içerir,
- M çizgisi =Kalın filamenlerin birleştiği bölge,
- Z çizgisi =İnce filamentlerin ankorları (64).



**Şekil 7:** Sarkomer; miyofibrillerin yerleşimi (45).

Kas liflerinde oluşturulan güç, hareketi sağlamak üzere tendona ve dolayısıyla kemiğe iletilmelidir. Muskülotendinöz bileşkede kas lifleri daha sert, sarkomerler ise daha kısadır. Bazı bölgelerde bu bileşke kasın çok uzun bir segmentine yayılabilir (örneğin hamstring kasları). Muskülotendinöz bileşkede tüm kas hücrelerinin, tendon üzerinde doğrudan etki eden terminal

bağlantılarının oldukları görülmüştür. Hücre membranı (sarkolemma) bu bölgede intraselüler (kas) ve ekstraselüler (tendon) yapılar arasında devam eder (Şekil 8). Muskülotendinöz bileşke, kas ile tendon arasındaki teması artırmak üzere membranın aşırı derecede katlandığı özel bir bölgedir. Böylece yüzeylerin birbirlerine aktardıkları alan başına yük azalır. Mitokondri, nükleus ve golgi komplekslerinin sayısındaki artış, bu bölgedeki artmış sentez kapasitesini işaret eder. Kas veya tendon yaralanmalarının en sık bu bölgede görülmesi, muskülotendinöz bileşkenin önemini ortaya koymaktadır (46).



**Şekil 8:** Kas liflerinin ince yapısı (45).

#### II.4.2- Kas Lifi Tipleri:

Kas lifleri, kontraksiyon hızı ve metabolik özelliklerine dayandırılarak tip 1 veya tip 2 şeklinde sınıflandırılmıştır. Her motor birimdeki kas lifleri (efferent nöron, akson ve inerve edilen kas lifleri) aynı metabolik ve kontraktil özelliklere sahiptir. Çoğu kas içinde iki tip kas lifinin de karışımı bulunur, fakat bir tip genellikle baskındır. Kas lifi tipleri histokimyasal boyama teknikleriyle ayırt edilebilir (46).

Tip 1 lifler, tip 2 liflere oranla daha yavaş fizyolojik kasılma ve gevşeme özelliği gösterir. Bu lifler yorgunluğa karşı aşırı derecede dayanıklıdır. Tip 1 lifler yapısal olarak daha çok mitokondri içerir ve daha çok kapiller tarafından beslenir. Tip 2 lifleri birçok alt gruba ayırmak mümkün olmakla beraber, en çok bilinen iki ana grup, tip 2A ve 2B şeklindedir. Tip 2B, hızlı glikolitik motor birim, kontraksiyon süresi en hızlı, fakat yorgunluğa dayanıklılığı en az olan liflerdir. Bu liflerde glikolitik sistem oksidatif sisteme göre daha çok gelişmiştir. Tip 2A lifler (hızlı oksidatif glikolitik motor birim) tip 1 ve tip 2B lifler arasında yer alır; bu liflerin kontraksiyon zamanları ve yorgunluğa dayanıklılıkları tip 1 ve tip 2B arasındadır. Bu liflerde hem oksidatif hem de glikolitik sistem iyi gelişmiştir. İnsanın yanı sıra birçok memelide tip 2C kas lifleri bulunur. Bu liflerin fonksiyonları tam olarak bilinmemesine karşın, tip 2A ve 2B arasında histokimyasal ve fizyolojik özelliklere sahip bir geçiş tipi olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar kas liflerinin yalnızca bu üç tip ile sınırlı kalmadığını ortaya koymuştur (48, 64).

#### **II.4.3- Kasın Büyüme ve Gelişimi:**

İskelet kası, embriyo 2-3 haftalıkken mezodermal somitlerden köken alır. Somitlerdeki gelişimle beraber, embriyonun içinde tek hücreli mononükleat kas fibril öncülleri olan miyoblastlar görülmeye başlar. Miyoblastlar 7-9. haftalarda biraraya gelerek miyotüp adı verilen küçük, multinükleat hücreleri oluşturur. Aktin ve miyozin molekülleri de aynı zamanda sentezlenmeye başlar. Yeni oluşan miyoblastların miyotüplerin uçlarına eklenmesiyle boydaki artış devam eder ve 10. haftada kaslarda belirginleşme görülür. 16. haftadan doğuma kadar, kas lifleri büyümeye devam eder ve liflerdeki çizgilenmeler daha belirgin hale gelir. Yaralanma sonrasında görülen kasın tamir ve rejenerasyonu, iskelet kasının orjinal oluşum işlemine yakın benzerlik gösterir (63).

Kas liflerinin çapı yaşla beraber değişir. Genellikle, kas lifi çapı çocukluk döneminde artarak erken erişkin dönemde zirveye ulaşır. Lif çapı bir yaşında erişkinlerdekisinin %30'u, beş yaşında %50'si kadardır. İlk yıl içinde tip 1 ve tip 2 liflerin sayısında indifferansiye liflerin sayısının azalmasına bağlı olarak sürekli bir



artış görülür. Çocuklar bir yaşını aştıktan sonra kas liflerinin bileşimi ve dağılımı erişkinlerle aynıdır (63).

Kaslar longitudinal büyüme için, kemiğin büyüme plağı gibi, özel bir bölgeye sahip değildir. Erişkinlerde, kasın kısalmış veya uzamış pozisyonda immobilizasyonuna bağlı uzunluk değişiklikleri olabilir. Bu değişiklikler esas olarak kas liflerinde görülür ve tendonu içermez. Fakat, iskelet gelişimini tamamlamamış çocuklar uzunluk değişikliklerine ve kronik germeye hem kas lifi hem de tendonda oluşan adaptasyonlar ile yanıt verirler. Bu dönemde kas lifi büyümesi esas olarak muskületendinöz bileşkede görülür (46).

Büyüme sürecinde, vücut hacmi ve uzun kemiklerin boyu arttıkça çocukların kas gücü de artar. İskelet kasının büyümesi, liflerin hiperplazisinden çok hipertrofisi yoluyla gerçekleşir ve bu gelişim genetik faktörler, beslenme ve fiziksel aktivite ile belirlenir. Birçok kas lifi, 12-15 yaşlarında erişkin boyutlarına ulaşır ancak postpubertal erkek çocuklarda ve erişkinlerde güç antrenmanları sonrasında kas liflerinde belirgin bir hipertrofi gözlenebilir. Prepubertal çocuklarda antrenmanlarla kas gücünü belirgin olarak artırmak mümkünse de kas hipertrofisi gözlenmez. Dolayısıyla, küçük çocuklardaki güç gelişiminin merkezi sinir sistemi kaynaklı olduğu düşünülmektedir (63).

### III - GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 25.01.2007 tarih ve 2006/38 etik kurul kararı ile İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılan tavşanlar bu merkezden temin edildi. Tavşanların izlemi, tavşanlara yapılan tüm girişimler yine bu merkezde gerçekleştirildi. Çalışma 27.05.2007 ile 10.07.2007 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmamızda 16 adet, ağırlıkları 2200- 2500 gr arasında değişen Yeni Zellanda tipi tavşanlar kullanıldı. Tavşanların bakımı ve beslenmesi merkez çalışanları tarafından sağlandı. Tavşanların hepsi standart tavşan yemi ile beslenip, 2 grup aynı ölçütteki kafeslerde ayrı olarak tutuldu.

#### III.1- Standart Hazırlık:

Cerrahi ve anestezi uygulamaları için kullanılanlar;

- Portegü, penset, doku makası, ekartör
- 10 numara bistüri
- cerrahi eldiven
- steril delikli yeşil
- betadine (povidone-iodine)
- 3/0, 4/0 PDS sutur
- 4/0 prolén
- ketamin (ketamin hidroklorid)
- rompun (xylazine hidroklorid)
- enjektör (5 cc)

### **III.2- Yöntem:**

**Anestezi yöntemi:** İntramüsküler ketalar (Ketamin Hidroklorid 50 mg/kg) ve Rompun (Xylazine Hidroklorid 5mg/kg) kullanıldı. Her iki ajan da aynı enjektöre çekilerek gluteal adele içine intramusküler (im.) olarak verildi.

**Cerrahi yöntem:** Tavşanların alt ekstremitedeki tüyleri tıraş edildi. Aseptik cerrahi koşulları sağlanıp alt ekstremiteler betadine solüsyonu ile boyandı. Tavşanların alt ekstremiteleri steril olarak örtüldükten sonra posteriordan longitudinal standart insizyon ile girilerek katlar geçildi. Aşil tendona ulaşarak kılıfı açıldı ve tendon açığa çıkarıldı (resim 3). Çevre dokulardan ayrıştırıldıktan sonra tendon kalkaneusa yapışma yerinin 1-2 cm proksimalinden keskin 10 numara bistüri ile tek seferde komplet olarak transvers planda kesildi (resim 4). Bunun ardından kesik olan tendon uçları modifiye Kessler yöntemi kullanılarak 3/0 ve 4/0 PDS ile onarıldı (resim 5). Cilt 4/0 prolene ile dikildi. Steril yara pansumanı yapıldıktan sonra tavşanlar uyanmadan alt ekstremiteleri diz fleksiyonda, ayakları plantar fleksiyon pozisyonunda uzun bacak alçısına alındı (resim 6). Cerrahiden hemen önce sefazolin sodyum (iespor) 500mg im. olarak verildi, postop 1. gün profilaksi tekrarlandı.

### **III.3- Deney Gruplarının Oluşturulması:**

Bütün cerrahi işlemler deney gruplarına standart olarak uygulandı. Tüm tavşanlar aynı gün içerisinde opere edildi. Tavşanlar iki gruba ayrıldı.

#### **1.GRUP: Atorvastatin Verilen Çalışma Grubu (GR 1);**

Toplam 8 adet tavşanın aşil tendonları kesilip aynı seansta modifiye Kessler yöntemiyle tamir edildi. Diz fleksiyonda ve ayak plantar fleksiyonda uzun bacak alçısına alındı.

Cerrahiden bir gün sonra atorvastatin verilmesine başlandı. Mevcut 8 adet tavşanın herbirine 5 mg/kg atorvastatin oral olarak gastrik lavaj katateri ile sulandırılarak verildi. Atorvastatin 6 hafta boyunca hergün verildi.

## 2. GRUP: Atorvastatin Verilmeyen Kontrol Grubu (GR 2);

Kontrol grubunda da 8 adet tavşan kullanıldı. Bu grubunda aşil tendonları kesilip aynı seansta modifiye Kessler yöntemiyle tamir edildi. Diz fleksiyonda, ayak plantar fleksiyonda uzun bacak alçısına alındı. Bu gruba ilaç verilmedi ve 6 hafta boyunca takip edildi.

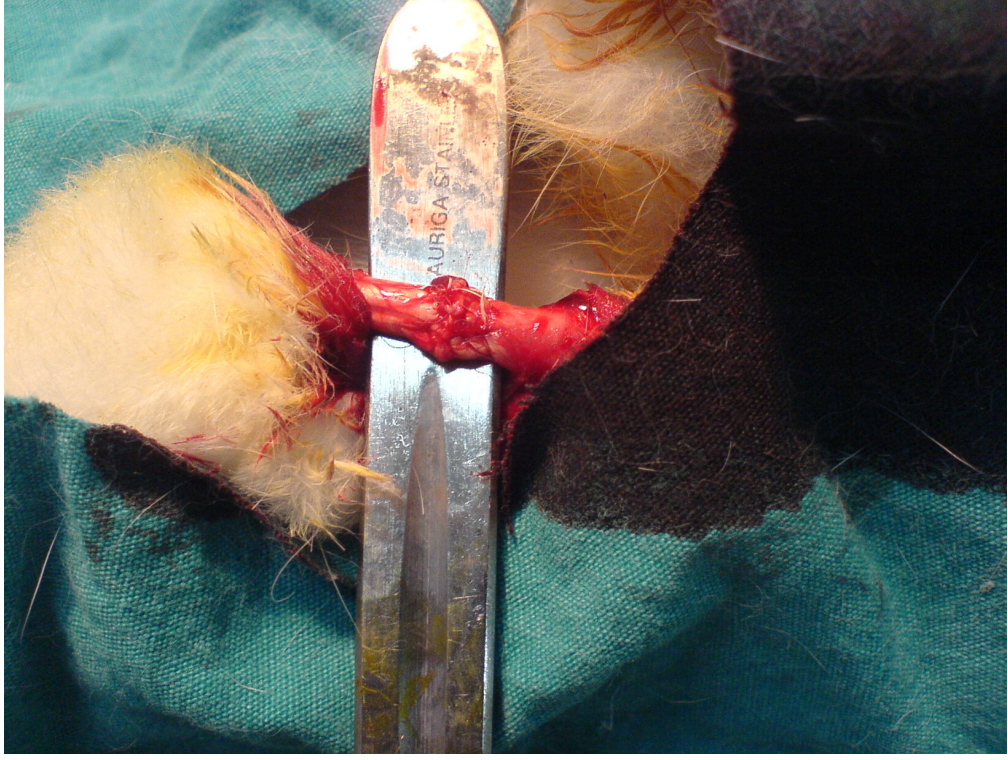


**Resim 3:** Sağlam aşil tendonun makroskopik görünümü.



**Resim 4:** Aşil tendonuna yapılan komplet kesinin sonrasında proksimalin geriye kaçmasını önlemek için konulan iğnenin görünümü.





**Resim 5:** Modifiye Kessler yöntemiyle onarılan aşil tendonun görünümü.



**Resim 6:** Cerrahiden hemen sonra anestezi altında alçılanmış tavşanın görünümü.

### **III.4- Yöntemin Değerlendirilmesi:**

Bu çalışmada hiçbir grupta ölüm meydana gelmedi. Tavşanların opere edilen ekstremitelerinde cilt ülserasyonu, yara yeri enfeksiyonu ve alçı komplikasyonu oluşmadı. Altı haftanın sonunda tüm tavşanlara aynı seansta ötenazi işlemi uygulandı. Ötenazi işlemi intramusküler pentothal sodyum verilerek uygulandı.

#### **III.4.1- Histopatolojik Değerlendirme:**

Ötenazi uygulanan tavşanlar sakrifiye edilmelerini takiben eski insizyon yerinden girilerek aşil tendonuna ulaşıldı (resim 7 ve resim 9). Tamir hattını içine alan ortalama 3 cm. lik doku örnekleri alındı (resim 8 ve resim 10). Daha sonra tüm tavşanların diğer alt ekstremitelerinden gastrokinemius kasından ortalama 1x1 cm. ebatlarında doku örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formolin sıvısına konularak patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Burada bir gün bekletilen örnekler otomatik doku takip makinasında 14 saatlik işlemle alkol, toluen ve parafin basamaklarından geçirilerek tümüyle parafin blok haline getirildi.

Rotary mikrotomla 5-6 mikron kalınlığında kesitler alındıktan sonra Hematoksilen Eosin ve Masson Trikrom bağ dokusu (kollajen) boyama yöntemleri kullanılarak Olympus BX50 marka binoküler çift başlı ışık mikroskopunda değerlendirmeler yapıldı. Değerlendirmeler birbirinden ayrı seanslarda iki gözlemci tarafından gerçekleştirildi.

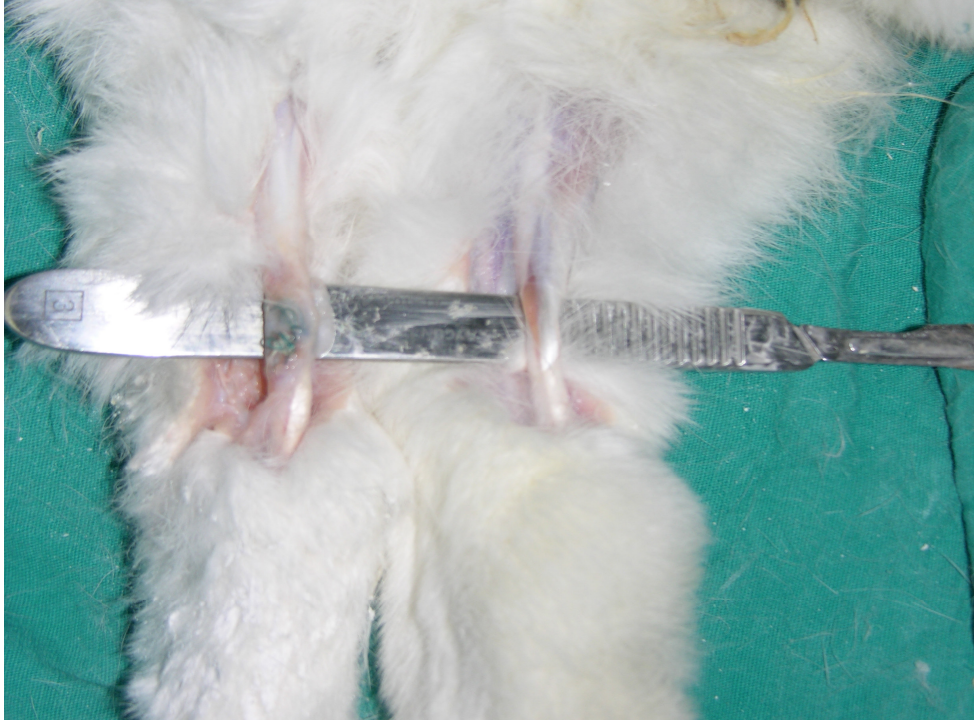
Histopatolojik grupların oluşturulması:

- Grup1A (GR 1A)= Atorvastatin alan tamir grubu,
- Grup1B (GR 1B)= Atorvastatin alan iskelet kas grubu,
- Grup 2A (GR 2A)= Atorvastatin almayan tamir grubu,
- Grup 2B (GR 2B)= Atorvastatin almayan iskelet kas grubu.

#### **III.4.2- İstatistiksel Değerlendirme:**

İstatistiksel değerlendirmede Fisher'in kesin ki-kare testi uygulandı. Değerlendirmede  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.



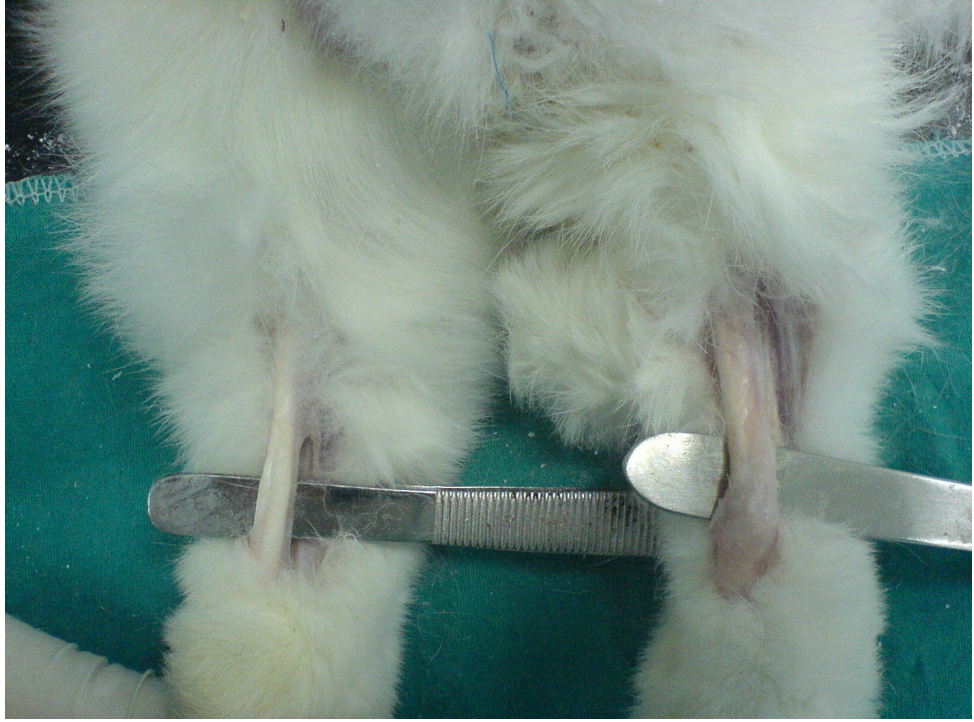


**Resim 7:** Çalışma grubu (GR 1A); tamir yapılan ve sağlam aşil tendonlarının ötenazi sonrası görünüşleri.



**Resim 8:** Çalışma grubu (GR 1A); tendondan çıkartılan tamir hattının makroskobik görünümü.





**Resim 9:** Kontrol grubu (GR 2A); tamir yapılan ve sağlam aşil tendonlarının ötenazi sonrası görünümü.



**Resim 10:** Kontrol grubu (GR 2A); tendondan çıkartılan tamir hattının makroskopik görünümü.



## IV – BULGULAR

### IV.1- Histopatolojik Bulgular ve İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları:

#### IV.1.A- GR 1A ve GR 2A Histopatolojik Değerlendirilmesi:

**IV.1.A.1- Fibroblastik Aktivitenin Değerlendirmesi:** Fibroblastik aktivitenin değerlendirilmesinde, Curtis ve Delee'nin kullandıkları evreleme yöntemi kullanıldı. Buna göre, tamir hattındaki iyileşme bölgesindeki fibroblast hücrelerinin yoğunluğu; yok, minimal ve belirgin olarak değerlendirildi (65). Tamir gruplarındaki farklar tablo 5'de belirtilmiştir. Her iki grupta da fibroblastik reaksiyonun görülmediği bir örneğe rastlanılmadı.

Tavşanlar	Fibroblastik Aktivite
1	++
2	++
3	++
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+

**Çalışma grubu (GR 1A)**

Tavşanlar	Fibroblastik Aktivite
1	++
2	++
3	+
4	+
5	++
6	+
7	+
8	+

**Kontrol grubu (GR 2A)**

**Tablo 5:** Gruplar için fibroblastik aktivitenin mikroskopik değerlendirme sonuçları (Yok=0, Minimal=+, Belirgin=++).

Gruplar	Yok	Minimal	Belirgin
GR 1A	0	5	3
GR 2A	0	5	3

**Tablo 6:** Fibroblastik aktivite açısından grupların istatistiksel değerlendirilmesi.

Tablo 6'ya istatistiksel olarak Fisher'in ki- kare testi uygulandığında her iki grup arasında  $p=1$  değeri bulundu ve iki grup arasında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**IV.1.A.2- Neovaskülarizasyon :** Neovaskülarizasyonun değerlendirilmesinde Curtis ve Delee'nin kullandıkları evreleme yöntemi kullanıldı. Buna göre bir büyük büyütme alanındaki kapiller sayısı 0-5 arası ise minimal, 5-10 arası ise orta, 10 dan fazla ise belirgin kabul ederek değerlendirme yapıldı (65). Tamir grupları arasında farklar tablo 7'de belirtilmiştir.

Tavşanlar	Vaskülarite
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	++
7	+
8	+

**Çalışma grubu (GR 1A)**

Tavşanlar	Vaskülarite
1	+
2	+
3	++
4	++
5	+
6	++
7	+
8	+

**Kontrol grubu (GR 2A)**

**Tablo 7:** Gruplar için vaskülaritenin mikroskopik değerlendirme sonuçları [ Minimal=+(0-5), Orta=++(5-10), Belirgin+++ (10 $\uparrow$ )].

Gruplar	Minimal	Orta	Belirgin
GR 1A	7	1	0
GR 2A	5	3	0

**Tablo 8:** Neovaskülarizasyon açısından grupların istatistiksel değerlendirilmesi.

İstatistiksel açıdan tablo 8'e Fisher'in ki- kare testi uygulandığında her iki grup arasında  $p=0.11$  değeri bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Her iki grupta da belirgin damarlanma görülmedi. Ancak orta derecede damarlanma GR 1A'da %12.5 iken, GR 2A'da %37.5 oranındaydı. Bu sonuç bize, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da kontrol grubunda damarlanmanın daha fazla olduğunu göstermektedir.

**IV.1.A.3- Kollajenizasyon:** Kollajenizasyon açısından gruplar arasındaki farklar x200'lük büyütmede subjektif olarak değerlendirilip; yok=0, minimal=+, belirgin=++ olarak kabul edildi. İki grup arasındaki farklar tablo 9'da belirtildi.

Tavşanlar	Kollajenizasyon
1	+
2	+
3	+
4	++
5	++
6	+
7	++
8	++

**Çalışma grubu (GR 1A)**

Tavşanlar	Kollajenizasyon
1	+
2	+
3	+
4	++
5	+
6	+
7	++
8	+

**Kontrol grubu (GR 2A)**

**Tablo 9:** Gruplar için kollajenizasyonun mikroskopik değerlendirme sonuçları (Yok=0, Minimal=+, Belirgin=++).

Gruplar	Yok	Minimal	Belirgin
GR 1A	0	4	4
GR 2A	0	6	2

**Tablo 10:** Kollajenizasyon açısından grupların istatistiksel değerlendirilmesi.

İstatistiksel açıdan tablo 10'a Fisher'in ki-kare testi uygulandığında her iki grup arasında  $p=0.06$  değeri bulundu ve kollajenizasyon açısından istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Her iki grupta da kollajenizasyonun görülmediği bir örneğe rastlanılmadı. Ancak belirgin kollajenizasyon GR 1A'da %50 iken, GR 2A'da %25 oranındaydı. Bu da kollajenizasyonun istatistiksel olmasa da oransal olarak bakıldığında çalışma grubunda daha fazla olduğunu göstermektedir.

**IV.1.A.4- İltihabi Hücre İnfiltrasyonu:** İltihabi hücre infiltrasyonu açısından değerlendirme yapılırken subjektif olarak x400'lük büyütmede tamir hattında iltihabi hücrelerin varlığına göre değerlendirme yapıldı. Buna göre büyütme alanında iltihabi hücre gözlenmeyen "yok", iltihabi hücre gözlenen "var" olarak belirtildi. Gruplar arasındaki farklar tablo 11'de belirtildi.

tavşanlar	İltihabi hücre infiltrasyonu
1	yok
2	yok
3	var
4	yok
5	yok
6	var
7	var
8	yok

**Çalışma grubu (GR 1A)**

tavşanlar	İltihabi hücre infiltrasyonu
1	var
2	yok
3	var
4	var
5	yok
6	var
7	var
8	yok

**Kontrol grubu (GR 2A)**

**Tablo 11:** Gruplar için iltihabi hücre infiltrasyonunun mikroskopik değerlendirme sonuçları.

Gruplar	Var	Yok
GR1A	3	5
GR2A	5	3

**Tablo 12:** İltihabi hücre infiltrasyonu açısından grupların istatistiksel değerlendirilmesi.

İstatistiksel açıdan tablo 12'ye Fisher'in ki- kare testi uygulandığında her iki grup arasında  $p=0.61$  değeri bulundu ve iltihabi hücre infiltrasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Ancak her iki grup arasındaki farklar oransal olarak değerlendirildiğinde kontrol grubunda iltihabi hücre infiltrasyonu %25 daha fazla bulundu.

**IV.1.A.5- Kollajen Lif Dizilimi:** Kollajen lif diziliminin değerlendirilmesinde kollajen liflerinin devamlılığı, aynı yönde ilerleyip ilerlememesi değerlendirildi. Buna göre kollajen lif dizilimi düzenli ve düzensiz olarak sınıflandırıldı. Gruplar arasındaki farklar tablo 13'te belirtildi.

Tavşanlar	Kollajen Dizilimi
1	Düzensiz
2	Düzensiz
3	Düzensiz
4	Düzenli
5	Düzenli
6	Düzensiz
7	Düzensiz
8	Düzensiz

**Çalışma grubu (GR 1A)**

Tavşanlar	Kollajen Dizilimi
1	Düzenli
2	Düzenli
3	Düzenli
4	Düzenli
5	Düzenli
6	Düzensiz
7	Düzenli
8	Düzenli

**Kontrol grubu (GR 2A)**

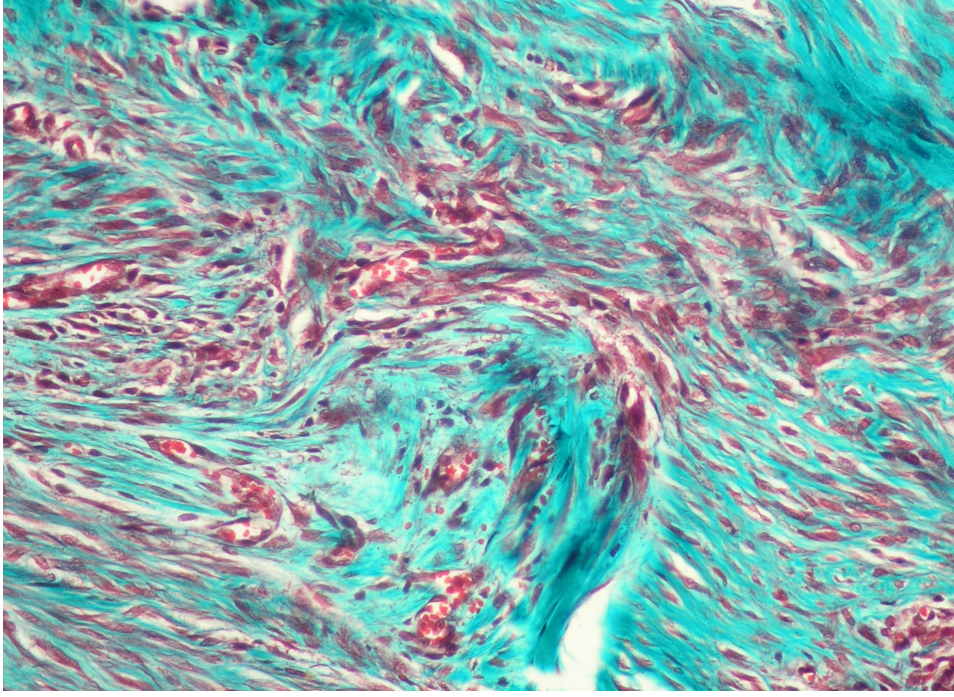
**Tablo 13:** Gruplar için kollajen lif diziliminin mikroskopik değerlendirme sonuçları.

Gruplar	Düzenli	Düzensiz
GR 1A	2	6
GR 2A	7	1

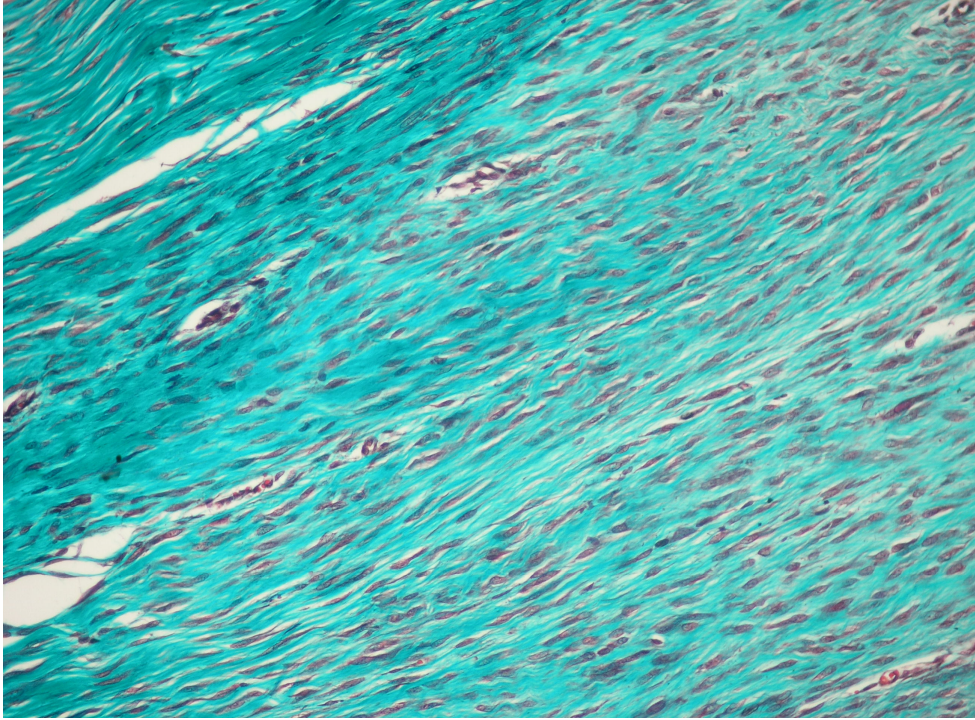
**Tablo 14:** Kollajen lif dizilimi açısından grupların istatistiksel değerlendirilmesi.

İstatistiksel açıdan tablo 14'e Fisher'in ki- kare testi uygulandığında her iki grup arasında  $p=0.04$  değeri bulundu ve kollajen lif dizilimi açısından istatistiksel olarak gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Çalışma grubunda düzenli kollajen lif dizilimi %25 iken, kontrol grubunda düzenli kollajen

lifi dizilimi %87.5 oranındaydı ve iki grup arasındaki fark oransal olarak da belirgindi (resim 11, resim12, resim13 ve resim14).

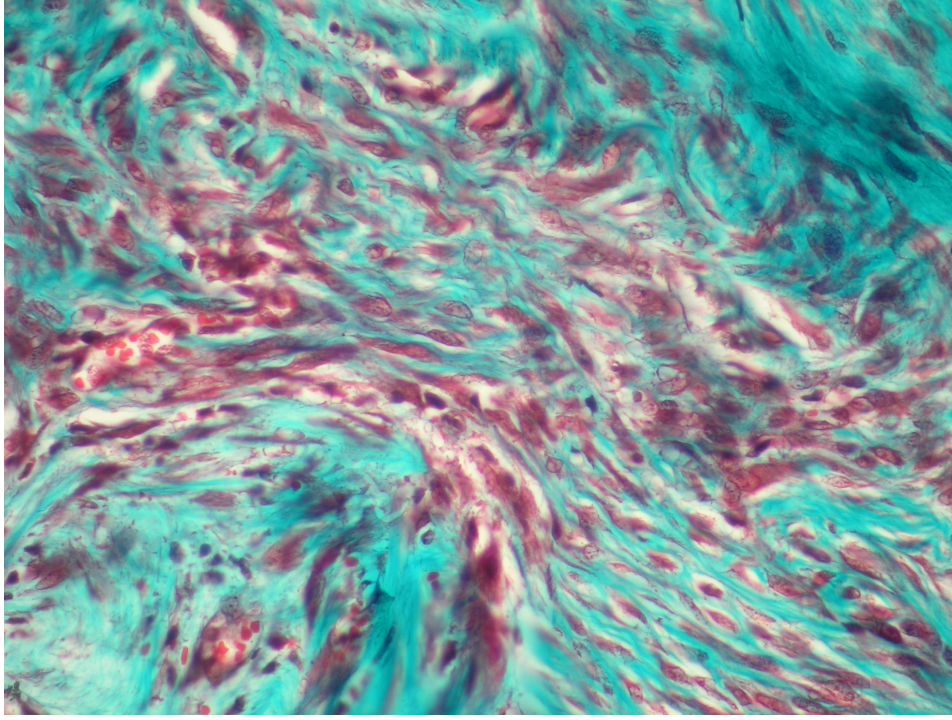


**Resim 11:** Çalışma grubu (GR 1A) tendonun mikroskopik görünümü (x200); düzensiz kollajen lif dizilimi görülmektedir.

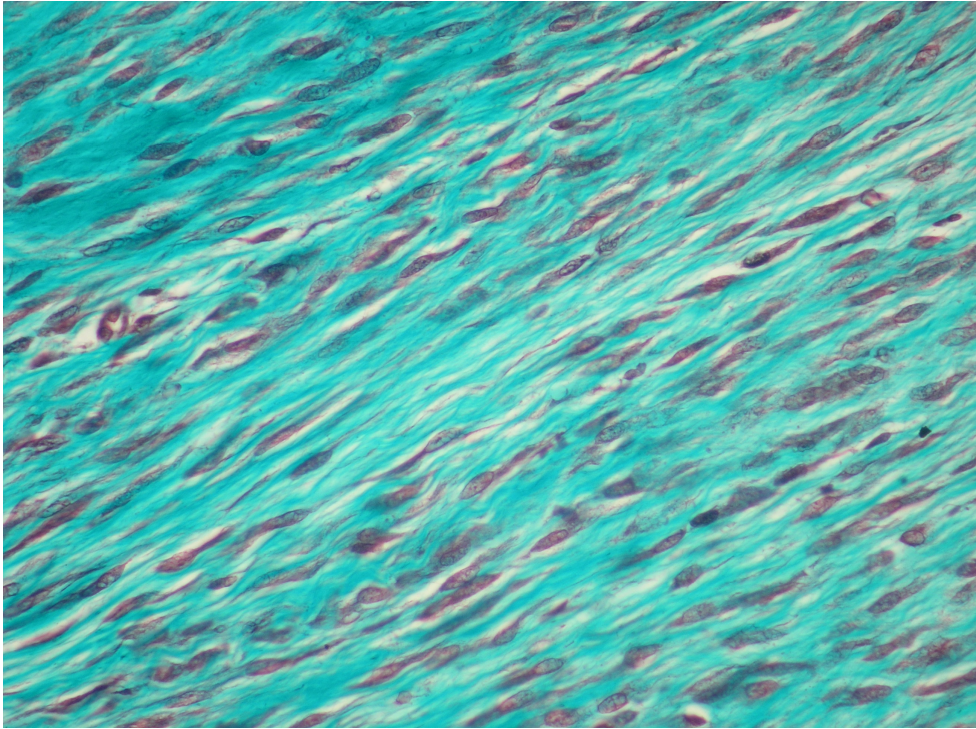


**Resim 12:** Kontrol grubu (GR 2A) tendonun mikroskopik görünümü (x200); düzenli kollajen lif dizilimi görülmektedir.





**Resim 13:** Çalışma grubu (GR 1A) tendonun mikroskopik görünümü (x400); düzensiz kollajen lif dizilimi görülmektedir.



**Resim 14:** Kontrol grubu (GR 2A) tendonun mikroskopik görünümü (x400); düzenli kollajen dizilimi görülmektedir.

Çalışma ve kontrol grubunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi tablo 15 ve tablo 16'da özetlenmiştir.

Tavşanlar	Fibroblastik Aktivite	Vaskülarite	Kollajenizasyon	İltihabi hücre infiltrasyonu	Kollajen Dizilimi
1	++	+	+	yok	Düzensiz
2	++	+	+	yok	Düzensiz
3	++	+	+	var	Düzensiz
4	+	+	++	yok	Düzenli
5	+	+	++	yok	Düzenli
6	+	++	+	var	Düzensiz
7	+	+	++	var	Düzensiz
8	+	+	++	yok	Düzensiz

**Tablo 15:** Çalışma grubunun (GR 1A) histopatolojik bulguları.

Tavşanlar	Fibroblastik Aktivite	Vaskülarite	Kollajenizasyon	İltihabi hücre infiltrasyonu	Kollajen Dizilimi
1	++	+	+	var	Düzenli
2	++	+	+	yok	Düzenli
3	+	++	+	var	Düzenli
4	+	++	++	var	Düzenli
5	++	+	+	yok	Düzenli
6	+	++	+	var	Düzensiz
7	+	+	++	var	Düzenli
8	+	+	+	yok	Düzenli

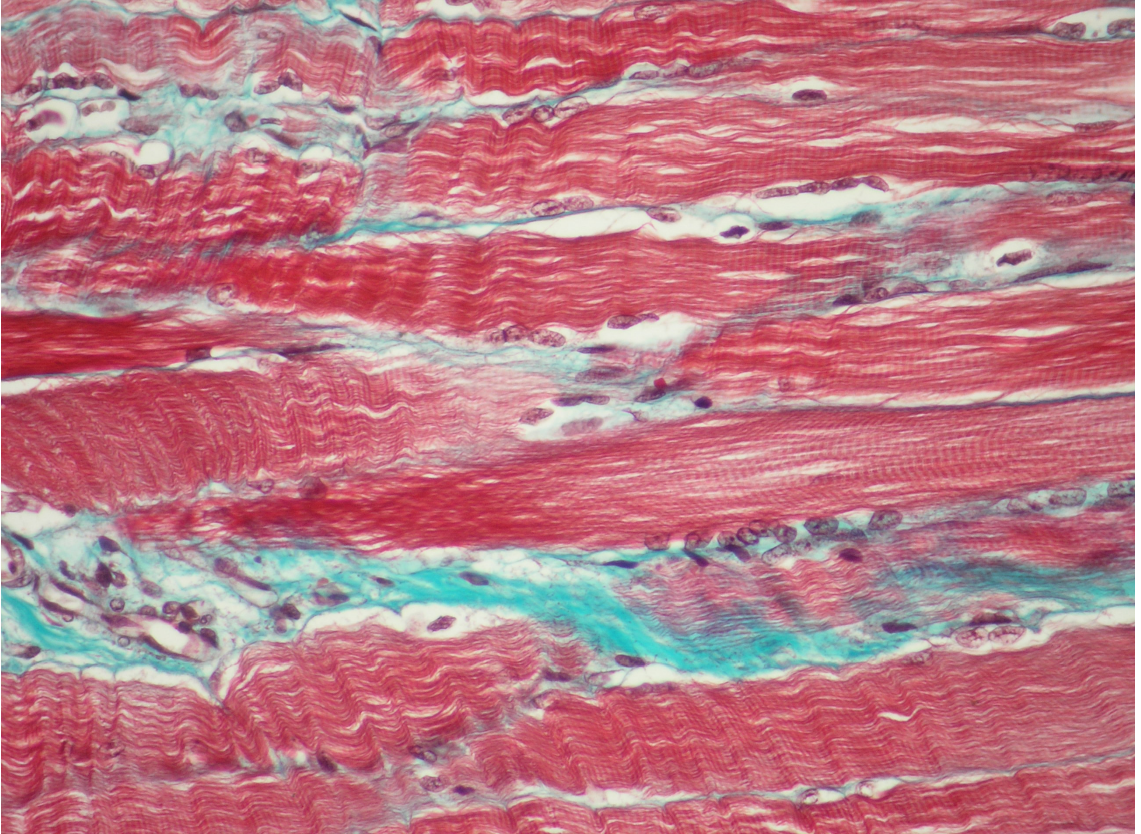
**Tablo 16:** Kontrol grubunun (GR 2A) histopatolojik bulguları.



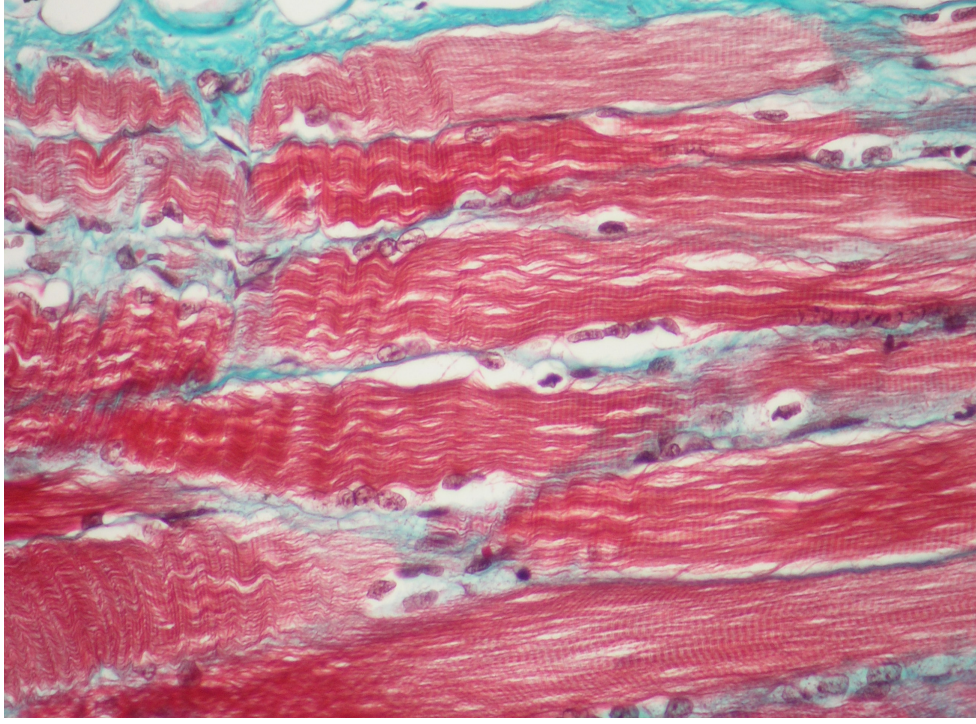
#### IV.1.B- GR 1B ve GR 2B'nin Histopatolojik Değerlendirilmesi:

Grup 1B ve grup 2B iskelet kaslarının değerlendirilmesi ışık mikroskopunda x200 ve x400'lük büyütmeleler uygulanarak bakıldı. İnceleme yapılırken miyofibrillerin yapısına ve düzenine, koyu ve açık bantların yapısına ve sarkomerlere bakılarak inceleme yapıldı.

Her iki gruptaki iskelet kası histopatolojik değerlendirmeler sonucunda, iki grup arasında belirgin bir fark olmadığı görüldü (resim 15 ve resim 16). Bu sonuç üzerine iki grup arasında istatistiksel ve oransal olarak fark bulunmadı.



**Resim 15:** Çalışma grubuna (GR 1B) ait bir örnekteki iskelet kasının mikroskopik görünümü (x400).



**Resim 16:** Kontrol grubuna (GR 2B) ait bir örnekteki iskelet kasının mikroskopik görünümü (x400).

## V. TARTIŞMA

Günümüzde koroner kalp hastalıkları en önemli sağlık problemlerinden birini oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak miyokard enfarktüsü geçirme sıklığı giderek artmakta ve bu nedenle ölümler oldukça sık görölmektedir. Koroner kalp hastalıklarının en önemli nedenlerinin başında hiperlipidemi gelmektedir. Son yıllarda antihiperlipidemik ilaçlar içerisinde HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin (statinlerin) kullanımı oldukça artmıştır. Statinlerin de birçok ilaç grubunda olduğu gibi bazı yan etkileri vardır. Bu yan etkiler içinde en önemlilerinden biri kas iskelet sistemi ile ilgili olanıdır. Statinlerin iskelet kasına olan yan etkileriyle ilgili olarak birçok çalışma yapılmasına rağmen, tendonlar üzerine belirgin olarak yapılmış bir çalışmaya literatürlerde rastlamadık. Biz de bunun üzerine, bu ilaçların özellikle tendonlar üzerine mikroskobik düzeyde etkilerinin olup olmadığını araştırmak istedik. Çalışmamızda, statinler içinde en çok tercih edilen ve kullanılan ilaç olduğundan dolayı atorvastatini tercih ettik.

Statinlerin son zamanlarda hiperlipidemi için kullanılan en yaygın ilaç grubu olmasının nedenlerinden biri, bu ilaçların güvenlik aralığının iyi olmasıdır. Bu ilaçların kas iskelet sistemi yan etkileri; kas ağrıları, güçsüzlük, rabdomiyoliz, periferik nöropati ve az vakalarda görölen ilacın indüklediği lupustur (66).

Statinlerin iskelet kasları üzerine olan etkileri, insanlarda yapılan retrospektif birçok çalışmada ve hayvanlarda (özellikle ratlarda ve tavşanlarda) yapılan histopatolojik, biyokimyasal ve biyomekanik çalışmalarda belirtilmiştir. Biz de buradan yola çıkarak, bu ilaçların tendonlar üzerine yan etkilerinin olabileceğini ve literatürlerde bununla ilgili özellikle histopatolojik bir çalışmanın olmamasından dolayı bu çalışmayı gerçekleştirdik. Çalışmamızda tavşanları tercih etmemizin sebebi; tendon çalışmalarında genellikle tavşanların kullanılması ve aşil tendon boyutlarının çalışma için uygun boyutta olmasıdır.

Chazerain ve ark.'nın 2001 yılında yayınladıkları olgu sunumunda statin tedavisi devam ederken tendinopati gelişen 4 vakalık serilerini bildirmişlerdir; 1 vakada ekstensör tenosinoviti, 1 vakada tibialis anterior tenosinoviti, 2 vakada aşil tendinopatisi şeklinde gözlenmiştir. 2 vakanın simvastatin, 2 vakanın atorvastatin kullandığı bu seride, tendinopatinin ilaç başladıktan 1-2 hafta sonra geliştiği, ilaç bırakıldıktan sonra bu bulguların 1-2 hafta sonra gerilediği bildirilmiştir. Hiperkolesterolemisi olanlarda tendon frajilitesinin etkilendiği ve bu tedavileri alan kişilerde tendinopatiye dikkat etmek gerektiği belirtilmiştir (67). Biz, statinlerin tendon ve adele rüptürlerine de yol açabileceğinden yola çıkarak bu çalışmaya başladık.

Biz bu çalışmamızda tavşanların aşil tendonlarını kesip modifiye Kessler yöntemiyle onardık ve dizleri fleksiyonda, ayakları plantar fleksiyonda uzun bacak açısına aldık. Çalışma grubundaki tavşanlara oral olarak günde 5 mg/kg atorvastatin gavaj ile 6 hafta boyunca hergün verildi. Modifiye Kessler tendon tamir yöntemini, uygulamasının rahat olması ve genellikle en sık kullanılan yöntem olmasından dolayı tercih ettik.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) yayınladıkları bildiriye, atorvastatin kullanımına bağlı 3 kişide biceps tendon rüptürü geliştiğini bildirmişlerdir. Yine önce simvastatin daha sonra pravastatin kullanan başka bir kişide biceps tendon rüptürünün meydana geldiği bildirilmiştir. Tendon rüptürünün statin kullanımına bağlı gelişebilecek bir yan etki olarak karşımıza çıkabileceğini belirtmişlerdir (68).

Genellikle tendon iyileşmesi 6 hafta olduğu için biz de çalışmayı 6 hafta süreyle yaptık. Çalışmanın sonunda tavşanlara ötenazi uygulayıp sakrifiye edildiğinde tamir edilen tendonlarda her iki grupta da makroskopik alarak fark saptanmadı. Her iki grupta da belirgin atrofi ve yapışıklık gözlenmedi. Biz de bu sebeple, makroskopik bulgulara ait verileri her iki grupta da istatistiki değerlendirmeye almadık.

Statinler kültürde üreyen kas hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını etkilemektedir. Bu toksisite tenositleri genişletmekte, buna bağlı mitokondrilerin fonksiyonları etkilenmektedir (69). Bizim çalışmamızda neovaskülarizasyon açısından istatistiksel fark olmasa da kontrol grubunda (GR 2A) damarlanma %25 daha fazlaydı. Bu da kontrol grubunda iyileşmenin devam ettiğinin göstergesi olabilir. İltihabi hücre infiltrasyonu, kontrol grubunda (GR 2A) %62.5 iken çalışma grubunda %37.5 idi. Bu sonuç kontrol grubunda inflamasyonun daha fazla olduğunu, bunun da iyileşme yüzeyini arttırdığını ve iyileşmenin devam ettiğini gösterebilir. Bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmaması denek sayımızın yeteri kadar fazla olmamasından kaynaklanabilir.

Yine bildirilen bir olgu sunumunda, 8 ay atorvastatin kullanan bir hastada iki taraflı patellar tendinit geliştiğini, 8 hafta fluvastatin kullanan başka bir hastada da aşil tendinitin meydana geldiğini bildirmişlerdir (67).

Bizim çalışmamızda atorvastatin alan grupta düzenli kollajen lif dizilimi %25 iken, kontrol grubunda bu oran %87.5 idi. Bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olması çalışmamızın amacını destekler nitelikteydi.

Statinlerin iskelet kaslarına olan yan etkileri oldukça yaygındır (%1-%7). Bu ajanların miyotoksisite mekanizmaları bir dizi kompleks olayları içermektedir ve çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Hücre membranının yapısı ve fonksiyonları üzerine etki ederek mitokondrial disfonksiyon ve miyozit duplikasyonunu bozmakta olduğu belirtilmiştir (70). Statinler kas membranındaki glikoprotein sentezini etkiler ve durdururlar. Kas membranında klor kanalının aktivasyonunu azaltırlar ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttırarak membran fonksiyonunu bozarlar. Bunların hepsi iskelet kası zedelenmesiyle

sonuçlanmaktadır (71). Morfolojik gözlemlerde, miyoblastların bölünmeleri statinlerin etkilerine duyarlıdır ve statinlerin miyotoksik etkilerine katkıda bulunurlar. Çünkü membran lipitleri plazma lipitleriyle dinamik bir denge durumundadırlar. Hücre içi kolesterolün azalması, plazma kolesterolünün düşük konsantrasyonu ile ilişkilidir. Buna bağlı membran akışkanlığı ve hücre çoğalmasının azaldığı bildirilmiştir (72).

Kreatin kinaz enzimi kas hasarı ile ilişkili bir enzimdir ve adenozin trifosfat (ATP) üretimine neden olur. Hücre bütünlüğünü sürdürmek için ATP rezervine ihtiyaç vardır ve bu ilacı kullananlarda ATP rezervleri boşalmıştır. Çünkü statinlerin mitokondrial ATP üretimini inhibe ettiği bildirilmiştir (73). HMG-KoA redüktaz enzimi HMG-KoA'dan mevolonatı oluşturur. Mevolonat sadece kolesterolün prekürsörü olmayıp, ayrıca koenzim Q (ubikinon, dolikol) prekürsörüdür. Bütün bunlar hücre replikasyonunda görev almaktadırlar ve glikoprotein sentezinde gereklidirler (74). Bunların eksikliklerinde miyozit duplikasyonunda ve miyozit hücre membranında yetmezlik meydana gelir. Ubikinon mitokondrial elektron transportunda görev alır ve bunun azalması mitokondrial miyopatilere neden olur (75). Histokimyasal çalışmalar, hücre mitokondrisinde respiratuvar zincir reaksiyonunun defektli olması sonucu miyopati geliştiğini göstermektedir. Biyokimyasal ve genetik olarak bu defektin olması statin miyotoksisitesine neden olabilir veya eğilim yaratabilir (76). Son yapılan çalışmalarda statinlerin miyozitin iyileşmesini sağlayan küçük kontrol proteinlerinin üretimini azalttığı belirtilmiştir (77). Hiperkolesteroleminin statinlerle tedavisi sadece kolesterolü azaltmakla kalmamaktadır; iskelet kasında normal hücresel solunumu bozarak rabdomiyoliz ve miyopati gibi ters etkilere sebep olarak kas hücre mitokondrisinde ubikinon eksikliğine yol açmaktadır. Ubikinonun düşük dansiteli lipoproteindeki (LDL) lipofilik antioksidanlardan biri olduğu düşünülürse statin tedavisinin LDL'nin antioksidan kapasitesini azaltabileceği söylenebilir (78, 79).

Klinik veriler statin tedavilerinin insanlarda iskelet kası toksisitesine neden olduğunu göstermiştir. Sadece statin tedavisiyle bu toksisitenin oranı düşük iken immünsüpresif ilaçlar ve diğer hipolipidemik ilaçlar ile kombine kullanımında miyopati riski artmaktadır (80). Smith ve ark. ratlarda yaptıkları



çalışmada toksik dozlarda statin kullanmışlar ve bu dozlardaki fiziksel belirtileri, aktivitede azalma, kilo kaybı, lokal alopesi ve mortalite olarak belirlemişlerdir. Aynı çalışmada statinlerle birlikte siklosporin A'nın kombine kullanıldığı grupta iskelet kasında miyopati görülme oranını %75-%100 olarak saptamışlardır. Işık mikroskopunda mikrofiberlerde nekroz, intersitisyel ödem, hasarın başladığı bölgede inflamatuvar infiltrasyon gördüklerini bildirmişlerdir. Bu lezyonların histokimyasal incelenmesi sonucu mikrofiberlerin (Tip 2B) toksik etkiye daha sensitif olduğunu göstermişlerdir. Ancak yazarlar uzun dönemde bütün mikrofiberlerin etkilendiğini saptamışlar. Statinlerin plazma ilaç konsantrasyonları ne kadar yüksek ise iskelet kasına olan toksik etkisi o kadar yüksektir. Siklosporin A ile kombine kullanımda bu oran daha da artar. Birbirlerini etkilemelerinin sebebi hepatik mikrozomal metabolizmayı etkilemelerinden kaynaklanmaktadır. Siklosporin A'nın oluşturduğu kolestazın sebebinin, statinlerin sistemik dolaşımı ve eliminasyonu bozması ile ilgili olduğu düşünülmüş, bu oluşan miyopati toksisitesinin kas fibrillerine selektif bir toksisite ve kas enerji metabolizmasıyla ilgili olduğu bildirilmiştir (81). Yapılan başka bir çalışmada atorvastatin ve siklosporin kombinasyonu kullanan renal transplantlı ve Sistemik lupus eritematozus'lu 2 hastada kas güçsüzlüğü ve kreatin kinaz düzeyinde yükselme görülmüş, atorvastatin kesildikten sonra semptomlar gerilemiş ve kreatin kinaz düzeyleri düşmüştür. Bu da siklosporinin statinlerle farmakolojik ve farmakokinetik etkileşimi ile rabdomiyolizi açıklamaktadır (82).

Uzun dönemli statin tedavisinde en sık görülen yan etki kas güçsüzlüğüdür. Aynı zamanda miyozitis, rabdomiyoliz, kreatin kinaz düzeyini yükseltmeden veya yükselterek miyalji, kas zayıflığı, kas krampları ile bazı hastalarda da şiddetli toksisite gelişir. Bu etki gemfibrozil kombinasyonu ile beraber daha sık görülmektedir. Çünkü statinler gemfibrozil gibi fibratlarla kombine kullanınca metabolizması değişmekte ve serum plazma konsantrasyonlarının arttığı bildirilmektedir (77). Chucrallah ve ark. yapmış oldukları çalışmada bu kombinasyonu kullanan bir hastada kas güçsüzlüğü, alt ekstremitelerde refleks kaybı ve histopatolojik olarak kas fibrillerinde değişiklikler saptamışlardır (83). FDA lovastatin ve gemfibrozilin kombinasyonunun sebep olduğu miyopati ve rabdomiyoliz gözlenen 12 vakalık case report yayınlamış, tüm hastalarda CK düzeyleri yüksek bulunmuştur (10.000 Ü/L ↑). Dört hastada

miyoglobini, beş hastada akut renal hasarın görüldüğünü belirtmişlerdir. Bütün hastalarda semptomlar ilaç kesilince kaybolmuştur. Bu kombinasyonun kullanılmaması önerilmiştir (84). Bazı hastalarda kaslarda sertlik ve hassasiyet serum kreatin kinaz düzeyi normal olsa da görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda statin tedavisi esnasında normal kreatin kinaz düzeyinde tekrarlayan kas ağrıları ve semptomları bildirilmiştir (76).

Fukami ve ark. tavşanlarda yaptıkları çalışmada 14 gün boyunca oral simvastatin ve pravastatin uygulamışlar. Simvastatin uygulanan grupta iskelet kaslarında şiddetli lezyonlarla ilişkili olarak kreatin kinaz ve LDH değerlerinde anormal artışlar gözlenmiş, ancak ubikinon değerleri değişmemiştir. Pravastatin alan grupta ise iskelet kasında histopatolojik değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca kreatin kinaz, LDH ve ubikinon düzeylerinde değişiklik olmamıştır (85). Bu iki ilacın yan etkileri arasındaki farklılık fizyokimyasal özelliklerine bağlı olabilir. Simvastatin hidrofobik olduğundan plazma membranından geçebilmektedir; ancak pravastatin hidrofilik olduğu için geçemez. Bu da hidrofilik olan statinlerde miyotoksisite meydana gelme oranının düşük olduğunu göstermektedir (69, 85). Pierno ve ark. ratlarda yaptıkları çalışma sonucunda, lipofilik olan simvastatinde hidrofilik olan pravastatine oranla iskelet kası toksisitesi ve miyopati riskini çok daha fazla bulmuşlardır (86).

Yapılan bir çalışmada, neonatal rat iskelet kas hücrelerinde in vitro olarak simvastatin ve lovastatinin miyotübüllerde kolesterol sentez inhibisyonunu indüklediğini, ancak pravastatinin bu inhibisyonu 85 kat daha az yaptığı tespit edilmiş ve pravastatinin daha az miyotoksik olduğunu bildirilmiştir (87). Veerkamp ve ark. yaptıkları çalışmada statinlerin primer rat iskelet kas hücre rejenerasyonunu in vivo ortamda büyüme ve farklılaşma üzerindeki direkt toksik etkisiyle önlediğini göstermişlerdir (88).

Pierno ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada, fluvastatin ve atorvastatinin miyoglobiniyi arttırdığını ve bu iki ilacın sarkolemmada değişikliklere neden olduğunu saptamışlardır. Bu çalışma sonucunda miyotoksisitenin meydana geldiğini ve bunun sonucu kas krampları ve miyoglobininin arttığını saptamışlar (89). Yine Pierno ve ark. ratlarda elektromiyelografik inceleme



yapmış, 6 ay boyunca ratlara pravastatin verilmiş, 6 ay sonunda kasların aktif ve pasif elektriksel parametreleri standart mikroelektrot teknikleri kullanılarak ölçülmüş ve çalışmanın sonunda iskelet kas fonksiyonlarında değişikliğin olmadığı görülmüştür (90). Kogan ve Orenstein'in yayınladıkları bir makalede, 79 yaşında bir hastada 3 haftalık düşük doz lovastatin tedavisinden sonra respiratuar ve renal fonksiyon bozukluğu yapan rabdomiyoliz geliştiğini bildirmişlerdir (91).

Delliaux ve ark. uzun dönem atorvastatin tedavisinin iskelet kasında elektrofizyolojik ve mekanik fonksiyonları üzerine etkisini araştırmışlar; istemli efor boyunca çizgili kas performansının etkilenmediğini, ancak EMG analizlerinde kas uyarılabilirliğinin azaldığını ve yorgunluğa adaptasyonun zayıflamış olduğunu tespit ettiklerini bildirmişlerdir (92).

Karaciğerdeki Sitokrom P450 sisteminin çeşitli izoformları pravastatin hariç diğer tüm statinlerin metabolizmasından sorumludur. Sitokrom P450'nin 3A4 izoformu karaciğerde bulunan önemli bir izoenzimdir. Bu izoenzim simvastatin, atorvastatin ve lovastatinin metabolizmalarının %50'den fazlasından sorumludur. Bu izoenzimin insanlarda çeşitli varyasyonlar göstermesi sebebiyle bu ilaçların miyotoksisite potansiyelleri kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir (73). Statinlerin miyotoksisite potansiyelleri de birbirlerinden farklıdır. Serivastatin ile çok şiddetli miyotoksisite ve rabdomiyoliz gözlenmekte ve rabdomiyoliz oranı diğerlerinden 10 kat fazla olmaktadır ve artık günümüzde kullanılmazken yeni kuşak olan atorvastatin ile rabdomiyoliz oranı çok fazla gözlenmemektedir (93). Gurubun diğer üyelerinde bu yan etkiler daha sık görülmektedir (81). Bizim çalışmamızda her iki grupta iskelet kası incelenmesinde anlamlı farkın olmaması atorvastatin kullanmamıza bağlı olabilir. Çünkü bu ilacın yan etkileri grubun diğer üyelerine oranla daha az gözlenmektedir.

Statinlerin neden olduğu miyotoksisite doza bağımlıdır. Yapılan bir çalışmada gittikçe artan dozlarda (40, 80, 160 mg) simvastatin verildiğinde miyotoksisitede artan bir kolerasyon olduğu belirtilmiştir (77). Smith ve ark. ratlarda yaptıkları deneysel bir çalışmada yüksek dozlarda (150-1200

mg/kg/gün) statin kullanmışlar ve bunun sonucunda iskelet kasında meydana gelen hasarın doza bağımlı olarak arttığını görmüşlerdir (81).

Bizim çalışmamızda iskelet kasında her iki grup arasında anlamlı farkın olmamasının bir diğer nedeni kullandığımız atorvastatinin (5mg/kg) çok yüksek dozlarda ve çok uzun süreli uygulamamızdan kaynaklanabilir. Çünkü bizim tavşanlara verdiğimiz atorvastatinin dozu normal bir hiperkolesterolemi hastasının kullandığı doz seviyelerine yakındı.

## VI . SONUÇ

Bizim yaptığımız bu deneysel çalışmada, çalışma grubunda (GR 1A) kollajen lif dizilimi %25 oranında düzenliken, kontrol grubunun (GR 2A) %87.5'i düzenliydi ve istatistiksel olarak bulunan bu değer ( $p=0.04$ ) anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Bu sonuç bize tendon iyileşmesinin histopatolojik olarak en önemli göstergelerinden biri olan kollajen liflerinin düzenliliğinin çalışma grubunda belirgin olarak bozulduğunu göstermektedir. Aynı zamanda istatistiksel olmasa da oransal olarak vaskülaritenin ve iltihabi hücre infiltrasyonunun çalışma grubunda daha az gözlenmesi, tendonun remodelizasyon evresinin bu grupta daha çabuk sonlandığını, iyileşmenin yetersiz kalabileceğini ve tendonun eski gücünü tam anlamıyla kazanamayabileceği sonucunu bize gösterebilir. Bu çalışmamızda biz fibroblastik aktivite ve kollajenizasyon açısından gruplar arasında belirgin bir fark bulamadık.

İskelet kaslarının histopatolojik değerlendirilmesinde çalışma grubu (GR 1B) ve kontrol grubu (GR 2B) arasında belirgin bir fark yoktu. Bu sonuç kullandığımız ilacın yan etki potansiyelinin düşük olması, kullandığımız ilaç dozunun düşük olması ve çok uzun süreli kullanmamamızdan kaynaklanabilir.

Çalışmamızın başlangıcında statinlerin tendon iyileşmesini kötü yönde etkileyeceği düşüncesi ve bu konuda özellikle histopatolojik bir çalışmanın olmaması neticesinde bu çalışmaya başlamıştık. Çalışmamızın sonucu özellikle tendon iyileşmesi konusunda bu düşüncemizi destekler nitelikteydi.

Statin kullanımına bağlı tendinopati, tendon ve adele rüptürü, miyopati gibi yan etkilerin görülebileceği, bu sebeple bu ilaçları kullanan kişilerin bu gibi yan etkilere karşı dikkatli olmaları ve bu yan etkiler ortaya çıktığı dönemde bu ilaçları kullanmamaları önerilebilir. Bu konuda, özellikle histopatolojik ve geniş kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğine inanıyoruz.

## VII. ÖZET

**Amaç:** Biz bu çalışmada statinlerin tendon iyileşmesi ve iskelet kası üzerine olan etkilerini araştırmak istedik.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada 16 adet Yeni Zellanda tipi tavşan kullanıldı. Tavşanların aşil tendonlarına komplet kesi uygulandıktan sonra modifiye Kessler yöntemiyle onarıldı. Cerrahi sonrası tavşanlar dizleri fleksiyonda ve ayakları plantar fleksiyonda olacak şekilde uzun bacak alçısına alındı. Tavşanların 8 tanesine günde 5 mg/kg atorvastatin oral olarak 6 hafta boyunca verildi (GR 1A). Diğer 8 tanesine (GR 2A) herhangi bir ilaç verilmedi. 6 haftanın sonunda tavşanlar sakrifiye edildi. Tendon tamir bölgesi ve gastrokinemius adelesinden doku örnekleri alındı. Alınan örnekler Hematoksilen Eosin ve Masson Trikrom uygulaması sonrası ışık mikroskopunda x200 ve x400'lük büyütmelemlerle incelendi. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Fisher'in kesin ki-kare test yöntemi kullanıldı.

**Bulgular:** GR 1A ve GR 2A'nın histopatolojik incelenmesinde fibroblastik aktivite ve vaskülarizasyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak oransal olarak bakıldığında orta derecede damarlanma GR 2A grubunda GR 1A'ya göre daha yüksek bulundu (%37,5-

%12,5). Kollajenizasyon ve iltihabi hücre infiltrasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu, ancak oransal olarak bakıldığında GR 2A da iltihabi hücre infiltrasyonu daha fazla bulundu (%25). Düzenli kollojen lif dizilimi açısından bakıldığında GR 1A da düzenli kollejen lif dizilimi %25 iken, GR 2A da bu oran %87.5 olarak bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). İskelet kaslarının histopatolojik değerlendirmesinde (GR 1B ve GR 2B) her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonunda, statinlerin tendon iyileşmesini kötü yönde etkilediğini bulduk ve bununla ilgili, özellikle histopatolojik çalışmaların yapılması gerektiğine inanıyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Atorvastatin, statinler, tendon iyileşmesi, yan etkiler.

## VIII- SUMMARY

**Objectives:** We evaluated statins effects on tendon healing and sceleteal muscle.

**Materials and method:** There were 16 rabbits in our study which were New Zealand gender. Rabbits achilles tendons were cut down completely and repaired with modified Kessler technique. After surgery long leg cast applied in knee flexion and ankle plantar flexion. 5 mg/kg oral atorvastatin therapy were applied to eight of them (GR 1A) for six weeks. We didn't give any mediciaton to other eight of rabbits (GR 2A). After six weeks rabbits were sacrificed. Gastrocnemius muscle and repaired tendon area tissue samples were prepared. After hemotoxilen eosin and masson tricrom application, speciemens were examined microscopically with x200 and x400 enlargening. Fischer's chi-square method were used for statistical evaluaton.

**Results:** For histopatologic fibroblastic activity and vascularisation, there were not statistically signficiant differences between GR 1A and GR 2A groups. However, vascularisation rates were found highest in GR 2A (%37,5) than GR 1A (%12,5) group. For collogenation and inflamatuary cell infiltration, there were not statistically signficiant differences, but, inflamatuary cell infiltration rates were highest in GR 2A group (%25). For regularity of collagen fiber lines, it was %25 in GR 1A group and % 87,5 in GR 2A. This result was statistically

significant ( $p < 0,05$ ). Skeletal muscle evaluation results were not statistically significant between two groups (GR 1B and GR 2B).

**Conclusion:** According to our results, statins were affected tendon healing negatively. However we think that histopatologic special studies must be done for this affects of statins.

**Keywords:** Atorvastatin, statins, tendon healing, side effects.



## IX- KAYNAKLAR

1. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992; 33: 1569-82.
2. Statin-Wikipedia, the free encyclopedia. <http://en.wikipedia.org/wiki/statin>.
3. Klotz U. Pharmacological comparison of the statin. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2003; 53: 605-611.
4. Hamamciođlu K, Vural O. Statins for the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Scien (Turkish)* 2005; 22: 2.
5. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-213.
6. Ray KK, Cannon CP. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1425-33.
7. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 343-370.
8. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 1. Cilt, 11. Baskı. Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd.Şit. 2005; 474-477.
9. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: An update of its pharmacological properties and use in dislipidemia. *Drugs* 2001; 61: 1835-81.
10. Goshman L. Perspective on cholesterol lowering agents: atorvastatin. *J Pharmacy Society Wisconsin* 1998; 28-34.
11. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med* 2001; 5: 378-387.

12. O'Neill FH, Patel DD, Knight BL, et al. Determinants of variable response to statin treatment in patients with refractory familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 832-837.
13. Lins RL, Matthys KE, Verpooten GA, et al. Pharmacokinetics of atorvastatin and its metabolites after single and multiple dosing in hypercholesterolaemic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 967–976.
14. Ness GC, Chambers CM, Lopez D. Atorvastatin action involves diminished recovery of hepatic HMG-CoA reductase activity. *J Lipid Res* 1998; 39: 75-84.
15. Le NA, Innis-Whitehouse W, Li X, Bakker-Arkema R, Black D, Brown WV. Lipid and apolipoprotein levels and distribution in patients with hypertriglyceridemia: effect of triglyceride reductions with atorvastatin. *Metabolism* 2000; 49: 167-77.
16. Parhofer KG, Barrett PH, Schwandt P. Effect of atorvastatin on postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4224-30.
17. Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, Pilcher GJ, Marais AD, Firth JC, et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 150: 421-8.
18. Bernini F, Poli A, Paoletti R. Safety of HMG-CoA reductase inhibitors: focus on atorvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 211–218.
19. Wassmann S, Laufs U, Müller K, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *ArteriosclerThromb Vasc Biol* 2002; 22: 300-305.
20. Blake GJ, Ridker PM. Are statins anti-inflammatory? *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 161-165.
21. Harris MB, Blackstone MA, Sood SG, et al. Acute activation and phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: 560–566.
22. Koh KK, Son JW, Ahn JY, Kim DS, et al. Simvastatin combined with ramipril treatment in hypercholesterolemic patients. *Hypertension* 2004; 44: 180-185.
23. Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE. Serum lipids, lipid-lowering drugs and the risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2264-2271.
24. Cauley JA, McTiernan A, Rodabough RJ, LaCroix A, et al. Statin use and breast cancer: prospective results from the women's health initiative. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 70-7.
25. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almong R, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2184-92.
26. Browning DR, Martin RM. Statins and risk of cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 2007; 120: 833-43.
27. Schwartz G, Olsson A, Ganz P, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718.

- 28.** Sarıdoğan ME, Özkul İ. Statinlerin kemik üzerine etkileri. Osteoporoz Dünyasından 2003; 9: 114-9.
- 29.** Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science 1999; 286: 1946-9.
- 30.** Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. Inhibitors of hydroxyl methylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. Lancet 2000; 355: 2185-8.
- 31.** Samancı N, Öksüz MC, Balcı N, Arman M. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) kemik mineral yoğunluğu ve metabolizmasına etkileri. Osteoporoz Dünyasından 2004; 10: 61-64.
- 32.** Lievadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H. HMG-CoA reductase inhibitör mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. J Clin Invest 2001; 108: 399-405.
- 33.** Edwards CJ, Spector TD. Statins as modulators of bone formation. Arthritis Res 2002; 4: 151-153.
- 34.** Futterman LG, Lemberg L. Statin pleiotropy: fact or fiction? Am J Crit Care 2004; 13: 244-249.
- 35.** LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, et al. Statin use, clinical fracture and bone density in postmenopausal women; results from the women's health initiative observational study. Ann Intern Med 2003; 139: 97-104.
- 36.** Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, et al. Statin use, bone mineral density and fracture risk: geelong osteoporosis study. Arch Intern Med 2002; 162: 537-540.
- 37.** Stein DT, Devaraj S, Balis D, Huet BA, Jialal I. Effect of statin therapy on remnant lipoprotein cholesterol levels in patients with combined hyperlipidemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 2021-2031.
- 38.** Erdemli E, Serin S, Tekelioğlu M. Osteoporozu yeni çözüm. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2002; 55: 11-16.
- 39.** Kılıçoğlu SS, Erdemli E. New addition to the statin's effect. J Trauma 2007; 63: 187-91.
- 40.** Adah F, Benghuzzi H, Tucci M, Russell G, England B. Cholesterol production inhibitör (statin) increased bone healing in surgically created femoral defect in an animal model. Biomed Sci Instrum 2007; 43: 95-103.
- 41.** Saraf SK, Singh A, Garbyal RS, Singh V. Effect of simvastatin on fracture healing-an experimental study. Indian J Exp Biol 2007; 45: 444-9.
- 42.** Skoglund B, Forslund C, Aspenberg P. Simvastatin improves fracture healing in mice. J Bone Miner Res 2002; 17: 2004-8.
- 43.** Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. Arch Intern Med 1998; 158: 577-584.
- 44.** Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. Ninth edition 2004; 568-570.
- 45.** Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology, seventh edition, Appleton & Lange Türkçe çeviri, Barış Kitabevi; 1992:143-144, 231-245.

46. Skinner HB. Current Diagnosis & Treatment in Orthopedics, Lange. Türkçe çeviri 2005; 12-23.
47. Ege R. El Cerrahisi ISBN 975-7508-01-2. Türk Hava Kurumu Basımevi Ankara 1991; pp 109-116.
48. Mark D. Miller, MD. Review of Orthopaedics. Fourth Edition. Elsevier(USA) Philadelphia, Pennsylvania. Türkçe çevirisi , Akademi Doktorlar Yayınevi 2006; 67-69, 81-82.
49. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. J Bone Joint Surg 2005; 87-A: 187-202.
50. Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. The vasculature and its role in the damaged and healing tendon. Arthritis Res 2002; 4: 252-260.
51. Cook JL, Khan KM, Purdam WC. Achilles tendinopathy. Man Ther 2002; 7: 121-130.
52. Green PD, Hotchkiss NR, Pederson WC. Operative Hand Surgery. Churchill Livingstone 1999; 1851-1949.
53. Gelberman RH, Chu CR, Williams CS, Seiler JG. Angiogenesis in healing autogenous flexor tendon grafts. J Bone Joint Surg 1992; 74-A: 1207-1216.
54. Rothman RH, Slogoff S. The effect of immobilization on the vascular bed of tendon. Surg Gynec & Obst 1967; 1064-1066.
55. Lagergren C, Lindholm A. Vascular distribution in the achilles tendon. Acta Chir Scandinav 1958/1959; 116: 491-495.
56. Flynn JE, Graham JH. Healing of tendon wounds. Am J Surg 1965; 109: 315-324.
57. Lin TW, Cardenas L, Soslowsky JL. Biomechanics of tendon injury and repair. J Biomech 2004; 37: 865-877.
58. Fernando NVP, Movat HZ. Fibrillogenesis in regenerating tendon. Laboratory Investigation 1963; 12: 214-229.
59. Mason ML, Allen HS. The rate of healing of tendons. Ann J Surg 1941; 113: 424-459.
60. Çakmak M. Ortopedi. Nobel Tıp Kitabevi 1998; 7-8.
61. Clegg PD, Strassburg S, Smith RK. Cell phenotypic variation in normal and damaged tendons. Int J Exp Path 2007; 88: 227-235.
62. Pişkin A, Yüçetürk A, Tomak Y, Özer M, Gülman B, Ataman A, Kangal M, Şahin Y, Desteli E, Alıç T. Tendon tamirinde güçlendirilmiş modifiye Kessler, modifiye Kessler ve Savage yöntemlerinin karşılaştırılması: biyomekanik çalışma. Acta Orthop Traumatol Turc 2007; 41: 238-243.
63. Karahan M, Erol B. Çocukluk ve ergenlik döneminde kas ve tendon yaralanmaları. Acta Orthop Traumatol Turc 2004; 38 Suppl 1:37-46.
64. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. Sevent edition, W.B. Saunders Türkçe çeviri. Nobel Tıp Kitabevi 1986; 177-195.
65. Curtis RJ, Delee JC. Reconstruction of the anterior cruciate ligament with freeze dried fascia lata allografts in dogs. Am J Sports Med 1985; 13: 408-414.

- 66.** Bear AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 67-73.
- 67.** Chazerain P, Hayem G, Hamza S, Best C, Ziza JM. Four cases of tendinopathy in patients on statin therapy. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 430-3.
- 68.** Tendon rupture by atorvastatin and other statin. *Arznei telegramm journal* 2005; 36: 75 (<http://www.arznei-telegramm>).
- 69.** Nakahara K, Kuriyama M, Sonada Y, Yoshidome H, Nakagawa H, Fujiyama J, et al. Myopathy induced by HMG-CoA reductase inhibitors in rabbits: a pathological, electrophysiological and biochemical study. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 152: 99-106.
- 70.** Kaufmann P, Török M, Zahno A, Waldhauser KM, et al. Toxicity of statins on rat skeletal muscle mitochondria. *Cell Mol Life Sci* 2006; 1-12.
- 71.** Yan L, Lan F, Wang ZG, Li YP. Statins and myotoxicity. *Trends Pharm Sci* 2003; 24: 113-114.
- 72.** Nakagawa H, Mutoh T, Kumano T, Kuriyama M. Tyrosine phosphorylation of the catalytic subunit p110 of phosphatidylinositol-3 kinase induced by HMG-CoA reductase inhibitor inhibits its kinase activity in L6 myoblasts. *FEBS Letters* 2001; 508: 53-56.
- 73.** Evans M, Rees A. The myotoxicity of statins. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 415-420.
- 74.** Morikawa S, Murakami T, Yamazaki H, Izumi A, et al. Analysis of the global RNA expression profiles of skeletal muscle cells treated with statins. *J Atheroscler Tromb* 2005; 12: 121-131.
- 75.** Westwood FR, Bigley A, Randall K, Marsden AM, Scot RC. Statin induced muscle necrosis in the rat: distribution, development and fibre selectivity. *Toxicol Patho* 2005; 33: 246-257.
- 76.** Phillips PS, Hass RH. Statin associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 581-585.
- 77.** Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681-1690.
- 78.** Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkönnen M. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *The Am J Cardiol* 1996; 77: 851-854.
- 79.** Yamazaki H, Suzuki M, Aoki T, et al. Influence of HMG-CoA reductase inhibitors on ubiquinone levels in rat skeletal muscle and heart: relationship to cytotoxicity and inhibitory activity for cholerterol synthesis in human skeletal muscle cells. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13: 295-307.
- 80.** Johnson TE, Zhang X, Shi S, Umbenhauer DR. Statins and PPAR $\alpha$  agonists induce myotoxicity in differentiated rat skeletal muscle cultures but do not exhibit synergy with co-treatment. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 208: 210-221.

- 81.** Smith PF, Eydeloth RS, Grossman SJ, Stubbs RJ, et al. HMG-CoA reductase inhibitor-induced myopathy in the rat: cyclosporine A interaction and mechanism studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 257: 1225-35.
- 82.** Maltz HC, Balog DL, Cheigh JS. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1176-9.
- 83.** Chucrallah A, De Girolami U, Freeman R, Federman M. Lovastatin/gemfibrozil myopathy: a clinical, histochemical and ultrastructural study. *Eur Neurol* 1992; 32: 293-6.
- 84.** Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990; 264: 71-5.
- 85.** Fukami M, Maeda N, Fukushige J, Kogure Y, et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscles of rabbits. *Res Exp Med (Berl)* 1993; 193: 263-73.
- 86.** Pierno S, De Luca A, Liantonio A, Camerino C, Camerino DC. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on excitation-contraction coupling of rat skeletal muscle. *Euro J Pharmacol* 1999; 364: 43-48.
- 87.** Flint OP, Masters BA, Gregg RE, Durham SK. Inhibition of cholesterol synthesis by squalene inhibitors does not induce myotoxicity in vitro. *Toxicol App Pharmacol* 1997; 145: 91-98.
- 88.** Veerkamp JH, Smit JW, Benders AA, Oosterhof A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on growth and differentiation of cultured rat skeletal muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1315: 217-22.
- 89.** Pierno S, Didonna MP, Cippone V, De Luca A, et al. Effects of chronic treatment with statins and fenofibrate on rat skeletal muscle: a biochemical, histological and electrophysiological study. *Br J Pharmacol* 2006; 149: 909-19.
- 90.** Pierno S, De Luca A, Tricarico D, Ferrannini E, et al. Experimental evaluation of the effects of pravastatin on electrophysiological parameters of rat skeletal muscle. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71: 325-9.
- 91.** Kogan AD, Orenstein S. Lovastatin induced acute rhabdomyolysis. *Postgrad Med J* 1990; 66: 294-6.
- 92.** Delliaux S, Steinberg JG, Lesavre N, Paganelli F, Oliver C, Jammes Y. Effect of long-term atorvastatin treatment on the electrophysiological and mechanical functions of muscle. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 251-61.
- 93.** Arora R, Liebo M, Maldonado F. Statin induced myopathy: the two faces of janus. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2006; 11: 105-12.