

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**POSTMENOPUZAL ZEMİNDE AŞIL TENDON
İYİLEŞMESİNE KARNİTİNİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI
(RATLARDA DENEYSEL BİR ÇALIŞMA)**

Dr. Mehmet Fatih TURALIOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ömer Selim YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM 2009

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**POSTMENOPOZAL ZEMİNDE AŞIL TENDON
İYİLEŞMESİNE KARNİTİNİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI
(RATLARDA DENEYSEL BİR ÇALIŞMA)**

Dr. Mehmet Fatih TURALIOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ömer Selim YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM 2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bu aşamaya kadar gelmemi sağlayan, bilgi ve beceri aktarımında cömert davranan, kaynaklarını benden esirgemeyen ve nerede durup nerede hızlanacağımı öğreten, bir abi şevkati ile her zaman bize destek olan değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Orhan KARSAN'a,

Bilimsel açıdan daima güncel kalmamı sağlayan, ortopedi alanında ufkumu borçlu olduğum, karşılaştığım her alanda uç noktaları öğreten; bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen, cesaret ve çalışkanlığını örnek aldığım değerli tez hocam Doç. Dr. Ömer Selim YILDIRIM'a,

Cerrahi tekniğini zevkle seyrederek, öğrettikleriyle yeri doldurulamaz cerrahi nosyon kazandıran ve kendisini örnek aldığım Doç. Dr. Naci EZİRMİK hocama,

Kliniğimizden ayrılan değerli hocalarım Prof.Dr. Ali OKUR ve Prof.Dr. Davut KESKİN'e sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca tezimin yapılması aşamasında desteklerini esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Zekayi HALICI'ya, patolojik incelemeler sırasında desteğini esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN'a, tezimin istatistik değerlendirilmesinde ve diğer aşamalarında bana yardımcı olan Veteriner Fakültesinden Doç.Dr Armağan HAYIRLI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince beni yalnız bırakmayan değerli eşime sonsuz teşekkürler ederim. Asistanlık hayatım boyunca bana daima destek olan, yardımlarını esirgemeyen değerli asistan ve hemşire arkadaşlarıma, sekreter ve personelimize teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Fatih TURALIOĞLU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
TABLOLAR DİZİN.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
RESİMLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VIII
ONAY.....	X
I-GİRİŞ.....	1
I.I-Amaç.....	3
II-GENEL BİLGİLER.....	4
II.1. Karnitin.....	4
II.1.1. L-Karnitin.....	4
II.1.2. L-Karnitinin Biyokimyası.....	4
II.1.3. L-Karnitinin Biosentezi.....	5
II.1.4. L-Karnitinin yağ asit oksidasyonundaki rolü.....	6
II.1.5. L-Karnitin yetmezliği.....	8
II.1.6. Doku iskemisinde karnitin.....	10
II.1.7. L-Karnitin ve yara tendon iyileşmesi.....	14
II.1.8. L-Karnitin kullanımı ve dozajı.....	15
II.2.1. Tendonların genel özellikleri.....	16
II.2.1.1. Histolojik yapı ve anatomisi.....	16
II.2.1.2. Tendonların kanlanması.....	20
II.2.1.3. Tendon iyileşmesi ve evreleri.....	21
II.2.1.4. Histopatoloji.....	25
II.2.1.5. Tendon tamirinde önemli noktalar.....	26
II.2.1.6. Tendon biyomekaniği.....	27
II.2.2. Epidemiyoloji.....	28
II.2.3. Etiyoloji.....	28
II.2.4. Klinik muayene ve tanı.....	30
II.2.5. Tedavi.....	32
II.2.5.1. Aşıl tendon yırtıklarında konservatif tedavi.....	32

II.2.5.2. Aşil tendon yırtıklarının cerrahi tedavisi.....	33
II.3. Postmenopozal süreç.....	46
II.3.1. Postmenopozal süreçte temel olaylar.....	46
II.3.2. Hipoöstrojeneminin endokrin sistem üzerine olan fizyolojik etkileri.....	48
II.3.3. 60 yaş üstü hastalarda menopoza bağlı sorunlar.....	49
II.3.4. Hipoöstrojenemide kas iskelet sistemi.....	56
II.3.5. Osteoporozda tedavi.....	59
II.3.6. Postmenopozal süreçte östrogen ve yara tendon iyileşmesi.....	63
III-GEREÇ VE YÖNTEM.....	68
III.1-Cerrahi teknik.....	68
III.2-Deney gruplarının oluşturulması.....	69
III.3-Cerrahi basamaklar.....	71
III.4-Yöntemin değerlendirilmesi.....	75
III.4.1. Histopatolojik değerlendirme.....	75
III.4.2. İstatistiksel analiz.....	77
III.4.2.1. Veri analizi.....	77
IV-BULGULAR.....	78
IV.1. Patolojik bulgular.....	78
IV.2. Histopatolojik fotoğraflar.....	79
IV.3. İstatistik bulgular.....	83
IV.3.1. Overiektominin etkisi.....	84
IV.3.2.Tendon kesisinin etkisi.....	84
IV.3.3. Karnitin verilmesinin etkisi.....	86
IV.3.4.Overiektominin tendon kesimi ile etkileşimi.....	88
IV.3.5.Overiektominin karnitin verilmesi ile etkileşimi.....	88
IV.3.6. Tendon kesisi ve karnitin verilmesine etkileşimi.....	88
IV.3.7.Overiektomi ve tendon kesisinin karnitin verilmesiyle etkileşimi.....	89
V-TARTIŞMA.....	90
VI-SONUÇ.....	101
VII-ÖZET.....	102
VIII-SUMMARY.....	103
IX-KAYNAKLAR.....	104

TABLULARIN DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Tendonun iyileşme fazları.....	25
Tablo 2: Makrofaj aktivasyonun da östrojen ve progesteronun rolü.....	67
Tablo 3: Deney grupları ve sayıları.....	69
Tablo 4: Aşıl tendonu iyileşmesinde histopatolojik olarak değerlendirme kriterleri.....	76
Tablo 5: Grupların değerlendirmesi.....	78
Tablo 6: Uygulanan yöntemlerin etkisi (ortalama rank).....	83

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: L-Karnitinin moleküller yapısı.....	6
Şekil 2: Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı.....	7
Şekil 3: Tendonun arteriyel damarlanması.....	21
Şekil 4: Tendon iyileşme evreleri.....	25
Şekil 5: Tendonun gerilim altında uzama eğrisi.....	28
Şekil 6: Thomson Ooharty baldır sıkıştırma testi.....	30
Şekil 7: Parsiyel dikiş tekniği	70
Şekil 8: Tendon kesisinin inflamasyona etkisi.....	84
Şekil 9: Tendon kesisinin Vas skoruna etkisi.....	85
Şekil 10: Kartilajönöz metaplaziye tendon kesisinin etkisi.....	85
Şekil 11: Tendon kesisinin fibrozise etkisi.....	86
Şekil 12: Karnitin verilmesinin inflamasyona etkisi.....	86
Şekil 13: Karnitinin Vas skoruna etkisi.....	87
Şekil 14: Karnitinin fibrozise etkisi.....	87
Şekil 15: Tendon kesisinin karnitin verilmesiyle etkileşimi.....	88

RESİMLERİN DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1: Tendonun normal histolojik kesiti (HEx100).....	17
Resim 2: Tendonun normal histolojik kesiti (HEFx200).....	17
Resim 3: Tendonun yapısı.....	19
Resim 4: T2 kesitte MRI da Aşil tendon yırtığının görüntüsü.....	32
Resim 5: Kalkaneal tendon tamir tekniği.....	34
Resim 6: Krakow dikiş tekniği.....	35
Resim 7: Aşil tendonu perkutan tamiri.....	36
Resim 8: Aşil tendon yırtıklarında Lynn tekniği.....	38
Resim 9: Teuffer tekniği.....	39
Resim 10: Turco ve Spinella modifikasyonu.....	39
Resim 11: White kyranick ve teuffer modifiye tekniği.....	41
Resim 12: Bosworth tekniği.....	42
Resim 13: Abraham ve Pankowitch tekniği (V-Y tamiri).....	43
Resim 14: Wapner ve Arkadaşları Tendon Transfer Tekniği.....	44
Resim 15: Lindholm'ün tariflediği Faysal Flep Tekniği.....	45
Resim 16: Ratlarda batın insizyonu sonrası overlerin eksplorizasyonu.....	71
Resim 17: Overlerin açığa çıkarıldıktan sonra arteria ve vena overikaların bağlanması.....	71
Resim 18: Overlerinin görüntüsü.....	72
Resim 19: Rat aşil tendonunun moskito yardımı ile açığa çıkarılması.....	72
Resim 20: Aşil tendonunun açığa çıkarılmasına ve kesilmesine örnek.....	73
Resim 21: Aşil tendonu kesilip dikildikten sonraki görüntüsü.....	73
Resim 22: Ratlara L-Karnitinin IP uygulanaşı.....	74
Resim 23: Başka bir ratın aşil tendonu dikilmiş hali.....	74

Resim 24: Kontrol grubu aşil tendonu mikroskopik görünümü.....	79
Resim 25: Kartilajinöz metaplaziye rnek	79
Resim 26: Yüksek doz karnitin alan grup.....	80
Resim 27: Overiektomili yüksek doz karnitin alan grup (MTCx10).....	80
Resim 28: Düşük doz karnitin alan grup.....	81
Resim 29: İntakt tendon kesisi olan yüksek doz karnitin alan grup.....	81
Resim 30: Tendon kesisi yapılıp başka işlem yapılmayan grup (HEx4).....	82
Resim 31: Tendon kesisi yapılıp başka işlem yapılmayan grup (MTCx4).....	82

KISALTMALAR

DNA	:Deoksi ribo nükleik asit
SH	:Sülfhidril
LDL	:Low dansiteli lipoprotein
L-Karnitin	:"4-N-trimetilammonyum-3-hidroksibutirik asit"
SAM	:S Adenozimetionin
UZYA	:Uzun zincirli yağ asiti
OZYA	:Orta zincirli yağ asiti
KZYA	:Kısa zincirli yağ asiyi
CPT-1	:Karnitin palmotil transferaz 1
CPT-2	:Karnitin palmotil transferaz 2
CoA	:Koenzim- A
TCA	:Trikarboksilik asit siklusu
ATP	:Adenin tri fosfat
ADP	:Adenin di fosfat
SEP	:Somatosensoriel evoked potential
FFA	:Serbest yağ asiti
ETZ	:Elektron transport zinciri
İGFs	:Involvement of insulin – like growth faktors
İGFbPs	:IGF-binding proteins
ALC	:Asetil L Karnitin
HGF	:Hepatosit büyüme faktörü
NGF	:Nöral büyüme faktörü
HA	:Hyaluronik asitin
UV	:Ultraviole
ECM	:Ekstra sellüler marriks
HRT	:Hormon replasman tedavisi
İP	:Intraperitoneal
VAS	:Vaskülarizasyon skoru
MTC	:Mason –trikon boyaması
ETC	:Elektron transport zinciri
NGF	:Noral büyüme faktörü

ROS	:Reaktive oxygen species(serbest oksijen radikalleri)
Mt-DNA	:Mutant DNA
DKK	:Diyette kalori kısıtlaması
AGE	:Advanced glycosilation end products
İGF	:Insulin like growth faktör
BH	:Büyüme hormonu
FSH	:Folikül stimulen hormon
LH	:Luteinizan hormon
WHO	:Dünya sağlık örgütü
BMD	:Kemik mineral dansitesi
KMY	:Kemik mineral yoğunluğu
Cbfa1	:Corebinding faktor alfa 1
Rank ligandı	: Reseptor akivatör of NF ligand
SHBG	:Seks hormon bağlayan globin
OP	:Osteoporoz
PTH	:Paratroid hormon
TGF-beta	:T cell growth faktör
TNF	:Tümör nekrotizan faktör
GM-CST	:Granulosit monosit coloni stimulan faktör
DEXA	:Dual-energy x ray absorsiyometri
FDA	:Food drug administration
GH	:Growth faktör
İNF	:Interferon
İL	:Interlokin
TH	:T hepler
OVX	:Overiektomize
TNF-ALFA	:Tümör nekrotizan faktör alfa
HE	:Hemotaksilen Euzin

ONAY

Ratlarda yapılan bu deneysel çalışma 18.11.2008 tarihli Atatürk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Hayvan deneyleri yerel etik kurulunun B.30.2.ATA.0.23.85.- 130 sayılı izin ile kabul edilmesinden sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi ATADEM laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma için herhangi bir projeden destek sağlanmamış olup tamamen kendi imkânlarımızla yürütülmüştür. Çalışmaya Tıp Fakültenin Farmakoloji ve Patoloji Anabilim dallarının katkıları olmuştur.

I.GİRİŞ

'Achilleus', Homeros'un İlyada destanında adı geçen kahraman olup insan vücudunun en kalın ve en sağlam tendonuna isim kaynağı olmuştur(1). Esi Achilles'un bir savaşta öleceğini öğrendikten sonra onu 'Styx' nehrinin suyunda yıkamış ve incinmez hale getirmiştir. Fakat topuğundan tutularak yıkanan 'Achilleus' savaşta topuğundan zehirli bir ok tarafından vurulup ölmüştür.

Aşil tendon rüptürleri 25-40 yaş arası özellikle orta yaş ve üstü özellikle spor yapanlarda daha sık görülmektedir(2,3). Yirminci yüzyılın başına kadar tedavisi çeşitli immobilizasyon yöntemleriyle konservatif olarak yapılmaktayken, 1923 yılında Abrahamsen'in (4) ve 1929 yılında Stoianovitch'in katkıları ile operatif tedavi ön plana çıkmaya başlamış. 1959 yılında Arner ve Lindholm 'ün çalışmaları sonrasında cerrahi girişim standart tedavi yöntemi olmuştur(5). Fakat belirtilmesi gerekir ise, günümüzde halen, akut aşil tendon rüptürlerinin tedavisi geniş oranda cerrahın ve hastanın tercihine göre yapılmaktadır(6,7). Konservatif tedaviyi savunanlarda vardır, fakat özellikle, sporcularda ve genç aktif kişilerde operatif tedavi tercih edilmelidir. Tedavi edilmemiş aşil tendon yırtıklarının sonuçları iyi değildir(8). Tedavi sonuçlarına göre, cerrahi tedavi konservatif tedaviye göre iyi olduğundan tercih nedenidir (9-13).

Literatürde tarif edilen cerrahi yöntemlerin bir, çoğu tendon uçlarının primer olarak uç uca dikilmesi esasına dayanır birçok kombinasyonlu konfigürasyonlarda tanımlanmıştır(14). Bu prosedürler tendonun dolaşımını bozacağı ve yapışıklıklara yol açacağı nettir, binaenaleyh canlı tendonlar üzerinde izleminde var olan kaygılarla yaklaşılmaktadır.

Postmenopozal zeminde yara tendon iyileşmesi kötüdür östrojenin yara iyileşmesinde olumlu rolü bilinmektedir(238,239). Tendon iyileşmesi üzerine birçok kimyasal madde; antioksidan, growth faktör ilaç ve diğer ajanlar denenmektedir. Mevcut cerrahi prosedürlerle tendon iyileşmesi sınırlı bir şekilde sağlanmakta iyileşme sürecinde ve sonrasında rerüptür görülmekte olup işe dönmenin uzun bir dönem alması, etkilenen ayak bileğinde erken harekete başlanamaması ve tendonda fizyolojik bir iyileşmenin sağlanamamasıdır. Ayrıca, iyileşme döneminde, mobilizasyon için desteğe ihtiyaç duyulması (etkilenen ekstremiteye iyileşme döneminde yük verilememesi nedeni ile), özellikle aktif üretken hastalar için günlük yaşam aktivitelerinin idamesinde

belirgin kısıtlama ve hepsinden önemlisi iş gücü kaybı olmaktadır. Tüm bu faktörler bir araya geldiğinde açıkça anlaşılmalıdır ki, daha güçlü bir tamir, erken tendon hareketi ve fizyolojik bir iyileşme içine girilmesi, yani mevcut cerrahi prosedürler dışında, tamir materyalleri ve alternatif tedavilerin araştırılması gerçeğini doğurmuştur.

I.I. AMAÇ

Bu çalışma postmenapozal zeminde aşil tendonu iyileşmesine karnitinin etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır. Bilindiği gibi karnitinin, “L” formu kullanılmaktadır. L- karnitin bir antioksidan olup lipid peroksidasyon son ürünlerini birikimini önler(15).

Bu çalışmada literatürde, tarif edilmiş cerrahi prosedürler’e ilave olarak yara iyileşmesine daha güçlü bir cerrahi tekniği ilaveten iyileşmeyi hızlandırmaya yönelik ilk adımlar atılmaya çalışılmış ve halen bu çalışmalar devam etmektedir. Çeşitli cerrahi dikiş teknikleri ve uygulanan farklı konfigürasyonlarla ve ayrıca metal implantlar uygulanmaya çalışılmıştır. Vurgulanması gereken nokta, bu çalışmanın amacı, aşil tendon rüptürlerinin tamirinde daha çabuk iyileşme ve daha erken işe dönme yönünde alternatif düşüncenin oluşması bu yeni tedavinin uygulanabilirliğinin test edilmesidir. Yani daha çabuk iyileşme ve hızlı işe dönme ulaşmak için tendona erken hareket başlanması hedeflenmiştir. Hipoöstrojenemi zemininde (tendonun tonusunun azalması sıvı içeriğinin ve hacminin azalması ve elastikiyeti azalmasında) karnitine deneklere uygulanarak karnitine’nin bir antioksidan olarak kas iskelet sistemine etkileri daha önceki çalışmalardan referans alınmıştır. Birçok nonosteoblast hücre tiplerinde karnitin ve derivelerinin antioksidan ve antiapoptik aktivite yaptıkları tanımlanmıştır (16-19).

Tendon iyileşmesini ve sürecini farklı gruplarda farklı dozlarda karşılaştırılmıştır. Bu düşüncenin ileride tedavilerde yansımaları için ve sonraki adımların tendonun daha çabuk iyileşmesi muhtemelen tendonositlerdeki apoptozisin azalmasıyla bu modelin geliştirilmesi suretiyle ve takiben bunun canlı hayvan modellerinde klinik uygulamasının görülmesi gerekmektedir(18,19). Biz de bu amaçla karnitinin postmenopozal zeminde aşil tendon iyileşmesine etkisini araştırdık.

II-GENEL BİLGİLER

II.1. KARNİTİN

II.1.1. L-Karnitin

L-Karnitin tabiatta yaygın olarak bulunan küçük molekül ağırlıklı bir non-protein aminoasit derivesidir. Hayvansal kaynaklı besinlerde yüksek, bitkisel kaynaklılarda ise düşük konsantrasyonlarda bulunur(20,21). İlk defa 1905 yılında et ürünlerinde keşfedilmiş ve kasın bir nitrojen üyesi olarak tanımlanmıştır(22). Bu tarihlerde Frankel ve arkadaşları tarafından *Tenebrio molitor* denen un kurtçukları larvası için bir büyüme faktörü olduğu ileri sürülen karnitin, keşfinden ancak 50 yıl sonra yağ asidi metabolizmasındaki rolünün saptanmasını takiben önem kazanmaya başlamış, son dekkatta primer ve sekonder tip yetersizliği ile ilgili çalışmalar hızlanmıştır(23,24).

Fonksiyonel olarak vitaminlerle benzer yönleri bulunmasına karşın vücutta sentez edilebildiğinden tam bir vitamin özelliği taşımamaktadır(25,26). Özellikle yüksek enerji ihtiyacı duyan ve bu enerjinin kaynağı olan uzun zincirli yağ asitleri oksidasyonunun yüksek derecede olduğu iskelet kası ve miyokard gibi dokularda en yüksek konsantrasyonda bulunan L-Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan, hücrelerin enerji üretim yeri olarak bilinen mitokondri içine transportunu sağlayan, yani bu asitlerin mitokondriyal transmembranal hareketleri için taşıyıcı rol oynayan ve dolayısıyla bu alanda β -oksidasyonları için rol olan esansiyel bir maddedir(27-29). L-Karnitin yağ asitlerinin oksidasyonundaki görevi dışında aerobik karbohidrat metabolizmasını fasilite eder, oksidatif fosforilasyon hızını artırır ve bazı organik maddelerin itrahını artırır(30,31). Karnitin, beta oksidasyonları için uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriyal matriks içine taşınmasını sağlar. Bu sürecin inhibisyonu halinde örneğin kalp dokusunda uzun zincirli açilkoenzim A birikimi olur ki bu oluşan esterler hücresel membranlarda hasar ve deformasyonla sonuçlanabilir(31).

II.1.2. L- Karnitinin Biyokimyası

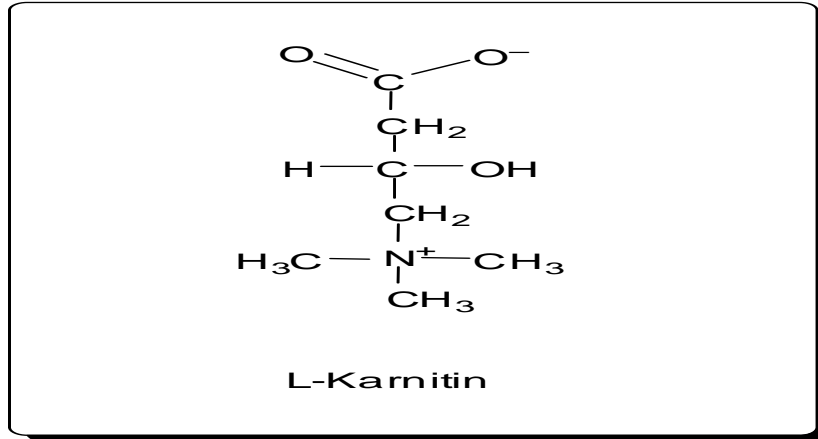
L-Karnitin' Beta hidroksi gamma trimetil amminobutirik asit" formülüne sahip olup kimyasal yapı olarak asetilkoline benzer. Bir asimetrik karbon atomuna sahip olması nedeniyle D- ve L- formlarına sahiptir. Dokularda sadece L formu sentezlenir ve

sadece bu formu metabolik olarak aktiftir(22). Sentezlenen L-Karnitinin %98 gibi büyük bir oranı iskelet ve kalp kaslarında depo edilmektedir(26). Bunun yanı sıra % 1.6' sı karaciğer ve böbreklerde, % 0.6'sı ise ekstrasellüler sıvıda bulunmaktadır (22,26,27). Karnitin özellikle et süt ve sütürünlerinde bol bulunur(21,28). Karnitin içeriği hayvansal kaynaklı besinlerde yüksek iken bitkisel besinlerde düşük olması nedeni ile vejeteryan sihatli kişilerde endojen biyosentezi önem taşır(22). Vucut total karnitin deposunun %98'i iskelet ve kalp kası, %1.6'sı karaciğer ve böbreklerde, %0.6'sı ise ekstrasellüler sıvılarda bulunmaktadır. Karnitinin radyoimmünojenik ve florometrik ölçüm yöntemi ile biyolojik sıvılarda saptanması mümkündür(32).

Karnitin ihtiyacı ya diyetten ya da öncelikle karaciğer ve böbrekte sentezi suretiyle karşılanır. Ancak en yüksek karnitin konsantrasyonuna sahip dokuların karnitini sentez etme yeteneği yoktur, karnitini kandan almak zorundadırlar. Bu durum kasları ve özellikle miyokardı karnitin yetersizliğine çok duyarlı kılmaktadır(25,33). İnsan vücudundaki toplam L-karnitin miktarı 100 mmol civarındadır. İstirahat durumunda plazmadaki toplam L-Karnitin oranı 41-64 mol/L arasında değişiklik göstermekte ve bu oranın %70-85'i serbest formda bulunmaktadır(34,35).

II.1.3. L- Karnitinin Biyosentezi

L-Karnitinin biyosentezi beş basamakta tamamlanır (36). Biyosentez için iki önemli aminoasit gerekli olup bunlardan biri lizin, diğeri metiyonindir. Sentezin birinci basamağı proteine bağlı lizinin metilasyonudur, metilleyici ajan 5'-Adenozilmetionin'dir (SAM), oluşan madde trimetillizindir. İkinci basamakta 3-Hidroksitrimetillizin, üçüncü basamakta Deoksikarnitinaldehit, dördüncü basamakta ise Deoksikarnitin oluşur. Beşinci ve son basamakta etkili katalizör enzim Deoksikarnitin hidroksilazdır ve bu enzimin etkisiyle L-Karnitin (Şekil 1) oluşur.

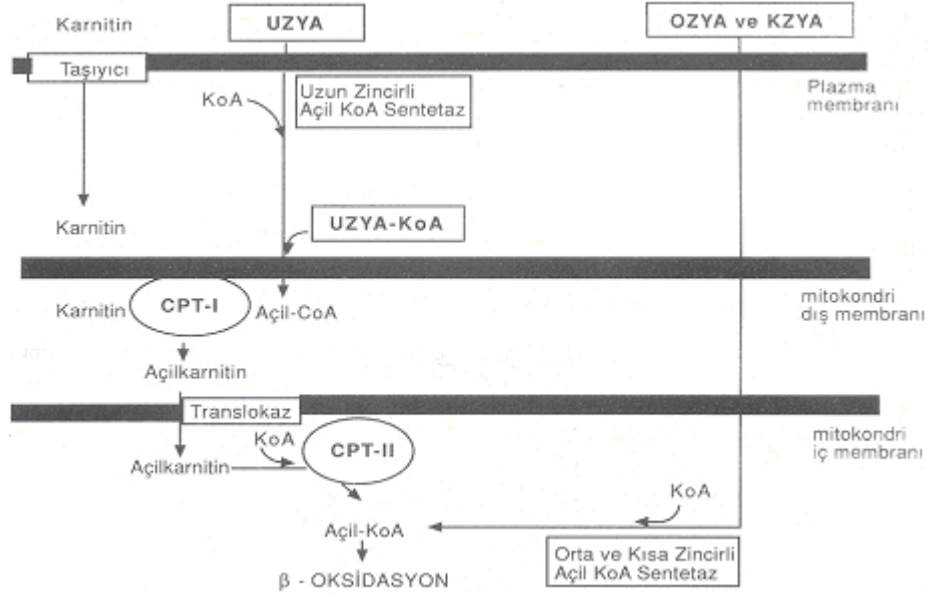


Şekil 1. L-Karnitinin moleküler yapısı(36)

Deoksikarnitinin karnitine hidroksilasyonu karaciğer, beyin ve epididimler ve insanlarda ayrıca böbreklerde cereyan edebilmektedir. Kalan diğer dokularda ilgili basamakta enzim faaliyeti olmadığından L-Karnitin sentezi yapılamamaktadır (örneğin, kaslarda). İskelet ve kardiyak kaslardaki L-Karnitin konsantrasyonu plazmadan sırasıyla 20 ve 40 kat daha yüksektir. Bu kadar yüksek bir konsantrasyon gradienti özel bir transport mekanizmasını lüzumlu kılar. Bu da metabolik enerji ile sürdürülen aktif transport mekanizmasıdır(25,37). Difteride taşıyıcı sistem defektleri ve iskemik şartlar karnitinin kaslarda seviyesinin azalmasına buna karşın plazma seviyesinin artması örnek verilebilir(20).

II.1.4. L-Karnitinin Yağ Asidi Oksidasyonundaki Rolü

Yağ asitlerinin katabolizması için ana yol yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı ve beta oksidasyonudur.



Şekil 2: Yağ asitlerinin mitokondri içine taşınımı KZYA-kısa zincirli yağ asitleri, OZYA-orta zincirli yağ asitleri, UZYA-uzun zincirli yağ asitleri, CPT-1,11-karnitin palmitoiltransferaz(22).

A. Hücreler tarafından kan dolaşımından çekilen serbest yağ asitlerinin önce hücre içinde Acil-CoA derivelerinin oluşması suretiyle aktiflenmeleri gerekir. Hücrelerde yağ asidinin yapısına bağlı olarak iki aktive edici sistem bulunmaktadır. Bunlarda:

1. "Endoplazmik retikulum Açil-CoA sentetaz" enzimi (tiyokinaz) uzun zincir yağ asitlerini (12 veya daha fazla karbon atomlu) aktive eder.

2. Mitokondri iç membranda açil-CoA sentetaz enzimi kısa ve orta zincirli yağ asitlerini aktive ederler. Kısa zincirli yağ asitleri sitoplazmadan mitokondriye serbestçe geçebilirler. Ancak uzun zincirli yağ asitleri geçemez. Bunun anlamı şudur mitokondrial membran aktive edilmiş uzun zincirli açil-CoA esterlerine geçirgen değildir. Dış membranın aşılabilmesi için CoA esterlerinin L-Karnitinle kondanse olup açilkarnitine dönüşümü gereklidir(22,38).

B. Açilkarnitin oluşum reaksiyonu, karnitin palmitil transferaz-I (CPT-I) enzimi tarafından katalize edilir. Bu enzim yağ asitlerinin trigliseridlere dönüşümünde ara basamağı teşkil eden uzun zincir Açil-CoA'yı lipojenaz yoluyla oksidasyona çekmeye çalışır(39). Mitokondrial dış membranda bulunan bu enzim uzun zincir Açil-CoA'yı açilkarnitine dönüştürür(39,40). Açil-KoA+Karnitin iki yönlü olarak Açilkarnitin+Koa ya dönüşürler.

C. Açılıkarnitinin mitokondriyal iç membrandan geçişine mitokondriyal translokaz enzimleri aracılık ederler. Bunlar hem serbest L-Karnitinin hem de esterlerinin membranlarda her iki yöne transportunu sağlarlar. L-Karnitin-açılıkarnitin translokaz enzimi iç membran L-Karnitin değişim transporteri gibi hareket eder, açılıkarnitin içeri taşınır.

D. İç membranın iç yüzeyinde bulunan L-Karnitin palmitoil tranferaz-II (CPT-II) enzimi, bu yüzeye transloke olan açıl grubunun CoA havuzundan çekilen CoA'ya transferini katalize eder, mitokondriyal matrikste tekrar Açıl-CoA ekillenir ve L-Karnitin oluşur(22).



E. Açıl-CoA β oksidasyona uğrar, oluşan Asetil-CoA ise Krebs veya TCA siklusuna dâhil olur, bir seri reaksiyon sonucu enerji oluşur. Serbest L-Karnitin ise sonra plazmaya döner ve tekrar yeni bir uzun zincir Açıl-CoA ile reaksiyona girebilir. Yağ asidi oksidasyonu sonucu ATP oluşur, bu oksidasyon esnasında da ATP'ye ihtiyaç vardır (22).

Özetle karnitin, hücrede stoplazmada mevcut olup uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonun meydana geldiği mitokondriyal matrikse transportunda esansiyel rol oynamaktadır. İntramitokondriyal olarak oluşan kısa zincir açıl kalıntılarının eliminasyonu ve fizyolojik olmayan bazı bileşiklerin (benzoik, pivolik asitler) eliminasyonu ve yakalanmasında da rol oynayan karnitin, ayrıca mitokondri içinde pirüvatın sitrik aside dönüşümünü sağlayan "pirüvat dehidrogenaz" enzimi ile yine mitokondri içinde ATP/ADP değişimini kontrol eden "adenin nükleotid translokaz" enzimlerinin aktivitelerini de düzenler(30,31,41).

II.1.5. L-Karnitin Yetersizliği

Yağ asidi oksidasyonunda rol alan enzimlerin yetersizlikleri, L-Karnitin alımı veya biyosentezinin bozulması sonucu yağ asitleri oksidasyonu kesintiye uğramakta ve birçok semptomların oluşmasına neden olmaktadır. Esasen karnitin yetersizliğine bağlı miyopati ve kardiyomiyopatinin patojenezinde, özellikle kaslarda deoksikarnitin sentez kapasitesinin düşmesi ve transport sürecinin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Gösterilmiştir ki karnitin yetersizliği, ilk defa insanlarda lipit birikimli miyopati şeklinde iskelet kaslarında gösterilmiştir (39,41,42).

a.Primmer:L-Karnitin yetersizliğinde lipit metabolizmasının şiddetle etkilendiği ve kaslarda yağ depolanması sonucu kardiyak ve iskelet kaslarında fonksiyonel bozukluklar olduğu gözlenmiştir(43). Renal reabsorpsiyon ve kas hücrelerine karnitin transportunda görülen defektlerin sorumlu tutulduğu (30,31) bu yetersizlik iki farklı formda tanımlanmaktadır(44). Bu yetersizlik; iki şekilde olmaktadır.

1 Miyopatik sendrom:Bu sendromda serum L-Karnitin seviyesi normal, fakat kas seviyesi düşüktür. Öncelikle kaslarda zaafiyet ile karakterize bir durumdur, kas liflerinde aşırı lipid birikimi mevcut olup biyopside kas liflerinde yağ infiltrasyonu gözlenir(25,41).

2 Sistemik Sendrom:Bu sendromda hem serum hem de doku L-Karnitin seviyeleri anormal şekilde düşük bulunur. Öncelikle kardiyomiyopati mevcudiyetiyle karakterizedir, ayrıca ensefalopati, iskelet kası ve karaciğer dokusunda yağ depolanması dikkat çeker. Oluşumunda renal tübüler, intestinal mukoza ve kasta L-Karnitin membran transportundaki bir defekt sorumlu tutulmaktadır (25).

Normalde L-Karnitin başlıca idrar yolu ile atılır ve %98'i reabsorbe edilir., Reabsorpsiyon bozulduğunda karnitinin renal atılımı artar, geri emilim azalır, plazma doku L-Karnitin düzeyi düşer. Mitokondri membranında açilkarnitin taşınmasında rol alan "L-Karnitin/açilkarnitin translokaz" enzim yetersizliğine bağlı yetmezlik resesif karakter göstermekte ve hastalarda hipoketotik koma, hiperamonemi, kardiyomiyopati, kardiyak aritmi ve iskelet kas zayıflığı gibi semptomlar gözlenmektedir(43).

Primer karnitin yetersizliğinin miyopatik ve sistemik formları iyi bilinmekte olup erken teşhis ve yerine koyma tedavisi ile morbidite ve mortalitenin azalmasında son derece etkindir. Miyopatik ve sistemik karnitin yetmezliği terimleri yerine son senelerde "Semptomatik karnitin yetmezliği" terimi kullanılmaktadır.

Sekonder L-Karnitin yetersizliği ise birçok metabolik hastalıkta tanımlanmıştır. Daha çok L-Karnitin itrahının aşırı olduğu tübüler rahatsızlıklar ve kronik böbrek yetmezliğinde ortaya çıkmaktadır. Değişik dokulardaki eksikliğine rağmen serum L-Karnitin seviyeleri normaldir(25).

Kronik üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılan pivalat içeren antibiyotikler (pivampisilin gibi) ve antiepileptik olarak kullanılan valproik asit yapısındaki ilaçlar

(sodyum valproat gibi) uzun süren tedavilerde sekonder karnitin yetersizliğine yol açabilmektedir(31,40).

II.1.6. Doku İskemisinde Karnitin

İskemik dokularda yağ asidi metabolizmasının bozulmasında karnitin yetersizliğinin rolü vurgulanmakta ve aktive edilmiş uzun zincir yağ asitlerinin ve özellikle uzun zincir açilkarnitinlerin birikimi iskemik kalp hastalığının patogeneğinde ana faktör olarak kabul edilmektedir. Önemli enerji kaynakları olarak başta yağ asitleri, glukoz, laktat, piruvat (glikoliz neticesi) ve daha az olmak üzere asetat, keton cisimleri ve aminoasitler sayılabilir. Glikoliz esnasında oluşan enerji ATP oluşumuna harcanır ve ATP şeklinde depolanır (55).

Çok hızlı ancak kısa süreli kontrakte olan düz kas hücreleri daha az mitokondriye sahip olup ana enerji (ATP) kaynakları glikoliz olayıdır. Daha yavaş, fakat uzun süreli kontrakte olan çizgili kaslar mitokondri yönünden zengin olup ATP ihtiyaçlarının çoğunu yağ asidi (%90) ve glukozdan sağlarlar. Bu nedenle miyokarda oluşan ATP. nin ana kaynağı yağ asitleridir. Ancak iskemi hali ve eksersiz artışı gibi oksijen alımının yetmediği durumlarda karbonhidratlar önemli kaynak olur. Anoksik şartlarda kalpte enerji ihtiyacını karşılamada oksidasyon için daha az oksijen gerektiren glikoliz tercih edilir ve yağ asitlerinin kullanımı kısıtlanır, neticede biriken açilkarnitinler "Na⁺-K⁺ATP.az"ı ve Na⁺ ve Ca⁺⁺ kanallarını inhibe ederek K⁺ kaybı ve Ca⁺⁺ birikimine neden olabilir(56,57).

İskemi oluşturulmuş izole miyokardiyal dokularda ve miyokard infarktüsünden ölenlere ait infarkte miyokardiyal bölgelerdeki karnitin seviyeleri normal kalp dokusundan daha düşük bulunmuştur(58).

Miyokardiyal iskemi esnasında yetersiz kan temini nedeniyle oksijene bağımlı yağ asidi metabolizmasının bozulmasıyla ilgili olarak plazma yağ asidi seviyelerinde anormal artış, enerji üretiminde düşüş, uzun zincir açilkoenzim A esterleri ve uzun zincir açilkarnitin birikimi ve birlikte karnitin kaybı saptanmaktadır. Bu kayıp karnitin ya dokulardan sızmasına ya da açilkarnitine esterleşmesine bağlanmaktadır. Miyokardiyal seviyeleri artan uzun zincir açilkoenzim A esterleri muhtelif mekanizmalarla iskemik hasarı arttıran özelliğe sahiptir. Örneğin yüksek konsantrasyonlarda kendi oksidasyonlarını inhibe ederler, uzun zincir yağ asitlerinin

aktivasyonundan sorumlu yağ asidi açılkoenzim A sentetaz üzerinde inhibitör etki gösterebilir ve nihayet en önemli olarak mitokondriyal "Adenin Nükleotid Translokaz" enzimini inhibe ederler ki bu enzim mitokondriyal membranda ADP ve ATP arasındaki birebir değişimden sorumludur(57,59,60).

Na+K+ATPaz enzimi de, uzun zincir yağ asidi açıl-KoA esterlerinin intrasellüler konsantrasyonunun artışı neticesi inhibe olmaktadır. Sonuçta bu önemli transport sürecinin kırılması sitoplazmik ATP konsantrasyonlarının azalmasına yol açmakta dolayısıyla miyokardiyal iskemiyi artırabilmektedir. Bu gerçek karşısında karnitin bu süreci engelleyerek iskemide faydalı olabileceği ileri sürülmektedir(61,62).

İskemi esnasında veya öncesinde eksojen olarak verilen karnitin doku serbest karnitin azalmasına ve uzun zincir açılkoenzim A esterlerinin artışına mani olduğu, dolayısıyla "Adenin Nükleotid Translokaz" enzim inhibisyonunu tersine çevirdiği eksperimental çalışmalarda gösterilmiştir(58,63).

Açılkarnitinler özellikle aritmilerin oluşumundan sorumlu tutulur, miyokardiyal infarktüs sonrası karnitin uygulamasının infarkte bölgeyi daralttığı ve aritmeye karşı koruduğu iddia edilmektedir(25,28).

Kalp (KoA)'nın %85'i mitokondride, karnitin ise %90.1 mitokondri dışındadır. Dağılımdaki bu farklılık yağ asitlerini lipid sentezinden ziyade oksidasyona teşvik etmektedir. Karnitin eksikliği ise yağ asidi oksidasyonunu engelleyeceğinden kalp hücresinde trigliserid birikimine neden olmaktadır. Propionil-karnitin iskemik miyokard L-karnitinden daha iyi korumaktadır. Çünkü karnitin bu esterinin miyokard hücrelerindeki transport hızı daha yüksek ve yağ asidi utilizasyonundaki etkileri daha farklıdır(63).

L-karnitin ve asetil-karnitinden farklı olarak, propionil-karnitinde bulunan propionil grubu süksinil-KoA'ya dönüşerek Krebs siklusuna girmekte ve enerji substratı olarak da kullanılmaktadır. Böylece hedef hücrelerde enerji metabolizmasını düzelterek bu hücrelerdeki fonksiyonel bozuklukların iyileşmesine yardımcı olmaktadır. Klinik bir başka çalışmada propionil-karnitin, günlük yaşamdaki anjinal şikâyetleri azaltmada diltiazem kadar etkili bulunmuştur. Propionil-karnitin bazı çalışmalarda akut, kısa süreli kullanımında anti-iskemik etkilerinin belirgin olmadığı ileri sürülmüşse de bu çalışmada 1500 mg/gün dozunda ve oral olarak iki hafta gibi uzun süreli bir

kullanımı sonucu anti-iskemik etkilerinin belirgin olarak ortaya çıktığı görülmüştür. Propiyonil-karnitin bu çalışmada maksimal egzersiz testinde 0.1 mV ST segment depresyonu oluşumuna kadar geçen süreyi uzatmış ve iskemik eşiği yükseltmiştir. Ancak ne istirahat ve ne de egzersiz esnasında kan basıncı ve kalp atım sayısı üzerine herhangi bir etkisi olmamıştır. Bu da propiyonilkarnitin anti-iskemik etkisinin hemodinamik olmaktan çok metabolik etkilerine bağlı olduğunu göstermektedir(64,65).

Dialize giren böbrek hastalarında dializ sırasında karnitin kaybına bağlı olarak hipertriglisemi, kardiyomiyopati ve kardiyak yetmezlik gelişmesi kolaylaşmaktadır(44).

Intermittent hemodiyaliz uygulanan renal yetmezlikli hastalarda sıklıkla gelişen kardiyomiyopatide karnitin uygulaması son derece faydalı bulunmuştur(21,36) .

İskelet kaslarındaki iskemi, lipit ve karnitin metabolizmasında belirgin bozukluklara sebep olur. Bunlarda karnitin uygulaması özellikle "intermittent claudication"dan şikâyeti olanlarda yürüme toleransını artırabilmektedir(42,66). Karnitin uygulanmasının iskemik miyokardın sınırlı sağlanan oksijeni daha randımanlı kullanımını temin edebileceği iddia edilmektedir. Miyokardial iskemi başlangıcının kesin belirtilerinden biri olan anjina pectorisi tedavi veya önlemede kullanılan nitratlar ve propranolol gibi farmakolojik ajanların çoğu bir iş veya hareket esnasında miyokardial enerjinin asgari kullanılması için miyokardial oksijen kullanımı determinantlarını değiştirirken, bunlarda karnitin uygulanması ise koroner yetersizlik gelişmesi öncesi iskemik kalbin daha yüksek enerji seviyesine ulaşmasına imkân sağlamaktadır(67).

Aortokoroner bypass ameliyatında, preoperatif L-karnitin uygulanmasının miyokardial enerji metabolizması ile ilgili parametrelerin normalleştirilmesinde faydalı ve etkili olabileceği kanıtlanmıştır. Cerrahi uygulamadan iki gün önce iki gün müddetle 1 g/gün oral ve operasyonun hemen öncesi 0.5 g (iv) karnitin uygulanan kişilerde miyokardial serbest karnitin seviyesinin arttığı, uzun zincir açilkarnitin azaldığı ve miyokardiyal ATP konsantrasyonunun anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir(57).

Uzun zincirli yağ asitlerinin diabetik sıçanların sinirlerinde biriktiği ve bunların muhtemelen plazma ve mitokondriyal membran yapısını ve sinir enerji metabolizması ve/veya membran proteinlerinin fonksiyonlarını bozdukları ve L-karnitin ve onun esteri olan asetil karnitin enerji oluşumu için esterifiye olmamış yağ asitlerinin beta oksidasyonunu sağlayarak diabetik sıçanlarda motor sinir iletim hızında düzeltme

yaptıkları bildirilmiştir. Bir çalışmada, alloksan diyabetik sıçanlarda L karnitin tedavisinin santral ve periferik sinirlerdeki elektrofizyolojik anormallikleri düzeltici etkilerini görülmüştür. Bu tür sıçanlarda L-karnitin santral (somasensöriyel evoked potential-SEP) ve periferik (sinir iletim hızı) anormallikleri düzelttiğini ilk kez kanıtlanmıştır(65,68,69).

Son zamanlarda karnitin ile ilgili birçok spekülasyonlar yapılmaktadır. Bunlardan biri stresin ortaya çıkardığı fiziksel ve zihinsel yorgunluğun karnitin tedavisi ile ortadan kaldırılabileceğidir. Kronik yorgunluk sendromunda özellikle açıl karnitin birikimi ve mitokondriyal açıl KoA/KoA oranının bozulduğu gösterilmiştir(69).

Bir diğeri, karnitin zayıflatıcı etkisidir. Karnitine bağlı olarak yağ asitlerinin daha çok alınıp ve metabolize edilmesi ile yıkımın çok hızlı cereyan etmesini ve dolayısıyla kilo kaybı sağlayabileceği ifade edilmektedir. Bunun yanında fertilitede de etkili olduğu özellikle spermlerin kalite, sayı ve motilite açısından gelişmesinde faydalı olabileceği iddiası vardır(70).

Karnitin kan glukoz seviyesinin regülasyonunda rolü olduğu da ifade edilmektedir. Son zamanlardaki çalışmalar hipoglisemik ajanların karnitin/açıl karnitin translokaz enziminin kuvvetli inhibitörleri olduğu gösterilmiştir(21,71). Karnitin 1986 yılında pirimer karnitin yetersizliği tedavisinde kullanılmak üzere bir "orphan drug" olarak FDA tarafından onaylanmış olup kapsül, tablet ve enteral likit şekilleri mevcuttur(21,71-73).

İskemik kalp hastalıklarında karnitin faydalı olabileceğini onaylayanlar yanında buna şüpheli bakanlar da mevcuttur. Ancak son zamanlarda dikkat çeken ilaçlardan biri olan karnitin iskemide kullanılmakta olan klasik ilaçlardan farklı bir mekanizmaya sahip olması nedeniyle bu tür hastalıkların kombine tedavisinde yer alabileceği ifade edilmektedir(36,64).

L-karnitin uzun zincir açıl karnitin mitokondriyal birikimini selektif olarak azaltarak iskemik kalpte koruyucu etki gösterebileceği kanısı yaygındır(74). Propiyonil karnitin uygulanan sağlıklı kişilerde kas karnitin ve esterlerinin düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemekte, bu nedenle adı geçen maddenin ancak kaslarda karnitin yetersizliği mevcudiyetinde kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır(42).

İskemide propiyonil L-karnitin koruyucu etkisi onun yağ asidi oksidasyonunu stimüle etmesi yanında serbest radikallerin oluşumunu azaltmalarıyla da ilgili

bulunmaktadır. Günümüzde primer karnitin yetersizliği bulunan hastaların hangisinde karnitin tedavisinin faydalı olacağından önceden tespiti olanaksızdır. Bu nedenle kas karnitin eksikliği gösteren her hastaya standart diyetle birlikte üç ay süre ile oral-iv karnitin uygulaması önerilmektedir.

II.1.7. Karnitin ve Yara Tendon İyileşmesi

L- karnitin bir antioksidan olup lipid peroksidasyon son ürünlerini birikimini önler(15,75). Bu amaçla karnitinin etkisi birçok mekanizma ile amaçlanır. Karnitin bu yolla (b-hydroxy -n-trimethylaminobutyric asid) major rol oynar. Serbest yağ asitlerinin transportunda bir ko faktör gibi (FFAs)sitosolden mitokondriye geçişinde rol alır. FFA'lerin acyl -Coa ya kadar yıkımında betaoksidasyonla ve bu substratların TCA siklusuna girişinde rol alır. ETZ ve oksitativ fosforilasyonda ATP sentezi basamaklarında büyük miktarda oksijen tüketilir. Oksijenin suya kadar indirgenmesi dolayısı ile oksijen konsantrasyonunda azalma, serbest yağ asitlerinin oluşumunda böylece toksik ürünlerki ROS üretimi hücrede açıktır(76). Geçen araştırmalarda karnitin derivelerinin (isovaleryl-L-karnitine İso-V-LC ve L-karnitine LC)serbest yağ asit oksidasyonunu düzeltmeleri ve fazla çıkan enerji ile osteoblastlarda protein sentezi oluşmuştur. Bu derivelerle *in vitro* şartlarda insan osteoblastlarda proliferasyon ve diferansiasyon da rol oynadıkları bu oluşumda IGFs(involverment of insulin - like growth factors) ve IGF-bağlı proteinlerle oluşturdukları görülmüştür.(İGF-binding proteins (İGFbps)) Bu sonuçlar göstermiştirki karnitin deriveleri osteoblastik aktiviteyi artıran hücre proliferasyonu ve martriक्स sekresyonu ile İGFbp-3 ve 5 ile eksprese edildiği tanımlanmış İso V-LC nin LC den daha etkin olduğu gösterilmiştir(77).

Çalışmalar göstermiştirki karnitin metabolik aktiviteyi artırarak *in vitro* şartlarda porcine osteoblast benzeri hücrelerde protein sentezini artırdığı görülmüştür(78). *In vivo* şartlarda karnitin derivelerinin kemik ve benzeri dokularda antitroid ajanlara rağmen faydaları görülmüştür(79,270). Sonuçta karnitin deriveleri trabeküler kemik kitlesine hipokalsemik diet alan sıçan modellerinde faydalı etkileri açıkça görülmüştür(80). Birçok nonosteoblast hücre tiplerinde karnitin ve derivelerinin antioksidan ve antiapoptik aktivite yaptıkları tanımlanmıştır(18-20).

Bir başka araştırmada karnitin kollajen sentezini artırdığı görülmüştür(261). Kesin olmamakla birlikte fibroblast kültürlerinde yapılan çalışmalarda sonuçta karnitin

sitoprotektif veya sitoproliferatif etkilidir. ALC ilavesi sonrasında hücre proliferasyonu artmış 24 saat sonra hücre proliferasyon kapasitesi maksimuma çıkmıştır.(81). Serum ALC bir growth faktör gibi davranarak apoptoz azalmış serum seviyesi azaldığında hücre sinyalleri G 0 fazına dönmüştür. Sonuçta bu azalma Bfgf reseptörleri aktivitesine izin vermemiştir(82). Literatürde gösterilmiştirki büyüme faktörleri apoptosisi engellerler ALC farklı growth faktörleri aktive ettiği gösterilmiştir. Şöyleki hepatosit büyüme faktörü (HGF) Nöral büyüme faktörü(NGF) bunların rolleri farklı hücrelerin farklılaşma süreçlerinde yaşam ve morfogenez sürecinde açıklanabilir ve proteine bağlı kinaz reseptörleri ile açıklanmıştır(83). ALC'nin proliferatif etkisi direkt değildir ve intraselüler olarak verildiğinde olur. Gerçekte hücre canlılığını artırır şayet ortama ilaç verildiğinde hücrelerin büyüdüğü gösterilmiştir. Bundan böyle ALC verilmesi stresli durumlarda ve yaşam sürelerinin azaldığı durumlarda bu ilaç ortamı aktive eder programlı hücre ölümü azalır. Hücre canlı kalma süresi artar apoptosisten korur bu görevleri sinyal molekülleri ile Akt ve Erk1 ve Erk 2 ile oluşturur(81).

II.1.8. Karnitin Kullanım ve Dozajı

L-Karnitin kullanımını, oral ve parenteral olmak üzere iki şekilde gerçekleştirmektedir. Oral yoldan alınan L-Karnitin ya tablet halinde ya da belirli bir miktar sıvı ile karıştırılarak uygulanmaktadır(84).

Fareler üzerinde gerçekleştirilmiş çalışmalarda kilogram başına, 100, 300 mg uygulamaların olumlu sonuçlara sebep olduğu görülmüştür. İlave L-Karnitin uygulaması, insanlarda 2-6 g arasında değişen oranlarda günde 2-3 kez olmak üzere oral yoldan gerçekleştirilmiştir. Üç gramdan yüksek dozların oral yoldan bir defada alınması L-Karnitin emilimini artırarak 40-50 dakika içerisinde plazma L-Karnitin seviyesini etkilemektedir. Fakat bu yüksek dozlar gastrointestinal kanallarda gaz oluşumuna ve belirgin bir rahatsızlığa yol açmaktadır. İntravenöz uygulamalar ise 20, 40, 60 mg/kg şeklinde gerçekleştirilmiş olup, 40-50 mg/kg uygulamalarının her hangi bir yan etki oluşturmadan plazma L-Karnitin seviyesini etkilediği görülmüştür. L-Karnitin ilavesinin intravenöz uygulamaları plazma L-Karnitin seviyesini oral yolla alınan L-Karnitinden daha kısa sürede etkilemektedir. Her iki uygulama sonucunda da plazma L-Karnitin seviyesi 40-50 dakika içerisinde en yüksek düzeyine çıkmakta ve bu seviyesini, istirahat halinde 3,5 saat süresince koruyabilmektedir. Bu süreden 10 saat

sonra %70, 23–24 saat sonra %82-95 düzeyinde bir azalarak normal seviyesine gelmektedir.

İlave L-Karnitin alınmasına veya L-Karnitin yüklemesine yönelik uygulamalarda ağızdan alınan L-Karnitin egzersizden 60 ile 90 dakika önce 2 gr olması gerektiği ve bu oranın hem emilim hem de plazma seviyesinin yükselmesinde etkili olduğu araştırmalar sonucu ortaya konmuştur(84).

II.2.TENDONLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

II.2.1. Tendonların Histolojik Yapısı Anatomisi

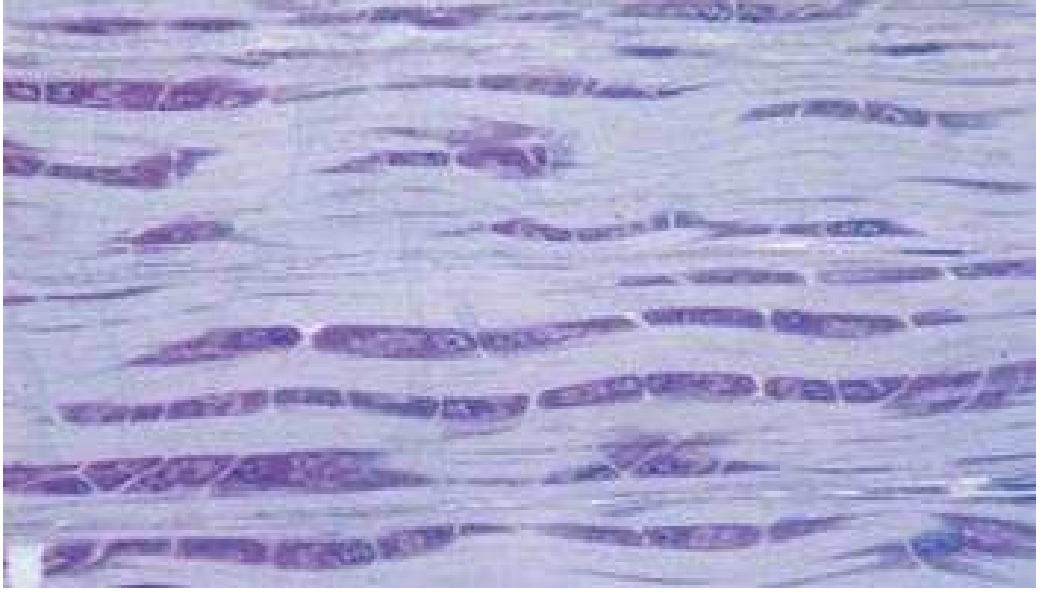
Tendonlar; özelleştirilmiş ve kendine özgü yapısıyla, yüksek kas germe kuvvetlerini kemiğe aktararak iskelet sisteminin hareketinde çok önemli rolü olan ve yoğun düz bağ dokusundan oluşturulmuş yapılardır. Tamamen pasif fonksiyonlu dokular olarak algılanırlar. Ancak, izometrik kas kontraksiyonlarında tendon boyunda bir miktar uzama oluşması sayesinde kasın kısalması ve dolayısı ile kasılıp-kısalarak kuvvet oluşturmaya olanak verir(267).

Normal tendonun yapısı seyrek iğ şeklinde tendon hücreleri ve arada oldukça organize olan hücre dışı matriksten oluşur. Tendon hücreleri hücre dışı matriksin tüm bileşenlerini 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(85). 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. Tendonlar hiposellüler yapılardır.

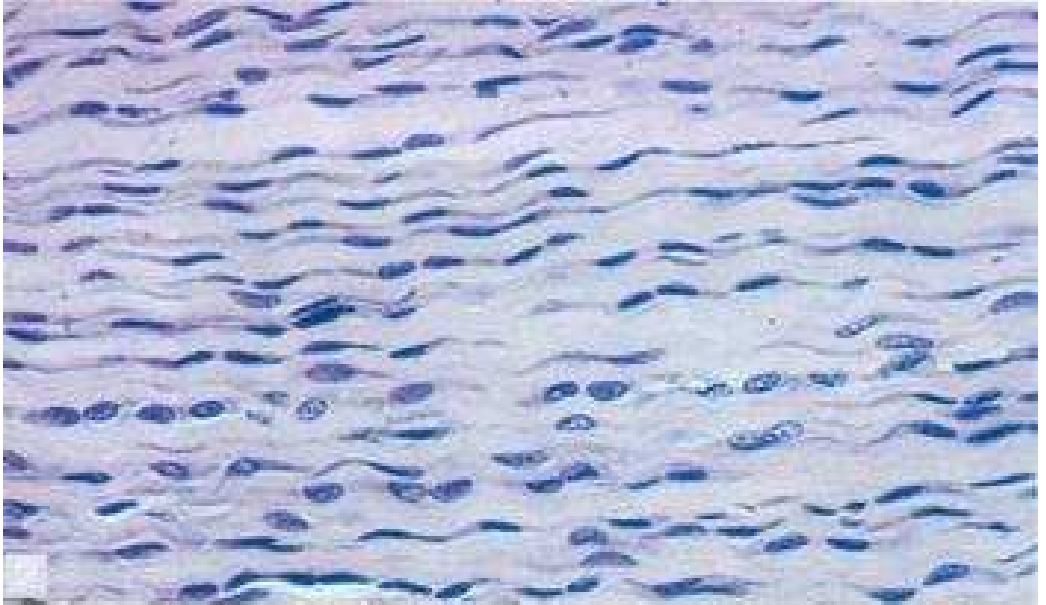
Yara bölgesinde toplanarak intraselüler maddeler sentezler ve nebde dokusunu oluşturlar(85). Kollajen lifleri ve fibrositler arasında kalan dar aralıklar yapışkan özelliği olan şekilsiz bir ara madde (amorf madde) vardır.

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(86). 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(86).



Resim 1:Normal tendon histolojik kesiti (HEX100) (85)



Resim 2:Normal tendon histolojik kesiti (HEX200) (85)

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 kırıkta sonlanır(87). Güç dağılımı için tendonlar kemiğe 4 geçiş doku bağlantı tipini kullanarak yapışmaktadırlar(88).

1- Tendon

2- Fibrokartilaj (kollajen lifler fibrokartilaj yapıya dönüşerek)

3- Kemik (mineralize kırıkta 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. Kırıkta yapışma yerinde ise tendon fibrilleri perikondriuma girerek yaygın olarak dağılırlar.(87).

İki tip tendon vardır(88).

-Paratenon ile çevrili olanlar.

-Kılıflı tendonlar.

Belli sayıdaki kollajen lifi birleşerek primer demetleri oluştururlar ve çıplak gözle de görülebilen bu oluşumlar tendon lifi olarak adlandırılırlar(85). Primer 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(89). Tendon fibrositleri, "tendon hücresi" veya stoplazmik uzantılarını, lifler arasında kanat gibi uzanması nedeniyle "kanatlı tendon hücresi" olarak da adlandırılırlar.

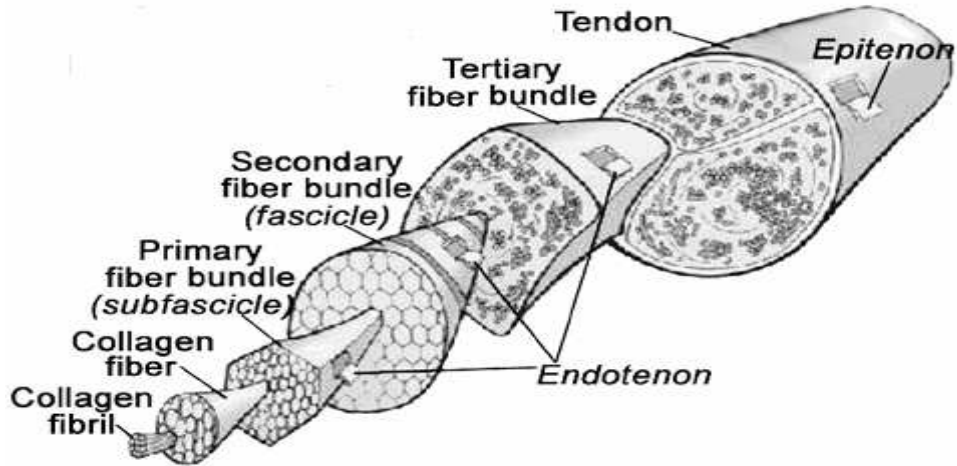
Endotenon ince gevşek bir bağ dokusudur. Primer lif demetlerinin etrafında kollajen demetlerine paralel olarak yer alır ve tendon fasiküllerini ayırarak sarar. Bu bağ dokusu ile birlikte damar sinir yapıları kollajen lifleri arasında seyrederek(90). Endotenon ile demetler birbirlerine bağlanırlar. Bu şekilde oluşan sekonder demetler epitenonla çevrelenmiştir. Epitenon iki tabaka halindedir. İçteki tabaka endotenon üzerinde seyrederek ve sinirler için koruyucu işlev görür. Dıştaki tabaka ise çevre bağ dokusu ile devam eder. Epitenon hücreleri tendon onarımında çok önemli bir rol oynar(89).

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(85,86).

Paratenonun dış yüzeyi düzdür ve çevre dokuyla 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 yapışıktır. 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(90).

Peritenon ince gevsek bağ dokusu kılıfıdır. Tendonun hemen üzerinde epitenon ve en dışarıda paratenonu oluşturur. Peritenon ve tendonun bağ dokusu birbiriyle devamlılık gösterir. Aşıl tendonun paratenonu el ve bilek tendonlarında olan sinovya tabakasına sahip değildir. Fakat arka tarafta mukopolisakkaritlerle kayganlaşmış birkaç ince kayan membrana dönüşür (91).



Resim 3: 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(89).

II.2.1.2. Tendonların Kanlanması

Tendon beslenmesi iki ayrı kaynaktan olmaktadır;

- Vasküler perfüzyon,
- Sinovyal difüzyon.

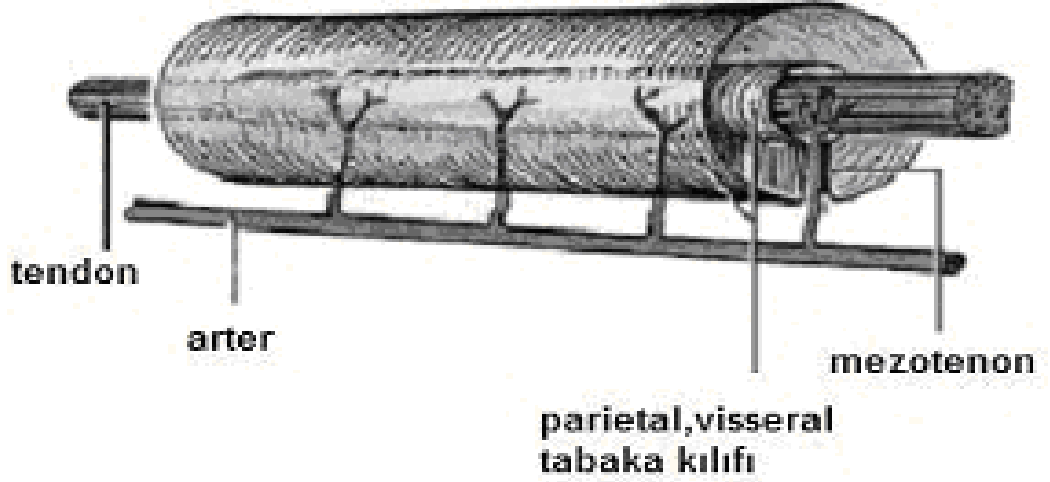
Yapılan bir çalışmada, difüzyonun perfüzyondan daha etkili olduğu sonucuna varılmış ve difüzyonun vasküler yapıdan arındırılmış tendonun beslenmesi için yeterli olduğu belirtilmiştir(92).

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(92).

Yine cerrahi sırasında dikkat edilmesi gereken bir başka özellik, bu tekil damarların uzun tendonlara kas-tendon bileşkesinden veya periosteal yapıya 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(93).

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

- 1- Kasa ait damarların dallarından,
- 2- Tendonun adele ve periosta insersiyo yerinden giren damarlardan,
- 3- Tendonu çevreleyen paratenon, mezotenon ve vinkula denen konnektif dokulardan giren damarlardan kanlanmaktadır. (Şekil 3)



Şekil 3: Tendonun arteryel 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 anastomozla ilişki halindedirler(94). Bununla birlikte tendonların beslenmesi etraftaki dokuya ve bulunduğu bölgeye göre özellikler göstermektedir. Sinovyal kılıf içinde tendonun vasküler yapısı intrinsek ve ekstrinsek vasküler sistem olarak iki ana başlık altında toplanır. Ekstrinsek vasküler yapı, mezotendon içindeki damarların kılıf içine doğru sinovyal refleks uzantı, vinkulumlar, osseoz insersiyon noktalarıdır. İntrensek vasküler yapı ise endotendon içinde seyreden vasküler yapılarıdır(95). Ekstensör tendonlarda intrinsek ve ekstrinsek vasküler dolanım fleksör tendonlardakine benzer. Paratenonla çevrili ekstensör tendonlarda kan damarları paratenon tabakaları arasında transvers olarak girerler(87).

Paratenon ile çevrili olan tendonların zengin kapiller ağı ve bunu besleyen birçok damarları vardır. Kılıflı tendonda mezotendon (vinkula) sadece bir tendon segmentini besleyen bir damarı taşır. Avasküler bölümler vaskülerize segmentlerden diffüzyon yoluyla beslenirler(96) .

II.2.1.3. Tendonların İyileşme Evreleri

Tendon iyileşmesi de diğer yumuşak doku yaralanmalarının iyileşmesine benzer şekilde olmaktadır. İyileşmeye katılan tüm bağ dokusu hücreleri, iyileşme sürecinde diferansiyasyon, proliferasyon ve matürasyon gibi değişimlere uğratılmaktadır.

Yaralanmaya verilen inflamatuvar cevap tamiri başlatacak bir ekstrinsik hücre deposu sağlar. Bununla başlayan bir hücre çoğalması, vasküler gelişim, kollajen sentezi ve matürasyon iyileşmenin ana mekanizmasını oluşturur. Başlangıçta tendondan daha kalın olan iyileşme dokusu ya da skarı zamanla oluşan kollajen organizasyonları ile normal çapa doğru küçülür. Erken kontrollü hareket başlanan tendon tamirlerinde epitenon orijinli intrinsik iyileşme hâkim olurken, immobilize tendonlarda tendon kılıfından gelen granülasyon dokusu ve endotenon orijinli hücrel proliferasyon hâkimiyetinde bir iyileşme oluşur.

Rekonstrüksiyonlarda sık kullanılan tendon-kemik iyileşmesinde tendonun spongiyöz ya da kortikal kemik tünellerine gömülmesinin iyileşmede herhangi bir farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir(97).

Tendonlarda iki ana mekanizma ile iyileşme sağlanmaktadır;

Ekstrinsik iyileşme; hücrelerin ve damarların çevre dokulardan migrasyonu ile başlatılan iyileşme mekanizmasıdır. Bu iyileşme türünde periferel yapışıklık oluşur ve buda bu iyileşme çeşitinin olağan bir sürecidir. Bu adezyon oluşumunu; travmanın şiddeti, uygunsuz cerrahi müdahaleler, tendon iskemisi, immobilizasyon ve tendon kılıfının kaybı etkiler. Yapışıklıkta tendon uçlarındaki tenositler pasif kalır ve iyileşmeye katılamazlar. Immobilize tendonlarda çok uzun süre geçse bile tendon kılıfı oluşumu gecikir yada oluşmaz ve bu adezyon çözülmez. Bu iyileşmede sadece bölgeye invaze olan fibroblastlar proliferere olabilirken, tendonun kendi hücreleri ise sadece proliferere olamadan diferansiye olur ve sadece matriks üretirler.

Ekstrinsik iyileşmede zamanla tendon sinovyal tabakası restore olurken adezyon içindeki kollajen lifleri rezorbe olurlar. Tendon içindeki kollajen olgunlaşıp, boyutları büyür ve çapraz bağlanmalarla güçlenirken, adezyon içindeki kollajen lifleri gevşek ve uzamış halde kalır ve zamanla absorbe edilir. Ancak pratikte bu adezyon harekete engel fibroz bir skar dokusu şeklinde kalmış olarak ta karşımıza çıkabilir.

İntrinsik iyileşme; tendonun kesilen uçlarında oluşan kendi iyileşme kapasitesi ile oluşturulan tamir mekanizmasıdır. Burada tendon kılıfı bütünlüğünü korumaktadır. Tenositler aktif tenoblastlara dönüşür ve proliferere olurlar. Bu hücreler yeni kollajen üretimi yaparlar. Bu iyileşmede sinovyal sıvı difüzyonu ve intra-tendinöz vaskülarite

ana besleyici rolündedir. Tendon yüzeyel tabakasında yapışıklık oluşmadan fibroplazi ve yeni kollajen sentezi yapılmaktadır. Burada tendon kılıfından bağımsız bir şekilde epitenon ve endotenon hücrel aktivite ile iyileşme yürütülmektedir. İntrinsik iyileşmede, damar adventisyalardaki çok yüksek diferansiyasyon ve proliferasyon kapasiteli immatür mezenşimal hücreler ve yine iyileşmeye katıldığı tahmin edilen ancak henüz kesinleştirilemeyen başka hücreler ve maddelerde bu mekanizmalarda rol almaktadır(97).

Tendon İyileşme Evreleri

Tendon iyileşmesinde nihai amaç; kollajen liflerinin devamının tekrar oluşmasını ve kaygan yüzeyin restorasyonunu sağlamaktır. Bunlardan birinin olamaması ya ruptür ya da adezyonla sonuçlanacaktır. Bu süreci, şiddetli travma, ilave damar, sinir ve kemiksel yaralanmalar olumsuz etkilerken, dokunun atravmatik manipülasyonu, yüksek dikiş teknikleri ve erken kontrollü harekete başlama olumlu etkilemektedir.

İyileşme sürecinde gerçekleşen tüm olaylar özetle; yaralanan damarlardan kan ve diğer ilgili kan ürünlerinin sahaya doluşması, fibrinöz bir pıhtı oluşumu, bu pıhtı kalıbının vaskülarizasyonu, hücrelerin proliferasyonu, ekstrasellüler matriksin sentezi ve en sonucunda da bu tamir dokusunun remodelasyonu ve matürasyonudur. Birbirinden kesin ayrılamayan ve kısmen birbirinin içinden geçen, ancak oluşan morfolojik ve biyokimyasal değişimlere dayanarak, dört fazlı bir iyileşme süreci gözlenmektedir;

1)- İnflamasyon evresi(1-5. gün); Travmanın ardından lasere olan tendon uçları retrakte olurken, boşluğu hematoma doldurur. Tendon uçları frajil hale gelir. Kesik uçlardaki tenositler nekroze olurken ortama inflamatuvar ve mononükleer hücreler dolur. Nekroze olan hücrelerden salınan sitokinler (ILGF-I ve PDGF) ileri evrelerde matriks sentezi ve hücre proliferasyonunu tetikleyecektir. Fibrine karşı reaktif olarak potent vazodilatatörler, histamin, serotonin, bradikinin ve prostoglandinler salınır. Özellikle bradikinin vazodilatasyonla beraber permeabiliteyi de artırarak hücre ve madde transferini hızlandırır. İlk 2 gün içinde fibroblastlar oluşmaya, epitenonda proliferasyon başlar. Önce tendonun dışında oluşturulan kalın bir tabaka daha sonra tendon içlerine doğru yönelir. Tüm bu olaylar ilk 72 saatte oluşmaktadır. Dördüncü

günden itibaren kapiller ve kılıf orijinli fibroblastik granülasyon dokusu yırtık alanını kaplamaya başlar ve ilk rudimenter skar dokusu oluşur.

2)- Matriks ve Hücresel Proliferasyon evresi (repairing faz = tamir fazı) (6.-16. gün); Hem hücre proliferasyonu, hem matriks formasyonu ile karakterize bir pıhtı organizasyonu başlar. Fibroblastlarda maksimum bir proliferasyon oluşur. Başlangıç evresinde geçici stabilizasyondan sorumlu olduğu düşünülen bir Tip III kollajen hâkimiyeti varken, uzun dönemde bunun yerini yine Tip I kollajen alır. Yedinci ve 10. günlerde endo ve epitenonlarda hızlı bir vaskülarizasyon ve buna paralel olarak düzensiz bir yapıdaki kollajen ekstrasellüler alana salınır. Dokuzuncu günden itibaren kollajen lifleri olgunlaşarak paralel yerleşmeye başlarlar. Böylece kesik uçlar arasında epitendinöz bölgede daha yoğun, sonrasında biraz daha gecikmeli olarak endotendon bölgesine de yayılan bir kallus dokusu oluşur.

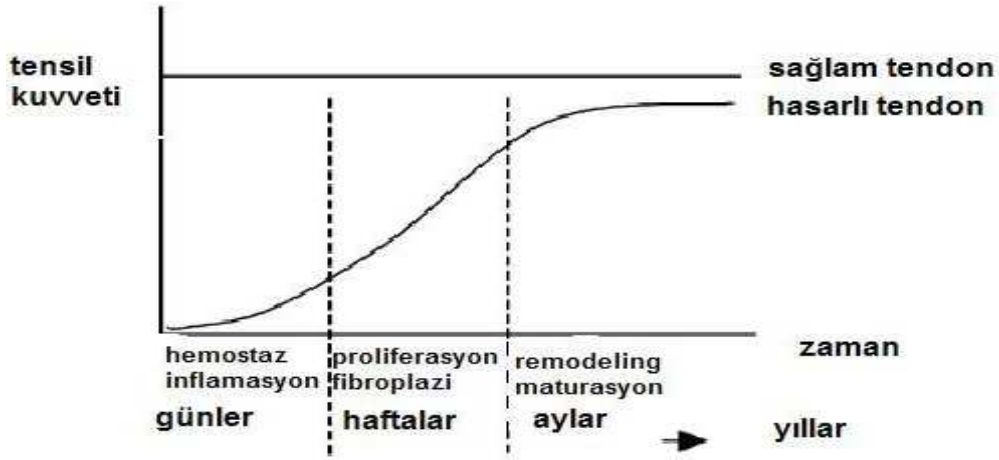
3)- Remodeling (organizasyon) evresi (17.gün - 6.hafta ve <); Bu evrede önceki evreye göre vaskülarite ve sellülaritede bir miktar düşme başlarken kollajen yoğunluğunda artış olur. Ayrıca bu kollajen daha organize hale gelmeye ve tendon aksına paralel dizilmeye başlar. Fibroblastlar 21.- 28. günlerde uzun aksa paralel halde dizilirler. Yine 2, 3. haftalardan itibaren tenositlerde çoğalarak endotendon ve epitenon içinde yaygınlaşırlar. İyileşme dokusunun hacmi azalarak normal tendon kalınlığına inmeye başlar. Otuz beşinci günde matürleşen kollajen 4. aydan sonra tamamen orijinal kollajen görünümüne gelir. Hayvan deneylerinden elde edilen bilgilerde tendon ve ligamentlerin 6. hafta civarında normal histolojik görünümü kazandığı ve bu sürenin tam iyileşme süresi olduğu kabullenmektedir.

4)- Matürasyon evresi(9ay-1yıl ve <); Tendon remodelizasyonu 6. haftadan itibaren başlarken, bu süreç birkaç aydan, 9, 12 aya kadar varabilir. Artık histolojik ve dış görünüm olarak normal hale gelen tendon bu aşamadan sonra gücünü de artırarak matürasyonunu tamamlar hale gelmiş olur(267,78).

Mark D. Miller' dE tendon iyileşmesini 3 evrede özetlemiştir Şekil 4 ve Tablo 1 .(87-88)

Tablo 1: Tendonun iyileşme fazları (88)

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

**Şekil 4:** Tendon iyileşmesinin evreleri.(87)

II.2.1.4. Histopatoloji

Tendonlar aşırı kullanıma zayıf tepki vererek, İyileşmesi yavaş, eksiktir. Hücre dışı organizasyondan yoksun olup bu durumda tendonunun dejenerasyonu olarak adlandırılmıştır. Fakat buna zayıf bir iyileşme olarak tanımlamak daha doğrudur. Bu süreç patolojik tendonu temel olarak yetersiz kılar. Böylece tendonun gücü azalır ve daha fazla zedelenmeye eğilim göstererek dejenere olur(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(91).

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 fibrozisle sonuçlanır. 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 yapabili(101).

Tendon hücre sayısında artma vardır. Bu muhtemelen paratenon ve diğer komşu yapılardan fibroblastların buraya göç etmesiyle ortaya çıkar. Hücreler şekil olarak yuvarlak ve aktif görünümündedir. Protein sentezine yol açan (kollajen ve ara maddeler) 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 (91).

2.2.1.5. Tendon Tamirinde Önemli Noktalar

Dikiş materyali, düğüm sayısı, tipi ve yerleri, dikiş tamir tipleri; 6-8 iplikli gibi tendon tamirleri diğer zayıf tamirlere göre daha iyi sonuçlar vermektedir. Tendon kanlanmasının korunması; vinkuler beslenme daha çok posterior yarıda hâkim olduğu için dikişlerin tendonun anterior yarıdan konması önerilir. Erken, kontrollü pasif hareket; iyileşmede en olumlu etkileri gösterir. Tamir gücünü artırır ve yapışıklığı anlamlı bir şekilde önler. Erken hareket beslenmede rolü olan difüzyon mekanizmasını aktif halde tutarak beslenmeyi ve sahadan metabolitlerin atılımını artırır. İntrinsik iyileşmeyi uyarır, kayganlığı artırır ve remodelingi hızlandırır. 3-4mm lik bir tendon ekstursiyonu bile intrinsik iyileşmeyi stimüle eder. Erken başlayan hareket eklemlerin de sertleşmesini önler ve daha mobil ve düzgün bir hareket açıklığı sağlar. Ancak doku

ödeminin azalması ve rebound ödemden kaçınmak için erken harekete 3-5 günlük bir istirahattan sonra başlama önerilir.

Gap oluşumu; erken ve agresif aktif hareketler rerüptür ve gap oluşumuna yol açar. 3 mm den fazla bir gap yapışıklığa yol açarken, fonksiyon kusuru da oluşturur (100).

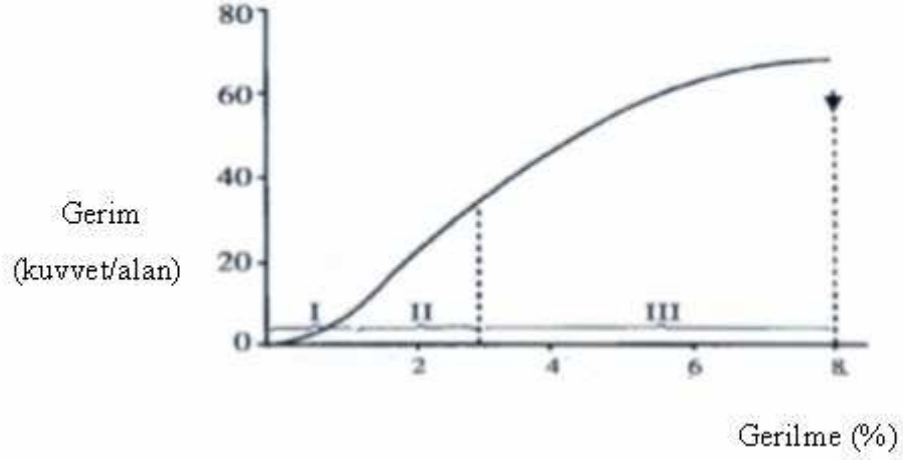
Kuvvet uygulamaları; ilk haftanın sonunda başlangıç tamir gücü %50 kadar azalır. Bu yüzden aktif hareket için 3 hafta kadar bekleme önerilir. Agresif, erken aktif hareket gap oluşumu ve rerüptürlere yol açar.

Sitokinler (PDGF, Epidermal GF-1 vb); iyileşmeye olumlu etkileri saptanmıştır(99).

Fleksör ve ekstensör tendonlarda en sık kullanılan tamir yöntemi modifiye Kessler dikiş tekniğidir. Aşıl 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(89,98).

II.2.1.6. Tendon Biyomekaniği

Tendonlar kuvveti kastan kemiğe aktarırlar. Kollajenin mekanik davranışı moleküler yapısındaki bağların sayısı ve biçimiyle değişiklik gösterir. Gerilme eğrisi tendonun yük altındaki davranışını açıklamada yardımcı olur. İstirahat halinde kollajen fibrilleri kıvrımlı bir haldedir. Eğriliğin ilk kısmında görülen konkav bölge tendonun boyunun %2 si kadar gerildiği döneme aittir ve kıvrımlı kollajen yapısı bu dönemde düzleşir. Bu noktanın ötesinde tendonlar kollajen üçlü helikslerinin molekülleri arasındaki bağların kırılmasına bağlı olarak çizgisel bir şekilde deforme olurlar ve kollajen fibrilleri paralel hale gelir. Gerilme %4'ün altında kalır ise tendon elastik özellik gösterir ve üzerindeki yük kaldırıldığında başlangıç uzunluğuna döner. Gerilme %4'ün üstünde olursa kollajen yapısında mikroskopik düzeyde bozulma başlar. %8-10'un üzerinde ise gözle görülen bir deformasyon vardır(89).



Şekil 5: Tendonun gerilim altında uzama eğrisi(97)

Koşu sırasında aşıl tendonu üzerine binen yükün 9000 N'a kadar çıktığı belirlenmişti(102). Bu kuvvetler bir tendonun karşılayabileceği kuvvetten yüksek olduğu için yükün uygulanma hızının da tendonun taşıyabileceği maksimum yük miktarı üzerinde etkili olabileceği bildirilmiştir(15). Tendona uygulanan gerim ne kadar hızlı ve oblik planda olur ise tendonun kopma riski o kadar yüksek olacaktır(103,104).

Bir kollajen fibrilinin mekanik gücü, üçlü heliks yapısında oluşturduğu molekül içi bağlarla birlikte çapıyla ilişkidir. Öyle ki fibril çapı arttıkça biyomekanik dayanıklılık da artmaktadır(103,104). Dejenerasyona uğramış tendonlarda ve tendon iyileşmesi sürecinde yoğunluğu artan Tip III kollajen fibril çapının Tip I'e göre daha küçük olduğu bilinmektedir(105).

II.2.2.EPIDEMİYOLOJİ

Finlandiya da 1994'te yapılan bir çalışmada Aşıl tendon rüptürü insidansı 18/100000 olarak bulunmuştur(6). Bu yaralanmaların çoğu sportif aktiviteler sırasında meydana gelmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir(106).

II.2.3. ETİYOLOJİ

Aşıl tendonunun spontan rüptürlerine inflamatuvar, otoimmün, kollajen doku ve nörolojik hastalıklar neden olarak gösterilmiştir(105,107,108).

Ani ve basit yaralanmalar sonrası ortaya çıkan tendon kopmalarında kollajen yapının dejeneratif değişiklikleri dikkat çekmektedir. Yapılan bir histolojik çalışmada ani kopma sonrası uygulanan cerrahi tedavi sırasında elde edilen biyopsi materyallerinde patolojik görüntüler tespit edilmiş ve kesitlerde hipoksik, mukoid dejenerasyon, tendinolipomatososis, kalsifiye tendinit gözlemlenmiştir(109). Bu değişikliklerin kopma öncesinde var olduğu düşünülmektedir.

Tendinopatinin gelişmesinde rol alan faktörler kesinlik kazanmamıştır. Tendon maksimum gerim kuvveti altında iken iskemi meydana gelir ve gevşemeyle beraber reperfüzyon ortaya çıkar, oksijen radikallerinin oluşması söz konusudur. Bu süreç tendon hasarına ve tendinopatiye neden olabilir(89).

Tendinopatisi mevcut olan hastaların tendonlarında tenositleri oksidatif strese karşı koruyucu olduğu bilinen peroksiredoksin 5 enziminin arttığı tespit edilmiş ve bu bulgu oksijen radikalleri teorisini desteklemiştir(110). Tendon hareketleri sırasında oluşan ısı tendinopati etiyolojisinde suçlanmış ve tekrarlayan hiperterminin hücre yaşamını olumsuz etkilediği ve tendon dejenerasyonuna neden olduğu gösterilmiştir(111).

Tendinopatinin etiyolojisinde yer alan diğer bir faktör programlanmış hücre ölümüdür. Programlanmış hücre ölümü rotator manset tendinopatisinde gösterilmiştir. Rotator manset sorunları nedeniyle opere edilen hastaların kopuk supraspinatus tendonlarından alınan örneklerde normal tendonlara göre daha fazla apoptotik fibroblast benzeri hücreye rastlanmıştır(112).

Tendinopatinin histolojik incelemesinde inflamatuvar hücrelerin bulunmadığı, düzensiz bir iyileşme dokusu, kollajen dejenerasyonu, kollajen fibrillerinde düzensizlik ve daralma, düzensiz bir anjiogenez dikkati çeker(113).

Steroid tedavisinin tendon üzerindeki etkisinin ne olduğu tam olarak bilinmesede literatürde steroidin oral kullanımının ve tendinopati tedavisi amacıyla enjeksiyonunun aşıl tendon rüptürüne neden olduğu yönünde yazılar mevcuttur(114,115). Yapılan bir hayvan çalışmasında intratendinöz steroid enjeksiyonunun tendonun biyomekanik özelliklerini saline enjeksiyonuna göre belirgin ölçüde bozduğu gösterilmiştir. Tendon etraf dokularında atrofi yaptığı da gözlemlenmiştir(116).

Florokinolonların tendinit, tendon rüptürü gibi sorunlara neden olduğu bilinmektedir(117). Yapılan hayvan çalışmalarında insan dozuna yakın dozlar

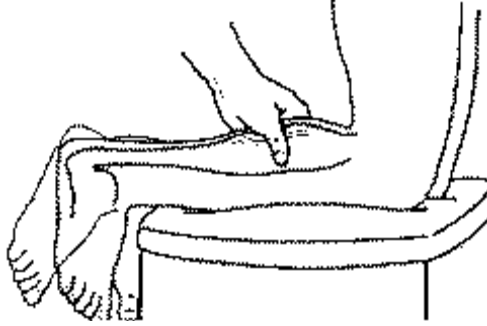
verildiğinde hayvanlarda kondrotoksik olduğu ve kollajen miktarında azalma meydana geldiği gösterilmiştir(118). Tavşan aşil tendonlarından elde edilen tenosit kültürlerinde kinolonların sitotoksik olduğu, mitokondriyal aktivitede azalmaya neden olduğu gösterilmiştir(119).

II.2.4. KLİNİK MUAYENE VE TANI

Aşil tendon rüptürü nedeni ile gelen hastalar, anamnezlerinde genellikle spor aktivite sırasında bacak arkasına ani darbe geldiğini, ayak bileğinin arkasında şiddetli bir ağrı olduğunu ifade ederler. Fizik muayenede; lokal duyarlılık, ödem, ekimoz ve rüptürün yerinde bir boşluk(gap) bulunur(105). Tanıyı desteklemek için bazı klinik testler yapılır.

Thomson-Doharty baldır sıkıştırma testi (105,120,121,122)

Hasta diz üstü otururken diz 90 derece fleksiyondayken yapılır. Baldır sıkıştırılarak soleus kası lifleri kısalarak ayak bileği plantar fleksiyona gelir. Rüptür var ise ayak bileği hareket etmez bu durumda Thomson testi pozitifdir.(şekil 7)



Şekil 6: Thomson Doharty baldır sıkıştırma testi(122)

Diz fleksiyonu(maltes)testi(123)

Hasta yüzüstü yatarken diz 90 derece aktif fleksiyona getirildiğinde, ayak bileği plantar fleksiyona veya nötral pozisyona gelirse tendonun yırtıldığını gösterir.

O'Brain iğne testi (123)

Aşil tendonun kalkeneusa yapıştığı yerin 10 cm proksimaline bir iğne dik açı ile saplanır. Ayağa pasif olarak dorsifleksiyon ve plantar fleksiyon yaptırılır. İğne ayak

bileği hareket ile hareket ediyorsa sağlamdır. İğne hareket etmiyorsa tendonun yırtık olduğu söylenebilir.

Parmak üzerine yükselme testi(123)

Hasta rüptürlü tarafta parmaklarının üzerine yükselmez.

Basınç ölçüm aleti testi(123)

Hasta yüzüstü yatarken ve ayak bileği plantar fleksiyondayken basınç ölçüm aletinin turnikesi bacağına orta kısmına sarılır. Ayağa pasif olarak dorsifleksiyon yaptırılır. Basınç yükselirse tendon sağlamdır. Tendon yırtık ise basınç yükselmesi beklenmez.

İngis ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada %23 oranında ilk muayene ile aşil tendon rüptürünün tanısının koyulmadığı gösterilmiştir. Total aşil tendon rüptürü tanısı koymak için yukarıdaki testlerin en az ikisi pozitif olmalıdır.

Radyoloji

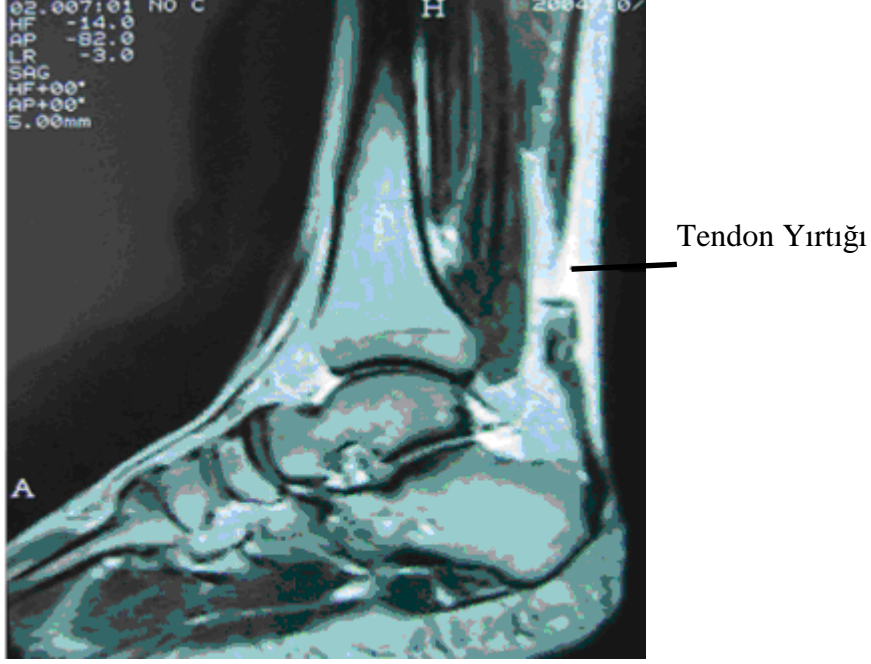
Standart ayak bileği lateral grafisi yardımı ile tanı desteklenebilir.

Karger üçgeni (Karger's Triangle) (123)

Ayak bileği lateral grafisinde görülen tibianın posterior yüzü ve kalkaneus superior yüzü arasında ve aşil tendon anteriorunda olan yağ doku ile dolu bir boşluktur. Direkt grafide bu boşluk belirgin olup kenarları keskin ve düzdür. Aşil tendon rüptüründe bu üçgenin kenarlarının keskinliği kaybolurken hacmi küçülür ve hava kontrastlı bir gölge ile kaplanır.

Toygar açısı(1.3.7,14)(posterior cilt yüzey eğimi) ayak bileği lateral grafisinde görülür. 130- 150 derece arasındaki bir açı patolojik olarak kabul edilir.

Ultrasonografi ile tendonun devamlılığının bozulması, aradaki ve hematoma birikimi rahatlıkla gösterilebilir. Ultrasonografi muayenesinde %75 ekadar pozitif bulgular bulunmuştur. Ultrasonografi yalnız tanıda değil, postoperatif takiplerde de kullanılabilir(1,7,14,15). Manyetik rezonans ile aşil tendon yırtığında kopuk uçları, hematoma oluşumu ve yırtığın parsiyel olup olmadığını hem T1 ve hemde T2 kesitleri ile de tespit edilebilir. (Şekil 3)



Resim 4: T2 kesit MRI ' da Aşil tendon yırtığının görüntüsü(264)

II.2.5. Tedavi

II.3.5.1. Aşil Tendon Yırtıklarında Konservatif Tedavi

Aşil tendon yırtıkları tedavi sonuçları yayınlarda farklı farklıdır. Lea ve Simith, Nistor ve diğerleri hareket sınırı, kuvvet, güç ve fonksiyonel seviye yönünden incelendiğinde konservatif ve cerrahi tedavilerin aynı sonucu verdiğini söylemiştir(259).

Sporcularda konservatif tedavideki %10-30'luk tekrar yırtılma oranına karşın cerrahideki %2-3 tekrar yırtık oranı, artmış güç ve uygun teknik kullanıldığında düşük infeksiyon oranları ile cerrahi tedaviyi önermektedirler(11). Konservatif tedavide %30 gibi yüksek oranda görülen başarısızlıklar 6 hafta gibi kısa süreli immobilizasyon ve kas-tendon ünitesinin gerekli güce ulaşana kadar ortez ile korunmaması nedeni ile olabilir. Bir haftadan sonra yapılan alçılarda tekrar yırtık oranı ve plantar fleksiyonda güç kaybının daha fazla olduğu bulunmuştur(106).

Aşil tendon rüptürlerinde tedavinin amaç tendonun uzunluğunun ve gerginliğinin korunması ile Gastroknemius ve Soleus kas kompleksinin gücü ve kuvvetini en iyi şekilde idame ettirmektir. Tedavi genelde üçe ayrılır. Açık tamir, perkutan tamir ve konservatif yöntemler. Ancak perkutan tamirde genelde cerrahi içinde anılır. Hangisinin yukarıdaki amaçları daha iyi hedeflediği tartışmalıdır. Yer çekimi

etkisindeki ayakbileğinin ekin pozisyonundaki alçı ile tespit edilmesi en çok kullanılan konservatif tedavi yöntemidir. Bu yöntemi savunan hekimler; özellikle yırtık sırasında paratenonun sağlam kaldığı ve açık primer tamirde paratenonun sıyrıldığı bu şekilde tendonun beslenmesinin bozulduğunu vurgulamıştır. Ancak yapılan araştırmalarda konservatif tedavi ile takip edilen hastalarda %13-30 arasında rerüptür görülmüştür. Ayrıca konservatif tedavi tendonun uzamasını engellemediğinden tedavinin ana hedeflerinden biri bu yöntem ile gerçekleştirilemez. Aşıl tendonunda uzama olur ise ayak salının öncesi fazı yapamaz. Koşma, merdiven inip çıkma ve sıçrama gibi aktiviteler kısıtlanır. Mc Comis yaptığı bir çalışmada seçilmiş hastalar için fonksiyonel konservatif tedavinin (functional bracing) yeterli olduğunu belirtmiştir (124,125).

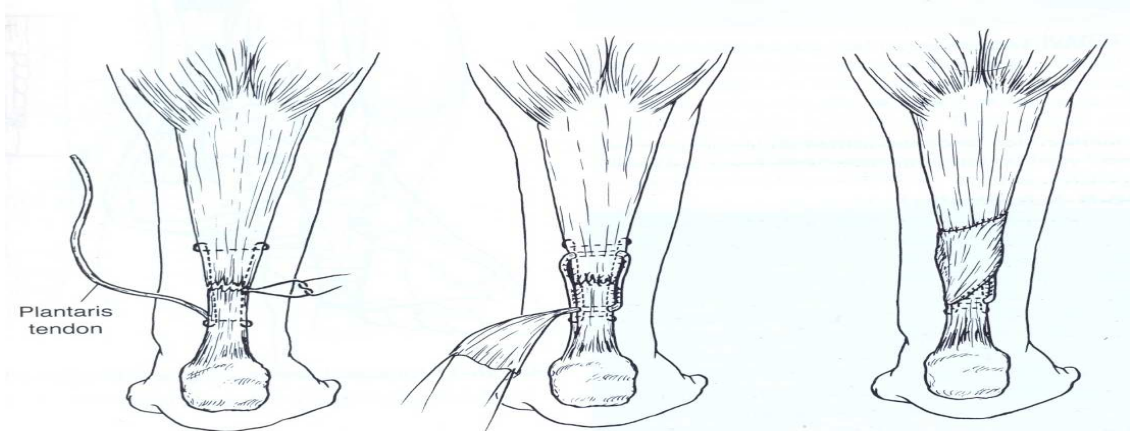
II.2.5.2. Aşıl Tendon Yırtıklarında Cerrahi Tedavi

Kalkeneal Tamir Tekniği

Hasta sırtüstü yatarken tendonun 1 cm medialinden ayakkabının topuğa değdiği yerden proksimale doğru 10-15 cm 'lik posteromedial longitudinal insizyon yapılır. Cilt insizyonu daha sonra ayakkabı vurmasını önlemek için orta hatta yapılmamalıdır. İnsizyon tendon kılıfına kadar keskin olarak devam ettirilir. Daha sonra subkutan disseksiyon yapmadan tendon kılıfı cilt altı doku ile birlikte kaldırılır. Yırtık tendon uçları 5 numara emilmeyen dikişler ile yırtık uçtan 2.5 cm uzağa gidecek şekilde Modifiye kessler dikişi ile birbirine yaklaştırılır. Ayak plantar fleksiyona, diz 15 derece fleksiyona getirilir ve tansiyon dikişleri bağlanarak tendon uçları bir araya getirilir. Tendon sıyrıcı kullanılarak plantar tendon proksimalden ayrılarak alınır. Nemli gazlı beze konur. Tendonun parçalı uçları yaklaştırılıp, normale yakın pozisyona getirilmeye çalışılır ve 2/0 emilebilir dikişlerle önde ve arkada dikilir. Alınmış plantaris tendonu proksimal uçtan 2 cm proksimalde olacak şekilde önce posteriordan sonra anteriordan geçecek şekilde çevresel olarak tendon içinden geçilir. Plantaris tendonunu tendona dikmek için 2/0 emilebilir dikiş kullanılır. Plantaris distal kısmı Lynn 'in tanımladığı gibi yaygınlaştırılarak tendon üzerine kapatılır(125).

Fasia ve cilt doku 2/0 emilebilir dikiş ile kapatılır. Cilt dikilerek steril kapatma yapılır. Ayakbileği ayağın ağırlığı ile plantar fleksiyonda kalacak şekilde kısa bacak sirküler alçı yapılır. Sonraki tedavi 2 haftada alçı çıkartılır, insizyon görülür ve dikişler alınır. Yeni yapılan kısa bacak alçısı 2 hafta daha kalır ve 4 haftada alçı değiştirilir.

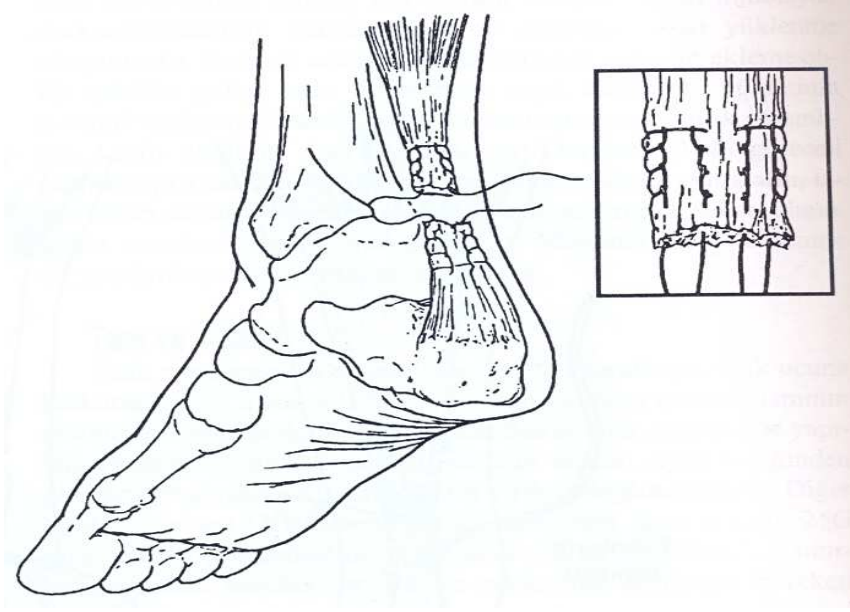
Sonraki 2 hafta içinde ayak plantigrad hale getirilir ve takiben 2 hafta boyunca kısmi yük verme ile mobilizasyon başlanır. 6-8 hafta arası plantigrad pozisyonda kısa bacak yürüme alçısı yapılır ve tam ağırlık vermeye izin verilir. Alternatif olarak ayak bileğinde plantar fleksiyoona izin veren cihaz kullanılabilir. Günde 2 kez 20 dakika nazik plantar egzersizlerine başlanır. Diz ve kalça güçlendirici egzersizlerle izometrik ayak bilek egzersizleri başlanabilir. Rehabilitasyonun 3 fazı genel güçlendirme programı ile parmak ucu yükselme, progresif direnç egzersizleri ve proprioseptif egzersizleri içerir. 12. haftada genellikle ilk 6 ayda ulaşılan karşı tarafın %80 güç ve tam hareket sınırını elde edilene kadar 90 derecede stoplu ayak bileği cihazı veya benzeri cihazlar kullanılır. Güvenilir ve güzel takip edilen hastalarda iyi doku iyileşmesi olur ve dorsifleksiyon stoplu cihaz ve erken aktif eklem hareket açıklığı egzersizleri ile program hızlandırılabilir(Resim 5)(126).



Resim 5: Kalkaneal Tendon Tamir Tekniği(1)

Krackow Dikiş Tekniği (127)

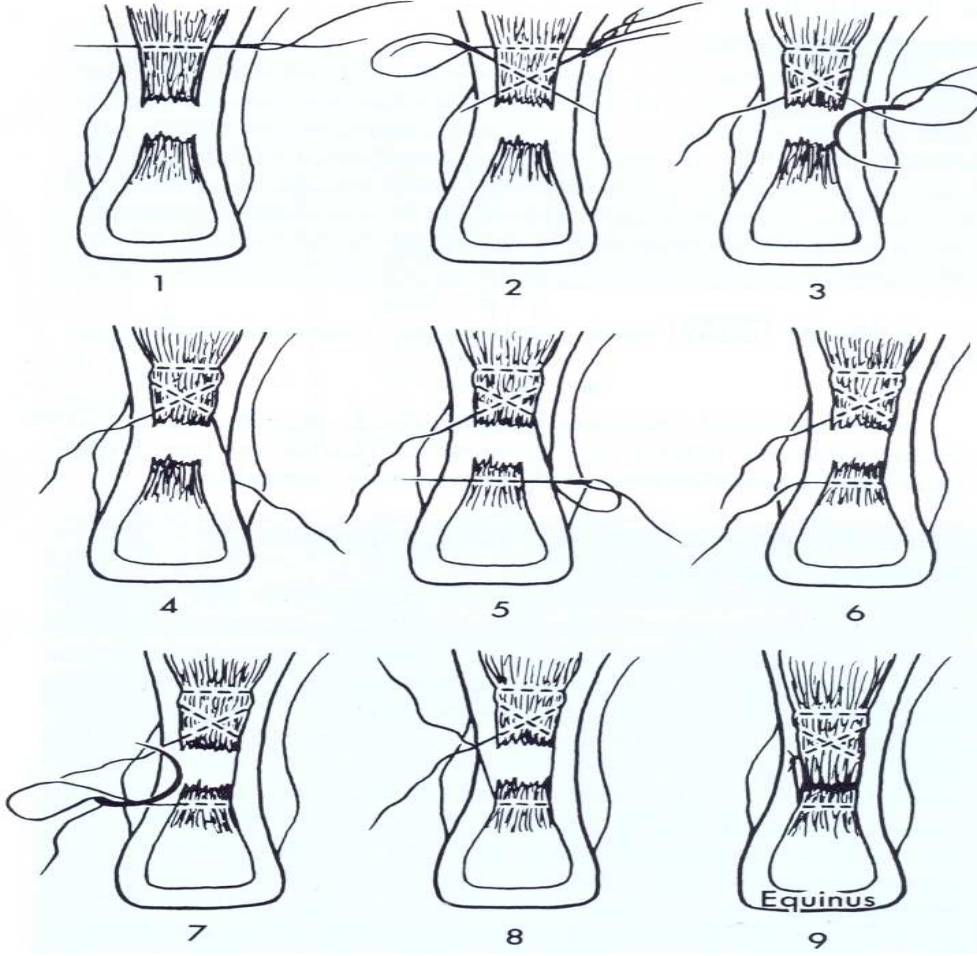
Hasta yüzüstü yatırılır. Tendonun 1cm medialinden ayakkabının topuğa değdiği yerden proksimale doğru 10 cm longitudinal insizyon yapılır. Cilt ve ciltaltı dokular ve tendon kılıfı keskin disseksiyon ile ayrılır. Subkutan disseksiyon yapmadan tendon kılıfı cilt altı doku ile birlikte kaldırılır. Yırtık kenarlar 2/0 erimeyen dikişlerle yaklaştırılır. Uçlar bağlandıktan sonra sağlamlık kontrol edilerek peritenon ve ciltaltı 4/0 emilebilir dikişlerle kapatılır(Resim 6). Cilt dikilip steril olarak kapatılır. Posterior atel veya kısa bacak alçı sarılır. Sonraki tedavi kalkaneal tendon tamirindeki gibidir.



Resim 6: Krackow dikiş tekniği (127)

Ma ve Giffith tekniği

1977 yılında Ma ve Griffith tarafından geliştirilen perkutan tamir yöntemi yaygın olmamakla birlikte dünyada bir adet merkezde uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu yöntem ile tedavi edilen tendonlar, primer tamir edilen tendonlar ile karşılaştırıldığında %50'lik güç kaybı ve daha yüksek oranda yırtığın tekrarlanması riski olduğu tespit edilmiştir. Hastaların çoğunda sural sinir lezyonu görülmüştür(121,128).



Resim 7: Aşil tendonunun perkutan tamiri (263)

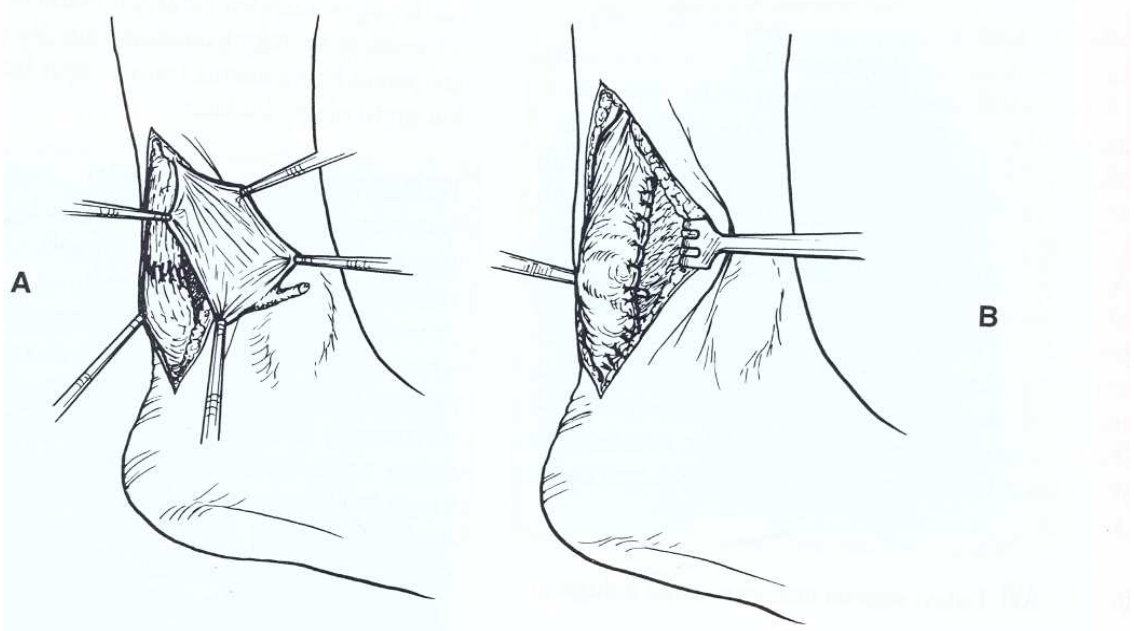
Ameliyathanede hasta lokal, rejyonel veya genel anestezi altında ekstremitte açık cerrahi gibi hazırlanıp tendon defekti palpe edilip yırtığın 2,5cm proksimalde her iki yanda küçük insizyonlar yapılır. Küçük bir hemostat klempile ciltaltı dokudan tendon kılıfı ayrılır, sonra '0' numara veya '1' numara emilemeyen dikişler düz iğne ile lateralden girilip medialden çıkarılır. Kullanılan dikiş düz iğne ile tendonun gövdesinden çaprazlar yapacak şekilde geçilir ve iğneler yırtık bölgesinden çıkarılır, çıkış yerleri bıçak ile genişletilir ve dikişler insizyondan çekilir, dikişler yırtık bölgesinde oturtulur. Lateraldeki dikiş yuvarlak iğneye takılarak çıktığı insizyondan girilerek distal güdüğün orta kısmının lateral kısmından çıkarılır. Dikişi çekmeden önce çıkış yeri genişletilir. Tekrar küçük bir hamostat klempile ciltaltı dokudan tendon kılıfı ayrılır. Düz iğne kullanılarak distal güdüğün orta kısmında geçilir, iğne deliği genişletilir. Keskin uçlu eğri iğne ile dikiş medialdeki distal girişten girilip orta kısımdaki, yırtık tendonun medialindeki insizyondan çıkarılır. Ayak bilek ekin pozisyonunda tutulurken dikişler

çapraz olacak şekilde gerilerek tendon uçları uç uca getirilir, dikişler bu durumda bağlanır ve dikiş küçük hemostat ile düğüm tendon içine gömülür.(Resim 7) Cilt dikişi gerekli değildir. İnsizyonlar üzeri steril kapatılır.

Sonraki tedavide ayak ağırlığı ile kısa bacak alçısı yapılır ve 4 hafta ağırlık verilmez. Sonraki 4 hafta küçük topuklu şekilde kısa bacak alçısı yapıp yük verilir. Alçı çıkarıldıktan sonra parmak ucu yükselme ve gastrosoleus egzersizlerini içeren terapi programı başlanır, 4 hafta içinde hasta ayak bileğini nötrale getirir. Sonra hasta aşil germe egzersizlerine 4 hafta daha devam eder(126).

Lynn tekniği(129)

Aşil tendonun medialine paralel olarak 12,5-17,5 cm'lik insizyon yapılır. Tendon kılıfı ortadan açılır ve ayak 20 derece plantar fleksiyonda tutulurken düzensiz yırtık uçları eksize edilmeden 2/0 emilebilir dikişlerle dikilir. Plantaris tendonu sağlam ise kalkaneal insersiyosundan ayrılıp membran oluşturacak şekilde yaygınlaştırılır. Bu membran tamir bölgesine yayılarak tek tek dikişlerle dikilir. Mümkün olan durumlarda tamir bölgesinin 2,5 cm proksimal ve distaline kadar tendon kaplanır. Plantaris tendonunun yırtık olduğu durumlarda aşil tendonundan ayrı olarak diseke edilip proksimale doğru çekilerek alınıp serbest greft olarak tamir bölgesine yayılır. Aşil tendonu kılıfı mümkün olduğu kadar distale kadar gerginlik olmadan dikilip yara kapatılır (Resim 8).Sonraki tedavi diğerleri gibidir.

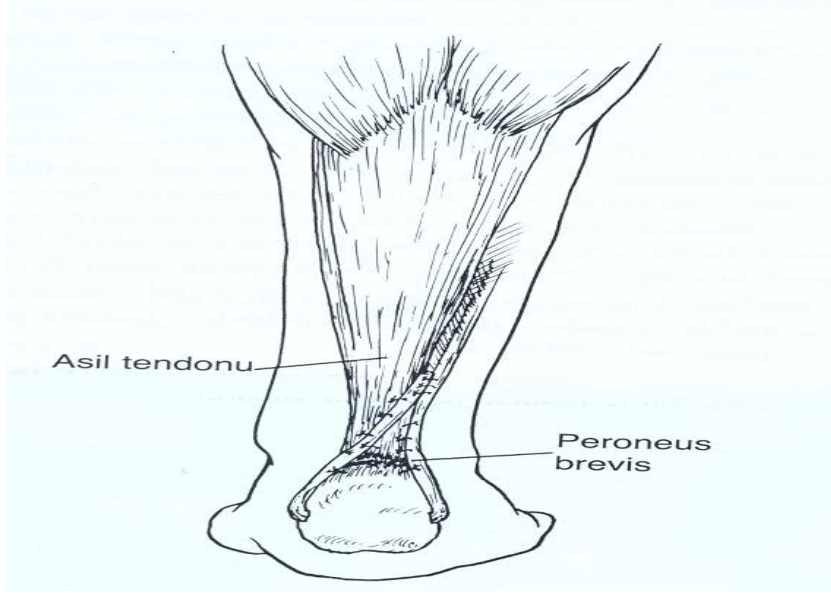


Resim 8: Aşil tendon Yırtıklarında Lynn tekniği (129)

Tauffer tekniği (130)

Tauffer uç uca tendon tamirinin mümkün olmadığı durumlarda kullanılacak bir tamir tariflemiştir. Bu teknik peroneus brevis tendonunu hem dinamik transfer eder hemde güçlendirici tendon grefti olarak kullanır.

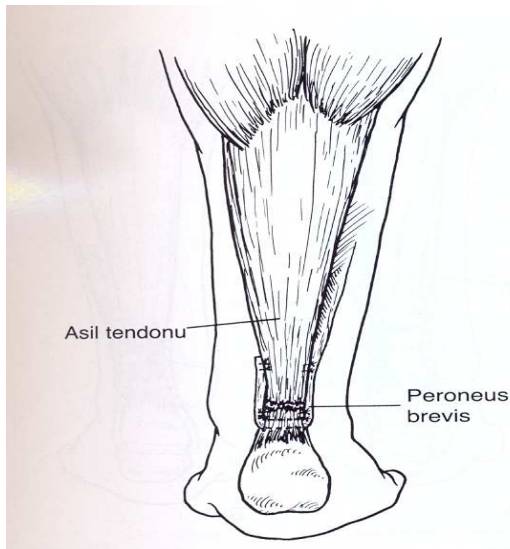
Posterolateral longitudinal insizyon kullanılarak aşil tendonu tuberositas kalkanei'ye kadar ekspoze edilir. Yaranın proksimal kısmında sural sinir bulunur ve retrakte edilir. Küçük bir insizyon kullanarak peroneus brevis tendonu 5. metatarstan ayrılır. Aponeurotik septum eksize edilerek lateral ve posterior kompartmanlar ayrılır ve serbest peroneus brevis tendonu insizyondan çıkartılır. Tuberositas kalkanei diseke edilerek tendonun geçebileceği çapta transvers bir tünel açılır. Peroneus brevis tendonu bu tünelden geçirilerek prosimal'e doğru aşil tendonu boyunca çekilir ve tamir bölgesinden geçerek kendi üzerine dikilir, böylece dinamik bir lup oluşur.(Resim 9)



Resim 9: Teuffer tekniği (130)

Turco ve Spinella modifikasyonu (131)

Turco ve spinella Peroneus brevisin aşil tendonunun distal güdüğünden ince yarık açılarak geçirildiği bir modifikasyon tanımlamışlardır. Graft medial ve lateral de güdüğe dikilip, distal tendon güdüğünün ayrılmaması için proksimalde tendona tekli dikişlerle dikilmektedir(Resim 10). Bu modifikasyon distalede güdüğün olduğu durumlarda kullanışlıdır. Sonraki tedavide Tauffer hastalarını 3 hafta dizaltı alçıda immobilize etmiştir. Turco ve spinella ayak bileği nötral veya hafif ekinde 6 hafta dizaltı alçı kullanmışlardır, bu sırada tolere edildiği miktarda yük vermeye başlamışlardır.



Resim 10: Turco ve Spinella Modifikasyonu (131)

İhmal Edilmiş Aşıl Tendon Yırtıkları

Yırtık olduktan 1 hafta sonra tendon uçları arasındaki boşluk skar dokusu ile dolar. Tedavi edilmeden bırakılırsa tendon uzamış, etkilenen tarafta yürüme sırasında parmak ucuyla itmeyi zorlaştıracak şekilde iyileşir. Koşma, zıplama ve merdiven inme çıkma gibi aktiviteler ciddi olarak yapılamaz hale gelir. Arka ayak ağrı, şişlik veya fonksiyonel bozukluk engel teşkil ederse geç tamir veya rekonstrüksiyon endikedir. Genellikle aktif gençlerde tamir tercih edilir. İhmal edilmiş yırtıklar gözden kaçabilir, çünkü hasta parmak fleksörlerini ve peroneal kasları kullanarak plantar fleksiyon yapabilir. Thompson testi aradaki skar doku nedeni ile negatif olabilir. Tendondaki uzama miktarı ayak dorsifleksiyon miktarı ile ilişkilidir. Bazen doku primer tamire elverecek kadar mobil olabilir.

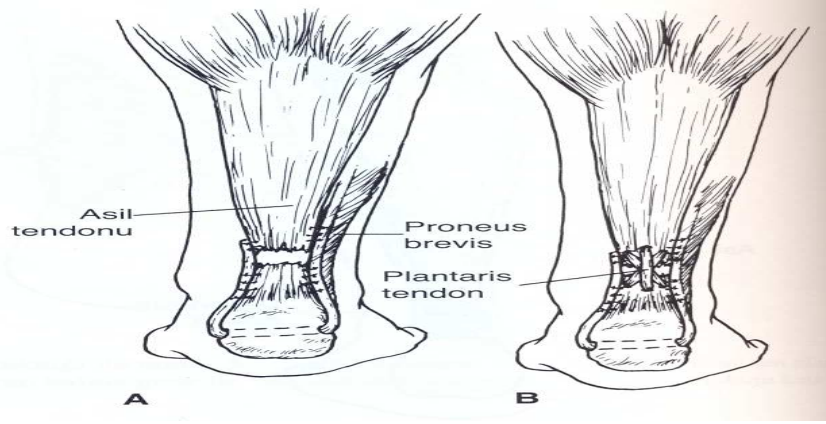
Üç aydan uzun süre geçmiş yırtıklarda tedavi hastanın fizyolojik yaşına aktivite seviyesine ve fonksiyonel yetmezliğin derecesine bağlıdır. Us ve ark. altı ihmal edilmiş vakada V-Y gastroknemius ilerletme, fibroadipöz doku eksizyonu, gastroknemius aponeurotik fleple güçlendirilmiş uç uca anastomoz yapmışlardır. Altı hastanın tamamı eski aktivite seviyesine dönmüşlerdir. İzokinetik testler plantar fleksiyonda en üst tork eksikliğini etkilenmemiş tarafın %2,5-22 si arasında olduğunu bildirmişlerdir.

Posteromedialden uzun eğri bir insizyon tendonun mobilize edileceği kadar proksimale gidecek şekilde yapılır. Gastroknemius ve soleus kasları keskin ve künt disseksiyonla yeterli mobilizasyon sağlanacak şekilde birer birer disseke edilir. Skar dokuları temizlenerek tamir akut olgularda olduğu gibi tansiyon dikişleri geçilerek ve plantaris tendonu ile güçlendirme yapılarak tamamlanır. Tamir esnasında ayak ekinde ve diz fleksiyonda tutulmalıdır. Sonraki tedavi diğerleri gibidir.

White ve Kraynick ve Teuffer Modifiye Tekniği (132)

Aktif hastalarda belirgin defekt olması durumunda en iyi rekonstrüksiyon White ve Kraynick ve Teuffer'in tariflediği lokal tendon transferinin modifikasyonu ile yapılır. Posterolateral longitudinal insizyon kullanılarak aşıl tendonu tuberositas kalkanei'ye kadar ekspozite edilir, yaranın proksimal kısmında sural sinir kenara çekilir. Küçük bir insizyon kullanarak peroneus brevis tendonu 5'ci metatarstan ayrılır. Lateral septum insize edilerek serbest peroneus brevis tendonu 1'ci insizyondan çıkartılır. Aşıl tendonu kılıfı üzerinden insizyon yapılarak yırtık uçları görülür. Skar doku temizlenir ve

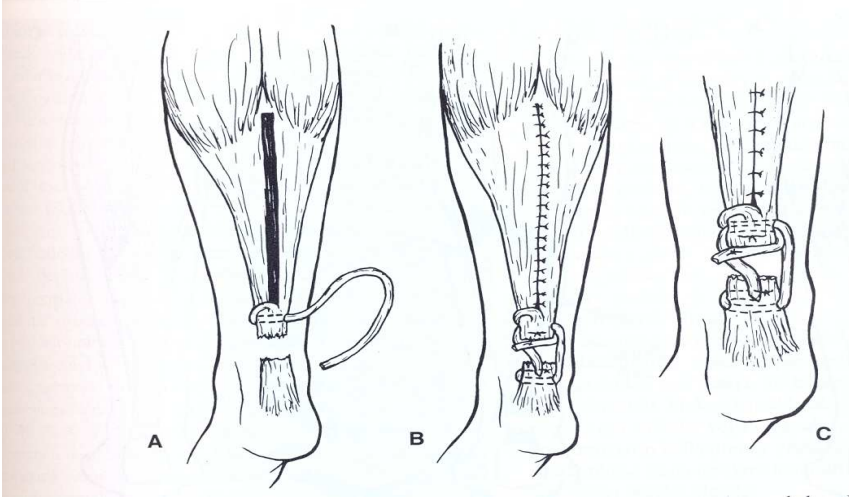
gastrosoleus proksimale doğru serbestleştirilir. Plantaris tendonu bulunup tendon sıyrıcı ile serbestleştirilir. Peroneus brevis tendonu tuberositas kalkaneum'dan açılan tünelden lateralden mediale geçirilir ve dinamik lup yapacak şekilde aşil tendonuna çok sayıda tek tek dikişle dikilir. Alınmış plantaris tendonu fasiya iğnesinden geçirilerek Bugg ve Boyd un tanımladığı fasial band şeklinde 8 yapacak şekilde posteriordan anteriora doğru geçirilir. Tendonda distal ucun üzerine yayılacak kısmı açıkta bırakılmalıdır. Böylece tamir bölgesi üzeri pürüzsüz kapatılabilir(Resim 11). Tendon kılıfı ve cilt altı dokusu emilemeyen dikişlerle kapatılır. Cilt dikilir, steril olarak kapatılır ve kısa bacak alçısı yapılır. Sonraki tedavi diğerleri gibidir.



Resim 11: White ve Kraynick ve Teuffer Modifiye Tekniği (132)

Bosworth Tekniği (133)

Posterior longitudinal orta hat insizyon ile kalkaneustan başlayarak baldırın 1/3 proksimale kadar kesilir. Yırtık tendon ekspoze edilip skar dokuları keskin diseksiyon ile temizlenir. Gastroknemius kası fasyasından 1,5 cm genişliğinde 17,5-22,5 cm uzunluğunda şerit distali yırtık tendona bağlı kalacak şekilde hazırlanır. Şerit tersine çevrilip transvers olarak proksimal tendondan geçirilir ve o bölgeye dikilir. Tendon şeridi distale alınıp tendonun distal ucundan transvers olarak geçirilir; sonra bu bölgede anteriordan posteriora doğru tendon geçirilir. Diz 90 derecede ayak bileği plantar fleksiyonda iken, şerit distal uca kromik katgüt ile sabitlenir. Daha sonra şerit proksimale çekilir ve tekrar transvers olarak tendondan geçirilir, son olarak distale doğru çekilip kendi üzerine dikilir (Resim 12). Yara kapatılır, diz fleksiyonda ve ayak plantar fleksiyonda uzun bacak alçısı uygulanır.

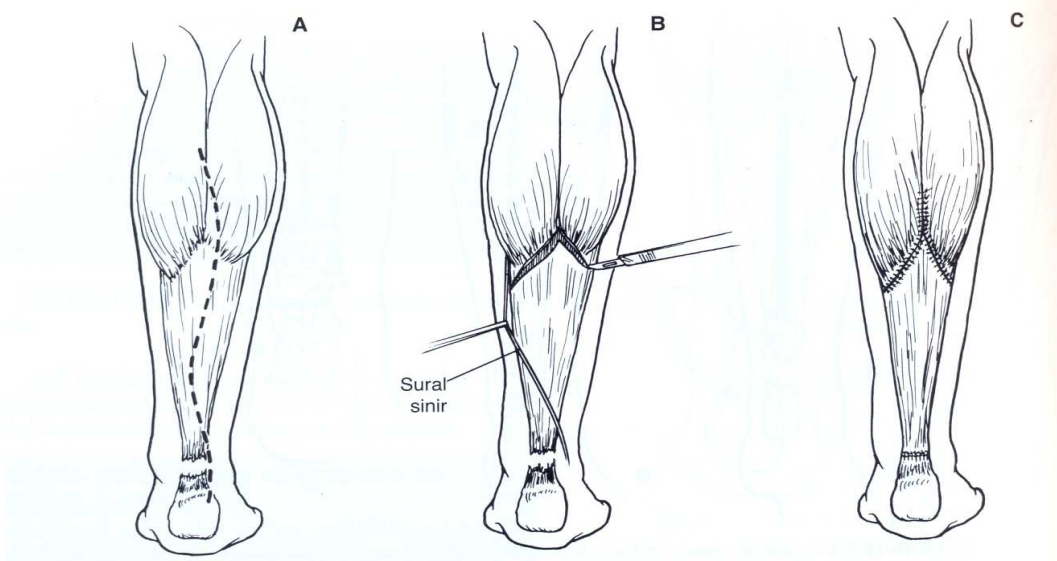


Resim 12: Bosworth Tekniği (133)

Abraham ve Pankovich Tekniği (134)

Abraham ve Pankovich aşil tendonu kronik yırtıklarında V-Y tendon flebi 4 hasta tatminkâr sonuçlar bildirmişlerdir. Hasta yüzüstü yatarken turnike ile aşil tendonu posterolateralinden kalkaneustan baldır orta kısmına kadar 'lazy-S' insizyon ile girilir. Sural sinir bulunup ekarte edilir. Derin faysa cilt insizyonu ile aynı doğrultuda kesilir. Skar dokusu temizlenir.

Diz 30 derece fleksiyonda ve ayak bileği 20 derece plantar fleksiyonda iken tendon defekti ölçülür. Tepesi orta hatta olmak üzere aponöroza ters V şeklinde insizyon yapılır. İnsizyonun kollarını tendon defektinin en az 2 katı uzunlukta yapılmalıdır ki Y konfigürasyonunda yaklaştırma yapılabilsin. Flep distale çekilir ve yırtık tendon uçları yaklaştırılarak emilmeyen tek tek dikişlerle yaklaştırılır. Proksimal kısım Y konfigürasyonunda kapatılır. Paratonunu tek tek emilmeyen dikişlerle kapatılır(Resim 13). Derin faysa ve ciltaltı doku rutin şekilde kapatılır ve diz 30 derece fleksiyonda ve ayak bilek 20 derece plantar fleksiyonda olacak şekilde uzun bacak alçısı yapılır. Sonraki tedavide uzun bacak alçısı 6-8 hafta çıkartılıp kısa bacak alçısı yapıp 1 ay tutulur ve ağırlık verilir. Alçı çıktıktan sonra 1 ay 3-5 cm topuk yüksekliği kullanılır ve artan güçlendirme egzersizleri başlanır.



Resim 13: Abraham ve Pankovich tekniği (V-Y Tamiri) (134)

Wapner ve Arkadaşları Tendon Transfer Tekniği (135)

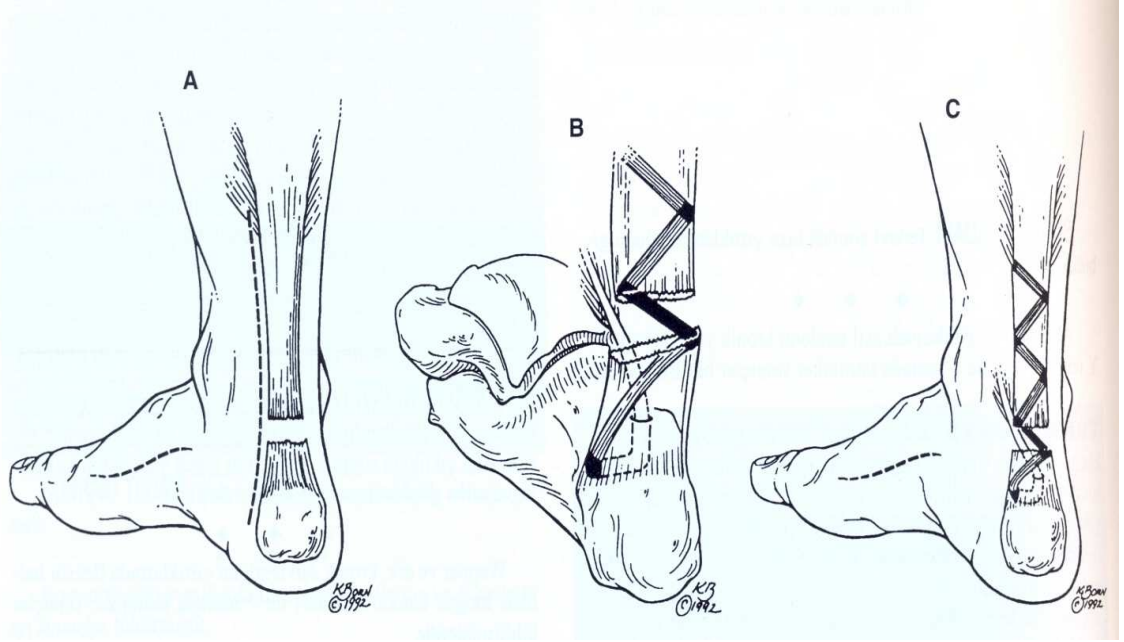
Hasta sırtüstü yatırılır ve turnike bağlanır. Ayak medialden abduktör kasların hemen üzerinden 1. metatarstan navikulaya doğru longitudinal insizyon yapılır. Kesi abduktör fasyaya kadar keskin olarak ilerletilir. Abduktörler fleksör hallusis ile plantara alınır. Fleksör hallusis longus ve fleksör digitorum longus tendonları bulunup, fleksör digitorum longusa dikilebilecek kadar güdük bırakılacak şekilde fleksör hallusis longus mümkün olduğu kadar proksimale kadar ayrılır. Fleksör hallusis longusun ayrılmış proksimal ucuna askı dikişi konur. Parmaklar nötral pozisyonda iken fleksör hallusis longus fleksör digitorum longusa dikilir.

Aşil tendonunun 1 cm medialinde kas-tendon bileşkesinden, kalkaneal insersiyonun 2,5 cm altına kadar posteromedial insizyon yapılır. Ciltaltı diseksiyon minimal olacak şekilde insizyon keskin şekilde cilt, ciltaltı ve tendon kılıfı boyunca ilerletilir. Diseksiyon paratenonun derinliklerine kadar ilerletilir ve cilt bozulmadan tam kat flep hazırlanır. Posterior kompartman üzerinde derin faysa longitudinal olarak açılır ve fleksör hallusis longus ekspozite edilir. Fleksör hallusis longus tendonu ayak ortasından arkadaki insiyona çekilir.

Aşil tendonunun yapışma yerinin hemen distalinde kemiğin orta noktasına kadar medialden laterale doğru bir tünel açılır. Vertikal olarak ikinci bir tünel aşil tendonu insersiyonunun derininde ilk tünel ile birleşecek şekilde açılır. Bir çamaşır klembi ile iki delik birleştirilir. Dikiş geçirici ile askı proksimalden distale geçirilir. Fleksör hallusis

longus tünelden geçirilir, distalden proksimale aşil tendonu içinden örgü şeklinde geçirilir. Örgü dokusu 1-0 Dacron dikişlerle tesbit edilir(Resim 14). Arzu edilirse tamir dokusu plantaris tendonu veya aşil tendonu şeridi ile kuvvetlendirilebilir. Paratenon emilebilir dikişler ile kapatılır. Cilt ve ciltaltı steril olarak kapatılır ve 15 derece plantar fleksiyonda posterior atel uygulanır.

Sonraki tedavide kısa bacak alçısı 4. haftada ve kısa bacak yürüme alçısı veya çıkartılabilir cihaz ayak bilek nötralde olacak şekilde yapılır ve 4 hafta daha tutulur. 8. haftada kuvvetlendirme eklem hareket açıklığı egzersizleri ile rehabilitasyona başlanır. Hasta grade 4-5 kuvvete ulaşana kadar cihaz içinde tutulur ve 10 derece dorsifleksiyon elde edilir. Spor 6 ay yasaktır.

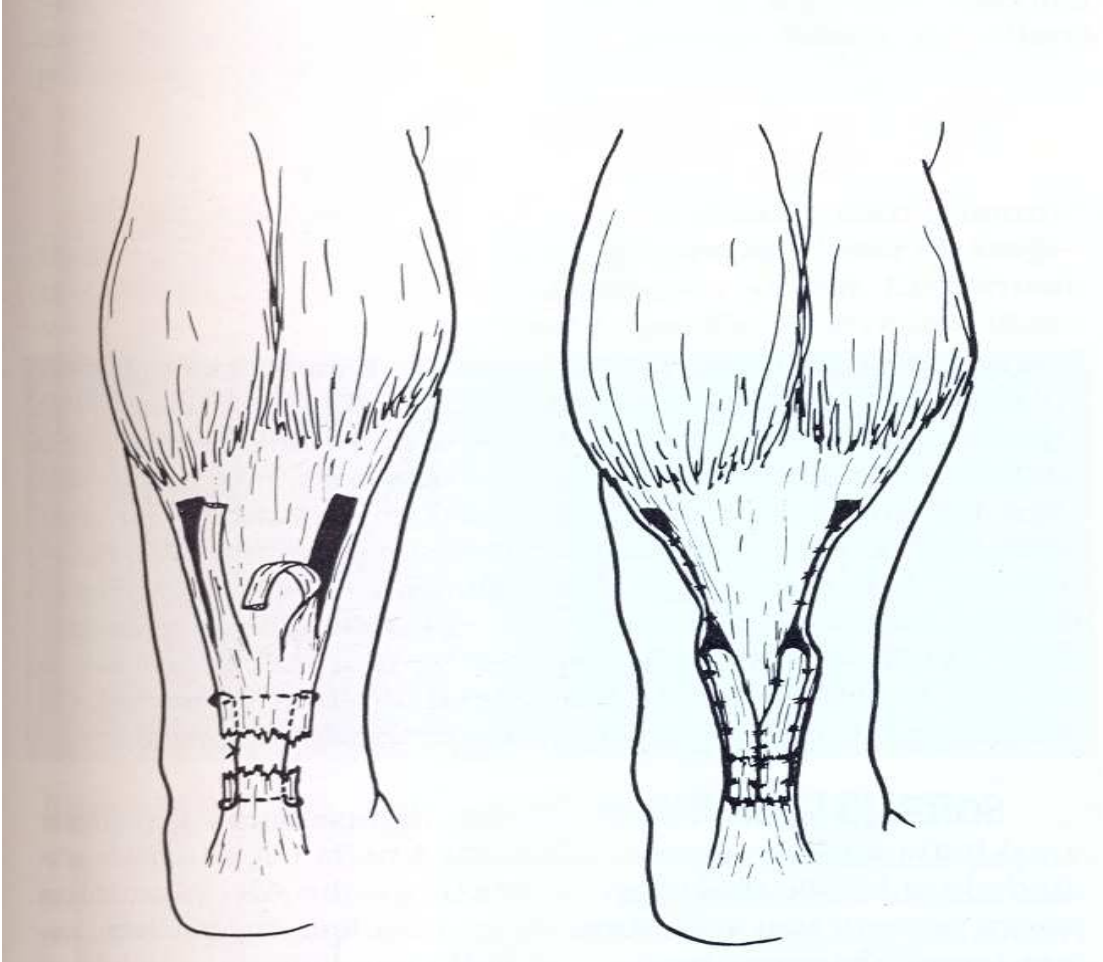


Resim 14: Wapner ve Arkadaşları Tendon Transfer Tekniği (135)

Roberts ve ark. 16 hastada plantaris tendonunu tendon uçları arasına lup yaparak ve 4 cm distale tendonu yayarak tüm tamiri kaplamışlar ve iyi sonuçlar elde etmişlerdir. Birçok yazar kronik yırtık tamirinde stent kullanımını önermişlerdir. Ozaki ve ark. üç katlı 'Marlex mesh'i horizontal olarak ayrılmış tendon uçları arasına sandviç yapmışlardır. Kısa dönem sonuçlarda 6 hasta yeterli sonuca ulaşmış ve minimal yabancı cisim reaksiyonu göstermiştir. Günümüzde tendon defektlerinin canlı kollajen greftleri ile tamir edilmesi gerektiğine inanılmaktadır. Sentetik stentlerin uzun dönem sonuçları teknik önerilmeden önce gözlenmelidir.

Lindholm Tekniği (136)

Lindholm tamir edilen tendonun üstteki cilt yapışmaması için aşıl tendon yırtıklarında canlı faysa kullanımı ile bir teknik geliştirmiştir. Hasta yüzüstü şeklinde yatarken baldırın ortasından kalkaneusa kadar posterior eğri bir insizyon yapılır. Derin faysa ortadan açılır ve tendon yırtığı görülür. Püsküllenmiş uçlar debride edilip kutu şeklinde mattress dikiş veya ağır emilemeyen dikişler ile yaklaştırılır, ek olarak aralıklı tek dikişler de atılır. Proksimal tendondan ve gastroknemius aponörozundan 1 cm genişliğinde 7-8 cm boyunda iki flep hazırlanır. Yırtık yerin 3 cm proksimalinde bu flepler bırakılır. Her iki flep 180 derece döndürölüp pürüzsüz yüzey alta gelecek şekilde yırtık üzerine katlanır. Uçlar yırtık tendon üzerine ve distal de birbirine dikilir (Resim 15). Yara tamir bölgesi üzerinde tendon kılıfı dikkatlice kapatılacak şekilde dikilir.



Resim 15: Lindholm'un Tariflediği Faysal Flep Tekniği (136)

II.3. POSTMENAPOZAL SÜREÇ

II.3.1. Postmenapozal Süreçte Temel Olaylar

Yaşlılık kalıtsal yapının ve dış faktörlerin etkisi ile hücredeki biyokimyasal tepkimelerden başlayarak, hücre doku, organ ve vücut yüzeylerindeki işlevlerin azalması olarak tanımlanabilir. Ancak bir insanın gelişimini tamamlaması ile yaşlanmaya başlaması arasındaki ayrımı henüz tam olarak bilemiyoruz.

Yaşlanmayı primer ve sekonder olarak kategorize etmek mümkündür. Primer yaşlanma, yaşlanma sürecine bağlı olarak yapı ve fonksiyonlardaki bozulmadır. Primer yaşlanmanın hızı muhtemelen hücre ve dokuların yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün sürdürülebilmesi için çalışan DNA'yı serbest radikallerden korumak gibi mekanizmaların etkinliğine bağlıdır. Sekonder yaşlanma ise hastalıklar ve çevresel faktörlerin etkisi ile çıkan yaşlanmadır (egzos dumanı, sigara dumanı, UV, radyasyon gibi etkenler)(137-139).

Yaşlanmanın temel nedenlerine gelince 9 ana başlık altında toplamak mümkündür.

- 1- Telomer kısalması, telomer aktivitesinin sonlanması
- 2- Oksatif stres ve mitokondri hasarı
- 3- Apoptozis
- 4- Yaşlanmada glikolizasyon teorisi
- 5- Protein sentezi azalması
- 6- Bellek oluşumunun teşvik edilmesi, sinir hücrelerinin bölünmesinin durdurulması
- 7- Fiziksel ve kimyasal yıkıcıların vücut hücrelerini yıpratması
- 8- Doğal ve yapay bazı maddelerle ortaya çıkan ölüm
- 9- Tüklenen genler

Serbest radikallerin yeni deyim ile ROS (reactive oxygen species) 'ların yaşlanmanın temel nedenlerin başında geldiği artık kabul edilmektedir. Hücrede oksijenin %90'ı oksidatif fosforilasyonun merkezi olan mitokondrilerde tüketilir. Lipid peroksidasyonu ile hücre membranı hasarına atherosklerozun hızlanmasına yol açar. 20-30 yaş, 30-40 yaş, 40-50 yaş, 50-70 yaş, 70-80 yaş gruplarında ROS'lar incelendiğinde 50 yaşlardan itibaren ROS yapımı belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir.

Kurtçuklara ve sineklere sentetik süperoksit-dismutas / katalaz kombinasyonları verildiğinde verilmeyenlere oranla yaşam sürelerinin %35 ile %44 oranda arttığı gösterilmiştir. Mitokondrilerin neden ROS'a bu kadar duyarlı olduklarını açıklamak da gerekir; mitokondrilerin hemen sadece ATP üreten genler var olup, telomeri olmadığı DNA (mt.DNA) histonla örtülü olmadığından çekirdek DNA'sında daha az mutasyon geçirebilir. MtDNA kendini çoğaltırken iç zara tutunur ancak burası da ROS'un üretildiği ve en bol bulunduğu yerdir. Bu durum mt DNA'sında çok sayıda hasar meydana getirir. Mt DNA'dan kopan parçacıkların çekirdek genlerine ya da tam tersine çarpması patolojik sorunlara yol açar(140-142).

Apoptozis programlanmış hücre ölümüdür. Apoptozisi dış etkenlerin etkisi altındaki ölüm olan nekrozdan ayırt etmemiz gerekir. Apoptoziste temelde önceden tasarlanmış olarak hücre içinde veziküller kromatin kondasyonları, çekirdek DNA parçalanmasının oluşmasına karşılık nekrozda tasarlanmamış stoplazmik organel yıkımı plazma zarı bütünlüğünü yitirilmesi söz konusudur. Glikosilasyon ile oksatif stres arasında sinerji vardır(143,144).

80 yaşına geldiğinde insanlar yeni protein yapma yeteneklerinin %40-90'ını kaybederler. Yaşlı farelerin mitokondriyalardaki protein sentezi genç farelerin %50'si oranındadır. 80 yaşına gelindiğinde insanlar genç insanlara göre DNA onarım yeteneğini %50 yitirirler. Sonuçta en somut bulgu olarak bacak kaslarında atrofi oluşturabileceklerini ekleyebiliriz(145).

İlk kez 1930'da Clive Mc. M. MC. farelerde diyetle kalori kısıtlaması(DKK) nın farelerin ömrünü %40 uzattığını göstermiştir. DKK oksidatif stresi azaltmaktadır. Bununla birlikte bu diyetle ROS'un mitokondriyalardan daha az oluşmasıdır. Ayrıca DKK glikolizasyonda azaltacağı için glikolizasyon son ürünleri AGE (Advanced Glycosilation end Products). AGE'in yapacağı yan etkide azalmakta ve böylece ROS'un azalmasının yararına bir yarar daha eklenmektedir. Nitekim DKK uygulanan farelerin damar duvarlarında daha az elastiki fibril dejenerasyonu ve daha az kollajen birikimi gözlenmiştir. DKK ömür uzatmakla kalmayıp diyabetes mellitusu bağlı son devre böbrek hastalığı insidansını da azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak DKK'nın olumlu etkisinin temelinde mitokondrilerde ROS yapımının azalmasının yattığı ve DKK'nın ömrü uzatıcı etkiye sahip tek unsur olduğunu söyleyebiliriz(146-148).

Büyüme hormonu kendi reseptörü ve karaciğerde sentezini sağladığı, serbest formu olan İGF-1 (insülün like growth factor) vasıtasıyla etkisini gösterir. İnsülin etkisini antagonize eder. Lipolizi indükler, protein sentezini uyarır, kemik remodelingini aktive eder, visseral yağ dokusu kaybına yol açar.

Erkekler 60 yaşına geldiklerinde %30'unda İGF-1 düzeyi bu hormon eksikliği olan çocuklardaki düzeyine iner. Büyüme hormonu eksikliğinde özellikle yaşlılar için önemli olmak üzere hipoglisemi, kas kitlesinde azalma, egzersiz performansında azalma kemik yoğunluğunda azalma gibi etkiler görülür. Büyüme hormonu tedavisinde bel kalça oranında düzelme, kemik mineral dansitesinde artma, yaşam kalitesinde düzelme hedefler arasındadır. Büyüme hormonu tedavisinde ekstremitte ödemi, karpal tünel sendromu artralji ve myaljiyide unutmamak gerekir(149,150-152).

II.3.2. Hipoöstrojeneminin Endokrin Sistem Üzerine Olan Fizyolojik Etkileri

Yaşlanma, zamanla ölüm olasılığının artıp değişen ortam koşullarına uyum yeteneğinin azaldığı, tür içi bireylerin tümünde benzer fenotip değişikliklerle giden kaçınılmaz fizyolojik bir süreçtir.(153) Yaşla birlikte total vücut ağırlığındaki değişim ihmal edilebilir düzeyde olduğu halde; yağsız vücut kitlesindeki kayıp anlamlıdır. 4. dekatten itibaren yağsız vücut kitlesi her dekatta % 6 oranında azalır. Buna paralel olarak bazal metabolizma sabit biçimde azalırken 9. dekatta bu azalma yaklaşık %25 lere ulaşmaktadır. Tüm bu bazal metabolizma ve vücut kompozisyonu değişikliklerinin klinik pratiğe yansması oksijen tüketimi, kreatin klirensi, kemik ve kas kitlesinde gözlenen yaşa bağlı düşüşlerdir(154).

Sürüngelemlerden memelilere dek kalori kısıtlanarak ve/veya yağsız kitle artırılarak beklenen yaşam süresi arttırılmıştır(155). 2000'lere dek ortaya konan kalori kısıtlamasının yaşam uzatıcı etkisinin aslında azaltılan yağ kitlesinin sonucu olduğu savunulmaktadır(155).

Sağlıklı bireylerde açlık plazma glikozu her dekatta 1 mgdl yükselir ki, bu değişiklik açlık plazma glikoz üzerinde yaşlanmanın anlamlı bir değişiklik yaratmadığı şeklinde kabul görmüştür(154). Oysa glikoz toleransı yaşlandıkça anlamlı bir şekilde azalır. Kemik kitlesi ve yoğunluğu yaşa bağlı olarak her iki cinsiyette hızları değişmekle birlikte belirgin olarak azalır. Erkeklerde kemik mineral içeriği kortikal kemiklerde 40 yaşından itibaren her dekatta %3-4 azalırken trabeküler kemikte bu kayıp %7-12 dekat

gibi daha hızlı olur(156). Benzer değişiklikler daha yavaş olmakla birlikte kadınlardada beklenir. Yüzey genişliği ve yüksek metabolizması nedeniyle trabeküler kemik bu kayıplara, kortikal kemikten daha duyarlıdır(156).

Kemik metabolizmasında gözlenen yaşa bağlı olumsuzlukların kemiğin yeniden yapılanması dengesinin; kadınlarda öncelikle yıkım artışı erkeklerde ise önce yapım azalması yönünde bozukluğu şeklinde genel bir görüş vardır(156). Yaşla birlikte osteoblastların hem ömrü kısalır hem de fonksiyonları bozulur(156). Azalan mekanik yükleme uyarısı ve kas kitlesiyle birlikte lokal ve sistemik büyüme faktörleri ve gonadal hormon düzeylerindeki düşmeler bundan sorumlu tutulmaktadır. Yaşla birlikte negatif kalsiyum dengesi negatif yöne kayma eğilimi söz konusudur(156).

Vitaminsiz beslenme ve güneş ışığı maruziyetindeki azalma; dolayısıyla indirekt olarak 25- OHA vitamininde yetersizliği yaşlı populasyon için risk arzeder. Fakat ortak görüş serum düzeyleri ne olursa olsun, yaşla birlikte barsak reseptörleri azalan vitamin D nin yaralanırlılığının azaldığı yöndedir(154). Bu nedenle bazı bireylerde kompensatuvar 1,25 OHA vitaminde yükselmesi gözlenebileceğini işaret eder. Kemik yapımını arttırmak pahasına kalsiyum emilimi ve serum iyonize kalsiyumunu normalize etmeye parathormon ve kalsitoril dengelemeye çalışır. Yaşla birlikte hızlanan kemik kaybını kalsiyum açığına dengelemeye çalışan bir mal adaptasyon olarak yorumlanır. Büyüme hormonu (BH)salınımı yaşla birlikte azalır ki buna 'somatooz denir. Bu azalma kadınlarda erkeklerden daha belirgindir(154).

Büyüme hormonu eksikliği şu gibi komplikasyonlara yol açabilir.

- 1.Artmış kardiyo vasküler mortalite
- 2.Bozulmuş metabolik profil
- 3.Azalmış kas-kemik kitlesi
- 4.Artmış yağ kitlesi
- 5.Bozulmuş yaşam kalitesi

II.3.3. 60 Yaş Üstü Hastalarda Menapozu Bağlı Sorunlar

Menapoz; kadının yaşlanma sürecinde doğal bir parçası olup adet kesildiği dönemi ifade eder. Temel olarak doğal, cerrahi sonrası veya kemo/radyoterapi sonucu oluşmuş olabilir(157).

Menapoza Bağlı Kısa ve Uzun Dönem Etkileri

1.Östrojen eksikliğinin kısa dönem etkileri

- a.**Vazomotor semptomlar(sıcak basması ve gece terlemeleri)
- b.**Uyku bozuklukluklar
- c.**Duygudurum değişiklikleri
- d.**Vaginal kuruluk, cinsel birleşme esnasında ağrı
- e.**Seksüel disfonksiyon
- f.**Üriner inkontinans
- g.**İdrar yolu enfeksiyonları
- h.**Anormal vaginal kanama problemleri
- i.**Kognitif bozukluklar
- j.**Somatik semptomlar
- k.**Hayat kalitesinde değişiklik

2.Östrojen eksikliğinin uzun dönem etkileri

- a.**Osteoporoz
- b.**Kardiovasküler hastalık
- c.**Demans

Menopozda en belirleyici genettir. Batı ülkelerinde ortalama menopoz yaşı 51-52'dir. Türkiyede ortalama menopoz yaşı ile ilgili kesin veri olmamasına rağmen, menopoz yaşının 47-49 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Menopoz yaşının 51 olduğu durumlarda kadınlar, hayatının 1/3 ünden fazlasını post menopoz döneminde geçirir. Amerika bileşik devletlerinde menopoz giren kadın sayısının son 30 yıl içerisinde (1990-2020)iki katına çıkacağı öngörülmektedir(158,159).

Genetik olarak programlanmış yaşta overian foliküllerin kaybı, aktivitesinin sonlanması ile beraber oveden östrojen salınımı azalır ve menustural siklus sona erer. Ovarian foliküllerden inhibin salınımının azalması, östrojen negatif geriye dönük etkisinin ortadan kalkması nedeni ile hipofizden FSH LH, salınımı artar. Artan LH dolayısı ile menopozdan sonra overlerden androjen salınımı devam eder(160).

Postmenopozal dönemde adrenal ve over kaynaklı androjenlerin (özellikle androstenedion'nun) periferal aromatzasyonu ile östrojene dönüşümü kısmi olarak menopozal semptomları baskılayabilir. Bu dönüşüm miktarı kadının menopozal semptomları dolayısı ile tedavi ihtiyacının olup olmayaacağıında belirler.

Tüm vucut sisteminde östrojen reseptörlerinin yaygın dağılımı gösterilmiştir(161). Vazomotor semptomlar %50 75 kadında menopoz sonrası ilk 5 yıl içinde kendini sınırlayarak geriler.(162) %9 kadında ise vazomotor semptomlar 70 yaş boyunca da devam eder.

Ateş basmasının en etkin tedavisi östrojen replasman tedavisidir. Fakat son yıllarda rapor edilen WHI çalışması sonuçlarına göre 5 yıldan fazla östrojen+progestin kullanan kadınlarda myokard enfarktüsü, inme, pulmoner emboli, derin ven trombozu, meme kanseri ve demansta riskinde artış saptanmıştır. Bu nedenle bu ilacın kullanımı konusunda günümüzde çekinceler mevcuttur(163). Bu tür olası risklerden dolayı vazomotor semptomları ciddi olan olgularda risk/yarar oranı gözetilerek 4-5 yıl kontrollu olarak östrojen tedavisi verilebilir(164).

Östrojen; noron aktivitelerini ve birbirleri ile olan iletişimini stimule eder. Östrojen ayrıca sinir sinir hücrelerini toksik maddelerden koruyarak antioksidan etki yaratır. Östrojen inflamasyonun belirteci olan C-reaktif protein düzeyini artırır. İnflamasyon kognitif fonksiyonlarının azalmasına etkilidir. Östrojen ayrıca inme riskinide artırarak kognitif bozulma ve demans riskinide artırır(165,166).

Sırt ağrısı, eklemlerde ağrı, yorgunluk, bitkinlik, durumunun menopozla ilişkili olduğuna dair az sayıda yayın olmasına rağmen son yıllardaki araştırmaların çoğu menopoz ile bu tür somatik semptomların ilişkisi olmadığı bildirilmektedir. Hayat kalitesinde değişiklik ile ilgili kesin ilişkiyi gösteren yeterli kanıt mevcut değildir(167).

Kemik kütlelerinde azalma, kemik dokusunun mikro yapısında bozulma ve buna bağlı olarak kırık olasılığının artmasına osteoporoz adı verilmektedir. Osteoporoz en sık görülen kemik hastalığıdır. Östrojen eksikliği ile beraber başlayan menopoz la birlikte kemik kaybı başlar. Menopozun ilk dönemlerinde özellikle trabeküller kemik kitlesinde hızlı bir azalma olur. Serum östradiol düzeyi ile kemik dansitesi arasında pozitif bir korelasyon vardır. Ancak kırık insidansı ile korelasyon gösterilememiştir.

Östrojen tedavisiyle menopoz ile beraber gelen hızlı kemik kaybı önlenir. Ancak östrojen olası kardio vasküler ve meme kanseri riski dolayısı ile ilk seçenek olması tartışmalıdır. Progestinler, selektif östrojen modülatörleri ve bifosfanatlar da kemik kaybını önler. Menopoza bağlı kemik kütle kaybı yaklaşık 10 yıl sürer(167). Östrojenin; amiloid birikiminin engellemesinde önemli olduğunu bildiren birçok araştırma vardır(168).

Düşmeler yaşlılar arasında görülen önemli bir sağlık problemidir. Düşmeler yaşlı morbiditesi ile bağlantılı ve kazaların en sık görülen nedenlerindedir. Toplumda bağamsız yaşayan 65 yaş üstü kişilerin %35 i her yıl düşmektedir. Tekrarlı düşmelerde fonksiyonel aktivitelerin yapılmasında güven azlığına, sosyal izolasyon, hastanede kalma süresinin artmasına ve huzur evlerine erken başvuruya neden olmaktadır. Tekrarlı düşmeler aynı zamanda bir kez düşmeye göre mortalite artışına neden olmaktadır. Düşmede predispozan faktörler olarak ilaç kullanımı, kognitif bozukluklar, görsel bozuklukluk, postural hipotansiyon, alt ekstremite özürleri, palmemental refleksi, denge-yürüme bozukluklukları, ayak problemi ve çevresel tehlike belirtilmektedir. Düşme sonucunda hayatta kalanlarda aktivite kısıtlaması, yumuşak doku yaralanmaları veya kırıklar olabilmekte ve sonuçta uzun süreli hastanede kalma veya immobilizasyona gerek duyulabilmektedir.

Kemik iskelet dokusunun mekanik elemanı olmasının yanı sıra ekstra sellüler sıvı ile dinamik ilişkide olan bir kalsiyum, fosfor ve mineral deposudur. Kemik makroskopik olarak trabeküler ve kortikal olmak üzere iki çeşit kemik içermektedir. Kortikal kemik uzun kemiklerin shaftında ve yassı kemiklerin yüzeyinde yer almaktadır. Trabeküller veya süngerimsi kemik ise yassı kemiklerin iç kısmında şekil verir ve uzun kemiklerinde uç kısmında yer almaktadır. İskeletin %80 %90 kortikal kemiktir. Bu iki kemik farklı kuvvetlerin etkisi altındadır. Trabeküller kemik tipik olarak kompresyon kuvvetine karşı direnç oluşturmak üzere düzenlenmişken, kortikal kemik hem kompresyona hemde parçalama ve bükme kuvvetine karşı koymakta'dır. Trabeküller kemiğin daha büyük yüzey alanına sahip olması nedeni ile yeniden şekillenme oranı kortikal kemikten fazladır(169-172).

Hematopetik hücreler monositler, preoseoklast ve osteoklastları içerir(169-174).

Osteoklastlar kemiğin resorpsiyonundan sorumlu kemik hücreleridir. Osteoblastların temel fonksiyonu şekillendirme ve kemiğin protein komponenti olan osteoidlerin mineralizasyonudur(169,174). Kendi kendine model oluşturma yeteneği olan tek canlı doku kemik dokusudur. Buda 5 fazda olur bunlar sırası ile dinlenme, aktivasyon, rezorpsiyon, proliferasyon ve formasyon fazlarıdır(169,171,174).

Kemiğin yeniden şekillenme süreci yavaştır ve yaşlandıkça dahada yavaşlar. Tamamlanmış bir kemik döngüsü yetişkinde 3-6 ay süren dinlenme fazını kapsamaktadır. Tüm iskelette yerine konması 7-10 yıl zaman alırken çocuklarda 2-3

yılda tamamlanabilir. Bu siklus sırasında kemik şeklinde ve miktarında herhangi bir değişiklik dikkate alınmalıdır. Bu süreç yavaştır ve osteoporozu olan hastalarda 2 yıldan önce genellikle görüntülenemez(169,172,173).

Kemik mineral yoğunluğu, kemik kuvvetinin tek unsuru değildir. Kemik kalitesi gibi eşit derecede önemli unsurlarda vardır ancak; ölçümü zordur. Kemik mineral yoğunluğu ile kırık riski arasında ters bir ilişki vardır. Kemik mineral yoğunluğundaki azalma da her bir standart sapma değeri için kırık görülme oranı 2-3 kat artmaktadır(171-173).

Osteoporozda her yıl kemik kütlesi belli bir oranda azalır. Bu gerçek anlamda resorbsiyona eşdeğer değildir. Gerçek kemik kaybı kemik resorpsiyon hızı ile kemik yapımı arasındaki farktır. Kemik kaybının en önemli sebeplerinden biri kemik döngüsündeki artıştır. Büyük ölçüde östrojen yokluğu ile meydana gelir. Yeniden şekillenmede dengesizlik vardır. Kemik miktarı ve erozyon derinliğinde artış görülür. Bu tip kemik kaybı yaşa bağlı kemik kaybının en önemli nedenlerindedir ve kemik mimarisini etkiler(169-173). Yaşa ve menopoza bağlı kemik kaybı yüzdesi trabeküller kemikte kortikal kemikten fazladır. Mutlak kemik kaybı miktarı ise her iki tip kemikte aynıdır. Osteoporoz düşük kemik kütlesi ve kemik mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir hastalıktır. BMD. genç erişkine göre -2,5 standart sapmanın üzerinde olmasıdır. Buna göre osteoporoz tanımı için kırık olması şart değildir (169-174).

Osteoporozu genelde 3 şekilde sınıflandırabiliriz

1.65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenopozal osteoporoz

2.65 yaş üzerinde her iki cinste görülen osteoporoz

3.İdiopatik osteoporoz

Osteoporozun yaşlı popülasyonu daha fazla etkilemesi ve ömrün uzaması ile yaşlı nüfusta beklenen artış osteoporozu giderek büyüyen toplumsal bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Osteoporozla bağlı görülen kırıklar morbidite fonksiyonel bağımsızlık kaybı, kronik yakınma ve artan morbidite ile sonuçlanmaktadır. Amerika'da yapılan istatistiklere göre 25 milyondan fazla insan osteoporozdan etkilenmiştir. 1.3 milyondan fazla kırığada predispozan faktör olmuştur. Bunların

500.000 den fazlası vertebral,250.000'i kalça ve 240.000 de el bileği kırığıdır(170-172,174).

Osteoporozda başlıca risk faktörleri yaş yaşam şekli, hormonal değişiklikler, kortikosteroid kullanımı, genetik, hareketsizlik, sigara ve alkol tüketimi ile diğer bazı hastalıklardır. Yaş kemik kütlesi ve kırık riski için önemli bir risk faktörüdür. Doruk kemik kütlesi büyüme ile erişilebilen en yüksek kemik kütle seviyesidir. Doruk kemik kütlesi en erken 17-18 en geç 35 yaş civarına ulaşıldığında, 40 yaşa kadar korunduğu ve 40 yaştan sonra fizyolojik kayıp başladığı bilinmektedir. Kadınlarda menopoza birlikte yaşa bağlı kemik kaybı %50 artar. Yaşlanma ile kortikal kemik incilir. Trabeküller kemikte ise perforatif rezorpsiyonlar meydana gelir. 80 yaşta erkekler doruk kemik kütlelerinin %25'ini kadınlar %40'ını kaybeder. Ortalama yaşam süresi arttıkça osteoporoz giderek büyüyen bir problem olmaktadır(171-176).

Östrojen kemik üzerinde bir miktar koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Fakat tam olarak ne rol oynadığı açık değildir. Osteoblast ve osteoklast hücrelerinin çok düşük yoğunlukta östrojen reseptörleri içerdiği düşünülmüştür. Bunun anlamı östrojen seviyesinde bir değişikliğin kemiğin yeniden şekillenmesini etkileyeceğidir. Düşük östrojen seviyesi KMY 'nda kayba neden olur. Kadınlarda osteoporoz gelişiminde erkeklerden çok daha yüksek riske sahiptir. Bu durum kemik yoğunluğunun doruk değerinin düşük olmasından değil aynı zamanda östrojen hormonunun seviyesinde azalma nedeni ile kemik kaybının hızlanmasındandır(169,171,172,177,178).

Kadınlar menopoza girdikten 5 -10 yıl sonra kemik yoğunluğunun yaklaşık %4 'ünü çok hızlı bir şekilde kaybederler. Daha sonra bu kaybın hızı yavaşlar ve erkeklerinkine benzeyerek yılda yaklaşık %1 oranına düşer. Erkeklerde hipogonadizm veya testesteron hormonunun seviyesinin düşüklüğü osteoporoz için tek risk faktörüdür. Testesteronun KMY üzerinde direkt etkisi olduğuna, osteoblastlarda ki androjen reseptörlerini aktive ettiğini ve böylece kemiğin yeniden şekillenmesini etkilediğine inanılmaktadır. Östrojen de ayrıca bu etkiyi yaptığı düşünülmektedir. Erkeklerde az miktarda testesteron doğal olarak östrojene dönüşmektedir(171,172,174).

Tüm kalça kırıklarının %30 u erkektir. Yaşlı erkeklerde omurga deformiteleri de kadınlar kadar sık olduğu ve çok daha şiddetli seyrettiği ayrıca dikkate alınmalıdır(171,172,174).

Kortikosteroidler osteojenik hücrelerin doğal ömrüne zarar verir. Osteoblastın ömrünü kısaltırken osteoklastın ömrünü uzatır. KMY de kayıp yaparlar. Kortikosteroidler genel olarak yeniden şekillenme hızını da yavaşlatırlar(171,172,179-181).

Aile hikayesinde, annesinde kalça kırığı olan bir kadının kalça kırığı riski iki kat fazladır kilolu kadınlarda kalsiyum absorpsiyonu daha fazladır. Ve kemik döngüsünü etkiler. Yağ dokusunda depolanan östrojen de kemik yoğunluğunu olumlu etkileri vardır. Zayıf kadınlarda düşük kemik yoğunluğu ve koruyucu yağ dokusunun yetersizliği nedeni ile osteoporotik kırığa yatkınlık daha fazladır. Uzun süren hareketsizlik KMY de azalma meydana gelir. Astronotlarda yapılan çalışmalarda. Yerçekimi' nin olmadığı ortamda her bir ay için iskeletin yaklaşık %1 'nin kaybedildiği gösterilmiştir. Fiziksel aktivitenin iskelet için önemli olan diğer etkisi de östrojen artışıdır(175,182-184).

Osteoporozu olan insanlarda kırık en çok 3 alanda görülür. Bunlar kalça kırıkları, omurga kırıkları ve el bileği kırıklarıdır. Kalça kırıkları osteoporotik kırıkların arasında en fazla ölüme ve fonksiyonel kısıtlamaya neden olan kırıktır(169,174,184,185).

Yaşlanma ve trabeküller kemik yoğunluğunda azalma intertrokanterik kırıklarda daha etkili bulunmuştur. Kalça kırıkları el bileği ve omurga kırıklarına göre yaşamın daha ileriki dönemlerinde görülür. Ve çok ciddi düzeyde osteoporozu gösterir. En çok dik pozisyonda düşmede olur(171,174).

Colles kırıkları kadınlarda 35 -45 yaşında artış göstermektedir. 60 yaş üzerinde her iki cinste aynı düzeydedir. 80 yaş üzerinde 100 bin kişide 593 kadında ve 78 erkekte colles kırığına raslanmıştır. Osteoporozda fizyoterapi ve rehabilitasyon yaşam kalitesini artırır ve bakım maliyetinide düşürür. Fiziksel aktivite ve egzersiz sırasında kemiğe tatbik edilen mekanik güç osteoblastik aktiviteyi artırır. Egzersize bağlı kemik kazanımı %6-8 arasında belirtilmiştir(184,168,187-189).

Fiziksel aktivitede ve egzersizin osteoporozu önleminde önemli olan diğer etkiside östrojen artışına neden olmasıdır(184,190,191). Osteoporoz tedavisinde egzersizin amacı kemik, kas ve tendon sağlığını korumak ve geliştirmektir(172,192). Kemik kas tendon kuvveti ve sağlığı birçok faktöre bağlıdır. Bunlar genetik beslenme, hormonlar, çevresel etkenler ve fiziksel aktivitedir(188,189,193).

Yaşlılarda 60 yaşından sonra kadınların hemen hemen yarısının fazlasında, erkeklerin 1/4'ünde çeşitli kırıklara rastlanır(169,173,174). Yapılan bir çalışmada yaşlılardaki kalça kırığı sonrasındaki mortalite oranı 4. ayda %17 olarak bildirilmiştir(194).

Bu oran 12. ayda %35 lere çıktığı belirtilmiştir.(200) Kalça kırığından sonra hastaneden veya rehabilitasyon merkezlerinden ancak %50'si zamanında taburcu olabilirken %25'i 1 yıldan fazla süre bakıma ihtiyaç duymaktadırlar(195). Kalça kırığından sonra yaşlı hastaların ancak % 40'ı yaralanma öncesindeki seviyeye ulaşabilirler(183). Kalça kırıkları özellikle 74 yaş üstü beyaz kadınlarda artışı daha yüksektir. Beyaz ırkta görülme sıklığı siyah ırka göre iki kat daha fazladır. Yaşlılarda görülen kırıkların %40'ından daha fazlasını oluşturur. Amerika'da ve Avrupa'da 2050 yılında 6.26 milyona çıkacağı düşünülmektedir(186,196,197).

Kalça kırıklarında birçok komplikasyon oluşmakta bunlar derin ven trombozu, pulmoner emboli, atelektazi, pnömoni, üriner retansiyon ve konfizyondur(186,197). Kalça kırıklarında en büyük risk faktörleri osteoporoz, vücut kitle indeksinde azalma hareket güçlüğü denge ve görme problemleri fiziksel fonksiyonlarda azalma, görme yeteneğinde azalma veya görme bozukluklarıdır. Yaşlılarda mortaliteyi arttıran en önemli nedenler şunlardır; demans, kırık öncesi azalmış mobilite düzeyi, huzur evinde yaşama, deliriyum ve diğer sağlık problemleridir(196). Kalça kırıklarının önlenmesinde fizyoterapistin rolü eğitim ve koruma, tedavi ve kırığa yol açan dış faktörlerin belirlenmesi ve çevresel düzenlemedir.

II.3.4. Hipoöstrojenemide Kas İskelet Sistemi

Yaşlanma sürecinde bütün organ sistemlerinde meydana gelen biyolojik değişiklikler, kas iskelet sistemini de benzer şekilde etkileyerek çeşitli rahatsızlıklara neden olmaktadır. Eklem kıkırdak hasarının yanı sıra iskelet kaslarının kitlesinde ve kuvvetinde azalma ortaya çıkar. Yaş itibarıyla dejeneratif eklem hastalıkları yanında neoplazilerde daha sık rastlanır. Bu yaşlarda servikal spondiloz özellikle C5-C6'da sık rastlanır. Dünya Sağlık Örgütü yaşlılığı çevresel faktörlere uyum sağlayabilme yeteneğinin azalması olarak tanımlamıştır. Yaşlılık bir anlamda aktif ve bilinçli yaşamın bir başlangıcıdır. Yapılan bir çalışmada en sık rastlanan sorunlar dejeneratif eklem

hastalığı (%72), osteoporoz (%22) yumuşak doku romatizmaları %16 olarak bulunmuştur(198).

Kas eklem tendon ve ligamanlarda oluşan değişiklikler normal yaşlanma sürecine bağlı oldukları düşünülmektedir. Geriatrik toplumda kas iskelet sistemi hastalıkları çok sık görülmekte ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Yaşlanmayla beraber yağsız vücut ağırlığında azalma olmaktadır. İskelet kas kitlesindeki ilerleyici azalmanın bir sonucu olan bu kavram “sarkopeni”olarak adlandırılır(199).

Sarkopeni nedeniyle bazal metabolik hızda ve aktivite düzeyinde düşme ortaya çıkmaktadır. Sedanter erişkinlerde enerji tüketiminin ana belirleyicisi yağsız kas kitlesidir. Hayatın üç ve sekizinci dekatları arasında bu kitlede %15’lik bir azalma görülür. Yağ dokularında artış görülür abdominal bölgede toplanır yağlar. Artmış vücut kitlesi bunu taşımak zorunda kalan kas iskelet sisteminde meydana gelebilecek hastalıklar için yardımcı bir faktör olabilir. Yaş ile birlikte kas kitlesi ve büyüklüğü, motor ünitelerin sayısı, tendon ve ligamanlardaki su içerikleri azalır, kas dokusu tip 2 kas liflerinden fakirleşir(200,201) .

Vücutta kollajen döngüsünde azalma tendon ve ligamanlardaki remodelling veya yeniden yapılanma sürecinde azalma meydana gelir. Bazen bu normal yaşlanmadaki fizyolojik değişiklikler bazen kulanmama atrofisinden ayrılmamaktadır. Geriatrik toplumda hastanın en sık yakınması genellikle ağrıdır(202).

Kas iskelet sistemi 3 önemli fonksiyon görmektedir. Bu sistem öncelikle ekstremiteler hareketlerinin yapılabilmesini sağlar ikincisi mekanik destek yapar ve yumuşak dokuların korunmasını sağlar üçüncüsü ise kalsiyum hemostazı için mineral deposudur. Kas iskelet sisteminde yaşlanmadaki rol oynayan mekanizmaları şöyle özetleyebiliriz. Osteoblast ve kondrosit gibi diferansiye hücrelerin matriks bütünlüğünün devamında azalma ile sonuçlanan azalmış sentetik kapasite, mezenkimal kök hücrelerinde kök hücre sayısında azalma kollajen gibi yapısal proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonlarında azalma kas iskelet doku matriksinde proteoglikan fragmanları gibi degrade moleküllerin birikimi doku bütünlüğünün devamını sağlayan insülin like growth faktör 1(İGF 1) gibi sitokinler ve büyüme hormonları veya trofik hormonların lokal ve dolaşımdaki seviyelerinin azalması tüm bu mekanizmalarla ortaya çıkmış olabilen azalmış veya iyileşmesi ve doku kapasitesidir (203-204).

Kemiğin yeniden düzenlenmesini yöneten sinyaller tam olarak bilinmesede lokal hasar ve mekanik stresler önemli rol oynuyor gibi görünmektedir. Osteoplastlar hemopoetik prokültürlerinden RANK LİGANDI (reseptör aktivatör of NF- ligant) ve bunun ile ilişkili bazı sitokinlerin etkisi ile diferansiye olur. Osteoblastlar, fibroblastlar, stoma hücreleri yağ doku hücrelerini geliştiren prokültürlerden gelişirler. Cbfa-1(corebinding faktör alfa 1) adlı transkripsiyon faktörünün osteoblast diferansiyasyonunda kritik öneme sahip olduğu son zamanlarda ortaya konulmuştur(203,204).

Kemik korteksi yaşalanma ile birlikte oldukça zayıflar. Bu iç medullar boşluğun genişlemesini ve havers kanallarının boyut ve sayılarının artmasına bağlıdır. Havers kanallarının artması artmış iskelet kırılabilirliğinin, oda yaşlı bayanlarda artmış femur boyu kırıklarına neden olmaktadır. İskeletteki bu yapısal bozulmanın yanında kemiğin moleküler düzeydeki dayanıklılığında yaşla beraber önemli oranda azalır. Kollajen fibrilleri stabilize eden çapraz bağ işleminin etkinliği azalır. Yaşlandıkça kemikte yorgunluk hasarının birikimini işaret eden mikrofraktürlerin de sayısının arttığı düşünülmektedir(203,204).

Yaşlılardaki kemik kaybının ana nedeni aşırı osteoklast aktivitesinin bir sonucudur. Bayanlarda menapozla beraber östrojen hormonlarındaki azalma kemik redüksiyonunun artmasına neden olmaktadır. Çünkü postmenapozal kadınlarda düşük serum östrojen ve yüksek seks hormon bağlayıcı globin (SHBG) seviyeleri varlığında kalça ve omurga kırıkları daha sık görülmektedir(205). Bayanlarda kırık üç kat daha fazla görülmesi androjenlerin erkeklerde kemikler üzerinde koruyucu etki gösterebileceğini düşündürmektedir(206) .

Osteoblastların sentetik kapasitelerinde yaşa bağlı azalma fiziksel aktivitede azalmanın bir sonucu olabilir. IGF 1'in yaşa bağlı olarak gelişen biyoyararlanımında azalma osteoblast fonksiyonlarını bozabilir. Osteoporotik hayvan modellerinde yaşlanan iskelette osteoblasttan ziyade adiposit üretimine eğilim olduğu ortaya konmuştur(207).

Yaşlı hastada kollajen sentezinde ve posttransiyonel modifikasyonunda oluşan azalma nedeniyle yumuşak dokular olarak tarif ettiğimiz kaslar, tendonlar ve diğer bağ doku elemanlarındada bir takım değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Tendon ligament kemik bütünlüğünün germe kuvvetlerine olan direnci azalır eklem kapsülü hasarı görebilir. Örneğin omuz ekleminde rotatör kas hasarı ortaya çıkabilir. Yaşlı insanlarda

bağ dokuda kalsiyum çökmesine eğilim vardır. Kristal atropatilerde yaşlı hastalarda daha sık görülür. Aslında tendon ligament kapsül bütünü fonksiyonlarında bozulma osteoartrit gelişimi için gerekli ortamı hazırlar. Metabolik olarak kemik tüm yaşam boyunca aktif bir dokudur. Osteoporoz kemik kütlelerinde azalma kemik doku mimarisinde yapısal bütünlüğünde bozulma iskelet kırılabilirliğinde karakterize multifaktöriyel orijinli olan metabolik bir kemik hastalığıdır(208).

20-30'lu yaşlarda kemik kütlesi en üst düzeye ulaşır. Bu dönemde kemik yapımı ve yıkımı dengededir. 5 ve 5. dekattan itibaren yaşa bağlı olarak kemik kaybı başlar ve kemik kütlesi giderek azalır. Kadınlarda yaşa bağlı kemik kaybına ek olarak perimenopozal dönemde östrojen eksikliği kemik kaybında en önemli faktördür. 80' li yaşlarda kadınlarda %40 erkeklerde %25 oranında kemik kütlesi kaybı vardır. Asemptomatik olarak seyretmesine karşın osteoporoz çoğunlukla ciddi mortalite ve morbidite nedeni olabilecek komplikasyonlara neden olabilmektedir(209,210). İlk semptom çoğunlukla kırıklardır. Osteoporozun en ciddi komplikasyonu kalça kırığı kadınlarda iki kat daha fazladır(211).

II.3.5.Osteoporozda Tedavi

Osteoporoz trabeküller ve kortikal kemiği birlikte etkilediğinde postmenopozal osteoporozda trabeküller kemik kaybı daha fazla olur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımlamasına göre aynı ırk ve cinsten olmak üzere sağlıklı genç erişkinin 2.5 standart deviasyonun altında kemik dansitesi olması durumunu OP olarak tanımlanır ve aynı zamanda t skorunun -2.5 'in altında olması anlamına gelir. T skorunun ortalamasının 1 standart deviasyonun altında olması ise kemik dansitesi düşüklüğü olarak veya osteopeni olarak ve artmış OP ifade eder. Buda t skorunun -1 'in altında olması durumudur(169,170).

Zirve kemik kütlelerinin ya da yoğunluğuna erkek ve bayanlarda genelde 25 yaş civarı ulaşılır. Sonra yapımın yıkımı dengelediği bir dönem vardır.30-40 yaşları sonucunda yıkım lehine döndüğü ve yıllık %3-5 kemik kaybının yaşandığı bir dönem gözlenir. Bundan sonra ise kemik kaybının 10 kat arttığı ve yıllık %3-5 ulaştığı östrojen ekisinin ortadan kalktığı menopoz devri başlar(170).

ABD de 10 milyon osteoporozlu insan bulunmakta ve bunların %80 i bayarlardan oluşmaktadır.(212) Osteoporozda risk faktörleri modifiye edilen ve

edilmeyenler olmak üzere 2 ye ayrılır. Modifiye edilebilenler sırası ile sigara kullanımı, düşük kilo, östrojen eksikliği, düşük kalsiyum alımı, alkolizm, görme bozuklukluları tekrarlayan düşmeler, fiziksel aktivite azlığı, genel sağlık problemleri ve demans modifiye edilemeyenler, erişkin yaşta kırık hikayesi, bayan olma ve ileri yaştır. ABD de sadece osteoporozun sebep olduğu yıllık 1.5 milyon civarında kırık olduğu tahmin edilmektedir(212).

Toplum yaşlanmaya devam ettikçe de bu rakamın daha da yukarılara tırmanacağını tahmin etmek zor değildir. Cerrahiye takip eden 1 yıllık izlenimde %5-20 mortalitesi saptanmıştır. Çoklu kırıkların varlığında kilo kaybı, kifoz ve buna bağlı ağrı ve sırt biyomekaniğinin bozulması sebebi ile sırtta rahatsızlık ortaya çıkar. Torasik vertebraların kırıkları restriktif akciğer hastalığına neden olabilmektedir. Lomber vertebra kırıkları ise karında distansiyon, erken doyma ve kabızlığa neden olmaktadır. World health organization (WHO)dünyadaki 50 yaş ve üzeri kadınların %30 'una yakınının OP kriterlerini karşıladığı ve yine bu grubun çoğunun artmış kırık riski taşıdığı rapor etmiştir(212).

Kemik yapımında üretilen organik matriks Tip 1 kollajen dışında da bazı proteinler de içerir ve bunların bir kısmı kollajen dışı proteinlerdir(172). Bunlardan biri ve en önemlisi osteokasin olup gamma-karboksiglutamik asit içerir ve k vitaminine bağlıdır. Diğer kollajen dışı proteinler ise osteonektin, osteopontin ve diğer sialize ve fosforilize proteinlerdir(173). Bu proteinler ise muhtemelen kemotaksis ve hücre bağlanması önemli rolleri vardır ve üretimleri D- vitamini ve PTH (paratiroid hormon) kontrolündedir(174).

Osteoklastlar makrofaj ve monosit ile aynı kök hücrelerden olup bazolateral membranları kemik iliğine yapışiktır ve sodyum pompası ve bikarbonat klorid değiştiricisi olarak görev yaparlar(175).

PTH sürekli etki ettiğinde kemik yıkımını aralıklı etki ederse yapımını uyarır(176) Kalsitonin osteoklastlar üzerindeki reseptörleri ile direkt olarak osteoklastik aktiviteyi inhibe eder(176).

Osteoporozla ilgili genler 11 inci kromozom üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Kemik remodelizasyonda dolaşımda ki hormonların da etkisi vardır. Östrojen, Androjen, Vit D, PTH, Igf 1, ve 2, TGF-BETA, PTH peptit, Interlökinler, ek etkenler olarak beslenme, özellikle kalsiyum alımı ve fiziksel aktivite seviyesi

gösterilebilir. Östrojen eksikliğinde kemik kaybının ortaya çıkışı iki mekanizma ile açıklanabilir. Birinci iskemik yeniden yapılanmasının aktivasyonu, diğeri yapım –yıkım dengesinin yıkım lehine tetiklenmesidir, yapım yıkım dengesi yeniden sağlanana dek kemik kaybı devam eder(177).

Osteoblast ve osteoklastlar sistemik hormonların ve sitokinlerin (PTH, VİT –D kalsitonin östrojen) kontrolünde olmalarına karşı özellikle östrojen eksikliğinde kemik kaybında belirgin hızlanma olur. Östrojen eksikliğinin İL-1,TNF-ALFA,GM-CSF ve İL-6 gibi spesifik sitokinlerin dolaşımdaki miktarlarını etkilediği ve pogresif östrojen azalması durumunda bu sitokinlerin arttığı ve osteoklastların aktivasyonunu ve diferansiasyonu artırarak kemik yıkımına yardımcı oldukları bilinmektedir. Östrojen eksikliğinin net etkisi osteoklast aktivasyonu şeklinde olup aynı zamanda östrojen kemik hücrelerinin hayat siklusu üzerinde kontroler etkisi olması nedeni ile apoptosis oranında etkiler. Uzamış yatış veya paralizisi durumlarında da belirgin kemik kaybı ortaya çıkar. Steroidler osteoporozu sinerjik etki yaparlar. Antikonvulzanlarda sitokrom P450 sistemini indükleyerek vit D metabolizmasını hızlandırarak osteoporozu katkıda bulunurlar. Asit baz dengesizliği kemik kaybını artırır. Bikarbonat verilmesi kemik kaybını yavaşlattığı gözlemlenmiştir. Sigara östrojen metabolizmasını bozar menopoz yaşını 1-2 yıl aşağı çeker(213). Gerçek kemik kalitesi biyopsi ile doğrulanır(214).

Normal erişkinde günde 1 pmol civarında kemik doku kemik döngüsünün gerçekleştiği alanda depolanır. Histomorfometri halen kemik döngüsünün durumunu ve hastalığın tanısını göstermede halen altın standart olmakla birlikte trans iliak kemik biyopsisi gerektirmesi nedeni ile invaziv bir işlemdir. Tip-1 prokollajen histomorfometri ile gösterilmiş trabeküller kemik yapımı ile yüksek oranda koreledir. Yıkımın ya da osteoklastik aktivitenin idrardaki belirteci peptit ya da piridin bağlı hidroksiprolindir. Osteoklastik aktivitenin hızlı bir göstergesidir. Yeni üretilen piridin bağlı belirteçler belirgin olarak sadece kemik kollajen yıkımı ile ilişkilidir. Ancak yaşlı bireylerde kırık riskini belirlemede kemik yıkım belirteçleri fikir verir. Osteoporozun erken devrinde radyolojik değişiklikler sensitif değildir. Düz grafiler tek başlarına hassas değildir. Epidemiyolojik çalışmalarda genelde 2 metakarp kemiğin ortasının kalınlığı taramada kullanılmıştır. Günümüz teknolojisi ile kemik yoğunluğu ölçmek elimizde birden fazla invaziv olmayan yöntem bulunmaktadır. Dual –enerji x ray absorsiometri(DEXA) iki ayrı enerjiye sahip x –ışını kullanarak kemiğin mineral içeriğinin yoğunluğunu ile etraf

yumuşak doku yoğunluğunun ölçümünde kullanılabilir. Total iskelet mineral içeriğini tahmin etmede de yardımcıdır. DEXA birçok merkezde standart ölçüm için kullanılır. Kemik yoğunluğunda her bir standart deviasyonda düşüşünde kırık riskinin 2 katına çıktığı saptanmıştır(215).

Ultason ise hem sinyallerin kemikten geçiş hızını hemde geçişte absorbe edilme oranı kullanarak sonuç verir. Tüm bu tetkikler FDA onayı almış durumdadır. Osteoporoz ile başvuran bir hastanın değerlendirmesi için net bir algoritma yoktur. Tedavide 3 amaç vardır kırık gelişimini önlemek, ağrı varsa gidermek normal fonksiyonlara devam etmektir(216,217).

Birçok çalışmaya göre yeterli kalsiyum alımı kemik kaybını azaltır ve döngüyü yavaşlatır. Diğer taraftan genç yaşta ulaşılan zirve kemik kütlelerinin daha büyük olmasını sağlar ve ileri yaşta da kemik kaybını azaltır. Ca D vit alınırsa kalça kırıkları %20-30 oranında azalır. Osteokalsinin karboksilasyonu için yeterli K vitamini düzeyi sağlanmalıdır. K vitamin eksikliği de veya uzun dönem Varfarin kullanımında ulaşılan zirve kemik doku miktarı düşük kalmaktadır. Genç yaşta yapılan egzersizler genetik olarak belirlenebilen ulaşılabilecek maksimum kemik kütle düzeyini artırabilir. Sigara ve alkol bırakılması kalça koruyucu nonfarmakolojik tedavidir. Osteoporozun farmakolojik tedavisinde birçok ajan kullanılmaktadır. Osteoporoz profilaksisinde hormon replasman tedavisinde FDA tarafınca kabul edilmiş 3 endikasyonundan biridir. 10 yılda insidansı %50 azaltır. Menopozdan 20 yıl sonrada yararlı etkisi görülmüştür. 2-5 yıl kullanımı önerilir. Bifosfanatlarda osteoklast üzerinden kemik rezorpsiyonunda azalma sağlar. Raloksifen ve östrojen kesilmesinden sonra kemik dansitesinde hızlı bir kayıp ve mikromimaride hızlı bir bozulma olur(218,219).

Yaşlılarda kalça kırık riskini en çok azaltan ilaçlar bifosfanatlardır(220-222). Androjen eksikliği yaş ile ilintili osteoporozda önemli bir etkidir ve androjen replasmanı yeni kemik oluşumu için osteoblastları uyarıyor olabilir. Androjenlerin idrardaki kalsiyum atılımını azalttığı, kas kuvvetini artırmak sureti ile denge ve koordinasyonunu iyileştirdiği, iyilik hissini artırdığı bilinmektedir(223,224).

Bifosfanatlar osteoporoz tedavisinde östrojene göre daha güvenlidir. Östrojen kırık riskinde düşük dozda ve kısa süreli kullanılmalıdır. Bu endikasyonlarda meme kanseri, koroner kalp hastalığı, venöz tromboemboli, ve inme öyküsü olan postmenopozal kadınlarda kullanılmamalıdır(225,226).

Yaşlanma ile birlikte GH/IGF-1 aksında meydana gelen değişiklikler kas ve kemik üzerinde katabolik etkilerden, yağsız vucut kütlelerinde azalma ile yağ dokusunda artıştan kısmen sorumlu olabilir(227).

Dolaşımda bağlı ve serbest testesteron düzeyleri yaşlanma ile beraber azalır(228). Testesteron yetersizliği 60-80 yaşlarda progresif olarak artığı bilinmektedir(229). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada testesteronun direkt olarak kök hücreleri üzerinde etkili ile kas kök hücrelerinin üretimini artırdığı ve adiposit üretimini azalttığı gözlenmiştir. Düşük doz testesteron uygulaması kadınlarda libido, seksüel fonksiyon duygudurum, yaşam kalitesi ve kemik yoğunluğu üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir(175,230).

Düzenli aktivite ve egzersiz alışkanlığı yaşlılarda kısa ve uzun dönem de sağlıklı yaşamanın en önemli belirleyicisidir(231). Düzenli egzersiz fonksiyon ve kapasitenin korunmasında en etkili yöntemdir(232). Yaşlı insanlar fiziksel olarak aktif oldukları sürece ekonomik yararlar elde edilir ve tıbbi harcamalar da önemli ölçüde azalır(233). Premenopozal kadınlarda egzersizle KMY% 2 oranında artırmıştır(234). Yürüyüşler KMY' yi koruduğu kaydedilmiştir.(yaşlı kadınlarda yüksek şiddetli egzersiz yapılan yaşlılarda kas kuvvet artışı ile birlikte kas lifi çapında ve kapiller yoğunluğunda da artış meydana gelir)(235). Yaşlanma ile birlikte kas kuvvetine ve kütlelerinde azalma meydana gelir kas liflerinde atrofi en çok, hızlı Tip 2 liflerinde görülür. Kas liflerinde ki azalma da yani hipoplazi de en çok Tip 2 liflerde özellikle Tip 2 b liflerindedir. VO2 ile ölçülen fiziksel çalışma kapasitesi 3 deketten sonra yılda %1 oranında azalmakta, kas kuvveti ve kesit alanlarda ise belirgin olarak 2 ve 7 dekatlarda azalmaktadır(236,237).

II.3.6. Postmenapozal Süreçte Östrojen ve Yara Tendon İyileşmesi

Yaşa bağlı yara iyileşmesinde sorunlar gittikçe artan morbidite mortaliteye ve sağlık servislerinde büyük finansal sorunlara yol açmaktadır. Kronik yaralarla doku hasarında artışa ve aşırı inflamatuvar cevaba neden olmaktadır. Yaşa bağlı yara iyileşmesinde bozulma araştırıldığında seks steroidlerinde azalmaya olduğu ileri sürülmektedir. Topikal ve sistemik östrojen tedavisi inflamasyon azaltmakla iyileşme oranlarını artırdığını göstermiştir. Ancak mekanizmanın küçük bir kısmı anlaşılmıştır. İn vitro çalışmalarda progesteronunda inflamasyonun modülasyonunda rol aldığı ileri sürülmüştür. Makrofajlar inflamasyon ve yara iyileşmesinde temel mediatörlerdir.

Makrofajlar klasik ve alternatif yol ile sırası ile aktive olurlar. Sıçanlarda oluşturulan insizyonel yara iyileşme modelleri çalışmalarda östrojen ve progesteronun rolü araştırılmış ve makrofaj aktivasyonunun yara iyileşmesinden sorumlu olduğu görülmüştür. Overiktomize modellerde azalmış seks steroidlerine bağlı alternatif aktive makrofaj markerleri (fizz1 ve ym 1) azalmıştır. Östrojen ve progesteron verilmesi ile bu etki ters olarak düzelmiştir. Klasik yol ile makrofajlar aktive edilmiş, inflamasyon ilerlemiş makrofaj aktivasyonunu östrojen ve progesteronla sağlanmış bu makrofaj aktivasyonu alternatif yol ile olup yara iyileşme bölünmüş tamir, anjiogenez ve remodelingdir(262). USA de tek başına gecikmiş yara iyileşmesi sağlık sektörlerine maliyeti her yıl için 25 milyar dolar üzeridir.

Post menopozal gecikmiş yara iyileşmesi inflamasyonun artması ile ilişkilidir. Protease aktivitesi disregüledir ve matriks depozitleri azalmıştır. Sistemik veya topikal östrojen tedavisi ile iyileşmede gecikme geri döner inflamasyon azalır matriks deposizyonu stimule olur ve reepitelizasyon hızlanır(238,239). Östrojenin makrofaj hücre fonksiyonundaki oynadığı rol östrojen reseptörlerinin monosit ve diğer makrofajlara farklılaşmasını gözlemlemiştirler(240.) Makrofajlar yara iyileşmesinde ve kronik inflamasyonda esas mediatörlerdir. Onların fonksiyonları fagositoz debrisleri ve inflamatuvar cevap düzenlenmesi ve fibroproliferasyondur. İki tipi tanımlanmıştır(241).

Makrofajlar klasik yol ile aktive olurlar ve solubl maddelerle uyarılırlar ve fibrojenik hücrelerde ekstra cellüler matriks üretirler(242). Makrofajlar aktive olunca alternatif yol ile iyileşme ve tamirin protein oluşumu anjiogenez ve hücre proliferasyonu olduğu bununda ym1 ve ym2 gibi sekretuar lektinlerle ve fizz 1 adı verilen mediatörlerle yaptıkları öne sürülmektedir(243). Öncelikle yaşlı yaralarında orta yaşlı ve genç yaralarla karşılaştırılmış yaşlı yaralarında makrofaj popülasyonu farklılıklar göstermiştir. Açıkça görülmüştür ki yaşlı yaralarında makrofaj ve monositler olay yerine gelmede gecikmişlerdir. Erken dönemde submatür makrofajlar yara yerinde miktarları artmış farklılaşmaları gecikmiş ancak geç faz imflamasyonda matür hale gelmişlerdir(244).

In vitro çalışmalarda İFN alfa tarafından makrofaj aktivasyonu ve ekspresyonu kuvvetle inhibe edilmiş bundan böyle tüm yaşlı yaralarda makrofaj miktarı azalmıştır. Matur makrofajlar genç yaralarda daha kontrast daha yoğun görülmüştür(245). Makrofaj aktivasyonunda östrojen bundan böyle esas rolü oynamaktadır. Geçen

çalışmalar göstermiştir ki östrojen şu makrofajların üretimini inhibe etmiş ki bunlar TH-1, proinflamatuvar sitokinlerki İL-12,tnf-alfave İNF-gama dır(246,247). Oysaki östrojen makrofaj üretimini stimule ederki bunlarda TH-2anti inflamatuvar sitokinler, şöyleki İL-10,İL-4, ve TGF-BETA dır(246,248).

Listeria ile enfekte edilen fare T hücreleri östrojen ile tedavi edilmiş anti inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu artmış bunlar İL-4,İL-10 ve TGF-beta buna zıt olarakta pro inflamatuvar sitokinler İFN-gama, TNF-alfa, İL-2 de östrojen tedavisi sonucu hepsinin miktarı azalmıştır. (249) Enterasan olarak kadın menopozda ovarian fonksiyonlarla ilişkili olarak kendiliğinden proinflamatuvar sitokinlerin TH-1 arttığı görülmüştür. Muhtemelen östrojen varlığında alternatif yol ile makrofaj aktivasyonu ile sonuçlandığı ve sonuçta TH-1 azaldığı ve TH-2 nin artması ile sonuçlandığı görülmüştür. Sonuçta östrojen ve progesteron yara iyileşmesini hızlandırmıştır(250).

Makrofaj farklılaşmasında farklı spesifik sitokinlere etki ederler.(251) Farelerde (OVX) dişi farelerde sistemik hormonların azalması ile birlikte yaşa bağlı yara iyileşmesinde gecikme insan yara iyileşmesi ile ilişkilendirilebilir. Buda yarada gösterilmiştir ki inflamasyonda artma, matriks depositlerinde azalma ve yara reepitelizasyonunda azalmadır(245).

Routley ve arkadaşları çalıştıkları yara iyileşme modelinde daha önceki çalışmalarını destekler tarzda bulmuş ve tam kat dorsal insizyon yaralarda sistemik hormonları azalmış farelerde(OVX) yaranın 3 ve 7 ci günlerinde anlamlı bir şekilde azalmış olup buda intakt farelerle karşılaştırılmıştır. Buna ilaveten Ovx li farelere dışarıdan eksojen östrojen ve progesteron verilmiş yara iyileşmesinin 3 ve 7 günlerde hızlandığı gözlemlenmiş ve gösterilmiştir(252).

Mevcut çalışmada hormon deplasmanı olan farelerde belirgin olarak total hücre sayısı artmış ki yaradaki makrofaj miktarı yaranın 3 gününde sağlam overleri olanlarla karşılaştırılmıştır. Bu sayılar anlamlıdır. Ovx yaralarla karşılaştırıldığında östrojen aynı zamanda buna ilaveten artan hücre miktarını geri döndürmüş olup bu yara etrafındaki 3 ve 7 günlerde miktarlarda görülmüştür. Progesteronun yara etrafındaki makrofaj miktarına etkisi yoktur(252).

TNF-alfa bir pro-inflamatuvar TH1 ki buda makrofajlar, nötrofiller, keratinisitler, endotelial hücreler ve mast hücreleri vasıtası ile üretilirler.(253) Östrojen özellikle

invitro çalışmalarda TNF-alfa gen ekspresyonunu azaltarak miktarını azaltarak TNF-alfa seviyesine etki etmiştir(254).

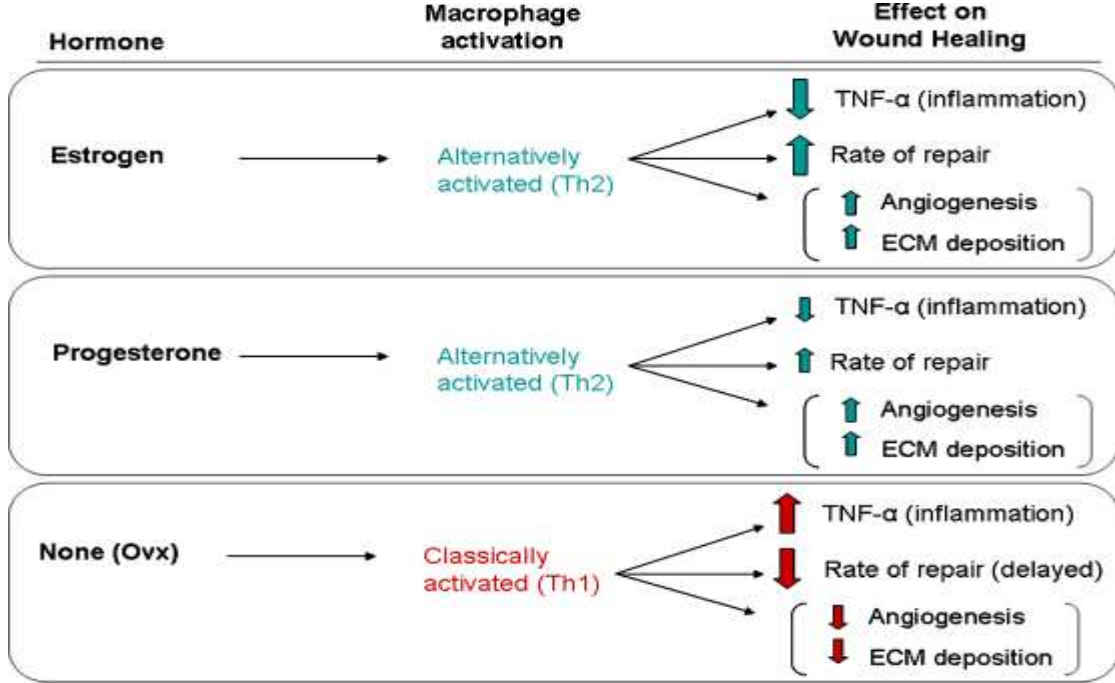
İn vitro çalışmalarda progesteron TNF-alfa miktarını aşağı çekme etkisi yoktur. Tüm çalışmalarda gözlenmiştir ki östrojen yara etrafındaki makrofaj miktarını aşağı çekmiştir, östrojen ve progesteron ilavesi ile ovx farelerde alternatif aktivasyonla makrofaj miktarı geri çekilmiştir. Estrojen desteği yaradaki ym1 pozitif hücre miktarını artırmış olup 3 ve 7 günlerde ym1 mRNA ekspresyonu artışı gözlenmiş olup 3 gün ovx karşılaştırıldığında görülmüştür(252).

Sonuçta artan yaşla birlikte yara tamir oranı azalmıştır. Yaşa bağlı yara iyileşme durumları ki bunlar venöz ülser, staz ülserler ve akut yaralardan hastalar ağrı ve acı çekerler. Sağlık sektörleri bunlardan dolayı yüksek miktarlarda paralar öderler. Artan yaşlı popülasyonda bu sorun önemi gün geçtikçe artmaktadır(252). Asıl problem kronik yara iyileşmesinde yaşa bağlı olarak aşırı inflamatuvar cevap sonucunda aşırı doku oluşumu ile sonuçlanır. Östrojen cilt yara iyileşmesinde esas rol oynar iyileşmeyi hızlandırdığı hayvan modellerinde yaşlı erkek ve kadınlarda gösterilmiştir. Olayın mekanizması mevcut çalışmalarda araştırılmaktadır(245).

Routley ve akadaşlarına göre östrojenin açıkça yararlı etkisi gösterilmiş ve daha azda progesteron olmak üzere alternatif aktive makrofajları miktarını artırarak yara iyileşmesini artırdığı ilerlettiği ve lokal inflamatuvar cevabı kırdığı ve son nihai olarak resolusyonu kırarak iyileşmeden sorumludur(255,245). Ovx li hayvanlarda hormonların azalması sonucunda yara bölgesinin artışı görülmüştür. Azalan seks steroidleri yara iyileşmesinde belirleyicidir. Östrojen ve progesteron desteği araştırılmaktadır. Her ikisinde yara miktarındaki artışı geri çevirmiştir. Ovx lerde her nasılsa östrojen yara iyileşmesinde daha etkin daha önce fark edilmiştir. Gözlemler östrojen ve progesteron yara iyileşme sürecinde pozitif modölatör olarak görev yapmaktadırlar. Makrofajlar kronik inflamatuvar dokunun oluşmasından esas sorumludurlar. Makrofajlar infeksiyonlara karşı savunmada, otoimmünitede, doku tamirinde, remodeling, anjiogenez ve kansere karşı sorumlu olarak önemli roller üstlendiği bilinir ve makrofajlar growth faktörler ve sitokinlerin üretilmesinde potent rol oynarlar(256-258).

Kronik yaralardaki artan makrofaj miktarı mevcut hücrelerin yara etrafında ilerlemesinde major anahtar rol oynar yani artan makrofaj miktarı yara dudaklarındaki hücrelerin yara dudaklarını aslına uygun kapatmasını önler, müsaade etmez. Her nasılsa eksperimental çalışmalarda restriktif fokusların oluşmasında solubl mediatörler ki

bunlar sitokinler esas rol oynar. Yara iyileşmesinde makrofajlarla çalışmalara daha çok ihtiyaç vardır. Makrofajlar 2 bilinen yol ile aktive olurlar ki daha iyi bilinen aktive yolu ki orijinal aktive yolu klasik aktive yolu daha iyi bilinir. Alternatif aktive yol ise daha az iyi bilinir(250).



Tablo 2: Makrofaj aktivasyonunda Östrojen ve Progesteronun rolü.(250)

TNF (tümör necrosis factor) TH-1 bağı inflamasyonu ve TH-2 ise direkt yara iyileşmesi ve fibrozisten sorumludur. Fare modellerinde TH-1 eksik fareler daha az fibrozis küçük granülomlar varken genel karakteristiği doku hasarı ile karakterize buna ters olarak TH-2 lerde ise direkt yara iyileşmesi ve fibrozisten sorumludur. Fizz 1 ler direkt ECM depozitleri oluşması ile direkt sorumlu olup geçen çalışmalarda Fizz 1 fibroblast farklılaşmasının oluşmasında ve tip I kollajen ve alfa düz kas aktinlerinin ekspresyonunu artırmıştır. Fizz1 muhtemelen antiapoptotik özellikte olup büyüyen dokularda vardır(259).

Kombine çalışmalar göstermiştir ki östrojen ve veya progesteron yara iyileşmesini düzenleyerek alternatif yol makrofajları seviyesini artırarak inflamasyonla ortam nemlenir geçirgen olur ve içeriye matriks depozitleri girer. Sonuçlar göstermiştir ki progesteron daha pasif olmakla birlikte HRT östrojen göre daha etkisi bu anlamda az etkilidir. Ve non reproduktif dokularda geniş etkileri araştırılması gerekmektedir(250).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Ratlarda yapılan bu deneysel çalışma 18/11/2008 tarihli Atatürk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Hayvan deneyleri yerel etik kurulun B.30.2.ATA.023.85-130 sayılı izin ile kabul edilmesinden sonra Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi ATADEM laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma herhangi bir projeden destek sağlanmamış olup tamamen kendi imkânlarımızla yürütülmüştür. Çalışma aynı fakültenin Farmakoloji ve Patoloji Ana Bilim Dallarının katkıları ile yapılmıştır. Hayvanlar Atatürk Üniversitesi ATADEM'den karşılanmıştır

Çalışmamızda hayvan deneyleri için başvurduğumuz etik kurul izni ile toplam 10 grup olması doğrultusunda, 60 adet Sprague-Dawey ırkı ortalaması 200-220 gr. ağırlığında ve yine ortalaması 6 aylık matur olan dişi ratlar kullanıldı. Bu ratlar kas iskelet yapısı açısından matur kabul edildi. Tüm deney süresi boyunca ratlar 10 özel ayrı kafesde barındırıldı. Oda ısısı 24 derecede sabit tutuldu. Ratlar standart kuru özel yem ve suları bizzat araştırmacı tarafından verildi. Altıları günlük temizlendi. Zaman zaman kontrol edildi. Herhangi bir hareket kısıtlamasına tabi tutulmadı. Uygulamalar esnasında uygulayıcılar ve personel eldiven, boks gömleği, maske ve galoş kullandı. Enjeksiyonlar steril şartlarda insülin enjektörleri ile yapıldı. Kullanılan enjektörler ve tıbbi atık kutularına konarak imha edildi.

III.1. Cerrahi Teknik

Ratlar her bir grupta 6 adet olacak şekilde 10 gruba ayrıldı.(Tablo 3) Overiektomi uygulamasından önce denekler 6 saat önceden aç bırakıldı ve anesteziye hazırlandı. Anestezi amacı ile 10 mg/kg ketamin hidroklorür(ketalar(R)flakon, 5mg/ml xylazin hidroklorür (Rompun® flakon, Bayer Türk Kimya Sanayi Ltd. Şti. İstanbul) kullanılarak intraperitoneal enjeksiyon yolu ile uygulandı. İntra peritoneal enjeksiyon öncesi deneklerin batın bölgesi tamamen Betadin (%10 povidone iodine) solusyonu ile temizlendi. Her iki cerrahide ratlara 30 mg/kg dozda intra peritoneal sefazolin enjekte edildi.

Tablo 3: Deney grupları ve sayıları

Deney ve kontrol grupları	Grup başına hayvan adedi	Tekrar Sayısı	Kullanılan toplam Hayvan sayısı/grup
1.Grup Kontrol	6	0	6
2.Grup Kontrol+Karnitin	6	0	6
3.Grup İntakt+tendon kesisi	6	0	6
4.Grup İntakt+tendon kesisi+ karnitin düşük doz	6	0	6
5.Grup İntakt+tendon kesisi+ karnitin yüksek doz	6	0	6
6. Grup Overiektomi	6	0	6
7. Grup Overiektomi+ Karnitin	6	0	6
8.Grup Overiektomi +tendon kesisi	6	0	6
9. Grup Overiektomi +tendon kesisi+ karnitin düşük doz	6	0	6
10. Grup Overiektomi +tendon kesisi +karnitin yüksek doz	6	0	6

III.2. Deney gruplarının oluşturulması ve cerrahi prosedür

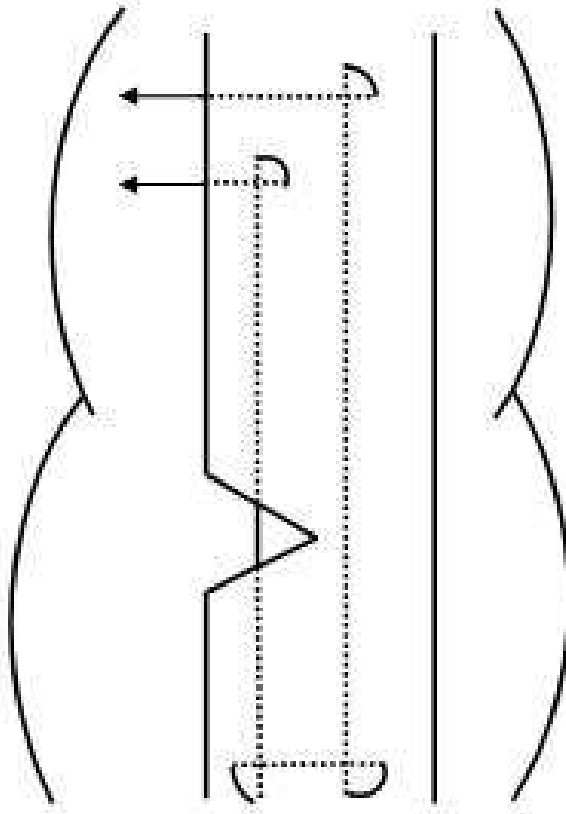
1.Gruptaki denekler sağlıklı kontrol grubu olarak kabul edildi. Herhangi bir işlem yapılmadı. 2,3,4,5 ci gruplara da herhangi bir işlem yapılmadı. 6,7,8,9,10.cu gruplarda olan 60 rattan 30 una randomize olarak Overiektomi modeli uygulandı.

Ratlara anestezi altına alınarak karın bölgesinden medial 2-3 cm insizyon açıldı (Resim 16). İnsizyon bölgesindeki periton ve karın kasları geçilerek overlere ulaşıldı. Overler bilateral şekilde disseke edilerek diseksiyon sırasında A. overia ve V. ovaria bağlanarak kan kaybı önlenildi (Resim 17). Overiektomi sonrasında steril şartlarda batın kapatıldı (Resim 18). 1 hafta boyunca her gün overiektomi yapılmış ratlar pansuman yapıldı. Hem Overiektomi yapılmış 30 hayvan hem de yapılmamış 30 hayvan olmak üzere toplam 60 hayvan 2 ay süreyle bekletildi. Overiektomi yapılarak deneysel menopoz oluşturuldu. Bekleme süresince standart şartlarda daha önce bahsedildiği gibi hayvanlara yem ve su verildi. 2 ay sonunda tekrar bu 60 rattan 36'sı yani grup 3,4,5,8,9,10'uncu gruplar aynı doz anestezi altında aşıl tendonları parsiyel kesilip dikildi (Şekil 7).

Aşıl tendon kesisi yapılan grup 3,4,5,8,9,10'daki ratların sol alt ekstremiteleri tamamen betadin (%10 Povidone iodine) solusyonu ile temizlendi ve çift kat yeşil ile örtüldü. Aşıl tendonu medialinden yaklaşık 2 cm lik kalkaneusa uzanan postero medial longitudinal insizyon yapıldı(126). İnsizyon tendon kılıfına kadar keskin olarak devam ettirildi, daha sonra subkutan diseksiyon yapmadan tendon kılıfı ciltaltı doku ile birlikte kaldırıldı. Lateral ve mediale önceden hazırlanmış olan iğne ekartörler yerleştirilerek cerrahi çalışma sahası açıldı. Moskito yardımı ile tendon açığa çıkarıldı(Resim 19). Parsiyel kesi yapıldı (Resim 20). Tendon uçları

5.0 emilmeyen dikiş materyali ile modifiye Kessler metodu ile parsiyel kesi suture edildi (Resim 21). Paratenon 6.0 vicryl ile suture edildi. Deri 5.0 atravmatik ipek ile suture edildi (Resim 23). Bu işlem tamamı 10 büyütme loop altında yapıldı. Pansuman yapılarak operasyona son verildi. Atel tespit yapılmadı. Operasyon sonrası hayvanlar 3 gün boyunca metamizol sodyum (novaljin) ile analjezik yapıldı. Metamizol İP verildi. Hayvanlar 1 ay müddetince gruplar halinde beslenip takip edildi. Bir ay boyunca steril şartlarda 2, 4, 5,7,9,10 cu gruplara karnitin Carnitene® ampul 1gr (santa farma) intra peritoneal yapıldı(Resim 22). Bir ay sonra tendonun iyileştiği düşünülerek yüksek doz anestezi verilerek dekapitize edildi. Ratlar sol diz eklemi hizasından dezartikule edildi. Daha önceden hazırlanmış içinde %10 formalin olan 10 adet patoloji kaplarına gruplar halinde kondu ve üzerleri kapatıldı. Patoloji laboratuvarına gönderildi.

Ratlardan düşük doz olarak 4,7,9 cu gruplara karnitin 100mg/kg, yüksek doz olarak 2,5,10 cu gruba 200mg/kg dozda verildi.



Şekil 7:Parsiyel modifiye kessler dikiş tekniği

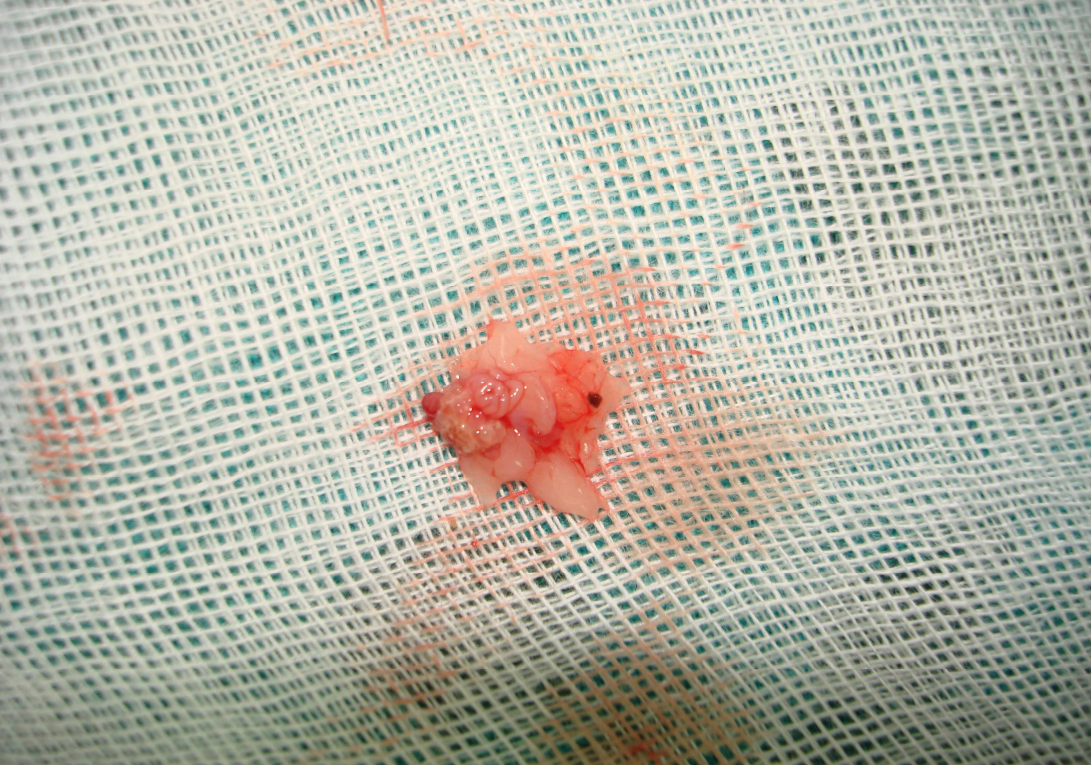
III.3. Cerrahi Basamaklar



Resim 16: Ratlarda batın insizyonu sonrası overlerin eksplorizasyonu



Resim 17: Overlerin açığa çıkarıldıktan sonra arteria ve vena overikaların bağlanması



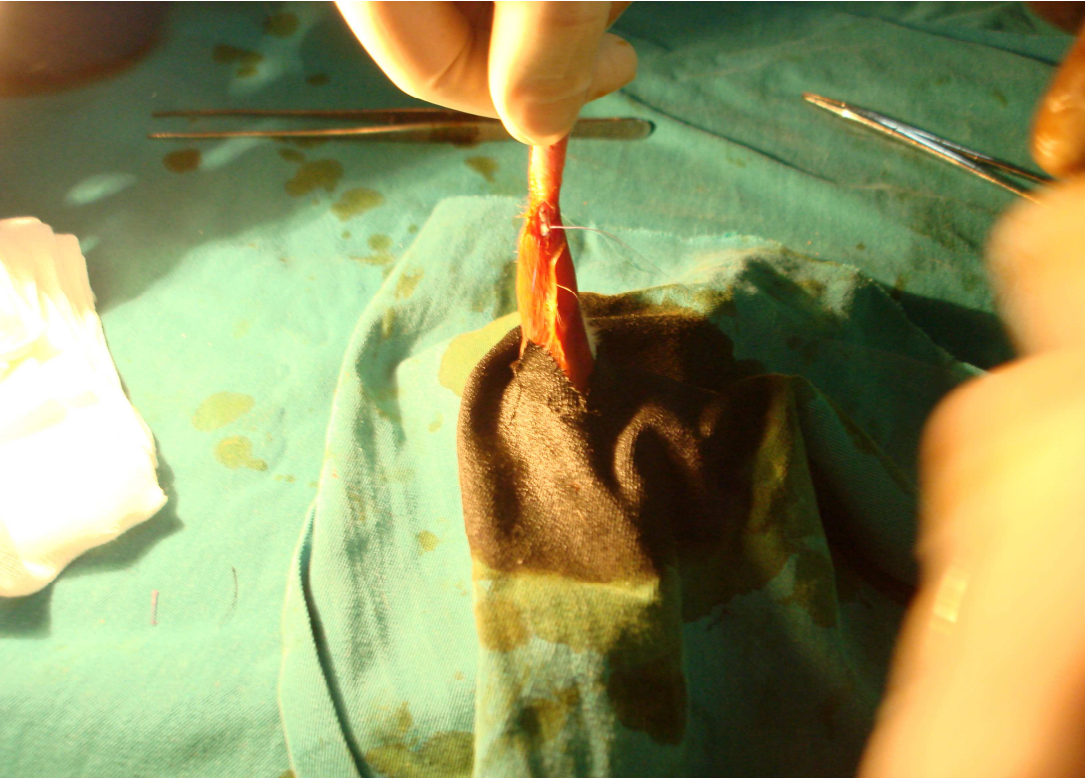
Resim 18: Overlerinin görüntüsü



Resim 19: Rat aşil tendonunun moskito yardımı ile açığa çıkarılması



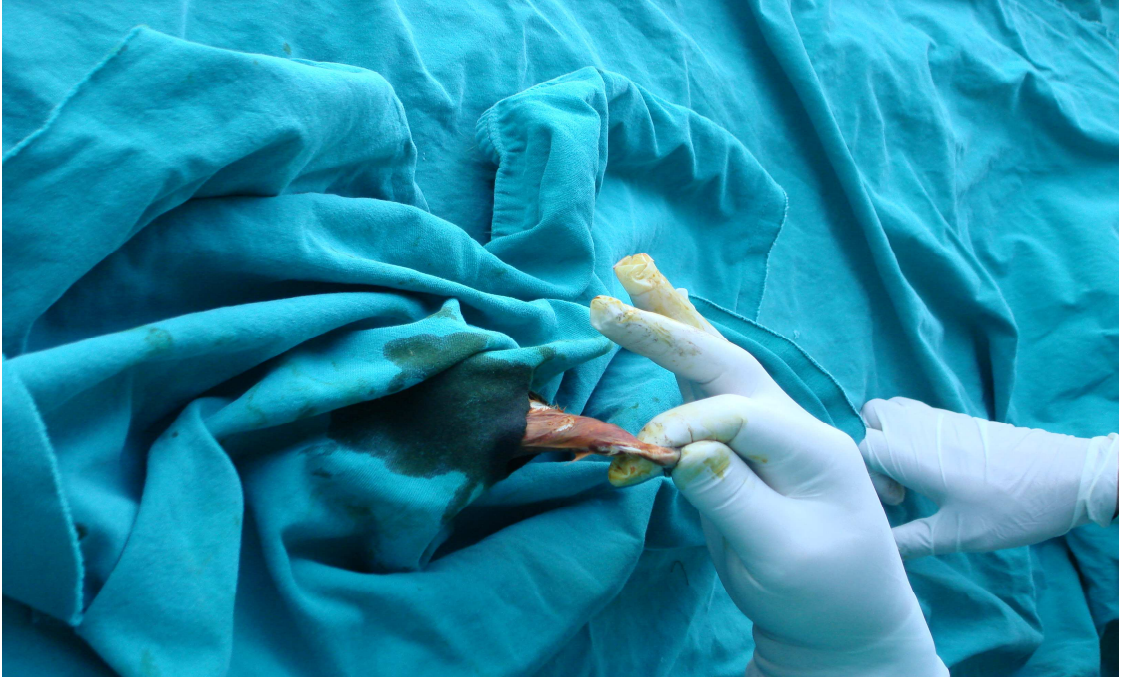
Resim 20: Aşil tendonunun açığa çıkarılmasının ve parsiyal kesilmesine örnek



Resim 21: Aşil tendonunun kesilip dikildikten sonraki görüntüsü



Resim 22: Ratlara İP L-Karnitin uygulaması



Resim 23: Başka bir ratın Aşil tendonun suture edilmiş hali

III.4.Yöntemin Değerlendirilmesi

III.4.1. Histopatolojik değerlendirme

Histopatolojik incelemeler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Denekler yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildikten sonra cerrahi olarak sol aşil tendonları kesilip dikilen taraflar diz seviyesinde dezartikula edilen amputatlar %10 formaldehit içeren özel kaplara konup kapakları hızlıca kapatıldı ve Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. Dokulardan patoloji laboratuvarında uygun örnekler alındı. Bunlara takip işlemi ve parafin bloklama işlemi uygulandı. Bu işlemden sonra rotator mikrotomla 5-6 mikron kalınlığında kesitler alındıktan sonra hematoksilin-eosin ve masson trikrom (kollajeni göstermek için) boya ile boyandı. Hazırlanan preparatlar Olympus Bx50 marka binoküler çift başlı ışık mikroskobu ile değerlendirildi (266).

Hemotoksilen eosin ile boyanmış aşil tendon kesitlerine ait preparatlar Baransel ve arkadaşlarının iyileşmeye ait kriterleri ile değerlendirildi (266). Tüm bu değerlendirmeler tek bir patolog tarafından ratların hangi gruba ait olduğu bilinmeden körlemesine yapıldı.

Aşil tendon iyileşmesi 4 ayrı kategoride kesilip tekrar suture edilen tendonlarında; inflamasyon, vaskülarizasyon, kartilajonez metaplazi ve fibrozise bakıldı Olgularda kartilajinoz metaplazi olup olmamasına göre , diğer değerlendirme kriterleri tüm bulgular 0 ile +3 arasında skorlandı.. (Tablo 4)

Tablo 4: Aşıl tendon iyileşmesinde histopatolojik olarak değerlendirme kriterleri

AŞIL TENDON İYİLEŞMESİNDE HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRME KRİTERLERİ	
İNFLAMASYON (granolisitler(PMN,)makrofaj ve lenfosit sayısı)	
	0- İnflamasyon hücresi yok
	+1 Az sayıda
	+2 Orta
	+3 Çok sayıda
VASKÜLARİZASYON (kan kapiller oluşumu)	
VAS SKORU	0- Normal histolojik görünüm
	+1 Hafif
	+2 Orta
	+3 Şiddetli
KARTİLAJİNÖZ METAPLAZİ	Var
	Yok
FİBROSİS (fibrozis yoğunluğu)	0- Normal histolojik görünüm
	+1 Hafif
	+2 Orta
	+3 Şiddetli

III.4.2. İstatistiksel Analiz

III.4.2.1. Veri analizi

İnflamasyon (0, 1, 2, 3), VAS skoru (0, 1, 2, 3), Kartilajinöz metaplazi (0, 1) ve fibrozis (0, 1, 2, 3) düzeyleri kategorik olduğu için verilerin analizinde Kruskal-Wallis testi yapıldı (Med Calc, Demo Version 9.6.2.0; Belgium). Veriler ana etkiler (ovariektomize olmayan vs. ovariektomize edilen; tendonu kesilmeyen vs. tendonu kesilen; 0, 100 ve 200 mg/kg karnitin takviyesi) ve ikili (overiektomi durumu x tendon kesim durumu; Overiektomi durumu x karnitin takviyesi; tendon durumu x karnitin takviyesi) ve üçlü (Overiektomi durumu x tendon durumu x karnitin takviyesi) interaksyonlar halinde analiz edildi. Oluşturulan grupların ortalama rank puanları arasındaki fark ($p < 0,05$) düzeyinde anlamı kabul edildi.

IV-BULGULAR

IV.1. Patolojik Bulguları

Tablo 5: Grupların değerlendirilmesi

Genel sağlık	Tkes	Karnit	Grup	infl	vas	kart	fibrozis
0	0	0	1	0	0	0	0
0	0	0	1	0	0	0	0
0	0	0	1	0	0	0	0
0	0	0	1	0	0	0	0
0	0	0	1	0	0	0	0
0	0	0	1	0	0	0	0
0	0	200	2	0	0	0	0
0	0	200	2	0	0	0	0
0	0	200	2	0	0	0	0
0	0	200	2	0	0	0	0
0	0	200	2	0	0	0	0
0	0	200	2	0	0	0	0
0	1	0	3	2	2	1	1
0	1	0	3	3	2	1	1
0	1	0	3	2	2	0	2
0	1	0	3	1	2	1	1
0	1	0	3	3	2	1	2
0	1	0	3	2	2	1	2
0	1	100	4	3	3	0	1
0	1	100	4	2	2	0	2
0	1	100	4	1	1	1	3
0	1	100	4	3	2	1	2
0	1	100	4	1	2	1	2
0	1	100	4	1	1	1	2
0	1	200	5	3	3	1	1
0	1	200	5	2	2	1	2
0	1	200	5	1	1	0	3
0	1	200	5	1	3	1	2
0	1	200	5	3	1	0	3
0	1	200	5	2	2	1	2
1	0	0	6	0	0	0	0
1	0	0	6	0	0	0	0
1	0	0	6	0	0	0	0
1	0	0	6	0	0	0	0
1	0	0	6	0	0	0	0
1	0	0	6	0	0	0	0
1	0	200	7	0	0	0	0
1	0	200	7	0	0	0	0
1	0	200	7	0	0	0	0
1	0	200	7	0	0	0	0
1	0	200	7	0	0	0	0
1	0	200	7	0	0	0	0
1	1	0	8	2	2	1	1
1	1	0	8	1	1	1	2
1	1	0	8	2	1	0	1
1	1	0	8	1	2	1	3
1	1	0	8	1	1	0	2
1	1	0	8	1	1	1	1
1	1	100	9	1	1	1	3
1	1	100	9	2	1	1	3
1	1	100	9	1	1	0	3
1	1	100	9	2	2	1	1
1	1	100	9	2	2	0	2
1	1	100	9	1	2	1	1
1	1	200	10	1	2	1	3
1	1	200	10	2	3	1	3
1	1	200	10	1	3	0	2
1	1	200	10	1	1	1	3
1	1	200	10	3	2	1	3
1	1	200	10	3	1	1	3

*Genel Sağlık Durumu;

Overiektomi Yapılmayan

Overiektomize

Tendonu Kesilmeyen

:0

:1

:0

Tendonu Kesilen

Karnitin Dozu

Karnitin Dozu

Karnitin Dozu

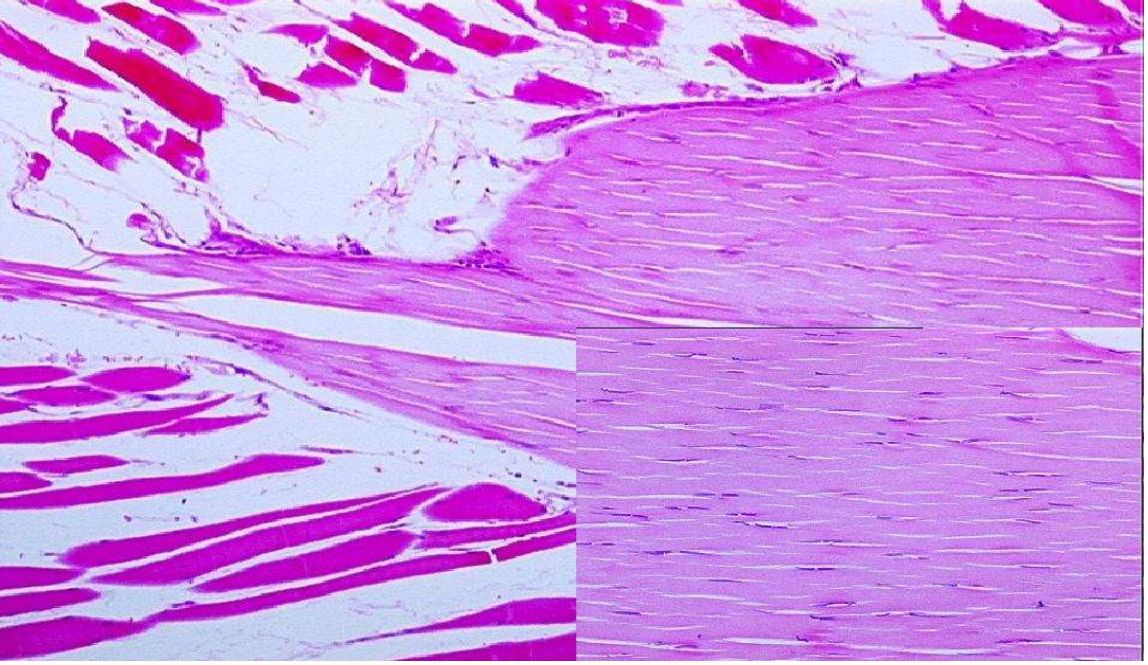
:1

:0 mg/kg

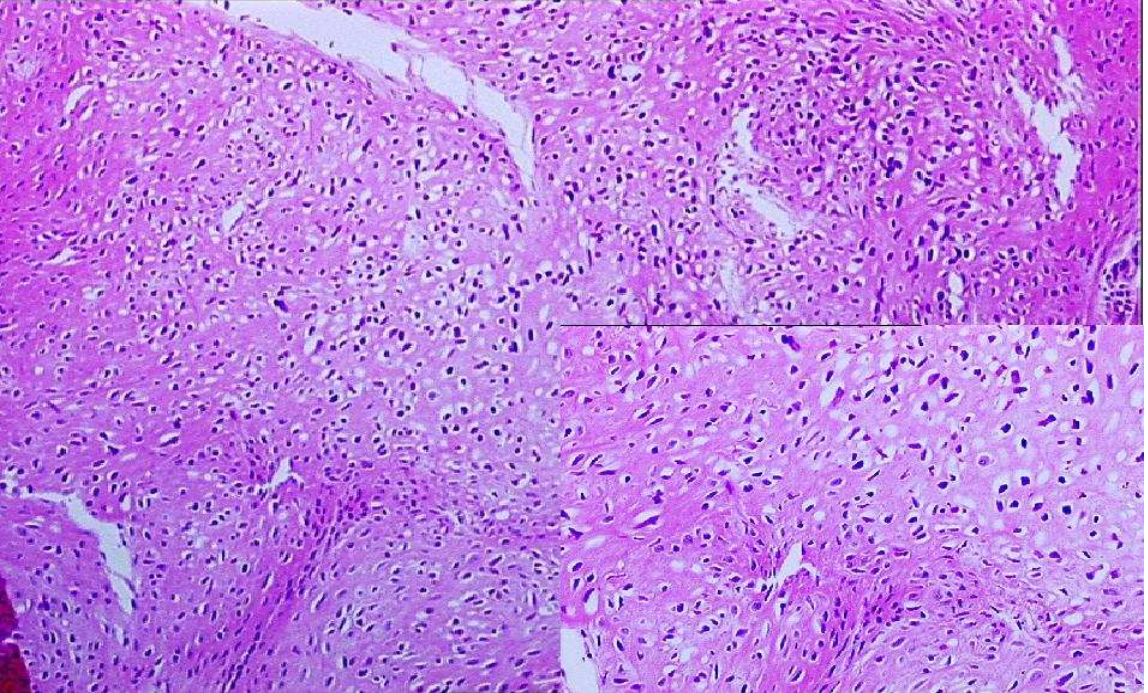
:100 mg/kg

:200 mg/kg

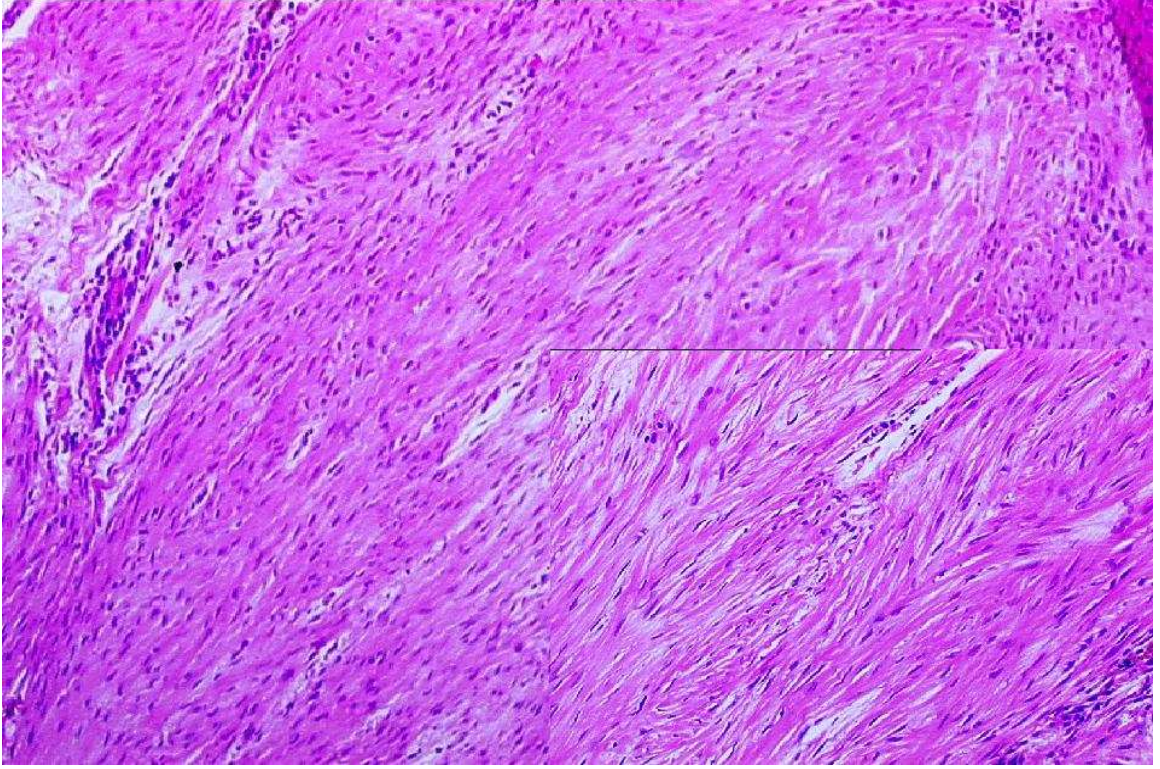
IV.2. Histopatolojik Fotoğraflar



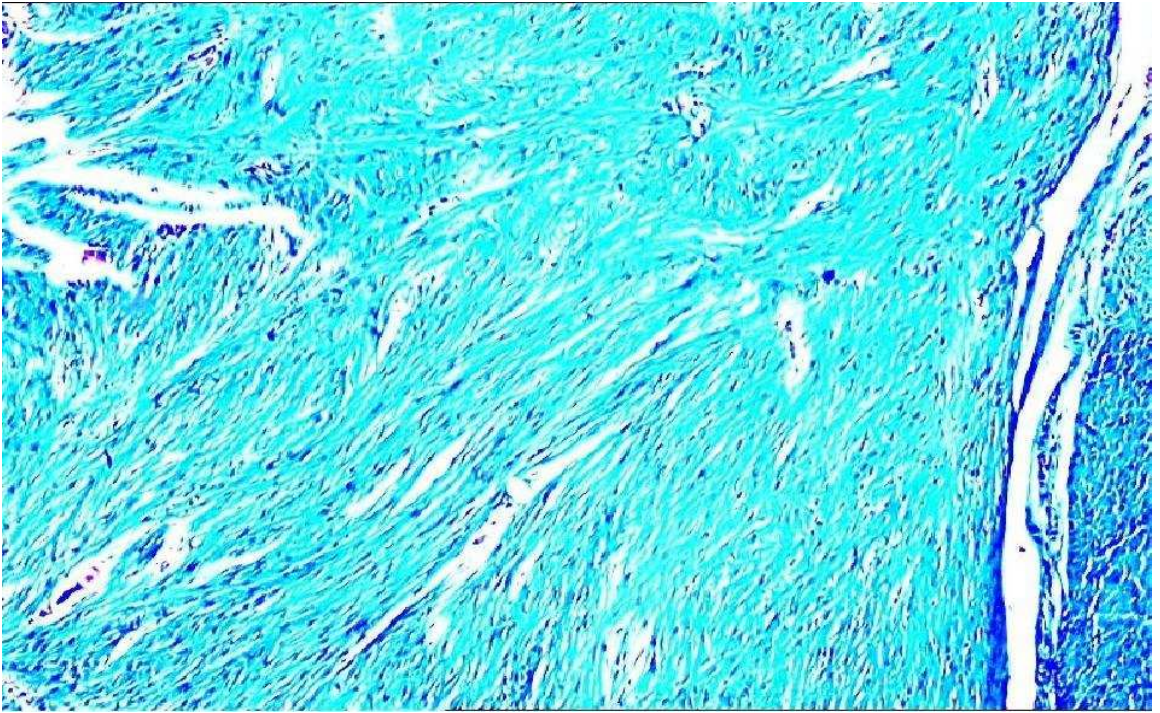
Resim 24: Kontrol grubu aşil tendonu mikroskopik görünümü (HEx4)



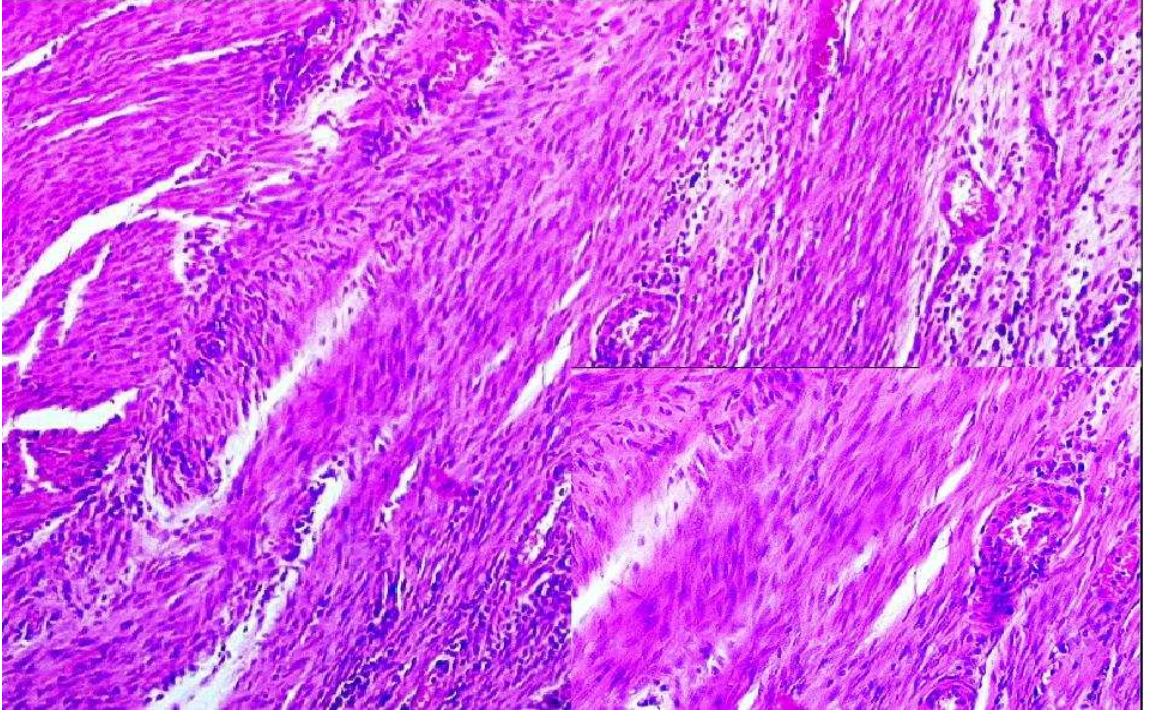
Resim 25: Kartilajinöz metaplaziye örnek (HEx4)



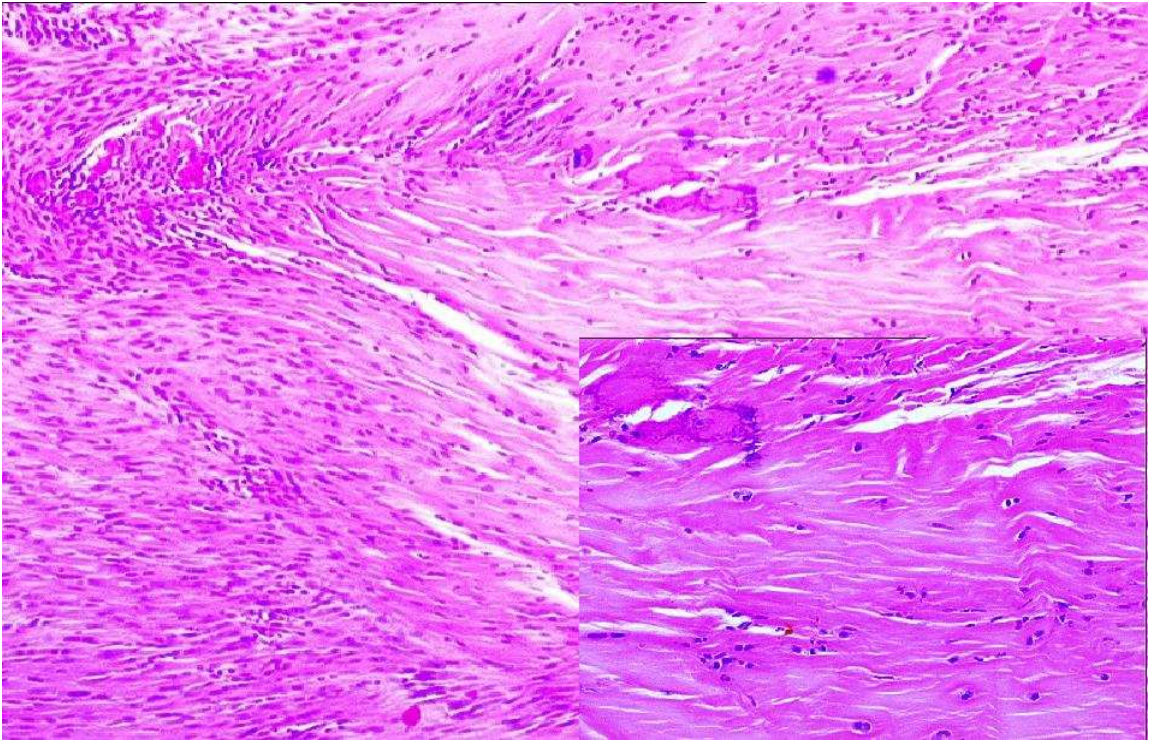
Resim 26: Yüksek doz karnitin alan grup (HEx4)



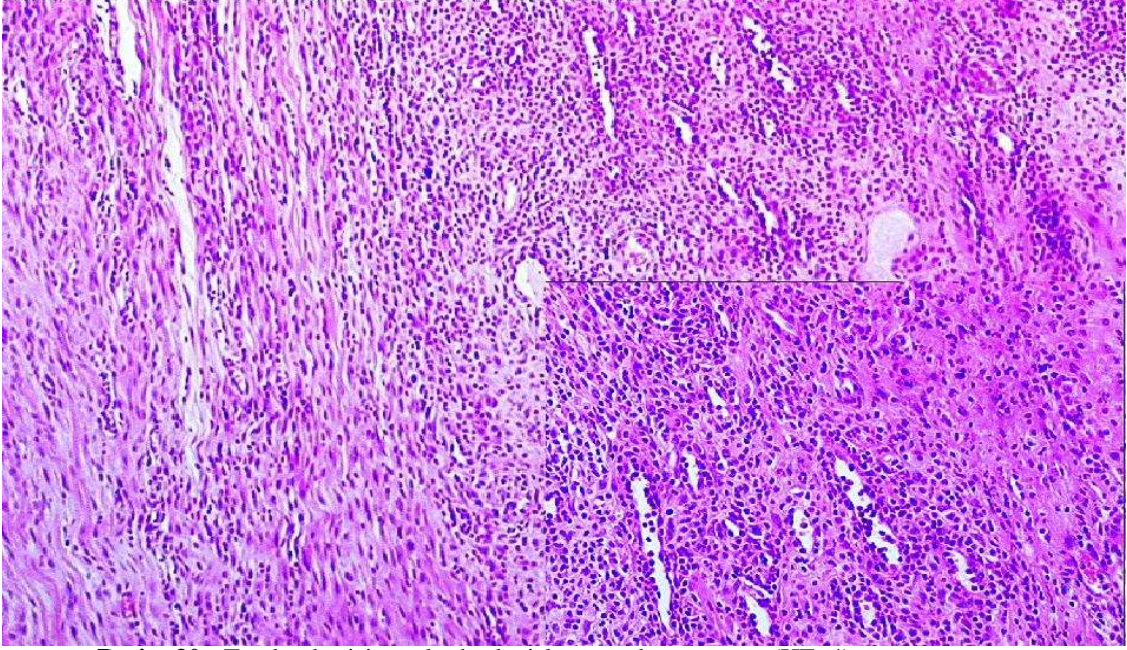
Resim 27: Overektomili yüksek doz karnitin alan grup (mason -tricom) MTC ile boyanış görünümü (MTCx10)



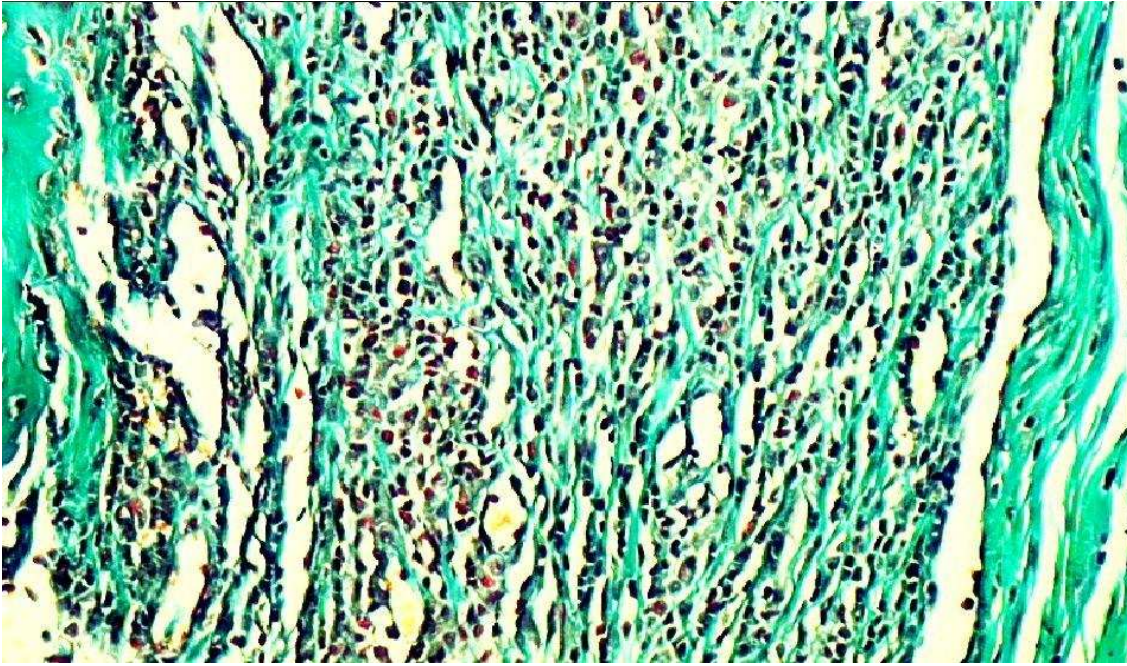
Resim 28: Düşük doz karnitin alan grup (HEEx4)



Resim 29: İntakt tendon kesisi olan yüksek doz karnitin alan grup (HEEx4)



Resim 30: Tendon kesisi yapıp başka işlem yapılmayan grup(HEEx4)



Resim 31: Tendon kesisi yapıp başka işlem yapılmayan grup masson -tricom ile boyanmış (MTCx4)

IV.3. İstatistiki Bulgular

Tablo 6: Uygulanan yöntemlerin etkisi (ortalama rank)

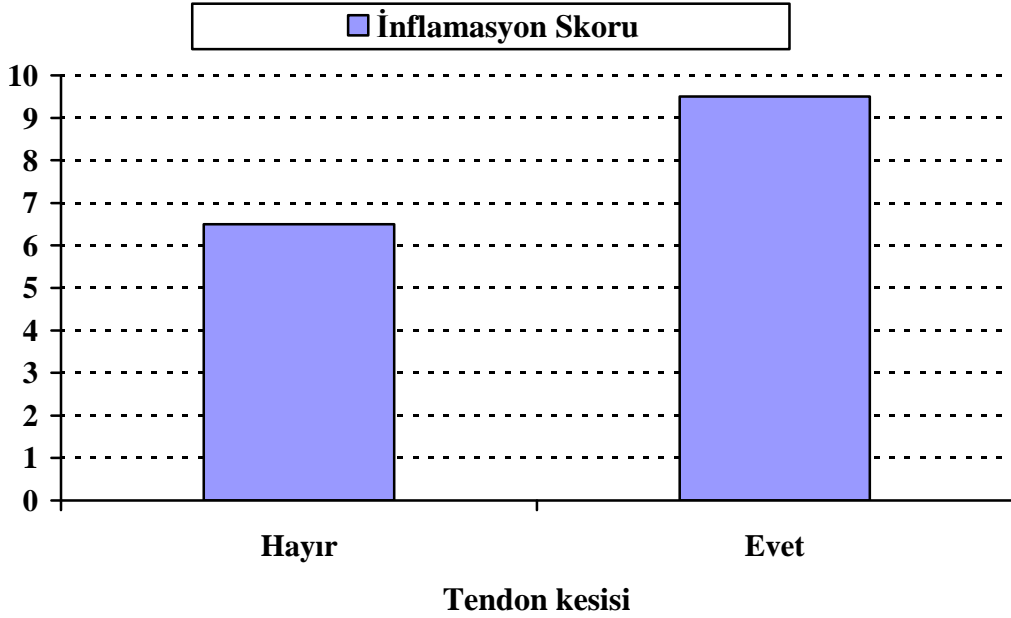
Uygulamalar			Parametreler					
Ovayektomi	Tendoktemi	Karnitin	İnlamasyon	Vas skoru	Kartilajönöz	Fibrozis		
Durumu	Durumu	Dozu	Metaplazi					
Hayır		0	6,50	6,50	6,50	6,50		
		Hayır	100	-	-	-	-	
		200	6,50	6,50	6,50	6,50		
	Evet		0	10,50	10,00	10,50	6,75	
			Evet	100	8,50	8,67	9,00	10,33
			200	9,50	9,83	9,00	11,42	
Evet		0	6,50	6,50	6,50	6,50		
		Hayır	100	-	-	-	-	
		200	6,50	6,50	6,50	6,50		
	Evet		0	8,17	7,67	9,00	6,33	
			Evet	100	9,50	9,00	9,00	9,25
			200	10,83	11,83	10,50	12,92	
Gruplar			P<					
Overiektomi (O)			0,46	0,49	0,99	0,54		
Tendoktemi (T)			0,0001	0,0001	0,0001	0,0001		
Karnitin (K)			0,04	0,04	0,19	0,008		
O x T			0,17	0,27	0,99	0,20		
O x K			0,61	0,55	0,74	0,60		
T x K			0,64	0,27	0,99	0,006		
O x T x K			0,36	0,27	0,44	0,44		

IV.3.1. Overiektomi Etkisi

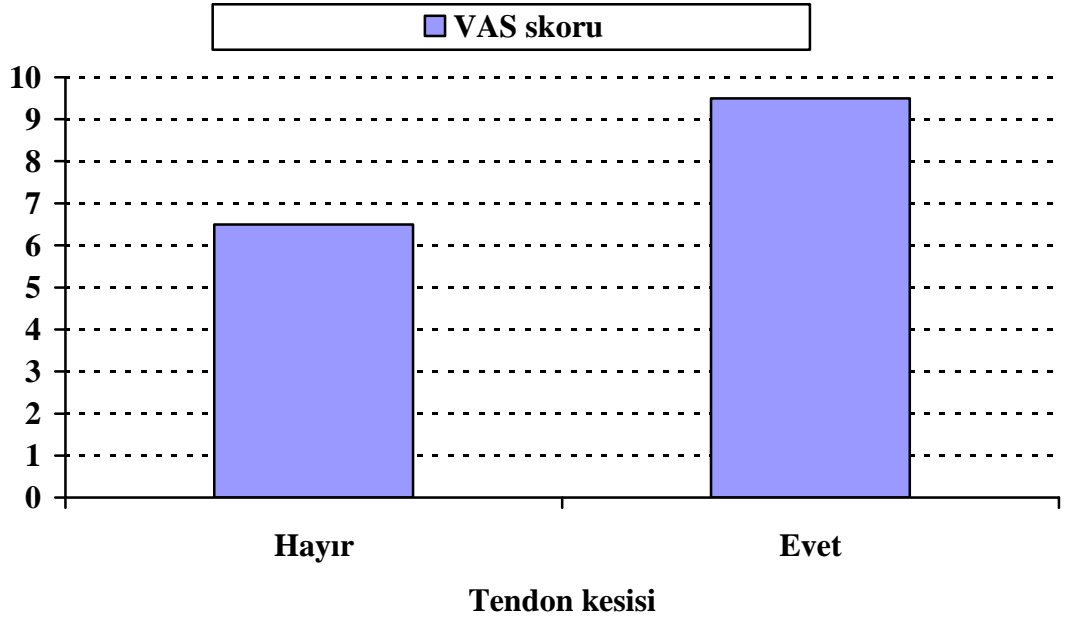
Overiektominin inflamasyon puanına ($p<0.46$), Vas skoruna ($p<0.49$), Kartilajinoz metaplaziye ($p<0.99$) ve fibrozis gelişmesine ($p<0.54$) etkisi bulunmamıştır (Tablo 6)

IV.3.2. Tendon Kesisinin Etkisi

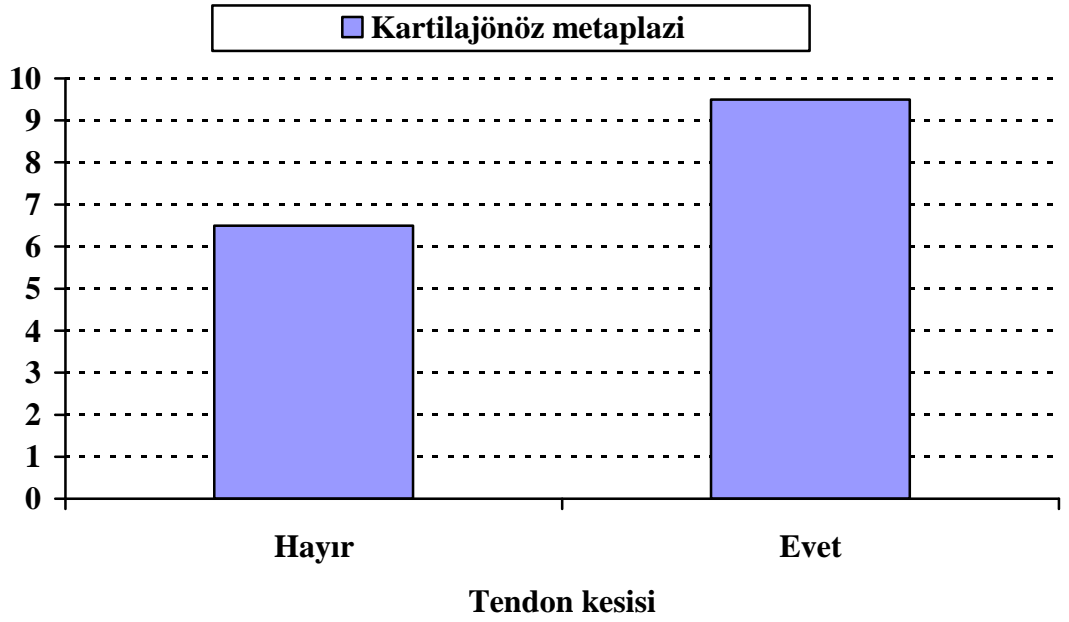
Tendon kesisi inflamasyona (Şekil 8), vas skoruna (Şekil 9), kartilajinoz metaplaziye (Şekil 10) ve fibrozis oluşumuna (Şekil 11) etki yapmıştır. ($p<0.0001$) Hepsi için (Tablo 6) %50 oranında artmıştır.



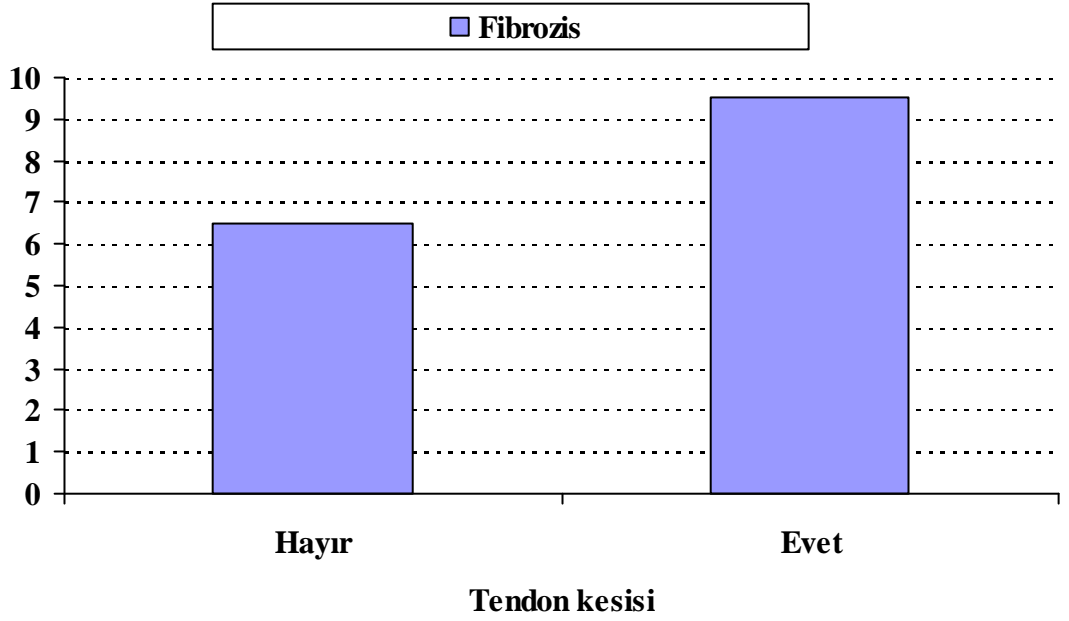
Şekil 8:



Şekil 9:



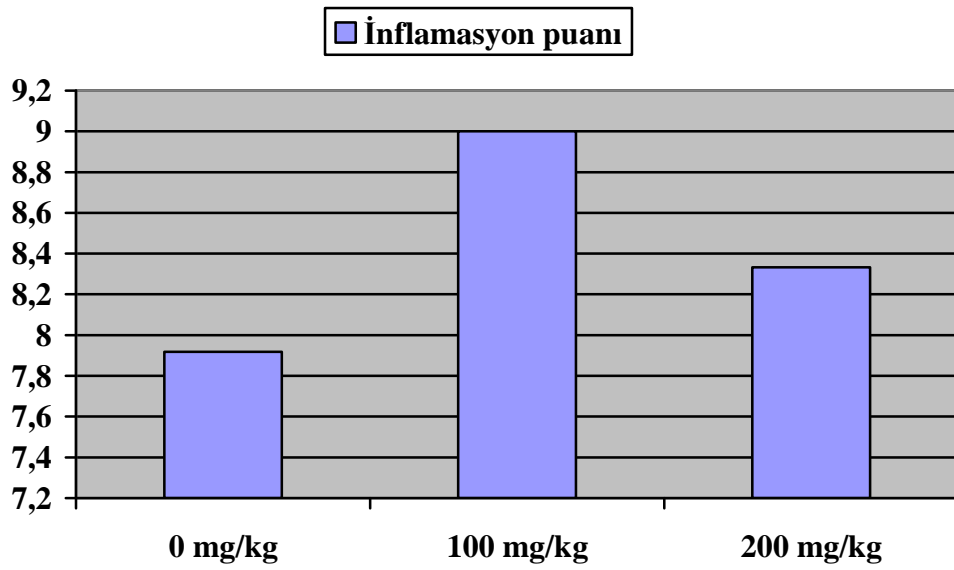
Şekil 10:



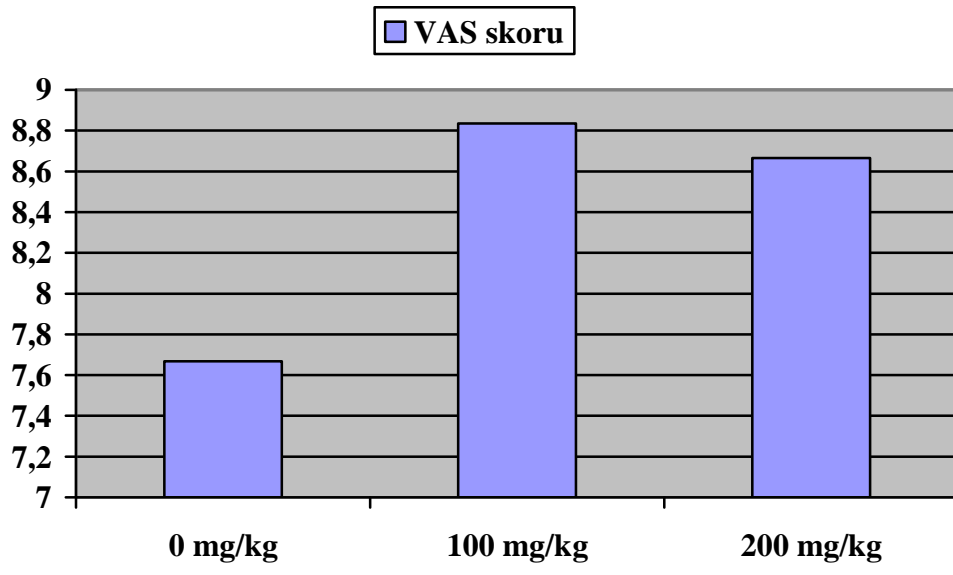
Şekil 11:

IV.3.3. Karnitin Verilmesinin Etkisi

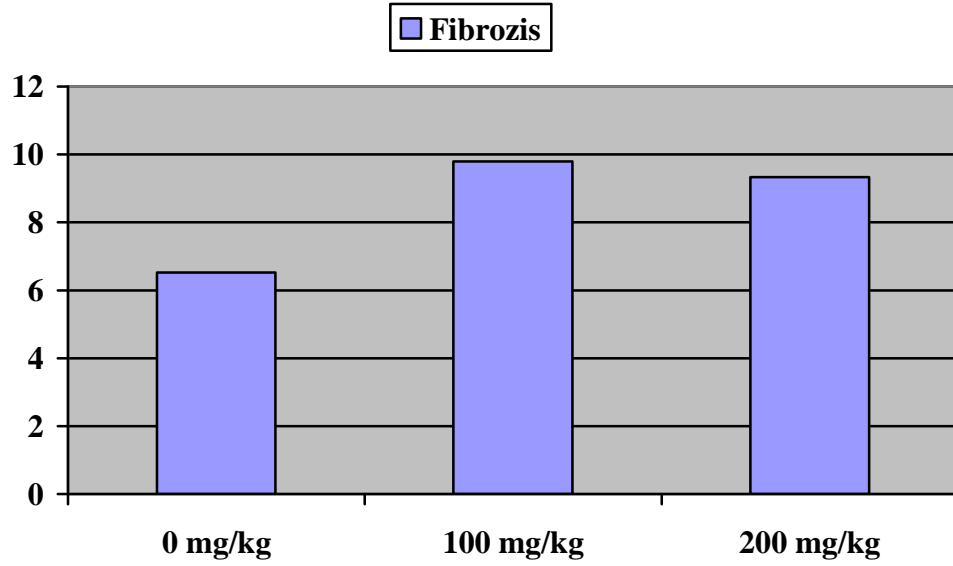
Kartinin verilmesi kartilajinoz metaplazi hariç ($p < 0.19$) diğer parametrelerde değişikliğe neden olmuştur. ($p < 0.04$) İnflamasyon puanı için (Şekil 12), ($p < 0.04$) vas skoru için (Şekil 13) ve ($p < 0.008$) fibrozis için bulunmuştur (Şekil 14).



Şekil 12:



Şekil 13:



Şekil 14:

IV.3.4. Overiektominin Tendon Kesimi İle Etkileşimi

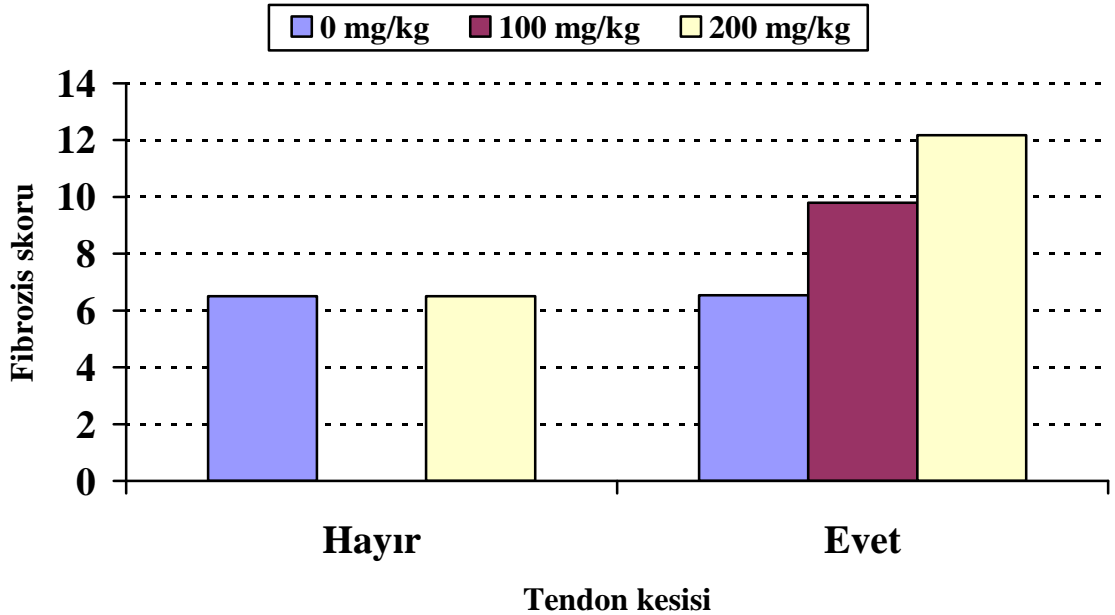
Overiektomi ve tendon kesisi; inflamasyon skoru ($p<0.17$), vas skoruna ($p<0.20$), kartilajinoz metaplaziye ($p<0.99$) ve fibrozis oluşumuna ($p<0.20$) etkisi overiektomi yapılan ve yapılmayan ratlarda aynı yönde olmuştur.

IV.3.5. Overiektominin Karnitin Verilmesi İle Etkileşimi

Overiektomide karnitin artan dozlarda verilmesinde inflamasyon skoru ($p<0.61$), vas skoruna ($p<0.55$), kartilajinoz metaplazi gelişimine ($p<0.74$) ve fibrozis oluşumuna ($p<0.60$) overiektomi yapılan ve yapılmayan ratlarda aynı düzeyde etki yapmıştır.

IV.3.6. Tendon Kesisi ve Karnitin Verilmesinin Etkileşimi

Tendon kesisi ve karnitin artan dozlarda verilenlerde; fibrozis oluşumu hariç tendon kesisi yapılan ve yapılmayan hayvanlarda aynı düzeyde olmuştur. Tendon kesisi yapılan hayvanlarda karnitin dozu ile fibrozis skorunda doğru bir artış görülmüştür ($p<0.006$). (Şekil 15) Bu hayvanlar için inflamasyon puanı ($p<0.64$), vas skoru ($p<0.27$) ve kartilajinoz metaplazi ($p<0.99$) olmuştur.



Şekil 15: Tendon kesisinin karnitin verilmesiyle etkileşimi

IV.3.7. Overiektomi ve Tendon Kesisinin Karnitin Verilmesiyle Etkileşimi

Overiektomili, tendon kesisi olan ve karnitin verilenlerde overiektomi yapılsın yapılmınsın, tendon kesisi yapılsın yapılmınsın karnitin verilmesinde inflamasyon puanı ($p<0.36$), vas skoru ($p<0.26$), kartilajinoz metaplazi ($p<0.44$) ve fibrozis gelişimine ($p<0.44$) etkisi bakımından bir farklılık bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Tendon yaralanmaları ortopedik cerrahların günlük iş yüklerinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Özellikle aşıl tendon yırtıkları, genellikle vasküler yapının iyi olmadığı, dejeneratif değişikliklerin ortaya çıktığı orta yaşlı kişilerde daha fazla görülmektedir (4). Günümüzde yaşlı nüfusun giderek artması, sporla uğraş ile sağlığın korunma isteğine bağlı olarak spor yaralanmaları giderek artmaktadır. Bunun önemli bir kısmında Aşıl tendon yırtıkları oluşturmakta ve buda orta ve ileri yaş grubunda daha sık rastlanmaktadır. Üretken çağda kişide bu hastalık hali fiziksel ve ruhsal olarak şahsı zor durumda bırakmaktadır.

Kas eklem tendon ve ligamentlerde oluşan değişiklikler normal yaşlanma sürecine bağlı oldukları düşünülmektedir. Yaşın ilerlemesi ile birlikte vücut dokularının rejenerasyon yeteneğinde azalma çeşitli komplikasyonları beraberinde getirir, Bunlara venöz ülserler, staz ülserleri ve akut yaralanmalarda geç iyileşmeler örnek olarak verilebilir. Yaşlanmayla birlikte vücutta kollajen döngüsünde azalma tendon ve ligamanlardaki yeniden yapılanma sürecinde azalma meydana gelir. (202).

Yaşlı hastada kollajen sentezinde ve posttransiyonel modifikasyonunda oluşan azalma nedeniyle yumuşak dokular olarak tarif ettiğimiz kaslar, tendonlar ve diğer bağ doku elemanlarında bir takım değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Tendon ligament kemik bütünlüğünün germe kuvvetlerine olan direnci azalır eklem kapsülü hasar görebilir. Örneğin omuz ekleminde rotatör kas hasarı ortaya çıkabilir. Yaşlı insanlarda bağ dokuda kalsiyum çökmesine eğilim vardır. Kristal atropatilerde yaşlı hastalarda daha sık görülür. Aslında tendon ligament kapsül bütünü fonksiyonlarında bozulma osteoartrit gelişimi için gerekli ortamı hazırlar.(208)

Osteoblast ve kondrosit gibi diferansiye hücrelerin matriks bütünlüğünün devamında azalma ile sonuçlanan azalmış sentetik kapasite, mezenkimal kök hücrelerinde kök hücre sayısında azalma kollajen gibi yapısal proteinlerin posttranslasyonel modifikasyonlarında azalma kas iskelet doku matriksinde proteoglikan fragmanları gibi degrade moleküllerin birikimi doku bütünlüğünün devamını sağlayan insülin likegrowth faktör 1(IGF 1) gibi sitokinler ve büyüme hormonları veya trofik hormonların lokal ve dolaşımdaki seviyelerinin azalması tüm bu mekanizmalarla ortaya çıkmış olabilen azalmış doku iyileşmesi kapasitesidir(203-204).

Geriatric popülasyonda kas iskelet sistemi hastalıkları çok sık görülmekte ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Yaşlanmayla beraber yağsız vücut ağırlığında azalma olmaktadır. İskelet kas kitlesindeki ilerleyici azalmanın bir sonucu olan bu kavram “sarkopeni” olarak adlandırılır(199). Sarkopeni nedeniyle bazal metabolik hızda ve aktivite düzeyinde düşme ortaya çıkmaktadır. Sedanter erişkinlerde enerji tüketiminin ana belirleyicisi yağsız kas kitlesidir. Hayatın üç ve sekizinci dekatları arasında bu kitlede %15 lik bir azalma görülür. Özellikle abdominal bölgede yağlar toplanır. Artmış vücut kitlesi bunu taşımak zorunda kalan kas iskelet sisteminde meydana gelebilecek zedelenmeler için bir faktördür. Yaş ile birlikte kas kitlesi ve büyüklüğü, motor ünitlerin sayısı, tendon ve ligamentlerdeki su içerikleri azalır, kas dokusu tip 2 kas liflerinden fakirleşir(199).

Yaşa bağlı yara iyileşmesinde sorunlar gittikçe artan morbidite, mortaliteye ve sağlık servislerinde büyük finansal sorunlara yol açmaktadır. USA’de tek başına gecikmiş yara iyileşmesi sağlık sektörlerine maliyeti her yıl için 25 milyar dolar üzerindedir(239). Artan yaşlı popülasyonda bu sorun gün geçtikçe artmaktadır(252).

Yaşa bağlı yara iyileşmesinde bozulma araştırıldığında seks steroidlerinde azalmanın sebep olduğu ileri sürülmektedir(239). Östrojenin iyileşmeyi hızlandırdığı hayvan modellerinde, yaşlı erkek ve kadınlarda gösterilmiştir. Olayın mekanizması mevcut çalışmalarda araştırılmaktadır(245). Ancak mekanizmanın küçük bir kısmı anlaşılmıştır. Topikal ve sistemik östrojen tedavisi inflamasyonu azaltmakla iyileşme oranlarını artırdığını göstermiştir(256).

Makrofajlar inflamasyon ve yara iyileşmesinde temel mediatörlerdir. Makrofajlar infeksiyonlara karşı savunmada, otoimmunitede, doku tamirinde, remodeling, anjiogenez ve kansere karşı sorumlu olarak önemli roller üstlendiği bilinir ve aynı zamanda growth faktörlerin ve sitokinlerin üretilmesinde potent rol oynarlar(256-258). Sıçanlarda oluşturulan insizyonel yara iyileşme modelleri çalışmalarında östrojen ve progesteronun rolü araştırılmış ve makrofaj aktivasyonunun yara iyileşmesinden sorumlu olduğu görülmüştür. Overiektomili (Ovx) modellerde azalmış seks steroidlerine bağlı alternatif aktive makrofaj markerleri (fizz1 ve ym 1) azalmıştır. Östrojen ve progesteron verilmesi ile bu etki ters olarak düzelmiştir. Östrojen ve progesteron yara iyileşmesini hızlandırmıştır (250). Overiektomili dışı

farelerde sistemik hormonların azalması ile birlikte yaşa bağlı yara iyileşmesinde gecikme insan yara iyileşmesi ile ilişkilendirilebilir(252).

Routley ve arkadaşları çalıştıkları yara iyileşme modelinde daha önceki çalışmaları destekler sonuçlar bulmuşlardır. Çalışmalarında tam kat dorsal insizyon yaralarında, sağlam farelerle karşılaştırıldığında, sistemik hormonları azalmış overektomili farelerde; yaranın 3. ve 7. ci günlerinde iyileşmenin anlamlı bir şekilde azaldığını bulmuşlardır. Buna ilaveten Ovx li farelere dışarıdan eksojen östrojen ve progesteron verildiğinde yara iyileşmesinin 3. ve 7. günlerde hızlandığı gösterilmiştir(252). Ayrıca hormon deplasmanı olan farelerde belirgin olarak total hücre sayısı artmış ki yaradaki makrofaj miktarı, yaranın 3 gününde sağlam overleri olanlarla karşılaştırılmış ve bu sayılar anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.. Ovx yaralarla karşılaştırıldığında östrojen aynı zamanda hücre miktarını artırmıştır. Progesteronun yara etrafındaki makrofaj miktarına etkisi bulunamıştır(252).

Routley ve arkadaşlarına göre östrojenin açıkça yararlı etkisi gösterilmiş ve daha azda progesteron olmak üzere alternatif aktive makrofajları miktarını artırarak yara iyileşmesini artırdığı ve lokal inflamatuvar cevabı kırdığı ve nihai olarak resolusyonu kırarak iyileşmeden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir(245,255).

Bununla ilgili başka çalışmalar göstermiştir ki östrojen ve/veya progesteron yara iyileşmesini düzenleyerek alternatif yolla makrofajların seviyesini artırmış bu da inflamasyonun artmasına yol açmıştır. İnflamasyonun artmasında sonuçta östrojen ve daha az olmak üzere progesteron yara iyileşmesinde pozitif etkileri oldukları gösterilmiştir. (250,245,255).

Yukarıda değindiğimiz literatür bilgisi doğrultusunda bizde yumuşak doku yara iyileştirmesini geçiktirmek amacıyla ratlara overiektomi yaparak deneysel menapoz modeli oluşturduk. Bu amaçla üzerinde çalıştığımız 60 ratın 30'unda overiektomi cerrahi işlemi uygulandı.

Elde ettiğimiz verilere göre overiektominin yara iyileşmesine olan histopatolojik etkileri; inflamasyonda ($p < 0.46$), Vas skorunda ($p < 0.49$), kartilajinöz metaplazide ($p < 0.49$) ve fibrozis gelişiminde ($p < 0.54$) olarak bu dört parametre üzerinde etkisi bulunmamıştır (Tablo 6). Sonuçta overiektomi tek başına yara iyileşmesini etkilememiştir.

Aşil tendon yırtıkları geçen yüzyılın başına kadar tedavisi çeşitli immobilizasyon yöntemleriyle konservatif olarak yapılmaktayken, 1923 yılında Abrahamsen'in (4) ve 1929 yılında Stoianovitch'in katkıları ile operatif tedavi ön plana çıkmaya başlamış. 1959 yılında Arner ve Lindholm'un çalışmaları sonrasında cerrahi girişim standart tedavi yöntemi olmuştur(5). Fakat belirtilmesi gerekir ise, günümüzde halen, akut aşil tendon rüptürlerinin tedavisi yüksek oranda cerrahın ve hastanın tercihinine göre yapılmaktadır(6,7).

Aşil tendon yırtıklarında gerek cerrahi gerekse konservatif tedavi sonuçları tatminkar değildir(8). Cerrahi yöntem uygulanan hastalarda yüksek oranda cilt komplikasyonu, gecikmiş yara iyileşmesi, enfeksiyon ve derin ven trombozu görülmektedir. Bu sebeplerden dolayı bazı disiplinler konservatif tedaviyi önermişlerdir(269).

Jacobs ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sporcularda konservatif tedavideki %10-30'luk tekrar yırtılma oranına karşın cerrahideki %2-3 tekrar yırtık oranı, artmış güç ve uygun teknik kullanıldığında düşük enfeksiyon oranları ile cerrahi tedaviyi önermektedirler(11). Konservatif tedavide %30 gibi yüksek oranda görülen başarısızlıklar 6 hafta gibi kısa süreli immobilizasyon ve kas-tendon ünitesinin gerekli güce ulaşana kadar ortez ile korunmaması nedeni ile olabilir. Bir haftadan sonra yapılan alçılarda tekrar yırtık oranı ve plantar fleksiyonda güç kaybının daha fazla olduğu bulunmuştur(106).

Rekonstrüksiyonlarda sık kullanılan tendon-kemik iyileşmesinde tendonun spongiöz ya da kortikal kemik tünellerine gömülmesinin iyileşmede herhangi bir farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir(97). 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(89,92).

Carden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilk 48 saat içinde alçı yapılmasının cerrahi tedaviye yakın başarı sağladığı ancak 1 haftadan sonra yapılanlarda rerüptürün sık görüldüğü ve plantar fleksiyon da zayıflığın daha fazla olduğunu bulmuşlardır(263).

Us ve arkadaşları altı ihmal edilmiş vakada V-Y gastroknemius ilerletme, fibroadipöz doku eksizyonu, gastroknemius aponeurotik fleple güçlendirilmiş uç uca anastomoz yapmışlardır. Altı hastanın tamamı eski aktivite seviyesine dönmüşlerdir. İzokinetik testler plantar fleksiyonda en üst tork eksikliğini etkilenmemiş tarafın %2,5-22'si arasında olduğunu bildirmişlerdir(263). Roberts ve arkadaşları 16 hastada plantaris tendonunu tendon uçları arasına oluk yaparak ve 4 cm distale tendonu yayarak tüm tamiri kaplamışlar ve iyi sonuçlar elde etmişlerdir(263). Birçok yazar kronik yırtık tamirinde stent kullanımını önermişlerdir. Ozaki ve arkadaşları üç katlı 'Marlex mesh'i horizontal olarak ayrılmış tendon uçları arasına sandviç yapmışlardır. Kısa dönem sonuçlarda 6 hasta yeterli sonuca ulaşmış ve minimal yabancı cisim reaksiyonu göstermiştir(263). Açık yöntem yüksek oranda cilt komplikasyonuna, enfeksiyona gecikmiş iyileşme ve derin ven trombozuna neden olduğu için fiziksel tıp ve rehabilitasyon, spor hekimliği gibi cerrahi uygulamayan disiplinler tarafından konservatif tedavi önerilmiştir(269).

Hacettepe Üniversitesinde uygulanan bir çalışmada aşıl tendon iyileşmesinde paratenon ve sinovial dokuların gerek kanlanma beslenme ve gerekse mezenşimal kök hücre kaynağı olarak kritik bir rol oynadığı vurgulanmıştır. Sinovial yapılar kanlanma ve kök hücre potansiyeliyle iyileşmenin belirli dönemlerinde belirli büyüme faktörlerinin ortamda bulunmasını sağlarken, bir yandan da tendonun ortam içinde kayganlığını sağlayarak ideal bir iyileşme olmasına yardımcı olduğu saptanmıştır (50). Bizde rat aşıl tendon kesi modellerinde paratenon ve sinoviyalarını bu olumlu etkilerinden dolayı fazla hasara uğratılmamalı gerektiği kanaatindeyiz. Çalışmamızda paratenon ve sinovyanın bu yararlı etkilerinden en üst düzeyde yararlanabilmek için rat aşıl tendonlarının paratenonlarının ve sinoviyalarının minimal zarar vermek amacıyla overiektomi yaptığımız ve yapmadığımız gruplardan toplam 6 tanesine (Grup 3,4,5,8,9 ve 10) parsiyel tenotomi yaptık (Resim 20-21). Parsiyel kesi yaptığımız aşıl tendonlarını uygulaması kolay ve en sık metod olması nedeni modifiye Kessler tekniği ile suture ettik.(266). Operasyon sonrası alçı atel uygulamadık.

Çalışmamızda ratları tercih sebebimiz metabolik olarak daha aktif olmaları, immun açıdan daha dirençli olmaları, daha uygun ve kolay bakım yapılabilirlerdir(283).

Tendonlar da dahil olmak üzere tüm yara iyileşmelerinde ortak bir iyileşme mekanizması vardır. Yaralanma bölgesinde öncelikle fibrin pıhtı oluşumu meydana

gelmekte, bu pıhtı içinde kan hücreleri, fibronektin ve trombositler hapsedilip yıkıma uğramaktadırlar. Yıkılan hücrelerden salınan kemotaktik faktörler ve ortama gelen lokal büyüme faktörlerinin etkisi ile iyileşme süreci başlamaktadır. Tendinopatisi mevcut olan hastaların tendonlarında tenositleri oksidatif strese karşı koruyucu olduğu bilinen peroksiredoksin 5 enziminin arttığı tespit edilmiş ve bu bulgu oksijen radikalleri teorisini desteklemiştir(110). Tendinopatinin etiolojisinde yer alan diğer bir faktör programlanmış hücre ölümüdür. Programlanmış hücre ölümü rotator manşet tendinopatisinde gösterilmiştir. Rotator manşet sorunları nedeniyle opere edilen hastaların kopuk supraspinatus tendonlarından alınan örneklerde normal tendonlara göre daha fazla apoptotik fibroblast benzeri hücreye rastlanmıştır(112).

Abrahamsson'un fleksor tendonlarda yaptığı bir çalışmada yara ve inflamasyonun growth faktörlerin salınmasını provoke ettiğini, neovaskülarizasyon, fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini artırdığını göstermiştir (51).

Sarıkaya'nın yaptığı tez çalışmasında tavşan aşil tendon iyileşmesinde atorvastatinlerin kullanımına bağlı tendinopati, adele ve tendon rupture, myopati gibi yan etkilerin oluştuğunu gözlemlemiştir (277).

Esen ve arkadaşlarının rat tendon iyileşmesinde düşük molekül ağırlıklı heparinin etkisini incelemişler. Fibroblast sayısında, ekstraseluler matrikste fibriller kollajen oluşumunda, fibroblastların sitoplazmik içeriklerindeki granullu endoplazmik retikulum sayısında artış, dejenerasyon göstergesi olarak da mitokondri vakuolizasyonunda azalma gözlemlemiştirler (278).

Tendonun iyileşme sonrası daha sağlam olması için değişik çalışmalarda bazı biyomateryaller denenmiş, fibroblast içeren hücrelerden iskelet yapıları oluşturulmuş, büyüme faktörleri ve sitokinler de eksojen olarak uygulanmıştır. Bunlardan başka, gen ve hücre tedavisi yoluyla doku mühendisliği de bu amaçla kullanılmıştır (271).

Tendinozis ve peritendinitin tedavisinde kısa süreli immobilizasyon, germe egzersizleri, steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar ve lokal olarak heparin uygulanması önerilen tedavi seçenekleri arasındadır (272).

Yılmaz ve ark. Sıçan Aşil tendonlarında ezilme yaralanması sonrasında lokal olarak DMAH uygulamışlar, histolojik olarak daha az yapışıklık, skar oluşumu ve normale daha yakın tendon yapısı elde ettiklerini bildirmişlerdir (273).

Karnitin bir antioksidan olarak yağ asitlerini hücrede mitokondri matriksine geçiren önemli bir kofaktördür. Dolayısı ile enerji temininde vazgeçilmez yeri vardır. L-karnitin bir antioksidan olarak oldukça yararlı etkileri vardır. Güvenilir bir ilaçtır. Bilinen önemli yan etkisinde yoktur. Karnitinin birçok olumlu etkisinden yapılan çalışmalarda biride kas iskelet sistemine kemik mineral dansitesini artırdığı görülmektedir(15,75,77).

Chiu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada karnitin metabolik aktiviteyi artırarak invitro şartlarda porcine osteoblast benzeri hücrelerde protein sentezini artırdığı görülmüştür(78). *In vivo* şartlarda karnitin derivelerinin kemik ve benzeri dokularda antitroid ajanlara rağmen faydaları görülmüştür(79,270). Sonuçta karnitin deriveleri trabeküler kemik kitlesine hipokalsemik diet alan şıçan modellerinde faydalı etkileri açıkça görülmüştür(80). Birçok nonosteoblast hücre tiplerinde karnitin ve derivelerinin antioksidan ve antiapoptik aktivite yaptıkları tanımlanmıştır(18-20).

L-Karnitin tabiatta yaygın olarak bulunan küçük molekül ağırlıklı non protein aminoasit derivativesidir. Hayvansal kaynaklı besinlerde yüksek, bitkisel kaynaklılarda ise düşük konsantrasyonlarda bulunur(20,21). L-Karnitin, uzun zincirli yağ asitlerinin sitoplazmadan, hücrelerin enerji üretim yeri olarak bilinen mitokondri içine transportunu sağlayan, yani bu asitlerin mitokondriyal transmembranal hareketleri için taşıyıcı rol oynayan ve dolayısıyla bu mevkide β -oksidasyonları için vasıta olan esansiyel bir maddedir(30,31,41).

Serum ALC bir growth faktör gibi davranarak apoptoz azalmış serum seviyesi azaldığında hücre sinyalleri G0 fazına dönmüştür. Sonuçta bu azalma fgf reseptörleri aktivitesine izin vermemiştir(83). Literatürde gösterilmiştir ki büyüme faktörleri apoptosisi engellerler. ALC farklı growth faktörleri aktive ettiği gösterilmiştir. Şöyleki hepatosit büyüme faktörü (HGF) nöral büyüme faktörü(NGF) bunların rolleri farklı hücrelerin farklılaşma süreçlerinde yaşam ve morfogenez sürecinde açıklanabilir ve proteine bağlı kinaz reseptörleri ile açıklanmıştır(83). ALC'nin proliferatif etkisi direkt değildir ve intrastoplazmik olarak verildiğinde olur. Gerçekte hücre canlılığını artırır, ortama ilaç verildiğinde hücrelerin büyüdüğü gösterilmiştir. ALC verilmesi stresli durumlarda ve yaşam sürelerinin azaldığı durumlarda ortamı aktive eder programlı hücre ölümü azalır. Hücre canlı kalma süresi artar apoptosisten korur bu görevleri sinyal molekülleri ile Akt ve Erk1 ve Erk 2 ile oluşturur(81).

Kesin olmamakla birlikte fibroblast kültürlerinde yapılan çalışmalarda sonuçta karnitin sitoprotektif veya sitoproliferatif etkilidir. ALC ilavesi sonrasında hücre proliferasyonu artmış 24 saat sonra hücre proliferasyon kapasitesi maksimuma çıkmıştır (81).

Literatüre baktığımızda karnitin ile ilgili mevcut çalışmalar ve bilgiler bizi umutlandırdı. Ancak yaptığımız literatür incelemelerinde karnitin tendon iyileşmesine etkisi üzerine histolojik bir çalışma bulamadık. Cerrahi menopoz modelinde olduğu gibi hipoöstrojenemi zemininde tendon iyileşmesi üzerine karnitin etkisinin ne olacağını belirlemek amacıyla bu çalışmayı yürüttük. Tenotomi uyguladığımız ratlarda karnitin etkilerinden yararlanarak tendon iyileşmesinin kalitesini artırıp artırmayacağımızı belirlemeyi amaçladık.

Karnitin bir antioksidan ve önemli olumlu etkilerinden yolla çıkararak bu ilacın tendon iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olup olmadığını belirlemek amacıyla bu histopatolojik çalışmayı gerçekleştirdik.

Karnitin FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onay alan ilaçlardandır. Fareler üzerinde gerçekleştirilmiş çalışmalarda kilogram başına, 100, 300 mg uygulamaların olumlu sonuçlara sebep olduğu görülmüştür. İlave L-Karnitin uygulaması, insanlarda 2-6 g arasında değişen oranlarda günde 2-3 kez olmak üzere oral yoldan gerçekleştirilmiştir. Üç gramdan yüksek dozların oral yoldan bir defada alınması L-Karnitin emilimini artırarak 40-50 dakika içerisinde plazma L-Karnitin seviyesini etkilemektedir. Fakat bu yüksek dozlar gastrointestinal kanallarda gaz birikimini artırarak belirgin bir rahatsızlığa yol açmaktadır. İntravenöz uygulamalar ise 20, 40, 60 mg/kg şeklinde gerçekleştirilmiş olup, 40-50 mg/kg uygulamalarının her hangi bir yan etki oluşturmada plazma L-Karnitin seviyesini etkilediği görülmüştür. L-Karnitin ilavesinin intravenöz uygulamaları plazma L-Karnitin seviyesini oral yolla alınan L-Karnitinden daha kısa sürede etkilemektedir. Her iki uygulama sonucunda da plazma L-Karnitin seviyesi 40-50 dakika içerisinde en yüksek düzeyine çıkmakta ve bu seviyesini, istirahat halinde 3,5 saat süresince koruyabilmektedir. Bu süreden 10 saat sonra %70, 23-24 saat sonra %82-95 düzeyinde bir azalarak normal seviyesine gelmektedir(84).

Bir ay boyunca bazı gruplara 100mg/kg, bazı gruplara 200mg/kg L-Karnitin ampül (intaperitoneal) parenteral verdik. Resim 22

Literatürde ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda cerrahi menapoz süresi 8 hafta ve tendon iyileşme süresi 4 haftada olduğu için bizde bu çalışmayı toplam 12 hafta yaklaşık 3 ay süre ile yaptık. Çalışma sonunda ratlar letal doz anestezi uygulayarak sakrifiye edildi. Tüm deney gruplarında makroskopik olarak fark saptanmadı. Bu nedenle makroskopik bulgulara ait verilere istatistiği değerlendirme yapmadık.

Tendonlar tekrarlayan hareketler, dejenerasyon ve travma nedeniyle, akut veya kronik olarak kolayca yaralanabilir (281). Yaralanmadan sonra tendon iyileşmesi fibrotik skar dokusu oluşumu ile gerçekleşir. Bu dokunun yapısal ve mekanik özellikleri, normal tendona göre zayıftır (282).

Tendon iyileşme evreleri dikkate alındığında inflamasyon iyileşmede beklenen bir durumdur. Yaşlı hastalarda immunité düştüğü için inflamasyonun azaldığı belirtilmiştir (97,268,252). Post menopozal gecikmiş yara iyileşmesi inflamasyon aktivitesindeki değişimlerle ilişkilidir. Protease aktivitesi disregüledir ve matriks depozitleri azalmıştır. Sistemik veya topikal östrojen tedavisi ile iyileşmede gecikme geri döner inflamasyon düzenlenir, matriks deposizyonu stimule olur ve reepitelizasyon hızlanır(238,239). Östrojenin makrofaj hücre fonksiyonundaki oynadığı rol östrojen reseptörlerinin monosit ve diğer makrofajlara farklılaşmasını gözlemlemiştirler(240).

Tendon iyileşmesinde inflamasyon ilk evre olup tendon iyileşmesi için hasar gören yere hücre göçünü sağlayan süreçtir. İnflamasyon tendon iyileşme evreleri dikkate alındığında tendon iyileşmesini tetikleyen ve başlatan bir olaydır (97,250,252). Lokal hücre göçü lokal sitokinleri ve büyüme faktörlerini salarak sonuçta VEGF salınımına bağlı anjiogenez uyarılır. Bölgenin vasküleritesi artar(Vas). Kollajen ve doku matriks proteinleri salınımı artarak fibrozis ve yeniden şekillenme olur(250,252).

Tendon iyileşme evrelerini daha önceki çalışmalarda da yapılanlardan örnek olarak histopatolojik olarak inflamasyon, Vas, fibrozis ve kartilajinöz metaplazi olacak şekilde 4 parametre altında inceledik(266).

Çalışmamızda sağlam kontrol grubu (karnitin vermediğimiz grup 1) oranla karnitin verdiğimiz kontrol grubu (grup 2) arasında inflamasyon etki yönünden

paralellik gözlemledik ($p < 1.00$). Bu da karnitinin etki gösterebilmesi için vücutta inflamasyonu tetikleyen bir yaralanmanın oluşması gerektiği ortaya çıkarıldı.

Sağlam kontrol ile tenotomi yaptığımız aynı zamanda yüksek ve düşük doz karnitin tedavisi uyguladığımız gruplar (Grup 4,5,9,10) arasında inflamasyon değer farkları çok anlamlı bulunmuştur ($p < 0.0001$). Bu da karnitinin dokuda inflamasyonu artırdığını ortaya çıkarmıştır.

Overiektomi yapılsın veya yapılmıyın tendon kesisi yapılan gruplarda yüksek veya düşük doz karnitin uygulanan gruplar (grup 3.4.5 ile grup 8.9.10) arasındaki inflamasyon skorunda anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p < 0.36$). Bu sonuçlar karnitinin deneysel menapozdan bağımsız olarak doku inflamasyonunu artırdığını göstermiştir.

Çalışmamızda fibrozis skorlarına göre değerlendirdiğimizde overiektomi yapıp yapılmamasının tenotomi uyguladığımızda yüksek ve düşük doz karnitin verilen gruplar (grup 4-5) ve (grup 9-10) arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.006$). Kontrol grubuyla karnitin yüksek doz verdiğimiz gruplarda (grup 5, 10), overiektomi yapılan ve yapılmayan tendonu kesilen gruplarda fibrozis en fazla bulundu. Bu da karnitinin yaradaki kollajen miktarını artırdığını gösterdi. Biz bu etkiyi karnitin metabolik etkilerine bağladık ve literatür ile uyumlu idi (266, 219). Overiektominin yalnız başına fibrozise etkisi bulunmamıştır ($p < 0.54$). Tendon kesisi ve karnitin uygulanan gruplarda fibrozis skorlarında anlamlı olarak yükselme bulunmuştur ($p < 0.006$).

Enwemeka ve arkadaşları, Klein ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar da inflamatuvar süreçte lokal kan damarları ile olay yerine gelen inflamatuvar hücreler erken dönemde doku iyileşmesi ve yeni damarlanma için olay yerinde inflamatuvar hücreler ve fibroblastlar gözlemlenmiştir. En güçlü anjiyogenetik faktör vasküller endotelial growth faktördür. VEGF Buda tgf-b salınmasında önemli bir şekilde up regülasyon yaparak tendon iyileşmesinde fibroblast proliferasyonunu düzenler (53). Hipoksi bilinen en iyi VEGF salgılatıcısıdır (304).

Tendon iyileşmesi sırasında hiyalin kollajen oluşumundan daha çok fibriler kollajen oluşumu ve iyileşen dokuda yeni damar oluşumunun gözlenmesi sağlıklı iyileşmenin bir göstergesidir (271).

Gruplarımızın Vas skoru değerlendirmesinde tenotomi yaptığımız ve karnitin verdiğimiz gruplarda (Grup 4,5,9,10) Vas skorları kontrol gruplarına oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu sonuçlar inflamasyon ve fibrosis

değerlendirmeleriyle paralellik göstererek karnitin doku iyileşmesinin kuvvetli göstergelerinden biri olan yara yerinde vaskülarizasyonu artırdığını ortaya koymuştur.

Kraus ve arkadaşlarının aşil tendon iyileşmesi üzerine yaptıkları çalışmada tendon hasara uğradığında kartilajinoz metaplaziye sebep olduğunu ortaya çıkardılar. Kraus'un makalesinde kartilajinoz metaplazi tendon iyileşmesinde olan; ancak tendon iyileşme kalitesini bozan istenmeyen bir durum olarak değerlendirilmişler. Sonuçta tendonun iyileşme kalitesine ve restorasyonunda fibrokartilajın olmaması durumu ile belirtmişlerdir (284).

Kartilajenöz metaplazi açısından grupları incelediğimizde tendon kesisi olan tüm gruplarda kartilajenöz metaplazi oranları yüksek bulunmuştur ($p < 0.0001$). Tendon kesisi sonrası overiektomi olsun yada olmasın kendi aralarında düşük ve yüksek doz karnitin verilmesi anlamlı bulunmamıştır ($p < 0.44$ değeri). Bu sonuçta karnitin tendon iyileşmesinde kaliteli bir iyileşmeye de yol açtığını gösterebilir.

Overiektomi ve tendon kesili rat gruplarının korelasyonunda inflamasyon skoru ($p < 0.17$), Vas skoru ($p < 0.20$), kartilajinöz metaplazi ($p < 0.19$) ve fibrozis oluşumu ($p < 0.20$) etkisi ortaya çıkmıştır. Sonuçta overiektomi yapılan ve yapılmayan ratlarda yara iyileşmesi aynı düzeyde olmuştur.

Çalışmamızda tendon kesisi inflamasyon, Vas skoru, kartilajinoz metaplazi ve fibrozis oluşumunu bu dört parametreyi anlamlı olarak artırmıştır ($p < 0.0001$). Bu oranları %50 oranında artırmıştır. Tendon iyileşme evreleri dikkatte alındığında bu sonuç literatür bilgileri ile uyumlu ve çalışmamızda beklediğimiz sonucu (97).

Karnitin verilmesi kartilajinöz metaplazi hariç ($p < 0.19$), diğer parametrelerde anlamlı değişikliğe neden olmuştur. İnflamasyon için ($p < 0.04$), vas skoru için ($p < 0.04$) ve fibrozis için ($p < 0.008$) bulunmuştur. Bu etkiyi de karnitin metabolik etkilerine bağlıyoruz. Karnitin kollajen sentezini artırarak fibrozisi artırmıştır. Bu sonuçta literatürle uyumlu ve tezimizi destekler tarzda idi.

Tendon iyileştirmesinde gelecekte; iyileşme mekanizmasını intrinsik iyileşmeye yönlendirme, skarsız-fetal kalitede bir iyileşme sağlama, moleküler iyileşme faktörlerini geliştirerek iyileşme süresi ve kalitesini artırmak ve genetik manipülasyonlar gelecekte önem kazanacak konular olabilir (271).

Biz bu konuda yeni bir adım attığımızı düşünüyoruz.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız bu deneysel çalışmada ve literatür araştırması ışığı altında elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır.

- 1.Postmenopozal dönemde; yara iyileşmesi kötüdür.
 - 2.Post menopozal aşıl tendon iyileşmesinde sorunlar vardır.
 - 3.Hastalığın sosyal yönü ve ekonomik boyutu bu konuda yapılacak araştırmaları önemli kılmaktadır.
 - 4.Aşıl tendon iyileşmesinde konservatif ve cerrahi tedavi yanında ilaç tedavileride günümüzde önem kazanmaya başlamıştır.
 - 5.Karnitin osteoporoz ve yara iyileşmesinde son zamanlarda bazı merkezlerde araştırılmış ve yararlı sonuçları görülmüştür.
 - 6.Çalışmamızda ratlar üzerinde oluşturduğumuz deneysel post menopozal aşıl tendon iyileşmesine karnitinini etkisi adlı çalışmada tendon iyileşmesinde histopatolojik istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür.
 - 7.Karnitini aşıl tendon yırtıklarında ilacı 100mg/kg dozlarda önerebiliriz.
 - 8.Postmenopozal tendon iyileşmesinde ilacın etkisinde bir fark görülmemiştir.
 - 9.Elde edilen bulgular eşliğinde tendon iyileşmesinde önereceğimiz karnitin tedavisi nontoksik ve biyouyumlu olduğunu söyleyebiliriz.
- İnsanlara uygulamadan önce daha fazla deneysel ve klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Ratlarda overiektomi ile oluşturulan “Postmenopozal Zeminde Aşıl Tendon İyileşmesine karnitinin Etkisi” histopatolojik olarak araştırılmıştır.

Çalışmamızda rat aşıl tendonu parsiyel kesi modelinde karnitin Tendon iyileşmesi üzerine olan etkilerini araştırdık. 60 adet dişi matür spraque-Dawey rat üzerinde 5 li overektomi yapılan ve yapılmayan olmak üzere 2 grup oluşturduk.Çalışmamızda grup 1 e sağlıklı kontrol, gurup 6 da overektomi kontrol grubu oluşturuldu. Overektomi uygulanan gruplara 8 haftalık deneysel menopoz süresi belirlendi. Overektomi yapılan ve yapılmayan grupları 3 lü gruplara (grup 3,4,5,8,9 ve 10)parsiyel tendon kesisi uygulandı. Rat ekstremiteleri immobilizisyona (alçı, atel) alınmadı. Bu sürede parsiyel tendon kesisi olan grup 3,4,5,8,9,ve 10 cu grupta 4 hafta süre ile tendon iyileşmesini bekledik. Bu 4 hafta süresinde grup 2 ve 7 ye 200mg/kg, grup 4 ve grup 9’a 100mg/kg ve grup 9 ve 10’a 200 mg/kg dozlarda karnitin intra peritoneal olarak verdik. Çalışmamızın sonunda deneklere yüksek doz anestetik made ile ötonazi uygulandı. Denekler uygun şartlarda elde edilen aşıl tendon kesitleri ışık mikroskopisi altında tendon iyileşme Erlich'in kriterleri tarif ettiği inflamasyon, vaskülarizasyon, kartilajinoz metaplazi ve fibrozis yönünden histopatolojik olarak incelendi. Veriler kruskal wallis testinde istatistiki olarak değerlendirildi. Buna göre overektominin 4 parametreye göre tendon iyileşmesinde olumlu etkisi görülmedi. İnflamasyon($p<0.46$), Vas skoru($p<0.49$), kartilajinoz metaplazide($p<0.99$) ve fibrozisde($p<0.54$). Tendon kesisi her 4 parametreyi anlamlı olarak yükseltti($p<0.0001$). Karnitin kartilajinoz metaplazi hariç($p<0.19$), diğer 3 parametreyi inflamasyon ve vas skorunda($p<0.04$) ve fibrozisde ($p<0.008$) olarak bulunmuş olup 100 mg/kg dozlarda etkisi daha fazla görüldü. Overektomi olsun olmasın karnitin kartilajinoz metaplazi hariç tendon iyileşmesini olumlu yönde etkilemiştir .Overektomi, karnitin verilmesi ve tendon kesisi bakımından ikili ve üçlü grupları karşılaştırdığımızda yalnızca tendon kesisi ve karnitin verilen grupta karnitin artan dozlarda(200mg/kg) verilmesinde fibrozisin($p<0.006$) daha fazla artışı gözlemlendi Sonuç olarak postmenopozal dönemde aşıl tendon yırtıklarında karnitin verilmesi tendon iyileşmesini overektomiden bağımsız olarak artırmaktadır.Çalışma sonucuna göre karnitin tendon iyileşmesine olumlu etki yapmaktadır.

Anahtar kelimeler; Aşıl tendon kesisi, karnitin, deneysel menopoz ve tendon iyileşmesi.

VII. SUMMARY

On rats “The effect of carnitine on healing Achilles tendon in postmenopausal background” performed with Ovariectomy was researched.

In our study, we analyzed the effects of carnitine on healing tendons in the model of partial incision of rat Achilles tendon. Based on being performed Ovariectomy or not, we arranged two equal groups consisting of 5 rats in each group within 60 female mature Spraque-Dawey rats. Group 1 was selected as healthy control and group 6 as Ovariectomy control. It was defined 8 weeks as the time of experimental menopause for the groups performed Ovariectomy. It was cut the tendons of rats partially belonging to the groups performed Ovariectomy or not and having 3 rats in each group (for group 3, 4, 5, 8, 9 and 10). The extremities of rats were not immobilized (with applying cast splint). We waited 4 weeks for healing tendons for group 3, 4, 5, 8, 9 and 10. It was given 200 mg/kg carnitine to the group 2 and group 7, 100 mg/kg to the group 4 and group 9, and 200 mg/kg to the group 9 and group 10 as intra peritoneal during these 4 weeks. At the end of our study, it was euthanized the subjects with being given high dose anesthetic material. In the assessment under light microscope, tendon healing was observed histopathologically in terms of inflammation, vascularization, cartilaginous metaplasia and fibrosis based on Erlich’s descriptions. The data were evaluated by Kruskal-Wallis Test statistically. With reference to the results, it was not found that Ovariectomy has positive effects on tendon healing in the way of 4 parameters, inflammation ($p<0.46$), VAS score ($p<0.49$), cartilaginous metaplasia ($p<0.99$) and fibrosis ($p<0.54$). Tendon incision increased each of 4 parameter significantly ($p<0.0001$). Except for cartilaginous metaplasia ($p<0.19$), it was found in inflammation, VAS score ($p<0.04$) and fibrosis ($p<0.008$). Its effect was observed more in 100 mg/kg dose. Whether being performed Ovariectomy or not, it affects tendon healing positively except for cartilaginous metaplasia. When we compare double and triple groups in terms of Ovariectomy, being given carnitine and tendon incision, it was observed that fibrosis increased more ($p<0.006$) only in the group of tendon incision and the group of being given carnitine in increased dose (200 mg/kg). As a result, apart from Ovariectomy, giving carnitine in ruptures of Achilles tendon increases tendon healing in the period of postmenopausal. According to the outcomes of the study, carnitine affects tendon healing positively.

Keywords: Achilles tendon incision, carnitine, experimental menopause and tendon healing.

IX. KAYNAKLAR

- 1.Obrien, M.Fonctional anatomy and physiology of tendons. Clin sports med 1992,jul;11(3): 505-20 Review
- 2.İner AD, Limscomb PR: Rupture of muscles and tendons. Minn Med 39:731,1956.
- 3.Bradley JP, Jipone JE: Percutaneous and open surgical repairs of Achilles tendon ruptures. A comperative study. Am J Sports Med 18: 188-195, 1990.
- 4.Abrahamsen K: Ruptura tendinis Achillis. Ugesskr Laeger 85: 279-285, 1923.
- 5.Arner O, Lindholm A: Subcutaneous rupture of the Achilles tendon: a study of 92 cases. Acta Chir Scand(Suppl)239: 1-151, 1959.
- 6.Leppilahti J, Foroman K, Puranen J: Outcome and prognostic factors af Achilles tendon rupture repair using a new scoring method. Clin Orthop 346: 152-161, 1998.
- 7.Maffulli N: Current concepts review: Rupture of the Achilles tendon. J Bone Joint Surgery 81A: 1019-1036, 1999.
- 8.Bosworth DM: Repair of defects in the tendo Achillis. J Bone Joint Surg 38A: 111-114, 1956.
- 9.Cetti R, Christensen SE, Ejsted R, Jensen NM, Jorgensen U: Operative versus nonoperative treatment of Achilles tendon rupture. A prospective randomized study and rewiev of the literature. Am J sports Med 21: 761-799, 1993.
- 10.Gillliess H, Chalmers J: The management of fresh ruptures of the tendo Achillis. J Bone Joint Surg 52A: 337-343, 1970.
- 11.Inglis AE, Scott WN, Scullo TP: Ruptures of the tendo Achillis. J Bone Joint Surg 58A: 990-993, 1976.
- 12.Ma GWC, Griffith TG: Percutaneous repair of acute closed ruptured Achilles Tendon. Clin Orthop 128: 247-255, 1977.
- 13.Washburn SD, Caizzo VJ, Wills CA: Alterations in the in vivo torque-velocity relationship after Achilles tendon rupture. Clin Orthop 279: 237-245, 1992.
- 14.Jaakkola JI, Hutton WC, Beksin JL, Lee GP: Acilles tendon rupture repair: Biomechanical comparison of the triple bundle technique versus the krakow locking loop technique. Foot & Ankle International 21: 14-17, 2000.
- 15.Fabriello RG, Calabrese F:Prevention of ischemia induced increase in MDA by acetyl karnitine. Ann Neurol 24:114-118,1998

16. Davis JE. Exercise in Mental Disease. Sidney Lichi(Ed), Maryland, 8. Edition, Waferly Press, Incorporated Baltimore, Chap 31, 1965.
17. Drinkwater BL. Aerobic Power of Females, Ages 10 to 68. *J Gerontol*, 1975; 30(4):385.
18. Sener G, Eksioglu-Demiralp E, Cetiner M, Ercan F, Sirvanci S, Gedik N, Yegen BC (2006) L-Karnitine ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury and inhibits leukocyte death. *Cell Biol Toxicol* 2006:47–60
19. Abd-Allah AR, Al-Majed AA, Al-Yahya AA, Fouda SI, Al-Shabana OA (2005) L-Karnitine halts apoptosis and myelosuppression induced by carboplatin in rat bone marrow cell cultures (BMC). *Arch Toxicol* 79:406–413
20. N. Patano et al: Iso-V-LC and LC in Trabecular Bone Repair Pepine CJ. The therapeutic potential of karnitine in cardiovascular disorders. *Clin Ther* 1991;13: 2–21.
21. Haeckel RB, Kaiser E, Oellerich M ve ark. Karnitine: metabolism function and clinical application, *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 291-5.
22. Gönen D, Karnitin: sentez, metabolizma, fonksiyon ve iskemik kalpte terapötik önemi, *T Klin J Med Sci* 1999, 19; 55-62.
23. Fujisawa S, Kobayashi A, Hironoko Y: Effect of L-karnitine and its acyl derivatives in the ischemic heart. *Jpn Heart J* 1992; 33(5):693-705.
24. Treem WR, Stanley CA, Finegold DN ve ark. Primary karnitine deficiency due to a failure of karnitine transport in kidney, muscle, and fibroblast, *New Eng J Med* 1988; 319: 1331-6.
25. Bremer J. Karnitine metabolism and functions. *Physiol Rev* 1983; 63: 1420–80
26. Giovannini M, Agostini C, Salari PC. Is karnitine essential in children *Journal of international medical research*, 1999;19: 88-102.
27. Carrol JE, Brooke MH, Shumate JB, Janes NJ. Karnitine intake and excretion in neuromuscular diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 2693–8.
28. Reouche CJ. Karnitine deficiency. *The Lancet* 1990; 335: 631–2
29. Hulsmann WO, Peschechera A, Martelli E. Karnitine and cardiac intertisiüm. *Cardioscience* 1994; 5: 67–72.
30. Balh JJ, Bressler R. The pharmacology of karnitine. *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol.* 1987; 27: 257–77.

31. Holme E, Jodal U, Linsted S ve ark. Effect of pivalic acid containing prodrugs on karnitine homeostasis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1992; 52: 361–72.
32. Marini S, Fasciglione GF, Giardina B. Radioimmunologic assay for L-karnitine determination, *Clinica Chimica Acta* 1996; 249:93-108. 9. Bremer J. Karnitine-metabolism and functions, *Physiological Reviews* 1983; 63: 1420-80.
33. Madden MC, Wolkowicz PP, Pohost GM ve ark. Acylkarnitine accumulation does not correlate with reperfusion recovery in palmitat-perfused rat hearts. *Am J Physiol* 1995; 268:2505-12.
34. Deufel T. Determination of l- karnitine in biological fluids and tissues, *journal of clinical chemistry and clinical biochemistry.* 1990; 28:307–311.
35. Lennon DLF, Strathan FV, Shrago E, Nagee FJ, Madden M, Hanson P, Carter AL. Effects of acute moderate intensity exercise on karnitine metabolism in males and females, *Journal Applied Physiology*, 55: 789-795, 1983.
36. Pepine CJ. The Therapeutic potential of karnitine in cardiovascular disorders. *Clin Ther* 1991; 13: 2-21.
37. Dhalla NS, Kolar F, Shah KR ve ark. Effects of some l-karnitine derivatives on heart membrane atpases, *Cardiovasdrugs Ther* 1991; 5: 25–30.
38. Shafi M. Karnitine supplementation and exercise. *Nutrition Bytes* 1998; 4:2: 1-5
39. Aoshima S, Fujisawa S, Kolsayashi A. Changes in the sub-cellular distribution of free karnitine and its acyl derivatives in diabetic rat hearts following treatment with l-karnitine. *Jpn Heart J* 1993; 34: 763–72.
40. Zelnik N, Fridkis S, Gruener N. Reduced Karnitine Andantiepileptic Drugs Cause Relationship Or Co-Existance. *Acta Pediatr* 1995; 84: 93–5.
41. Marcus R, Coulston AM. Water soluble vitamins. In: Gilman AG, Rall TW, Nies SA, eds. *The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, 8th ed. Macmillan, 1990: 1545-1547.
42. Brevetti G, Angelini C, Rosa M, Carrozzo ve ark. Muscle karnitine deficiency in patients with severe peripheral vascular disease. *Circulation* 1991; 84: 1490-1495.
43. Scholte HR, Rodriques PR, Deajonge PC ve ark. Primary Karnitin Deficiency. *J Clin Chem Cli Biochem.* 1990; 28: 351–7.
44. Stanley CA. Karnitine disorders. *Advances in Pediatric*

45. Weckesser EC: Evaluation of results of tendon repair. Pp. 137-144 In Flynn JE (ed): Hand Surgery. 2 ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1975
46. Önal ve ark sıçanlarda renal iskemireperfüzyon hasarında L-karnitinin koruyucu etkisi Turkish. Journal of trauma Emergency surgery Ulusal travma dergisi 2004;10(3):160-167.
47. Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, Arfors KE, Harlan JM, Granger DN. Role of neutrophils in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury. Am J Physiol 1987;253(3 Pt 2):H699-703.
48. Ferrari R, Di Mauro S, Sherwood WG, editors. L-carnitine and its role in medicine: from function to therapy. London: Academic Press; 1991. Matsumura M, Hatakeyama S, Koni I, Mabuchi
49. Ergun O, Ulman C, Kilicalp AS, Ulman I. Carnitine as a preventive agent in experimental renal ischemia-reperfusion injury. Urol Res 2001;29:186-9.
50. Doral MN, Tetik O, Atay OA, Leblebicioglu G, Oznur A. Achilles tendon diseases and its management] Acta Orthop Traumatol Turc. 2002;36 Suppl 1:42-6. Review.
51. Abrahamsson SO. Exposure to air during surgery inhibits cellular activity in flexor tendons. J Hand Surg [Br] 1996;21:299-302. Abrahamsson SO. Exposure to air during surgery inhibits cellular activity in flexor tendons. J Hand Surg [Br]1996;21:299-302.
52. Klein MB, Yalamanchi N, Pham H, Longaker MT, Chang J. Flexor tendon healing in vitro: effects of TGF-beta on tendon cell collagen production. J Hand Surg [Am] 2002;27:615-20.
53. Petersen W, Pufe T, Zantop T, Tillmann B, Mentlein R. Hypoxia and PDGF have a synergistic effect that increases the expression of the angiogenetic peptide vascular endothelial growth factor in Achilles tendon fibroblasts. Arch Orthop Trauma Surg 2003;123:485-8.
54. Kraus R, Stahl JP, Meyer C, Pavlidis T, Alt V, Horas U, et al. Frequency and effects of intratendinous and peritendinous calcifications after open Achilles tendon repair. Foot Ankle Int 2004;25:827-32.
55. Kayaalp OS. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 6.ncı baskı. Ankara: Feryal Basımevi 1993; 3:2505-11.

- 56.Lopaschuk GD, Gambled J. Acetyl-CoA carboxylase: an important regulator fatty acid oxidation in the heart, *Can J Physiol Pharmacol* 1994; 72:1001-9.
- 57.Böhles H, Neppeney T, Akcetin Z ve ark. The effect of preoperative L-karnitine supplementation on myocardial metabolism during aorto-coronary bypass surgery. *Z Kardiol* 1987; 5: 14-8.
- 58.Risson P, Biasco G, Boscia F ve ark. High doses of L-karnitine in acut myorcardial infarction. *Eur Heart J* 1989; 10:502-8.
- 59.Ferrari R, raddinoR, Cucchini F ve ark. The effect of L-karnitine on myocardial metabolism of patients with coronary artery disease. *Clin Trials J* 1984; 21: 40-58.
- 60.DiPalma JR. Karnitine deficiency. *Am Fam Physician* 1988; 38: 243-51
- 61.Siliprandi N, Lisa DF, Miotto G ve ark. Transport and function of L-karnitine and L-propionylkarnitine: relevance to some cardiomyopathies and cardiac ischemia. *Z Kardiol* 1987; 76 (Suppl) 1987; 34-40.
- 62.Glatz JF, Work MM, Vusse GJ. Significance of cytoplasmic fatty acid-binding protein for the ischemic heart. *Mol Cell Biochem* 1993; 123: 167-73.
- 63.Thomsen JH, Shug LA, Yap UV ve ark. Improved pacing tolerance of the ischemic human myocardium after administration of karnitine. *Am J Cardiol* 1979; 43: 300-6.
- 64.Bartels GL, Remme WJ, Holwerda KJ ve ark. Antiischaemic efficacy of L-propionylkarnitine -a promising novel metabolic approach to ischaemia. *Eur Heart J* 1996; 17:414-20.
- 65.Hotta N, Koh N, Sakakibara F, ve ark. Effects of propionyl-L-karnitine and insuline on the electroretinogram, nevre conduction and nerve blood flow in rats with streptozotocin- induced diabetes. *Eur J Physiol* 1996; 431:564-70.
- 66.Ghidin O, Azzurro M, Vita G ve ark. Evaluation of the therapeutic efficacy of L-karnitine in congestive heart failure. *J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26: 217-20.
- 67.Kratsune H, Yamaguti K, Takahashi M ve ark. Acylkarnitine deficiency in chronic fatigue syndrom. *Clin Infect Disease* 1994; 18: 62-7.
- 68.Yıldız O, Özata M, Deniz G ve ark. Alloksan-diyabetik sıçanlarda aminoguanidin ve L-karnitin tedavilerinin santral ve periferik nöral cevaplara etkilerinin karşılaştırılması. (Celal Öker araştırma geliştirme fonu 1996 Diabet bilim ödülü birincisi).

69. Stevens MJ, Lattimer SA, Green DA. Discrepant dose-responses of nerve conduction and Na/K ATPase in the diabetic rat to acetyl L-karnitine. *Acta Diabetologica* 1995; 38(Suppl I, A7).
70. Eigenmann J, Bandhaur K, Tomamichel G. Seminal karnitin concentration in obstructive azospermia. *Eur Urol* 1994; 26: 134-6.
71. Pessotto P, Liberati R, Petrella O, ve ark. In experimental diabetes the decrease in the eye of lens karnitine levels is early important and selective event. *Exp Eye Res* 1997; 64(2): 195-201.
72. Beneking M, Oellerich M, Binder L ve ark. Inhibition of mitochondrial karnitine acylkarnitine translocase by hypoglycaemia-inducing substances. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 323-7.
73. Brun T, Jeannot AJ, Corkey BE ve ark. Long-chain fatty acids inhibit acetyl-CoA carboxylase gene expression in the pancreatic b-cell line INS-1. *Diabetes* 1997; 46: 393-400.
74. DaTorre SD, Creer MH, Progwizd GM ve ark. Amphipathic lipid metabolites and their relation to arrhythmogenesis in ischemic heart, *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23(1): 11-22
75. Lovitt S, Ji, Salem AF, Korhales j, benford S; Acetyl -l-karnitine corrects the altered peripheral nerve function of experimental diabetes. *Metabolism* 44;667-680, 1995
76. Mayes PA: Lipids of physiologic significance. In Harper's biochemistry. Murray, RK, Granner, DK, Mayes PA, Rodwell vw(eds) standart, CA, McGraw-Hill, 2000, pp160-171
77. Colucci S, Mori G, Vaira S, Brunetti G, Greco G, Mancini L, Simone GM, Sardelli F, Koverech A, Zallone A, Grano M (2005)
78. Chiu KM, Keller ET, Crenshaw TD, Gravenstein S (1999) Karnitine and dehydroepiandrosterone sulphate induced protein synthesis in porcine osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 64:527-533
79. Benvenega S, Ruggeri RM, Russo A, Lapa D, Campenni A, Trimarchi F (2001) Usefulness of L-karnitine, a naturally occurring peripheral antagonist of thyroid hormone action, in iatrogenic hyperthyroidism: a randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3579-3594

- 80.Salomon CD, Volpin G (1970) Fine structure of bone resorption in experimental osteoporosis caused by calcium deficient diet in rats. An electron microscopic study of compact bone. *Calcif Tissue Res* 4:80–82
- 81.Rudolf et al Reduction of apoptosis through the mitokondrial pathway by the administration of acetyl-L-karnitine to Mouse fibroblasts in culture *Experimental Cell Research* 306(2005)
- 82.M byrckaert et al Both FGF 1 AND BCL –X synthesis are necessary for the reduction of apoptosis in retinal pigmented epithelial cells by FGF 2 ;role of the extracellular signal –regulated kinase 2 ,*Oncogene* 18 (1999)7584-7593
- 83.Y.Miho et al B-FGF inhibits the activation of caspase 3 and apoptosis of P19embryonal carcinoma cells during neuronal differentiation, *cell death differ.* 6(1999)463-470
- 84.Eroğlu H. Akut L-Karnitin Yüklemesinin Badmintoncuların Metabolik Değerleri ve Kan Laktat Değerleri Üzerine Etkisi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beden Eğitimi Ve Spor Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Doktora Tezi, Ankara,2006.
- 85.Janqueria LC,CarneciroJ,Kelley RO..Yener Aytekin Temel histoloji.İstanbul.Nobel tıp kitap evi 2003 124-125.
- 86.Skinner HB. *Current Diagnosis & Treatment in Orthopedics, Lange.* Türkçe çeviri 2005; 12-23.
- 87.Ege R. *El Cerrahisi* ISBN 975-7508-01-2. Türk Hava Kurumu Basımevi Ankara 1991; pp 109-116.
- 88.Mark D. Miller, MD. *Review of Orthopaedics. Fourth Edition. Elsevier(USA)).* 46. Skinner HB. *Current Diagnosis & Treatment in Orthopedics, Lange.* Türkçe çeviri 2005; 12-23.Philadelphia, Pennsylvania. Türkçe çevirisi , Akademi Doktorlar Yayınevi 2006; 67-69, 81-82.
- 89.Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-A: 187-202.
- 90.Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. The vasculature and its role in the damaged and healing tendon. *Arthritis Res* 2002; 4: 252-260
- 91.Cook JL, Khan KM, Purdam WC. Achilles tendinopathy. *Man Ther* 2002; 7
- 92.Green PD, Hotchkiss NR, Pederson WC. *Operative Hand Surgery.* Churchill

93. Gelberman RH, Chu CR, Williams CS, Seiler JG. Angiogenesis in healing autogenous flexor tendon grafts. *J Bone Joint Surg* 1992; 74-A: 1207-1216.
94. Rothman RH, Slogoff S. The effect of immobilization on the vascular bed of tendon. *Surg Gynec & Obst* 1967; 1064-1066.
95. Lagergren C, Lindholm A. Vascular distribution in the achilles tendon. *Acta Chir Scandinav* 1958/1959; 116: 491-495
96. Flynn JE, Graham JH. Healing of tendon wounds. *Am J Surg* 1965; 109: 315-324.
97. Spindler KP, Wright RW: *Soft-Tissue Physiology and Repair. Orthopaedic Knowledge Update 7.* Koval KJ(ed). Rosemont, USA, 2002. Ch. 1; p:3 - 18
98. West RV, Fu FH. *Soft-Tissue Physiology and Repair. Orthopaedic Knowledge Update 8* Vaccaro AR(ed). Rosemont, USA, 2005. Ch. 2; p:15 – 27
99. Woo SLY, An KN, Frank CB and at al. *Anatomy, Biology, and Biomechanics of Tendon And Ligament. Orthopaedic Basic Science.* Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR (eds) 2nd edition. American Academy of Orthopaedic Surgeons 2000;(chp24), p:582-616
100. Çakmak M. *Ortopedi. Nobel Tıp Kitabevi* 1998; 7-8.
101. Clegg PD, Strassburg S, Smith RK. Cell phenotypic variation in normal and damaged tendons. *Int J Exp Path* 2007; 88: 227–235.
102. Woo SL, Hildebrand K, Watanabe N, Fenwick JA, Papageorgiou CD, Wang JH. Tissue engineering of ligament and tendon healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1999
103. Komi PV, Fukashiro S, Jarvinen M. Biomechanical loading of Achilles tendon during normal locomotion. *Clin Sports Med.* 1992 Jul;11(3):521-31. Review.
104. Fyfe I, Stanish WD. The use of eccentric training and stretching in the treatment and prevention of tendon injuries. *Clin Sports Med.* 1992 Jul;11(3):601-24. Review.
105. Maffulli N, Ewen SW, Waterston SW, Reaper J, Barrass V. Tenocytes from ruptured and tendinopathic achilles tendons produce greater quantities of type III collagen than tenocytes from normal achilles tendons. An in vitro model of human tendon healing.
106. Carden DG, Noble J, Chalmers J, Lunn P, Ellis J. Rupture of the calcaneal tendon. The early and late management. *J Bone Joint Surg Br.* 1987 May;69(3):416-20.
107. Dodds WN, Burry HC. The relationship between Achilles tendon rupture and serum uric acid level. *Injury.* 1984 Sep;16(2):94-5.

108. Dent CM, Graham GP. Osteogenesis imperfecta and Achilles tendon rupture. *Injury*. 1991 May;22(3):239-40.
109. Kannus P, Jozsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1991 Dec;73(10):1507-25.
110. Wang MX, Wei A, Yuan J, Clippe A, Bernard A, Knoop B, Murrell GA. Antioxidant enzyme peroxiredoxin 5 is upregulated in degenerative human tendon. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Jun 15;284(3):667-73
111. Birch HL, Wilson AM, Goodship AE. The effect of exercise-induced localised hyperthermia on tendon cell survival. *J Exp Biol*. 1997 Jun;200(Pt 11):1703-8.
112. Yuan J, Murrell GA, Wei AQ, Wang MX. Apoptosis in rotator cuff tendonopathy. *J Orthop Res*. 2002 Nov;20(6):1372-9.
113. Movin T, Gad A, Reinholt FP, Rolf C. Tendon pathology in long-standing achillodynia. Biopsy findings in 40 patients. *Acta Orthop Scand*. 1997 Apr;68(2):170-5.
114. Kannus P, Jozsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1991 Dec;73(10):1507-25.
115. Chiou YM, Lan JL, Hsieh TY, Chen YH, Chen DY. Spontaneous Achilles tendon rupture in a patient with systemic lupus erythematosus due to ischemic necrosis after methyl prednisolone pulse therapy. *Lupus*. 2005;14(4):321-5.
116. Hugate R, Pennypacker J, Saunders M, Juliano P. The effects of intratendinous and retrocalcaneal intrabursal injections of corticosteroid on the biomechanical properties of rabbit Achilles tendons. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Apr;86-A(4):794-801.
117. Luthje P, Nurmi I, Nyssonen T. Missed Achilles tendon rupture due to oral levofloxacin: surgical treatment and result. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005 Mar;125(2):124-6. Epub 2005 Jan 12.
118. Pierfitte C, Gillet P, Royer RJ. More on fluoroquinolone antibiotics and tendon rupture.

119. Bernard-Beaubois K, Hecquet C, Hayem G, Rat P, Adolphe M. In vitro study of cytotoxicity of quinolones on rabbit tenocytes. *Cell Biol Toxicol.* 1998 Aug;14(4):283-
120. Azar F.M.; *Travmatik bozukluklar, Campbell's Operative Orthopaedics* 3.-2493
121. Casillas M.M. Mann R.A: Tendon disorder of the Foot and ankle. In: *Co hiladelphia: 879-1056, 2001*
122. Van der Linden PD, Sturkenboom MCJM, Herings RMC, Leufkens HGM, Stricker HCH; Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders; casecontrol study. *BMJ* 324; 1306-1307, 2002
123. Gravlee J.R.; Hatch, R.L.; Galea, A: Achilles tendon rupture: A Challenging diagnosis. *J American Board of Family Practice* 13:(5) 371-373, 2000
124. Mc Comis G.P, Nawoczenski D.A, Dehaven K.E: Functional bracing for rupture of the achilles. *J Bone Joint Surg* 79:(12),1799 -1808, 1997
125. Jones C: Tendon disorders of the foot and ankle. *J Am Acad Orthop Surg*, 1 :87 -4, 1993
126. Azar F.M.; *Travmatik bozukluklar, Campbell's Operative Orthopaedics* 3. -2493
- 127.) Krackow KA, Thomas SC, Jones LC, A new stitch for ligament tendon fixation, *J. one Joint Surg*, 68A; 764; 1986
- 128.) Scarfi G, Veneziani C, Bigazzi P; Percutaneous repair of achilles tendon.
- 129.) Lynn TA: Repair of the torn Achilles tendon, using plantaris tendon as a reinforcing membrane, *J. Bone Joint Surg*, 48A, 268, 1966
130. Teuffer AP; Traumatic rupture of the Achilles tendon: reconstruction by transplant and graft using the lateral peroneus brevis, *Orthop. Clin North Am* 5: 89, 1974
131. Turco V., Spinella AJ, Peroneus brevis transfer for Achilles tendon rupture in athletes, *Orthop Rev* 17: 822, 1988
132. White RK, Kraynick BM; Surgical uses of the peroneus brevis tendon, *Surg Gynecol Obstet* 108: 117, 1959
133. Bosworth DM, Repair of defects in the tendo Achilles, *J Bone Joint Surg* 38A: 111.) 1956
134. Abraham E, Pankovich AM: Neglected rupture of the Achilles tendon; treatment by V-Y tendinous flap, *J Bone Joint Surg* 57A: 253, 1975

135. Wapner KL ve ark. Repair of chronic Achilles tendon rupture with flexor hallucis longus tendon transfer, *Foot Ankle* 14: 443, 1993
136. Lindholm A: A new method of operation in subcutaneous rupture of the Achilles tendon, *Acta Chir Scand* 117: 261, 1959
137. Cassel CK. *Geriatric Medicine*, Fourth edition. Springer, 2003
138. Tallis RC, Fillit HM. *Brocklehurst's Textbook of Medicine and Gerontology*, 6th edition. Churchill Livingstone, 2003
139. Semsei I. On the nature of aging. *Mech Ageing Dev.* 200;117:93-108
140. Wei YH, Lu CY, Lee HC, Pank CY, Ma YS. Oxidative damage and mutation to mitochondrial DNA and age-dependent decline of mitochondrial respiratory function. *Ann NY Acad Sci.* 1998;854:155-170
141. Lin YJ/Seroude L, Bender S. Extended life-span and stress resistance in *Drosophila* mutant Methiselah. *Science* 1998; 282:856. "*
142. Brown-Borg HM, Rakoczy SC. Catalase expression in delayed and premature aging Mouse models. *Exp Gerontol.* 2000; 35:199-212.
143. Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes and aging. *Recent Prog Horm Res.* 2001; 56:121.11
144. Loske C, Neumann A, Cunningham AM, Nichol K, Schinzel R, Riederer P, Munch. Cytotoxicity of advanced glycation endproducts is mediated by oxidative stress. *J Neural Transm.* 1998; 105:1005-1015.
145. Lin YJ/Seroude L, Bender S. Extended life-span and stress resistance in *Drosophila* mutant Methiselah. *Science* 1998; 282:856.
146. Goto S, Takahashi GS, Araki S, Nakamoto H. Dietary restriction initiated in late adulthood can reverse age-related alterations of protein and protein metabolism. *Ann NY Acad Sci.* 2002;959:50-56.
147. Murray RD, Columb B, Adams JE, Shalet SM, Low bone mass is an infrequent feature of the adult growth hormone deficiency syndrome in middle-age adults and the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:1124-1130.
148. Ei YH, Lu CY, Lee HC, Rank CY, Ma YS. Oxidative damage and mutation to mitochondrial DNA and age-dependent decline of mitochondrial respiratory function. *Ann NY Acad Sci.* 1998; 854:155-170.

149. Raynoud-Simon A, Lafond S, Berr C, Dartiques JF, Baulieu GT, LeBouc Y. IGF-1 levels in the elderly: Relation to plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels, nutritional status, health and mortality. *Gerontology*, 2001;47:198-206.
150. Bartke A, Coshigano K, Kopchick J, Chandrasekhar V, Mattison J, Kinney B, Auckl S. Genes that prolong life: relationships of growth hormone and growth to aging and life span. *Gerontol A Biol Sci Med*. 2001; 56:340-349.
151. Mahmut K, Vance M. Human growth hormone and aging. *N Engl J Med*. 2003; 48:2256-2257,
152. Vance ML. Retrospective. Can growth hormone prevent aging? *N Engl J Med*. 2003; 348:779-780
153. Dagdelen S, Erbas T. Endokrinolojik acidan geriatric hasta. *Modern Tıp Seminerleri-30: Geriatri*, s: 121-129. Gökçe-Kutsai Y (ed), Güneş, Kitabevi, Ankara, 2004.
154. Kowal, Cheng B. Yaşlılarda endokrinolojik problemleri. *Endokrinoloji ve Metabolizmada Tedavi* s: 562-9. Bardis W (ed), Satman I (çeviri ed). Mosby-Year Book 1994; Bilim ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, İstanbul 1998.
155. Klötting N, Blüher M. Extended longevity and insulin signalling in adipose tissue. *Exp Gerontol* Nov, 2005; 40(11):378--83. Epub Aug 25.
156. Jackson JA, Kleerekoper M. Osteoporosis in men. *Medicine* 1990; 69:139-152
157. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med*. 2005; 142 (12 Pt 1):1003-13.
158. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer EE, Rosner B, Cramer D, Hennekens CH. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol*. 1983; 117:65-1- (448)
159. Luoto R, Kaprio J, Uutela A. Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. *Am J Epidemiol*. 1994; 39:64-76.
160. Nagamani M, Stuart CA, Doherty MG. Increased steroid production by the ovarian stromal tissue of postmenopausal women with endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:172-6.

- 161.Lobo RA. Menopause and Aging. Chapter 14. In Yen and Jaf-fe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Manegement. Edls Strauss JF, Barbieri RL. 5th edition, Elsevier Inc, Philadephia, 2004; 421-452
- 162.Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. Ann NY Acad Sci, 1990; 592:52-86; discussion 123-33.
- 163.No authors listed] Treatment of menopausal vasomotor symptoms. Obstet Gynecol. 2005; 105(5 Pt 1): 11 37-9.
- 164.Manson JE, et al. (WHO- Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349:523.
- 165.Luine VN. Estradiol increases choline acetyltransferase activity in spats. Exp Neurol 1985; 89:484-90,
- 166.Henderson VW. Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. Am J Med 1997; 103:11-18.
- 167.Gallagher JC, Kable WT, Goldgar D. Effect of progestin therapy on cortical and trabecular bone: comparison with estrogen. Am J Med 1991; 90:1.71-8.
- 168.Jaffe AB, Toran-Allerand CD, Greengard P, Gandy SE. Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta precursor protein. J BiolChem 1994; 269:13065-8.
- 169.HazenbergJG, FreeleyM, Foran E, Lee TC, Taylor D. Micro-damage: A cell transducing mechanism based on ruptured osteocyte processes.] Biomech. 2005; 18.
- 170.Ismail AA, Silman A], Reeve J, Kaptoge S, O'neill TW, Rib fractures predict incident limb fractures: results from the Eu-Europeean prospective osteoporosis studv. Osteoporos Int. 2005; 1.
- 171.Ad ami S. Optimizing peak bone mass: What are the therapeutic possibilities? Osteoporosis International. Supp. 1994; 1:527-30.
- 172.Am in S, Felson DT. Osteoporosis in men. Rheum Dis Clin North Am. 2001; 27:19-47.
- 173.Amin S, Zhang Y, Sawin CT, et al. Association Of Hypogonadism And Estradiol Levels With Bone Mineral Density In Elderly Men From The Framingham study. Ann Intern Med. 2000; 133:951-963.
- 174.Arasil T. Osteoporoz Tamsi. Osteoporoz. 2002; 4-9

175. Barrett-Connor E, Mueller JE, von Muhlen DG, et al. Low Levels Of Estradiol Are Associated With Vertebral Fractures In Older Men, But Not Women: The Rancho Bernardo study.) *Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:219-223.
176. Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *Endocrinol Metab.* 1991; 73:555-563.
177. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 20:3
178. Hejdova M, Palicka V, Kucera Z, Vlcek J. Effects of alendronate and calcitonin on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. An observational study. *Pharm World Sci.* 2005; 27(3):149-53.
179. Kemmler W, Weineck J, Kalender WA, Engelke K. The effect of habitual physical activity, non-athletic exercise, muscle strength, and V_{O2}max on bone mineral density is rather low in early postmenopausal osteopenic women. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004; 4(3):325-34.
180. Birkett V, Ring EF, Elvins DM, Taylor G, Bhalla AK. A comparison of bone loss in early and late rheumatoid arthritis using quantitative phalangeal ultrasound. *Clin Rheumatol.* 2003; 22(3):203-7.
181. Samaras K, Rett S, Gowers A, McMurchie M, Cooper DA. Iatrogenic Cushing's syndrome with osteoporosis and secondary adrenal failure in human immunodeficiency virus infected patients receiving inhaled corticosteroids and ritonavir-boosted protease inhibitors: six cases.) *Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(7):4394-8.
182. Feltrin GP, Stramare R, Miotto D, Giacomini D, Saccavini C. Bone fractal analysis. *Curr Osteoporos Rep.* 2004; 2(2):53-8.
183. Elliott ME, Binkley N. Evaluation and measurement of bone mass. *Epilepsy Behav.* 2004; 5 Suppl 2:16-23
184. Weisman SM, Matkovic V. Potential use of biochemical markers of bone turnover for assessing the effect of calcium supplementation and predicting fracture risk. *Clin Ther.* 2005; 27(3):299-308.
185. Conde FA. Risk factors for male osteoporosis. *Urol Oncol* 2003; 21(5):380-383

186. Rossouw JE. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women; principal results from the women's health initiative randomized control trial. *JAMA* 2002;288:312-333.
187. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, Blackwell T, Henderson VW, Sarkar S, Ensrud K, Grady D. Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2005; 162(4): 683-90.
188. Bradbury. CORE breast-cancer prevention trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(1):8
189. Sozen T. Osteoporoz tani ve tedavisinde yenilikler. *Turkiye Tıp Dergisi* 2003; 10(4):1 70-184.
190. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 20:3.
191. Felsenberg D, Alenfeld F, Bock O, Hammermeister C, Go-wan W. Placebo-controlled multicenter study of oral alendronate in postmenopausal osteoporotic women, FOSIT-S-tudy-Group. Fosamax International Trial. *Maturitas*. 1998; 30;31(1):35-44.
192. Miggiano GA, Gagliardi L. Diet, nutrition and bone health. *Clin Ter*. 2005; 1 56(1-2);47-56.
193. Bean J F, Vora A, Frontera WR. Benefits of exercise for community dwelling older adults. *Arch PhysMed Rehabil* 2004; 85(7Suppl3):31-42. (347)
194. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur Endocrinol*. 2005; 1 52(4):491-9.
195. Feltrin GP, Stramare R, Miotto D, Giacomini D, Saccavini C. Bone fractal analysis. *Curr Osteoporos Rep*. 2004;2(2):53-8.
196. Manish S. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clin Geriatr Med* 2002; 1 8 529- 555.
197. Cauley JA. Effects of hormone replacement therapy on clinical features and height loss in the heart and estrogen-progestin replacement study HERS. *Am J Med* 2001; 110:442-450.
198. Bahar CAKMAK ve ark. Geriatrik Hastalarda Kas-iskelet Sistemi Hastalıkları. *Geriatrici (Turkish journal of Geriatrics)* 2004; 7(4):221-4

199. William J. Evans. Exercise For Successful Aging. In; Raymond C TaNis, Howard M Fillit, eds, Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine-and Gerontology (6 ed.) 2003; 855-861.
200. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA, the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 20:3.
201. David B. Hellmann JHS. Arthritis & Musculoskeletal Disorders. In: Lawrence M. Tierney, ed, *Current Medical Diagnosis Treatment* (44 ed.) 2004; 781-836
202. Chaiotte SL, Ferrel BA. Rheumatic disease in elderly. *Clinics in Geriatric Medicine*, 2005; 21 (3):543-561.
203. Herrmann M ea. Homocysteine - a newly recognised risk factor for osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43 (10): 1111-7
204. Maggio D ea. Low levels of carotenoids and retinol in involutional osteoporosis. *Bone* 2005; 23. PMID: 16188508.
205. Cumming SR ea. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J of Medicine* 1998; 339:733-8
206. Melton Lj ea. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7:1005-10.
207. Rosen C ea. The 24/25 kDa serum insulin like growth factor-binding protein is increased in elderly women with hip and bone fractures. *J of Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:24-7.
208. Toledo VA JM. Age-related changes in cortical bone mass: data from a German female cohort *Eur Radiol* 2005. 2005; 8:1-7.
209. Byszewski AM ea. Evaluation of in-hospital management of fracture risk in older patients: A chart review study of tertiary prevention. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 4
210. Guggenbuhl P ea. Osteoporotic fractures of the proximal humerus, pelvis, and ankle: epidemiology and diagnosis. *Joint Bone Spine* 2005; 72(5):372-5.
211. Prof Dr Senay Molvahlar. *ic Hastaliklan Semiyoloji* 1997
212. Wehren LE, Magaziner J. Hip fracture: risk factors and outcomes. *Curr Osteoporos Rep.* 2003; 1(2):78-85.
213. Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol.* 2005; 152(4):491-9.

214. METinetti. Preventing falls in elderly persons *N Engl J Med.* 2003; 348:42-49
215. Szulc P, Munoz F, Duboeuf F, Marchand F, Delmas PD. Bone mineral density predicts osteoporotic fractures in elderly men: the MINOS study. *Osteoporos Int.* 2005; 12
216. Compton J. Glucocorticoid induced osteoporosis. *Horm Res* 2003; 60{Suppl 3}:77-79.
217. Conde FA: Risk factors for male osteoporosis. *Urol Oncol* 2003; 21(5):380-383
218. Bettembuk P, Balogh A. The effect of a one-year alendronate therapy on postmenopausal osteoporosis. (Results in Hungary of an international multicenter clinical study). *Orv Hetil.* 1999; 140(50):2799-803.
219. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, Qinsheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Foxamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int.* 1999; 9(5):461-8
220. Ringej D, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int.* 2005; 7:1-5.
221. Leung JY, Ho AY, Ip TP, Lee G, Kung AW. The efficacy and tolerability of risedronate on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic Chinese women: a randomized placebo-controlled study. *Bone.* 2005; 36(2):358-64.
222. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Risedronate therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women. *Neurology.* 2005; 8:64(5):811-6.
223. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int.* 2003; 14 Suppl 3:56-65.
224. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int.* 2002; 13(12):925-

225. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama* 2003; 289:2651-62.
226. Asthana S. Estrogen and cognition: the story so far. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:322-3.
227. Rudman D. Growth hormone, body composition, and aging. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:800-7.
228. Matsumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57:76-99.
229. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:724-31
230. Shifren JL, Braunstein CD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343:682-8.
231. Lamb SE. Exercise and Lifestyle. (in) Evans JG, Williams F, Beattie BL. Oxford Textbook of Geriatric medicine. Oxford University Press, 2000; 11-39
232. Wellbry C Physical function and levels of activity in the Elderly. *American Family Physician*, 2005; 71(3):594
233. Gauchard GC, Jeandel C, Perrin PP. Physical and Sporting Activities Improve Vestibular Afferent Usage and Balance in Elderly Human Subjects. *Gerontol*, 2001; 47:263-270.
234. Bass SL, Nowson C, Daly RM, Reducing the Risk of Osteoporosis: The Role of Exercise and Diet. (In) Morris M, Schoo A. Optimizing Exercise and Physical Activity in Older People, Butterworth Heinemann, Edinburgh, 2004; 105-107.
235. Han's S. Self-care in Health and Disease: Guides for the Elderly, No.9. "Who? Me?! Exercise?" Safe Exercise for People Over Sixty. World Health Organisation Regional Office for Europe Copenhagen, 1995.
236. Davis JE. Exercise in Mental Disease. Sidney Lichi (Ed), Maryland, 8. Edition, Waferly Press, Incorporated Baltimore, Chap 31, 1965.

237. Drinkwater BL. Aerobic Power of Females, Ages 10 to 68. *J Gerontol*, 1975; 30(4):385.
238. Ashcroft GS, Dodsworth J, van Boxtel E, Tarnuzzer RW, Horan MA, Schultz GS, Ferguson MW. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. *Nat Med* 1997; 3: 1209–15.
239. Son ED, Lee JY, Lee S, Kim MS, Lee BG, Chang IS, Chung JH. Topical application of 17beta-estradiol increases extracellular matrix protein synthesis by stimulating tgf-beta signaling in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 1149–61.
240. Gulshan S, McCrudden AB, Stimson WH. Oestrogen receptors in macrophages. *Scand J Immunol* 1990; 31: 691–7.
241. Stein M, Keshav S, Harris N, Gordon S. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med* 1992; 176: 287–92.
242. Song E, Ouyang N, Horbelt M, Antus B, Wang M, Exton MS. Influence of alternatively and classically activated macrophages on fibrogenic activities of human fibroblasts. *Cell Immunol* 2000; 204: 19–28.
243. Mora AL, Torres-Gonzalez E, Rojas M, Corredor C, Ritzenthaler J, Xu J, Roman J, Brigham K, Stecenko A. Activation of alveolar macrophages via the alternative pathway in herpesvirus-induced lung fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35: 466–73.
244. Djemadji-Oudjil N, Goerdts S, Kodelja V, Schmuth M, Orfanos CE. Immunohistochemical identification of type II Wound Repair alternatively activated dendritic macrophages (RM 3/113, MS-11/25F9-) in psoriatic dermis. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 757–64.
245. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. Aging alters the inflammatory and endothelial cell adhesion molecule profiles during human cutaneous wound healing. *Lab Invest* 1998; 78: 47–58.
246. Kanda N, Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 1–7.

247. Arenas IA, Armstrong SJ, Xu Y, Davidge ST. Chronic tumor necrosis factor- α inhibition enhances NO modulation of vascular function in estrogen-deficient rats. *Hypertension* 2005; 46: 76–81.
248. Lambert KC, Curran EM, Judy BM, Milligan GN, Lubahn DB, Estes DM. Estrogen receptor α (ER α) deficiency in macrophages results in increased stimulation of CD41 T cells while 17 β -estradiol acts through ER α to increase IL-4 and GATA-3 expression in CD41 T cells independent of antigen presentation. *J Immunol* 2005; 175: 5716–23.
249. Salem ML. Estrogen, a double-edged sword: modulation of TH1- and TH2-mediated inflammations by differential regulation of TH1/TH2 cytokine production. *Curr Drug Targets* 2004; 3: 97–104.
250. Claire E. Routley, PhD; Gillian S. Ashcroft, MD, PhD. Effect of estrogen and progesterone on macrophage activation during wound healing. *Wound Rep Reg* (2009) 17: 42–5
251. Nagaoka I, Honma S, Someya A, Iwabuchi K, Yamashita T. Differential expression of the platelet-derived growth factor- α and - β genes during maturation of monocytes to macrophages. *Comp Biochem Physiol* 1992; 103: 349–56.
252. Claire E. Routley, PhD; Gillian S. Ashcroft, MD, PhD. Effect of estrogen and progesterone on macrophage activation during wound healing.
253. McCartney-Francis NL, Wahl SM. Dysregulation of IFN γ signaling pathways in the absence of TGF- β 1. *J Immunol* 2002; 169: 5941–7.
254. Srivastava S, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Adler S, Pacifici R. Estrogen decreases TNF gene expression by blocking JNK activity and the resulting production of c-Jun and JunD. *J Clin Invest* 1999; 104: 503–13
255. (fig6) a murine incisional wound healing model. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 430–7.
256. Mantovani A, Schioppa T, Porta C, Allavena P, Sica A. Role of tumor-associated macrophages in tumor progression and invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25: 315–22.
257. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25: 677–86.

258. Leibovich ve ross makrofajların yara iyileşme sürecinde vital rol oynadıklarını göstermiştir. 36. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol* 1975; 78: 71–100.
259. Wagner KF, Hellberg AK, Balenger S, Depping R, Dodd OJ, Johns RA, Li D. Hypoxia-induced mitogenic factor has antiapoptotic action and is upregulated in the developing lung: coexpression with hypoxia-inducible factor-2alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 276–82.
260. L-Karnitine and isovaleryl L-karnitine fumarate positively affect human osteoblast proliferation and differentiation in vitro. *Calcif Tissue Int* 76:458–465
261. T Karşıdağ, A Özcan, S Tüzün ve arkadaşları Sekonder yara iyileşmesinde lokal ve sistemik uygulanan karnitinin etkilerinin karşılaştırılması 84,85 Ulusal Yara Bakım kongresi 2007
262. Clarie E Rutley at all effect of östrojen and progesteron on macrohage activation during wound healing *Wound Rep Reg*(2009)17 42-50
263. Scarfi G, Veneziani C, Bigazzi P Operative ortopedics(Campbell)11th eddition 2003.) Türkçe onbirinci baskı Işık Akgün Operatif Ortopedi Campbell İstanbul hayat tıp kitapevi 2007 s2463
264. Olgü sunumu Aşil tendon rüptürü Önder Ersan ve arkadaşları STED 2004 CİLT13 sayı9 352.
265. Pişkin A, Yüçetürk A, Tomak Y, Özer M, Gülman B, Ataman A, Kangal M, Şahin Y, Desteli E, Alç T. Tendon tamirinde güçlendirilmiş modifiye Kessler, modifiye Kessler ve Savage yöntemlerinin karşılaştırılması: biyomekanik çalışma *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007; 41: 238 - 243.
266. Baransel Saygı, Yakup Yıldırım Cengiz Çabukoğlu ve ark, Dehidratasyon (kuruluk) ve irrigasyon(yıkama) Aşil tendon iyileşmesi üzerine etkileri. 2008;14(2):103-109.
267. Spindler KP, Wright RW: *Soft-Tissue Physiology and Repair. Orthopaedic Knowledge, Update 7.* Koval KJ(ed). Rosemont, USA, 2002. Ch. 1; p: 3 – 18

268. Lea BR, Smith L: Non surgical treatment of the tendon Achilles rupture; *J Bone Joint Surg*. 54A:1398, 1972
- 269.) Tang KL, Thermann H, Dai G, Chen GX, Guo L, Yang L. Arthroscopically assisted percutaneous repair of fresh closed achilles tendon rupture by Kessler's suture. *Am J Sports Med*. 2007 Apr; 35(4):589-96. Epub 2006 Dec 14.
- 270.) Volek JS, Kraemer WJ, Rubin M, Gomez AL, Ratamess NA, Gaynor P. L-Karnitine L-tartrate supplementation favorably affects markers of recovery from exercise stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282: 474-82.
271. Adnan Sevencan, Tendon iyileşmesi. Rıdvan Ege, Temel el cerrahi kursu ders notları, 2009. sayfa 7-8.
272. Beck A, Krischak G, Sorg T, Augat P, Farker K, Merkel U, Kinzl L, Claes L. Influence of diclofenac (group of nonsteroidal anti-inflammatory drugs) on fracture healing. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2003; 123 : 327-332
273. Yılmaz S, Saray A, Adanalı G, Aşkar İ, Apaydın İ, Gultan M. Tendon iyileşmesi ve adezyonlar üzerinde nadroparin'in etkisi. Deneysel çalışma. *Sağlık Bilimleri Araştırma Dergisi* 1996; 7:209-17.
274. Hyman J, Rodeo SA. Injury and repair of tendons and ligaments. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2000; 11:267-88.
275. Lo IK, Kirkley A, Nonweiler B, Kumbhare DA. Operative versus nonoperative treatment of acute Achilles tendon ruptures: a quantitative review. *Clin J Sport Med*. 1997 Jul; 7(3):207-11
276. Skutek M, van Griensven M, Zeichen J, Brauer N, Bosch U. Cyclic mechanical stretching enhances secretion of Interleukin 6 in human tendon fibroblasts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001; 9:322-6.
277. Sarıkaya B. Tavşanlarda oral atorvastatin in tamir edilmiş aşıl tendon iyileşmesinde ve iskelet kası üzerine etkisi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Ort ve Travmatoloji ABD uzmanlık tezi Malatya ,2008
278. Esen at all The effect of low-molecular-weight heparin on rat tendon healing *Acta Orthop Traumatol Turc* 2009; 43(1):54-61 doi:10.3944/AOTT.2009.054
279. Hyman J, Rodeo SA. Injury and repair of tendons and ligaments. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2000; 11:267-88.

- 280.Chan BP, Fu SC, Qin L, Rolf C, Chan KM. Pyridinoline in relation to ultimate stress of the patellar tendon during healing: an animal study. *J Orthop Res* 1998;16:597-603.
- 281.PE II. Flexor and extensor tendon injuries. In: Canale ST, editor. *Campbell's operative orthopaedics*. 9th ed. St. Louis: Mosby; 1998. p. 3318-76.
- 282.Tatari H, Koşay C, Baran O, Ozcan O, Ozer E, Ulukuş C.Effect of heparin on tendon degeneration: an experimental study on rats. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001; 9:247-53.
- 283Thomopoulos S, Soslowsky LJ, Flanagan CL, Tun S, Keefer CC, Mastaw J, et al. The effect of fibrin clot on healing rat supraspinatus tendon defects. *J Shoulder Elbow Surg* 2002;11:239-47.
- 284.Kraus R, Stahl JP, Meyer C, Pavlidis T, Alt V, Horas U, et al. Frequency and effects of intratendinous and peritendinous calcifications after open Achilles tendon repair. *Foot Ankle Int* 2004;25:827-32.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

Postmenopozal Zeminde Aşıl Tendon İyileşmesine Karnitinin Etkisinin
Araştırılması (Ratlarda Deneysel Bir Çalışma)

Dr.Mehmet Fatih TURALIOĞLU

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi	:31.12.2004
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi	:21.01.2010
Uzmanlık Sınav Tarihi	:21.01.2010
Tez Danışmanı	:Doç.Dr.Ömer Selim YILDIRIM 
Jüri Başkanı	:Prof.Dr.Orhan KARSAN 
Jüri Üyesi	:Doç.Dr.Naci EZİRMİK 
Jüri Üyesi	:Prof.Dr.Erhan VAROĞLU 
Jüri Üyesi	:Yrd.Doç.Dr.Canan ATALAY 

Prof.Dr.Orhan KARSAN
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Ocak – 2010
Erzurum