

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

**ANJİOTENSİN KONVERTİNG ENZİM İNHİBİTÖRLERİ İLE
ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİNİN TENDON
İYİLEŞMESİNE OLAN ETKİSİ**

Dr.Fatih KORBAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Murat SONGÜR**

**ZONGULDAK
2015**

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri İle Anjiotensin Reseptör Blokörlerinin Tendon İyileşmesine Olan Etkisi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Fatih KORBAY

Tez Savunma Tarihi : 09/01/2015

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Murat SONGUR

Prof.Dr. Selçuk KESER
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Egemen TURHAN

Yrd.Doç.Dr. Murat SONGUR

UYGUNDUR



ÖNSÖZ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince her türlü bilgi birikimini bizlerle paylaşıp ortopedik cerrahiye bizlere öğreten Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Selçuk KESER'e, Sayın Doç. Dr. Ahmet BAYAR'a, Doç. Dr. Egemen TURHAN'a, ve Yrd. Doç. Dr. Ercan ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Tezimin en başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle bana ışık tutan danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Murat SONGÜR'e ayrıca teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmamın histopatolojik değerlendirmelerini yapan hocalarım Doç. Dr. Meryem AKPOLAT'a ve Yrd. Doç. Dr. Kanat GÜLLE'ye, istatistiksel değerlendirmeleri yapan hocam Yrd. Doç. Dr. Füzulan KÖKTÜRK'e ve Öğr. Gör. Dr. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a ve tezimin deney aşamasındaki katkılarından dolayı Vet. Hekim Osman CENGİL'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca sırt sırta çalıştığım asistan ağabey ve kardeşlerime, birlikte çalıştığım ortopedi servis çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlığın sanki hiç bitmeyecekmiş gibi duran, yoğun ve çoğu zaman mesai saatleri dışına taşan günlerinde; güler yüzüyle, sabrıyla, sevgi ve şefkatiyle, bitmek bilmez aşkıyla beni dimdik ayakta tutan eşim Müge KORBAY'a ve dünyaya gözlerini açtığı andan itibaren hayatımdaki her sözcüğü, her görüşü, her duyusu, her hissedışı tümüyle değiştiren biricik kızım Buğlem KORBAY'a sonsuz teşekkür ediyor, iyi ki hayatımda ve yanımdasınız diyorum.

ÖZET

Fatih Korbay, Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri İle Anjiotensin Reseptör Blokörlerinin Tendon İyileşmesine Olan Etkisi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Tezi. Zonguldak, 2015.

Renin-Angiotensin Sistemi(RAS) inhibisyonunun antifibrotik özellik göstermektedir. Renoprotektif ve kardiyoprotektif etkisi klinik olarak kullanılan RAS inhibisyonunun ekstraserval fibrotik süreçlerin engellenmesinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmamızda RAS'ın ACEi ve ARB ile inhibisyonu ile fibrojenik bir süreç olan tendon iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamız rat aşil tenotomisi ve tamiri deneysel modelinde; anjiotensin konverting enzim inhibitörü(ACEi) grubu, angiotensin-II reseptör blokörleri(ARB) grubu ve kontrol olmak üzere ve her grupta 12'şer örnek olmak üzere 3 grupta planlanmıştır. Aşil tenotomisi ve tamiri uygulanan ratlara ACEi grubuna 10 mg/kg/gün dozunda Enalapril, ARB grubuna 10 mg/kg/gün dozunda Losartan verilmiştir. Enflamasyon sürecinin tamamlandığı ve proliferatif evrenin hâkim olduğu 3. hafta ve proliferatif evrenin tamamlanıp remodeling sürecinin başladığı 5. haftalarda olmak üzere örnekler sakrifiye edilerek histolojik değerlendirme yapıldı.

Histolojik incelemelerde; enflamasyon, fibroblastik süreç, dokudaki TGF-beta ve kollajen ekspresyonu ACEi ve ARB ile baskılanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda ACEi'nin ARB'den daha etkin bir antifibrotik etki gösterdiği gözlenmiştir. Lokal renin-angiotensin sistemi inhibisyonunu, viseral fibrozisin haricinde kas-iskelet sisteminde de görülen fibrotik süreçler üzerinde etkindir.

Anahtar Kelimeler: Tendon iyileşmesi, Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörü, Anjiotensin Reseptör Blokörü, Hipertansiyon, Rat tendon, Fibroblast.

ABSTRACT

Fatih Korbay, The Effect of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers on Tendon Healing, Bulent Ecevit University School of Medicine, Thesis in Orthopedics and Traumatology. Zonguldak, 2015.

Renin-Angiotensin System (RAS) inhibition shows antifibrotic features. The effect of renoprotectivity and cardioprotectivity clinically used (RAS) is also proved to be effective to block extravascular fibrotic processes. In this research, it was aimed to investigate the effects of RAS's inhibition with ACEi and ARB and its fibrogenic effects on tendon healing process.

In this study; rat Achilles tenotomy and repair model was used. The study was designed as three groups as; Control, ARB group and ACE group. Under general anesthesia, a transverse incision was surgically made on middle thirds of rat left Achilles tendon, followed by repair with 3.0 polypropylene suture. Afterwards the rats were left to their natural environment and 10 mg/kg Losartan was administered to ARB group and 10mg/kg Enalapril was administered to ACE group by giving the drugs with gavage method. Rats were sacrificed at 3rd and 5th weeks for histopathological evaluation.

Histological evaluation revealed that local Angiotensin-II suppression shows anti-fibrotic effect in rat tendon healing model by decreasing both TGF- β (Transforming Growth Factor- beta) and the amount of collagen. Inflammation and neovascularization are both suppressed by ACEi and ARB. Fibroblastic proliferation, the amount of TGF- β in the tissue and the amount of collagen are suppressed by ACEi more effectively. Local renin-angiotensin system inhibition is effective on fibrotic processes seen on musculoskeletal system beside visceral fibrosis.

Keywords: Tendon healing, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Angiotensin Receptor Blocker, Hypertension, Fibroblast.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLO DİZİNİ	x
ŞEKİL DİZİNİ	x
RESİM DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tendon Anatomisi	2
2.2. Tendon Histolojisi	3
2.3. Tendon Biyomekaniği	5
2.4. Tendinopati	6
2.5. Tendon İyileşmesi	7
2.5.1. İçsel (intrinsik) ve dışsal (ekstrinsik) iyileşme	8
2.5.2. Tendon iyileşme evreleri	10
2.5.3. Tendon iyileşmesini etkileyen faktörler	12
2.6. Renin Anjiotensin Sistemi	14
2.6.1. Sistemik renin anjiotensin sistemi	15
2.6.2. Lokal renin anjiotensin sistemi	15
2.6.3. Doku renin anjiotensin sistemi	17
2.6.4. Renin anjiotensin sisteminin farmakolojik etkileri	17
2.6.5. Anjiotensin reseptörleri	17
2.6.6. Anjiotensin antagonistleri	19
2.6.7. Renin anjiotensin aldosteron sistemi ve enflamasyon	20
2.6.8. Renin anjiotensin aldosteron sistemi ve fibrozis	20
2.6.9. Anjiotensin ve transforming growth factor-beta	21
2.6.10. Anjiotensin ve matriks metalloproteinaz ilişkisi	21
2.6.11. Antifibrotik etki açısından ACEi vs. ARB	22

2.6.12. Renin angiotensin aldosteron sistemi ve ekstraviserel fibrozis	22
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	24
3.1. Cerrahi Teknik	24
3.1.1. Cerrahi işlem.....	25
3.1.2. Cerrahi sonrası izlem	27
3.2. ACEi ve ARB verilmesi	27
3.3. Histolojik inceleme	28
4. BULGULAR.....	31
4.1. Makroskopik Değerlendirme	31
4.2. Histolojik Değerlendirme Bulguları	31
4.3. Kontrol 3. Hafta Grubu.....	35
4.4. Kontrol 5. Hafta Grubu.....	36
4.5. Arb 3. Hafta Grubu	37
4.6. Arb 5. Hafta Grubu	38
4.7. Acei 3. Hafta Grubu.....	39
4.9. Kollajen İmmünohistokimya Görüntüleri.....	41
4.10 TGF- β İmmünohistokimya Görüntüleri	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	47
8. EKLER.....	58
Ek 1: Etik Kurul Onayı	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEi	: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
Ang-I	: Anjiotensin 1
Ang-II	: Anjiotensin 2
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
AT-1	: Anjiotensin Reseptörü 1
AT-2	: Anjiotensin Reseptörü 2
Ca	: Kalsiyum
CTGF	: Bağ dokusu Büyüme Faktörü
ECDGF	: Endotelial Hücre Kaynaklı Büyüme Faktörü
ESM	: Ekstraselüler Matrix
ERK	: Ekstraselüler sinyal-regulatör kinaz
bFGF	: Basic Fibroblast Büyüme Faktörü
GF	: Büyüme faktörü
GFR	: Glomerular Filtrasyon Hızı
IL	: İnterlökin
MAPK	: Mitojenle aktive protein kinaz
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MDGF	: Makrofaj Kaynaklı Büyüme Faktörü
µm	: Mikrometre
NSAİİ	: Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
NO	: Nitrik Oksit

- PDGF** : Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
- PG** : Prostaglandin
- PPMH** : Pluripotent Mezenkimal Hücreler
- RAS** : Renin Anjiotensin Sistemi
- TGF- β** : Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta
- TIMP** : Doku İnhibitörü Matriks Metalloproteinaz
- VEGF** : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Deney grupları ve sayıları	24
2. Tendon iyileşmesi değerlendirmesinde kullanılan histolojik değerlendirme cetveli(86).	29
3. Tüm gruplardaki ratlarda tespit edilen histolojik skor sonuçları.	33
4. Tüm gruplardaki tespit edilen histolojik skorların medyan(minimum-maksimum) değerleri.	34

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
1. Tendonun kesitsel görünümü	3
2. Birim şekil değiştirme-gerilme diyagramı	6
3. Renin Angiotensin Aldosteron Sistemi.....	16
4. Renin Anjiotensin Sisteminin komponentleri	16

RESİM DİZİNİ

<u>Resim</u>	<u>Sayfa</u>
1. Sıçanın uyluğunun ameliyat için hazırlanması.	25
2. Cilt İnsizyonu	25
3. Yumuşak dokuların ekartasyonu sonrasında aşıl tendonu görüntüsü.	26
4. Aşıl tendonunda transvers kesi oluşturulması.....	26
5. Cerrahi 3/0 atravmatik prolen suture ile aşıl transvers kesisi suture edilip tamir yapıldı.....	26
6. Crusun cilt kapatıldıktan sonraki görüntüsü.	27
7. Aşıl tendonları, çevre yumuşak dokudan diseke edildikten sonra femur ve tibia'ya origolarından kesilerek proksimalden gevşetildi. Distal insersiyon ise kalkaneus ile birlikte çıkarıldı (Kırmızı ok; tamir bölgesi).	28
8. Kontrol 3 hafta grubuna ait tendon görüntüsü (*; tamir bölgesi). İyileşme bölgesinde enflamatuvar hücre grupları ve düzensiz seyirli kollajen lifler dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 100 µm.	35
9. Kontrol 3 hafta grubuna ait tamir bölgesinin görüntüsü. İyileşme bölgesinde enflamatuvar hücreler, fibroblast ve fibrositler ile birlikte konjesyon alanları dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 20 µm.	35
10. Kontrol 5. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. Tamir bölgesi, 3. hafta kadar net ayırt edilemiyor. İyileşme bölgesinde enflamatuvar hücre grupları ve düzensiz seyirli kollajen lifler dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 100 µm.....	36
11. Kontrol 5. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde enflamatuvar hücreler, fibroblast ve fibrositler ile birlikte neovaskularizasyon dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 20 µm.....	36
12. ARB 3. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde fibrozis ile birlikte enflamatuvar hücre grupları dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 100 µm.....	37
13. ARB 3. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde hafif enflamasyon, fibroblast ve fibrositler ile birlikte neovaskularizasyon dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 20 µm.	37

14. ARB 5. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde fibrozis ile birlikte enflamatuvar hücre grupları ve düzensiz kollajen lifler dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 100 μ m. 38
15. ARB 5. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde enflamasyon, fibroblast ve fibrositler ile birlikte yeni oluşan damarlar dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 20 μ m. 38
16. ACEi 3. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde enflamasyon ve neovaskülarizasyon dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 100 μ m... 39
17. ACEi 3. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde enflamasyon, fibroblast ve fibrositler ile birlikte yeni oluşan damarlar ve belirgin konjesyon alanları dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 20 μ m. 39
18. ACEi 5. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde enflamasyon ve neovaskülarizasyon dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 100 μ m... 40
19. ACEi 5. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde enflamasyon, fibroblast ve fibrositler ile birlikte düzensiz kollajen lifler dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 20 μ m. 40
20. Sıçan tendon dokusunda kollajen ifadesinin immünohistokimyasal olarak gösterilmesi. 3. ve 5. haftalar arasında belirgin bir fark gözlenmiyor. Ancak ACEi kullanılan grupta kollajen ifadesinin belirgin düzeyde azaldığı izlenmekte. 41
21. Sıçan tendon dokusunda TGF- β ifadesinin immünohistokimyasal olarak gösterilmesi. 3. ve 5. haftalar arasında belirgin bir fark gözlenmiyor. Özellikle ARB grubunda fibroblastlarda şiddetli TGF- β ifadesi gözleniyor. ACEi kullanılan grupta TGF- β ifadesinin belirgin düzeyde azaldığı izlenmekte. 42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, gerek ülkemizde gerek dünyada sıklığı gittikçe artan, uzun süreli medikal tedaviler ve uzun vadede komplikasyonlar ile seyreden büyük bir sağlık problemidir. Güncel anti-hipertansif tedavisinde kullanılan ilaçların büyük kısmı etkinliklerini Renin-Angiotensin Sistemi (RAS) üzerinden göstermektedirler. Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (Angiotensin Converting Enzyme [ACE] inhibitörleri) veya Angiotensin-II reseptör blokörleri (ARB) bu amaçla en sık kullanılmakta olan iki ilaç grubudur.

Vücutta sıvı-elektrolit dengesinde önemli bir fonksiyonu olan Renin-Angiotensin Sistemi'nin (RAS) renal, kardiyak, hepatik ve akciğer fibrozisinde oldukça aktif olduğu ve bu sistemi bloke eden farmakolojik ajanlar ile geri döndürülebildiğine dair çalışmalar yakın dönemde yapılmıştır. Özellikle hipertansiyon hastalarındaki ve miyokard enfarktüsü sonrası organ fibrozisindeki etkinlikleri nedeniyle Renin-Angiotensin Sistemi bloke edici farmakoterapilerin etkinliği bildirilmiştir. Tendon tamiri, eklem kontraktürü ve fibrozisi gibi birçok ortopedik patolojik süreç de, yoğun miktarda enflamatuvar ve fibroblastik hücre proliferasyonu ve matriks üretimi ile süregelen durumlardır. Bu çalışmada, Renin-Angiotensin Sistemini bloke edici farmakolojik ajanların, tendon iyileşmesi üzerindeki etkinliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

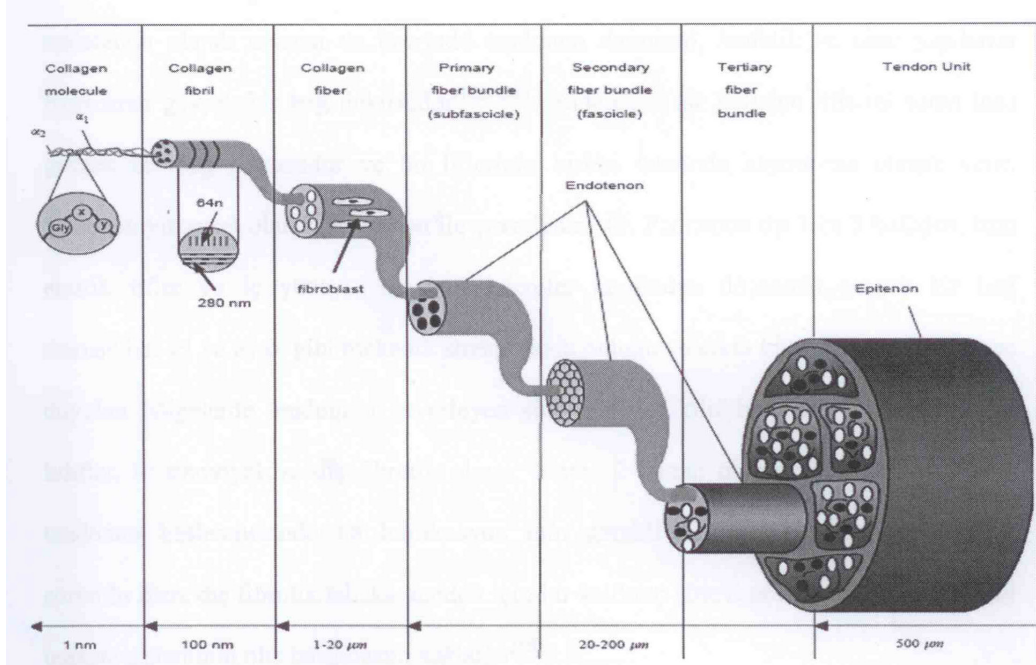
2.1. Tendon Anatomisi

Sağlıklı tendonlar beyaz renklidir ve fibroelastik yapıları vardır. Şekil olarak çok farklılıklar gösterirler; yuvarlak, yassı vb. Ekstraselüler matriks iskeleti içerisinde tenoblastlar ve tenositler tendonların hücresel içeriğinin % 90- 95'ini oluştururlar. Tenoblastlar olgunlaşmamış tendon hücreleridir^(8, 10, 66). İğsi şekilleri içerisinde yüksek metabolik aktivitelerini açıklayan çok sayıda sitoplazmik organelleri vardır. Olgunlaştıkça uzarlar ve tenositlere dönüşürler. Tenositler, tenoblastlardan daha küçük bir çekirdek sitoplazma oranına sahiptirler ve buna bağlı olarak daha düşük metabolik aktivite gösterirler. Tendonların, tenosit ve tenoblastlar dışında kalan %5-10'luk hücre içeriklerini, tendon-kemik yapışma yerlerindeki kondrositler, tendon kılıfının sinoviyal hücreleri ve damar yapılarının endotel ve kas hücreleri oluşturur^(53,66,77). Tenositler, aerobik Krebs siklusu, anaerobik glikoliz ve pentoz fosfat yolu ile enerjilerini sağlarlar. Kollajen ile ekstraselüler matriks (ESM) yapısının içeriğinin sentezi ile görevlidirler⁽⁵⁷⁾. Yaşlanma ile beraber, tenositlerin enerji sağlama yolları aerobikten anaerobik yollara kayar⁽⁸⁾.

Tendon ve bağların oksijen tüketimi, iskelet kaslarının oksijen tüketiminden yaklaşık 7,5 kat daha azdır. Düşük metabolik aktivite ve gelişmiş anaerobik enerji üretim mekanizmaları olması tendonların iskemi ve nekroz riski olmaksızın, büyük gerilme kuvvetlerini taşımaları ve uzun süreli gerilmelere dayanmaları için son derece önemlidir⁽⁶⁶⁾. Fakat bu düşük metabolik aktivitenin elbette bir dezavantajı bulunmaktadır. Düşük metabolik aktivite, tendonların yaralanma sonrası iyileşmelerinin, diğer dokulara göre yavaş olmasına sebep olmaktadır⁽³¹⁾.

Kollajen kompleksliği artan hiyerarşik aşamalar halinde düzenlenmiştir. Bu hiyerarşik yapının en küçük birimi üçlü sarmal polipeptid zincir olan tropokollajendir. Bu tropokollajen molekülleri, aralarında çapraz bağlar meydana getirerek çözünmeyen kollajen moleküllerini oluştururlar ki, bu moleküllerde bir araya gelerek kollajen fibrillerini oluştururlar. Fibriller de bir araya gelerek lifleri (fiber), diğer adıyla birincil demetleri meydana getirirler. Kollajen lifleri mekanik olarak test edilebilen ve ışık mikroskopunda gözlene bilen en küçük tendon birimidir.

Kollajen lifleri genelde uzunlamasına yerleşmeler de horizontal ve enlemesine de yerleşerek sarmallar ve örgüler oluşturabilirler. Kollajen liflerinin bir araya gelmesi fasikülleri(ikincil demetler), fasiküllerde üçüncül demetleri oluştururlar^(33, 66, 77).



Şekil 1. Tendonun kesitsel görünümü

2.2. Tendon Histolojisi

Tendonun yaş ağırlığının %70'i sudur⁽³⁸⁾. Kalan %30'luk kuru tendon ağırlığının %65-80'ini kollajen, %2'si elastin ve %2-5'i de glikoproteinden oluşur. Tendonda histolojik olarak en sık izlenen hücreler fibroblastlardır. Kollajen tendonun kuru ağırlığının %75-90'mı oluşturur. Tendon yapısında yer alan kollajenin yaklaşık %90'i tip 1 kollajendir, kalan % 10'u ise tip 3 kollajendir. Tenoblastlar ve tenositler kollajen liflerini arasında uzun eksene paralel olarak sıkışık biçimde yerleşirler^(10,33,66,77). Birincil ünite kollajen fibrilleridir. Tendon genel olarak paketlenmiş tip1 kollajen fibrillerinden oluşur. Fibriller birleşerek fiberleri; fiberlerde birleşerek kan, lenfatik damarlar ve sinirleri de içeren fasikülleri oluştururlar. Fasiküller bir araya gelerek epitenon ile sarılır ve tendonun kaba yapısı ortaya çıkar. Bu yapı paratenon ile çevrelenir ve paratenon, epitenondan sürtünmeyi azaltarak tendon hareketine izin veren ince bir sıvı tabakasıyla ayrılır.

Kollajen ve tenositleri çevreleyen ekstraselüler matriks yapısının ana maddeleri proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar, glikoproteinlerdir ve bunlara ek olarak diğer bazı küçük moleküller bulunmaktadır. Proteoglikanlar güçlü hidrofilik ve suda çözünebilen moleküllerin difüzyonuna ve hücre göçüne rol oynarlar. Fibronektin ve trombospondin gibi adheziv glikoproteinler, hücre tamiri ve rejenerasyon işlemlerine katkı yaparlar. Tendon ekstraselüler matriksinde önemli bir madde olan ve tendon gövdesi, kas–tendon ve kas–kemik bileşkesinde bolca bulunan Tenascin–c, elastik protein olarak görev yapar. Yapımı mekanik gerilme ile düzenlenir ve tendinopatilerde arttığı belirtilmektedir. Tenascin–c'nin kollajen liflerinin düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir^(48,50,66).

Epitenon tüm tendon çevreleyen ve üçüncül demetlerden birincil demetlere kadar endotenon olarak uzanan ve üzerinde tendonun damarsal, lenfatik ve sinir yapılarını barındıran gevşek bir bağ dokusudur^(10,33,66). Endotenon ise kollajen lifleri saran ince gevşek bir bağ dokusudur ve bu liflerinin birbirleri üzerinde kaymasına olanak verir. Epitenon yüzeysel olarak paratenon ile çevrelenmiştir. Paratenon tip1 ve 3 kollajen, bazı elastik lifler ve iç yüzeyi sinoviyal hücreler tarafından döşenmiş gevşek bir bağ dokusudur. Sinoviyal kılıflar, iç sinoviyal ve dış fibrotik olmak üzere 2 kattan oluşur. İç sinoviyal tabaka tendonun beslenmesinde ve lubrikasyon için gerekli sinoviyal sıvının üretiminden sorumlu iken, dış fibrotik tabaka, tendon için bir kaldıraç görevi gören yoğunlaşmaları ve makara sisteminin oluşturulmasını sağlar⁽⁶⁶⁾.

Tendonların, kas ve kemiklere bağlı oldukları bölgeler, kendi içlerinde histolojik olarak özelleşmiş bölgelerdir. Miyotendinöz bileşkede, tendinöz kollajen fibrilleri kas dokusu içerisine derin parmaksı uzanımlar yaparak, kas hücrelerinin bazal membranıyla geniş temas alanı sağlarlar ve kas hücrelerinin hücre içi kontraktıl proteinlerinin oluşturulduğu gerilme stresini distale iletirler. Bu kompleks yapılanması, kas kasılması sırasında tendona yüklenen gerilme kuvvetinin azalmasını sağlar. Bununla birlikte miyotendinöz bileşke bölgesi kas–tendon yapısının en zayıf bölgesidir^(10,57,66).

Kemik–tendon bileşkesi dört bölgeye ayrılır. Bu geçiş bölgesi 1mm bir mesafede olur.

Bu dört bölge;

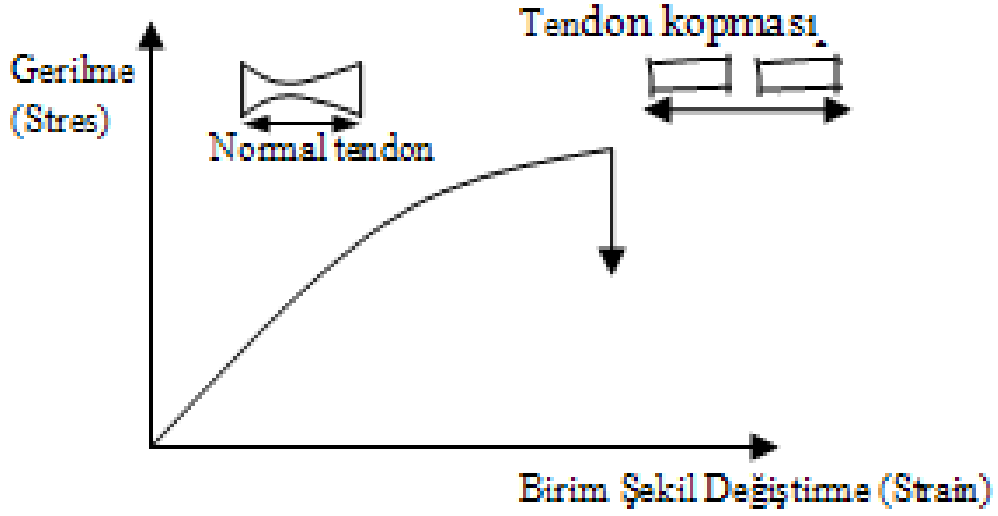
- 1-) Yoğunlaşmış tendon dokusu
- 2-) Fibrokartilaj
- 3-)Mineralize fibrokartilaj
- 4-) Kemik

Tendon–kemik bileşkesinde keskin sınır, ikinci ve üçüncü tabakalar arasındadır. Bu bölge çimento çizgisi(cement line) olarak bilinir ve avulsiyon kırıkları bu noktadan gerçekleşir^(10,57,66).

2.3. Tendon Biyomekaniği

Tendonlar kaslardaki gücü kemiklere ileten özelleşmiş yapılardır. Tendonlar sadece kasılmış kasların yarattığı gücü kemiklere iletmekle kalmaz, aynı zamanda deforme olup daha sonra tekrar orijinal uzunluklarına dönebilirler. Tendon istirahat halinde iken fasiküller dalgalar şeklinde seyreder. Gerildiği zaman (yüklenildiğinde) kollajen lifleri düz hale gelir. Tendon rotasyonu aşıl tendon patolojilerinde önemli bir rol oynar. Dönmüş kollajen lifleri tendon içinde yüksek stres konsantrasyonlarının oluşumuna yol açar⁽¹⁾.

Tendonların etkili bir şekilde çalışabilmesi için yüksek gerici kuvvetlere sınırlı uzama ile karşı koyabilmeleri gerekmektedir. İstirahat halindeki tendonlar, kollajen fibrillerinin kıvrılmasına bağlı olarak, dalgalı bir biçime sahiptirler. Bu dalgalı biçim tendon %2 seviyesinde gerildiği zaman kaybolur. Tendonun gerici kuvvetlere karşı ilk cevabı liflerinin düzleşmesidir. Bu durum temel olarak kollajenin elastik özelliklerine bağlıdır ve kuvvet-deformasyon(stres-strain) eğrisinin başlangıcını oluşturur (Şekil 1). Eğrinin ikinci kısmında, kollajen lifleri deforme olur ve yüke doğrusal olarak cevap verirler; eğer tendondaki gerilme %4 den fazla değilse lifler orijinal durumlarına geri dönerler. %4 ile %8 arasındaki gerilmelerde ise kollajen lifleri birbirleri üzerinde kayar ve çapraz bağlantılar arasında kopmalar başlar. Gerilme seviyesi %8 den fazla olduğunda ise lifler gerici kuvvetlere karşı koyamadığından makroskopik kopmalar görülür.



Şekil 2. Birim şekil değiştirme-gerilme diyagramı

2.4. Tendinopati

Tendinopati genel olarak tendon çevresinde inflamatuvar olmayan hastalıkları ifade etmektedir. İnflamasyon ile beraber olan hastalıklar tanımlanırken ise “tendinosis” terimi kullanılmaktadır. Bununla beraber bu ayrımın yapılması için genellikle histolojik değerlendirmeler gerektirdiği için tendonda meydana gelen hastalıkların etyolojisi histolojik olarak kanıtlanana kadar genel terim olarak “tendinopati” terimi kullanılmasının uygun olduğu belirtilmektedir^(47,66,79).

Tendinopati oluşturan mekanizmalar halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu konuda öne sürülen birçok mekanizma vardır⁽⁶⁶⁾. İskemi sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri, hipoksi, aşın kullanım sırasında ortaya çıkan ısı, artmış tenosit apoptozisi, artmış sitokinler ve inflamatuvar prostoglandinler, bozulan metalloproteinaz dengesi öne sürülen başlıca hipotezlerdir^(60-63,65,68,71,72,78-80). Bununla birlikte bu hipotezlerin hiçbirinin tek başına etkin olmadığı ve birbiriyle bağlantılı karmaşık mekanizmalar sonucu tendinopati tablosunun ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Tendonlar oldukça dayanıklı yapılardır. Şoku emerek kasın olası hasarını sınırlarlar. Öne sürülen çeşitli teoriler vardır. Bunların başlıcalarından biri olan

dejenerasyon teorisine göre; tendonda meydana gelen kronik dejenerasyon, aşırı yüklenmeler olmaksızın tendonun kopmasına yol açabilir⁽⁹⁾. Tekrarlayan küçük travmalar, yaşlanma ve tendonun belli alanlarındaki damarlanma azlığı şüphelenilen yatkınlık faktörleridir. Dejenerasyon teorisi, anjiyografik ve histolojik bulgularla desteklenmiştir^(7,8). Tendondan alınan biopsilerde mukoid ve ödematöz değişiklikler ve yer yer iyileşme alanları görülmüş ve bunun olayın kronik gidişatını desteklediği öne sürülmüştür⁽⁴⁾.

2.5. Tendon İyileşmesi

Tendonlar, beslenmelerini sağlayan kan akımlarını üç ana kaynaktan sağlarlar^(69, 66).

- 1.Kas–tendon bileşkesindeki perimisyal damarlar
2. Osteotendinöz bileşkeden gelen periosteal damarlar
- 3.Paratenon ve sinoviyal kılıftan gelen damarlar

Bu kaynaklardan ilk ikisi intirinsik beslenme sistemini, üçüncüsü ise ekstrinsik beslenme sistemini oluştururlar. Beslenmek için kullanılan ana kaynak genelde ekstrinsik sistemden gelirken tendonlar arasında farklılık gösterebilir. Örneğin tavşan aşil tendonları üzerine yapılan çalışmada tendon gövdesinin orta 1/3'ünü kanlanmasının sadece %35'inin ekstrensek sistemden sağlandığı gösterilmiştir^(70,66).

Tendonun damarlanması sürtünmeye, torsiyona ve basıya maruz kaldığı yerlerde artış gösterir. Yaşlanmayla ve mekanik yüklenmeyle beraber tendon damarlanması azalır.

Tendon yaralanması gerçekleştiği zaman, vücut derhal bir iyileşme ve skar oluşum süreci başlatır. Bu iyileşme süreci birbiri üzerine binen üç ana safhadan oluşur. Bu fazların süreleri, yaralanmanın şiddeti ve lokalizasyonuna bağlı olarak farklılıklar gösterebilir^(34,66,77).

Tendon iyileşmesi başlıca iki şekilde olur.

1- Sinoviyal sıvı destekli içsel (intrinsik) iyileşme (Tendonun kesik uçlarından oluşan kendi iyileşme kapasitesi).

2- Çevre dokulardan hücre migrasyonu ve granülasyon dokusu destekli dışsal (ekstrinsik) iyileşme.

2.5.1. İçsel (intrinsik) ve dışsal (ekstrinsik) iyileşme

Tendon; epitenon ve endotenon tenositlerinin çoğalması sonucu, yani içsel olarak iyileşebildiği gibi çevre tendon kılıfı ve sinoviyal dokulardan hücre göçü ile dışsal olarak da iyileşebilir. Bu iki mekanizmanın doğruluğu ve yanlılığı hakkında literatürde birçok yayın mevcuttur . İçsel mekanizmayı ortaya koyanlar, tendon iyileşmesinin epitenon ve endotenon hücrelerinin çoğalmasıyla gerçekleştiğini ve vasküler veya hücresele desteğe ihtiyaç duymadığını belirtmişlerdir⁽³⁵⁾. Dışsal mekanizmayı savunanlar ise, tendonun kendisinin iyileşme dokusunu oluşturmak için yeterli bir potansiyele sahip olmadığını ve tendon kılıfından ve sinoviyal dokudan hücre adezyonuna ve ekstrasellüler kan akımına ihtiyaç duyduğunu belirtmektedirler⁽⁶⁶⁾.

Her iki teori için inandırıcı çalışmalar olsa da herhangi birisi için kesin kanıt yoktur. Bunun yerine her iki mekanizmanın da yaralanmanın lokalizasyonu, mobilizasyonu ve travmanın şekline bağlı olarak baskın olabileceği veya ortak çalışabilecekler belirtilmektedir. Örneğin rotator kılıf yaralanmalarında ekstrinsik mekanizmanın etkin iyileştirme mekanizması olarak rol aldığı bildirilmektedir⁽⁷⁵⁾.

Hücresele ve Ekstrasellüler matriks cevabı:

Daha önce de tanımlanmış olduğu gibi, tendon tamir süreci, ekstrasellüler matriks (ESM) bileşenlerinin sentezleri, migrasyon ve parçalanmalarını içeren fizyolojik olayların karmaşık ve özenle düzenlenmiş bir serisidir. Travma sonrasında, ESM parçalanması tendon iyileşmesi için şarttır çünkü parçalanma ürünleri, fibroblastlar, lökositler ve endotel hücreleri için kemotaktik sinyaller sağlayarak, sitokinler için bir rezervuar görevi görür^(32,33).

Bir cilt ya da kas dokusundaki yaralanmada, hücrelerin ve ESM proteinlerinin daha aktif hale gelmesindeki benzerliğe rağmen, tendonlar iyileşmek için daha farklı bir yol izler. Bunun nedeni, tendonun intrinsek özellikleri, beslenmesi, yerleşim yeri ve çevresi gibi dış faktörlerdir^(33,67). Diğer yumuşak dokulardan farklı olarak, tendon iyileşmesini olumsuz etkileyen enfeksiyon, kronik dejeneratif olaylar, vasküler problemlerden dolayı doku hipoksisi ve yetersiz beslenme gibi birçok lokal faktör vardır. Ayrıca, uzun süren immobilizasyon gibi dış faktörlerin neden olduğu yetersiz bir iyileşme ortamı bulunmaktadır^(38,53).

Sonuç olarak, kollajen fibrillerin sürekliliğinin yeniden sağlanması ve tendonun kaygan yüzeyinin tekrar oluşturulması çoğu zaman zordur. Bu iki koşulun birden gerçekleşmesi her zaman mümkün olmaz. Bu durumda, yapışıklıklar iyileşmeye katkıda bulunabilir, aşın skar oluşumu tendon kayganlığını sınırlayabilir. Ancak, yetersiz skar oluşumu da yaralanma bölgesinde yeniden rüptüre yol açabilir. Bu nedenle, fonksiyonel olarak iyileşmiş bir tendon elde edebilmek için, birçok faktörün bileşimi eş zamanlı olarak dengelenmelidir⁽³⁴⁾.

Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstrasellüler matriks (ESM) yapısının önemli düzenleyicileridir ve tendon iyileşmesinde de rol alırlar^(54,74,76). Yapılan çalışmalar MMP-9 ve MMP-13 ekspresyonunun tendon iyileşmesini 7.-14. günleri arasında tepe noktasına ulaştığını gösterirken MMP-2 ve MMP-3 ve MMP-14 seviyelerindeki yükselmenin yaralanmadan hemen sonra başlayıp 28. güne kadar devam ettiğini göstermiştir⁽⁵⁹⁾. Ayrıca bu sonuçlar, MMP-9 ve MMP-13'ün sadece kollajen degradasyonuna katkıda bulunduğunu gösterirken, MMP-2, MMP-3 ve MMP-14'ün hem kollajen degradasyonuna katkıda bulunduğunu hem de kollajen remodalizasyonunu sağladıkları gösterilmiştir.

Yaralanma ve ardından gelen yangısal faz ayrıca trombositlerden sitokinlerin ve bazı büyüme faktörlerinin salınımına neden olur. Bu büyüme faktörleri ve sitokinler daha önce de belirtildiği gibi fibroblastların ve tenositlerin kemotaksisini ve neovaskülarizasyonunu sağlar. Tendon iyileşmesinde etkili olduğu kesinlikle kanıtlanmış 5 büyüme faktörü (GF) vardır; IGF-I, platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF) ve transforming growth factor beta (TGF- β)⁽⁵¹⁾.

Tendon iyileşmesinin belirli aşamalarında rol oynadığı belirtilen yeni popülerize olmaya başlayan bir madde de nitrik oksittir (NO). NO kısa ömürlü bir radikaldir ve birçok biyolojik fonksiyonu olduğu bildirilmektedir. Bakterisidal etkisinin yanı sıra yangısal hücrelerin apoptozisine, angiogeneze ve vazodilatasyona neden olduğu bildirilmektedir^(45,49). L-arjininden NO sentezlenmesini sağlayan NO sentaz enziminin, tendon yaralanmasından sonra 7. günde maksimuma ulaştığı ve 14. günde normal seviyelere döndüğü bildirilmektedir⁽⁵⁵⁾. NO sentaz enziminin inhibe edilmesi sonucu, fare aşillerinde iyileşmenin ve yüke dayanıklılığın azaldığı belirtilmektedir⁽⁵⁵⁾.

Tendon iyileşmesinde remodelizasyon olmasına rağmen iyileşen tendon biyokimyasal ve biyomekanik açıdan hiçbir zaman normal tendonun özelliklerine ulaşamaz^(40,41).

2.5.2. Tendon iyileşme evreleri

Tendon iyileşmesi yaklaşık 6-8 hafta sürer ve üç evrede incelenebilir.

1-Yangısal evre

2-Çoğalma evresi

3-Organizasyon evresi

Yangısal Evre (1–5 gün)

Tendon iyileşmesinin başlangıç fazıdır ve yaralanma sonrası anında başlar. Tendonu saran damarların zarar görmesi sonucu eritrositler, yangısal hücreler ve özellikle nötrofiller yaralanma bölgesinde boy gösterir. İlk 24 saatte makrofajlar ve monositler baskın yangısal hücrelerdir ve nekrotik meteryalin fagositozu ile yaralanma bölgesinden uzaklaştırılmasını sağlarlar. Kemotaktik ve vazoaktif ajanların salınmasıyla vasküler permeabilite artar, angiogenez başlar ve bölgeye tenositler akın eder^(42,52). Tenositlerin gelişiyile kollajen tip 3 başta olmak üzere fibronektin ve glikozaminoglikan gibi ekstrasellüler matriksi stabilize eden moleküllerin sentezi artar^(57.). Bu fazın şiddetinin azalması iyileşmeyi etkileyebilir⁽³⁴⁾.

Çoğalma (proliferasyon) Evresi (6–16 gün)

Yangısal fazın başlamasından birkaç gün sonra çoğalma fazı başlar. Hücrel çoğalma ve matriks oluşumu ile karakterize pıhtı organizasyonu olur. Organize olmamış bir matriks vardır. Baskın hücre topluluğu tenositlerdir. Fibroblastik farklılaşma ve damarlanmada artma ile karakterize bir dönemdir. Bu dönemde iyileşme bölgesinde granülasyon dokusu mevcuttur. Organize olmamış bir matriks vardır. Tip 3 kollajen sentezi bu safhada maksimum düzeye ulaşır. Aynı zamanda su ve glikozaminoglikan sentezi de bu süreçte devam eder^(33, 56, 66). Tendonun gerim gücü ve düzeni tam olarak sağlanmamıştır. Kollajen sentezi sayesinde zamanla tendon gücünde artma olur.

Organizasyon (yeniden şekillenme) Evresi (17. günden sonra)

Tendon iyileşmesinde son dönemdir. Rejenerasyon dokusu belirgin bir kallus oluşturmuştur. Yaklaşık 6 hafta sonra hücrelerin, kollajen ve glikozaminoglikan sentezinin azalmasıyla remodelizasyon fazı başlar. Bu faz 2 evreye ayrılabilir; konsolidasyon evresi ve olgunlaşma (matürasyon) evresi⁽⁷³⁾. Konsolidasyon evresi 6. haftada başlayarak 10. haftaya kadar sürebilir. Bu dönemde iyileşme dokusu hücrel yapıdan fibröz bir yapıya dönüşür. Tenosit metabolizması bu evrede halen yüksektir ve kollajenlerle beraber stres doğrultusunda bir dizilim göstermeye başlarlar. Konsolidasyon evresinde artan oranda tip 1 kollajen sentezi olur. 10. haftadan sonra olgunlaşma evresi başlar ve tendon bir sene içerisinde fibröz dokudan, tendon benzeri skar dokusuna dönüşür. Bu evrenin sonraki aşamalarında, tendon tenosit metabolizması ve vaskülaritesi azalır^(33, 34, 37, 66).

Tendonu hemen hemen tamamıyla tip 1 kollajen içermekteyken, yırtılmış olan tendon önemli oranda tip 3 kollajen içerir. Kollajen sentezi sadece yaralanma bölgesinde değil tendonun tamamında meydana gelir. 14.ve 28. günler arasında kollajen sentezi maksimumdur. Tendonda bulunan fibroblastların kültürde hem tip 1 hem tip 3 kollajen ürettiği gösterilmiştir. Tip 3 kollajen germe(tensil) kuvvetlerine karşı daha az dirençlidir ve bu nedenle tendonu kendiliğinden kopmalara karşı daha duyarlı hale getirir⁽¹⁰⁾. Dokuz aydan sonra tendondaki skar iyice olgunlaşarak normal tendon görüntüsünü alır.

2.5.3. Tendon iyileşmesini etkileyen faktörler

Tendon iyileşme süreci birçok faktörün etkili olduğu oldukça karışık fizyolojik bir süreçtir. Tendon yaralanmasının olduğu bölge, tendon bölgesel kanlanma özellikleri muhtemelen kullanılan ilaçlar örneğin; steroidler, nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAİİ), antikoagulanlar gibi birçok değişken tendon iyileşmesini etkiler. Şayet tendon yaralanan uçları birbirine çok yakınsa, uçlarında yeterli tespit yapılmışsa, bölgenin kanlanması iyiye, tendon iyileşme bölgesi yumuşak doku örtüsü iyi ve iltihap yoksa genelde tendon iyileşir⁽⁹⁾. Tendon iyileşmesini etkileyen faktörler sistemik ve lokal olmak üzere başlıca iki ana grupta incelenebilir⁽¹⁰⁻¹²⁾.

2.5.3.1 Sistemik Faktörler

Yaş: Hasta yaşı ile tendon iyileşme süreci birbiri ile direkt bağlantılıdır. Çocukluk çağında revaskülarizasyon ve mezenşimal hücre farklılaşması oldukça hızlı seyrederek. Bu nedenle çocuklarda tendon iyileşmesi erişkinlerden daha hızlıdır.

Beslenme durumu: Tendon iyileşmesi hassas dengeler üzerine kuruludur. Basit açlık durumu gibi kan glikoz ve protein dengesini etkileyen durumlar bile tendon iyileşmesini olumsuz şekilde etkileyebilir⁽¹³⁾.

Kortikosteroidler: Kortizon tendon iyileşmesini yavaşlatır. Mezenşimal hücrelerden tenoblast gelişimi ve matriks oluşumu için gerekli moleküllerin sentezini yavaşlatıp, tendon iyileşmesini geciktirir. Fibroblast kaynaklı büyüme faktörü (FDGF), epidermal kaynaklı büyüme faktörü (EGF) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) üzerine antagonist etki yaparak tendon iyileşmesini olumsuz yönde etkiler⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Kortikosteroidler tendon kopmalarının oluşumundan sıklıkla sorumlu tutulmuşlardır. Tavşanların aşil tendonlarına hidrokortizon enjeksiyonu yapılması sonucu enjeksiyon bölgesinde nekroz geliştiği ve kortikosteroid enjeksiyonun bu tendonlarda iyileşme işlemini geciktirdiği gösterilmiştir⁽⁶⁾. Tendon içi kortikosteroid enjeksiyonu, tendonda yaklaşık 14 gün süren bir zayıflama sürecini başlatır. Bu yüzden, aşil tendonu komşuluğunda yapılan kortikosteroid enjeksiyonlarını takiben

en az iki hafta süreyle kuvvetli aktiviteden kaçınılmalıdır⁽²⁾. Uzun süreli oral kortikosteroid kullanımı sonrası da aşil tendon kopması geliştiği bildirilmiştir^(1,3).

Sistemik hastalıklar: Başlıcaları gut, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi hastalıklar, sistemik veya lokal kortikosteroid kullanımındır⁽⁵⁾. Diyabetes mellitus, anemi ve bağ doku hastalıkları gibi sistemik hastalıklar da tendon iyileşmesini geciktirir. Artan lökositlerdeki proteolitik enzimler matriksin bozulmasına neden olur ve tenosit oluşumunu engeller. Dolaşım sistemi ile ilgili hastalıklardaki iyileşmenin azalmasına neden olur.

İlaçlar:

a) Antikoagülanlar: Bu grup ilaç alan hastalarda oluşabilecek tendon iyileşme sürecinde genellikle önemli bir farklılık saptanmamıştır.

b) Nonsteroid anti-enflamatuvar (NSAİİ) ilaçlar: Etki mekanizması tam olarak belirtilmemiş olsa da tendon iyileşmesi üzerine inhibe edici etkisi saptanmıştır. Deneysel çalışmalar NSAİİ' ların enflamatuvar cevabı azaltarak ve prostaglandin sentezinin inhibe ederek etkili olduğunu göstermiştir. Başka çalışmalar ise NSAİİ' ların iyileşmenin erken dönemindeki kan akımı artışını engelleyerek ya da mezenkimal hücre proliferasyonunu azaltarak etkili olabileceği göstermiştir.

c) Nikotin: Sigaranın kemik, eklem ve adale sağlığı üzerinde de olumsuz etkileri saptandı. Amerikan Ortopedik Cerrahlar Akademisi Kongresi'nde yapılan açıklamada, nikotinin, tendon iyileşmesini yavaşlattığı belirtildi. Sigaranın C ve E vitaminlerinin antikanserojen etkisini azalttığı, sigara içiminin tendon iyileşmesindeki inhibe edici etkisi deneysel modellerde gösterilmiştir. Tütün ürünlerini kullanan bireylerde iyileşme oranının 2-4 kat daha fazla olduğu başka çalışmalarla da gösterilmiştir. Nikotinin sitokinlerin salınımı inhibe ettiği bundan dolayı neovaskülarizasyon dönüşümü olumsuz etkilediği gösterilmiştir.

d) Prostaglandinler (PG): Hücre membranında bulunan araşidonik asitten meydana gelen yağ asitleridir. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi yardımıyla her biri doymamış bağlantıya sahip iki yan zincirle birlikte bir veya iki halka ile meydana gelen değişik prostaglandinler oluşur. Hücre duvarının ve kollajenin

yaralanmalarında sentezlenir. İltihap hücrelerine kemotaktik etkiye sahiptir ve akut iltihabi reaksiyonun önemli araçlarıdır. Güçlü vazodilatatördürler. Hücre çoğalmasını hızlandırırlar. Lenfositlerin antikor yapımını düzenlerler (immün düzenleyici özellik). Hücre içine ve dışına Ca hareketini kolaylaştırır. Transforme edici büyüme faktörü (TGF)-alfa, PDGF, bradikinin ve trombin etkilerini PGE2 aracılığıyla göstermektedir. PGF'nin de tendon iyileşmesinde hızlandırıcı etkisi olduğunu hakkında görüşler vardır. Nonprostanoid EP-2 reseptör selektif PGE-2'nin, rat modelinde tendon iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür.

2.5.3.2. Lokal faktörler

Travmaya bağlı nedenler: Ezilme tarzında, açık ve kirli yaralanmalarda tendon iyileşmesi gecikmektedir.

Tedaviye bağlı nedenler:

a)Tespit: Yeterli şekilde ve sürede tespit tendon iyileşmesinin temel prensibidir. Stabil bir fiksasyon tendon iyileşmesini arttırırken erken yük verilmesine olanak sağlar. Tamiri yapılırken kanlanmayı olumsuz yönde etkileyen her şey iyileşmeyi geciktirecektir.

b) Enfeksiyon: Enfeksiyonun tendon iyileşmesindeki olumsuz etkileri ile iyileşmeme sebep olduğu bilinen bir gerçektir. Enfeksiyöz materyal iyileşme dokusunun oluşumunu engeller. Bu olgularda enfeksiyon kontrol altına alınabilirse sahada yoğun kollajen skarı olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyon iyileşme bölgesine eksojen olarak açık yaralanmalarla, iyatrojenik olarak cerrahi müdahalelerle çok ender olarak da sistemik enfeksiyonun yaralanma bölgesine gelmesi ile oluşabilir.

2.6. Renin Anjiotensin Sistemi

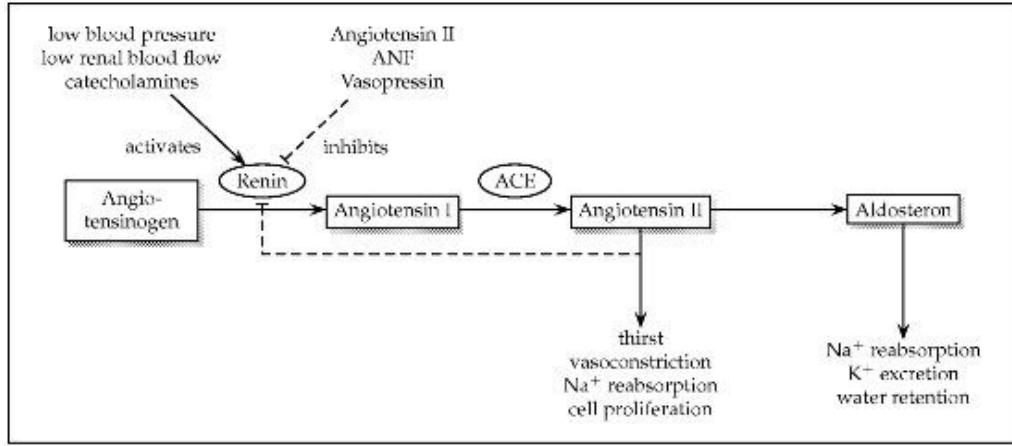
RAS, sıvı hacminin düzenlenmesinde önemli rol oynayan ve bu yolla kan basıncını etkileyen bir sistemdir ^(18, 19).

2.6.1. Sistemik renin anjiotensin sistemi

Böbreklerdeki jukstaglomerüler aparattan salınan renin dolasan kandaki anjiotensinojen' den anjiotensin peptidleri oluşturur. Hormonal fonksiyonu esas Ang-II yapar. Plazma renin ve anjiotensin düzeyi sadece sistemik RAS'ın etkinlik düzeyini yansıtır.

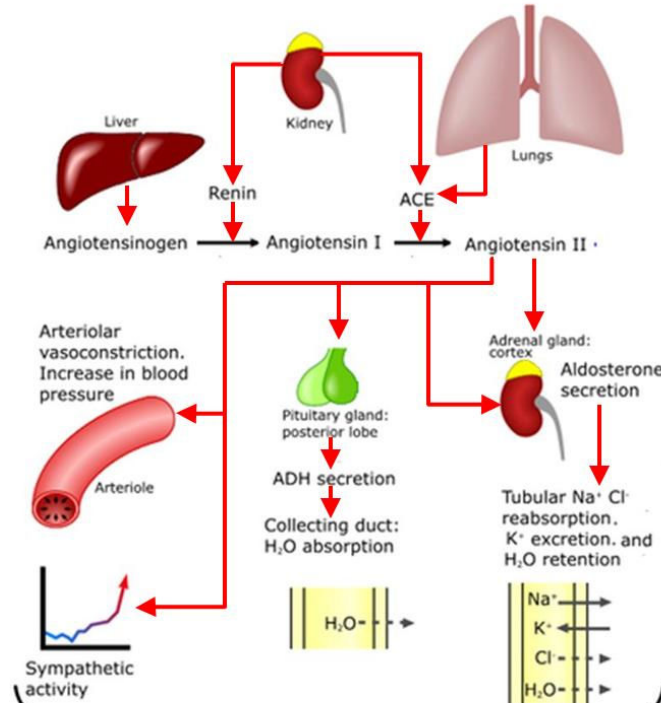
2.6.2. Lokal renin anjiotensin sistemi

En yoğun olarak böbrekte bulunur. Bu sistem plazmadan aldığı böbrek kaynaklı renini kullanır. Böbrek damar yatağı rezistansının uzun süreli düzenlenmesine katkıda bulunur⁽²⁰⁾. Renin, böbrek afferent arteriolünün düz kas hücreleri arasındaki granüler hücreler tarafından sentezlenen ve jukstaglomerüler hücrelerce depolanan ve salınan, dolaşımdaki yarı ömrü ortalama 20 dakika olan glikoprotein yapıda enzimdir. Renal kan akımı ve perfüzyon basıncı değişikliği, vücut pozisyonu, beta adrenerjik aktivite artışı, macula densa'ya ulaşan sıvı ve Na⁺ azalması, vücut sıvı-elektrolit denge bozukluğu ve çeşitli ilaçlar (diüretikler vb.) renin salınımını etkiler. Renin prorenin şeklinde salgılanır. Hageman faktörü gibi prokalikrein aktivatörleri ve çeşitli proteazlarla aktive olur. Anjiotensinojen, karaciğerde ve az miktarda da böbrek tübülüs hücrelerinde yapılan alfa-2 globulindir. Plazma yarı ömrü 4-16 saat olan anjiotensinojen, aktif renin tarafından anjiotensin I'e (Ang-I) dönüştürülür. Ang-I, inaktif prohormon yapısında bir glikoprotein olup, plazma yarı ömrü 1-2 dakikadır. Ang-I'in, yaklaşık % 90'ı akciğerlerin vasküler endotelindeki Angiotensin Converting Enzim (ACE) ile Angiotensin-II (Ang-II) ye dönüşür.



Şekil 3. Renin Angiotensin Aldosteron Sistemi.

ACE, akciğerler başta olmak üzere beyin, testis, böbrek vb. dokularda; plazma, semen gibi fizyolojik sıvıların yanı sıra, makrofajlar ile kan damarlarında önemli oranlarda bulunur. ACE-2, ACE'nin homoloğudur. Vasküler ve miyokardiyal fizyolojide merkezi bir rol oynar⁽²¹⁾. Yapılan çalışmalarda, ACE ile ACE-2'nin biyokimyasal ve farmakolojik olarak birbirinden farklı oldukları saptanmıştır.



Şekil 4. Renin Anjiotensin Sisteminin komponentleri

2.6.3. Doku renin anjiotensin sistemi

Yaklaşık % 10-20'si plazmada olan RAS'ın, % 80-90'ı dokularda bulunmaktadır. Pulmoner damar yatağı dışındaki ACE dışı diğer peptidazların etkisi ile böbrek damar endoteli, karaciğer, kalp, sürrenal korteks ve beyinde Ang II oluşmaktadır.

Dolaşımdaki RAS, endokrin etki göstererek kan basıncında akut değişikliklere yol açar. Dokudaki RAS ise otokrin ve parakrin etkiler ile vasküler yapı ve fonksiyonlarda uzun süreli değişikliklere yol açar. Bu nedenle hipertansiyon gelişiminin yanı sıra vasküler ve kardiyak hipertrofi oluşumu, renal hasar gibi değişikliklere neden olmaktadır.

Lokal Ang II endotelyal fonksiyon üzerine direkt etki gösterir. Endotel damar tonusu, koagülasyon, hücre büyümesi ve ölümü ile lökosit migrasyonundan sorumludur ve bunlar vazodilatatör (NO gibi) ve vazokonstriktörler (Ang II gibi) arasındaki dengeye bağlıdır.

2.6.4. Renin anjiotensin sisteminin farmakolojik etkileri

Anjiotensinler içinde en fazla inceleneni Ang-II'dir. Bu madde vazokonstriktör maddedir. Arteriyolleri ve prekapiller sfinkterleri büzerek total periferik damar rezistansını artırır böylece kan basıncı yükselir. Venler üzerine etkisi zayıftır. Yüksek dozda, SSS'de stimulan etkisi ve periferde adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini arttırması da kan basıncının yükselmesine katkıda bulunur. Ang II, mitojenik etkiyle damar ve miyokard lezyonlarından sonra meydana gelen "remodeling" yani doku kitlesinin yeni kalıba göre dağılımı olayına da katkıda bulunur.

2.8.5. Anjiotensin reseptörleri

Ang II, RAS'ın esas efektörüdür. Ang II için AT1 ve AT2 isimli birbirinden farklı iki reseptör alt tipi tanımlanmıştır. Fizyolojik etkilerinin çoğuna AT1 reseptörü aracılık eder⁽²⁰⁾.

AT1 reseptörleri: AT1 reseptörleri, adrenal korteks, beyin, böbrek glomerülü, damar düz kasları, kalp, karaciğer, yağ dokusu, trombositler, uterus ve plasenta'da yaygın olarak bulunur⁽²²⁻²⁴⁾. Ang-II'nin AT1 reseptörleri üzerinden yaptığı etkiler;

- Vazokonstrüksiyon
- Dipsojenik etki
- Direkt Na⁺ ve su tutulumu
- Miyokard üzerine pozitif inotropik etki
- Miyosit ve vasküler düz kas hücre hipertrofisi
- Hücre proliferasyonu
- Renal kan akımını düzenleme
- Oksijen radikallerinin artması
- Antidiürezis
- Büyüme faktörleri artışı
- Fibröz doku oluşumu

AT2 reseptörleri: Bu reseptörler, adrenal bez, kalp, beyin, miyometriyum, fetus ve hasarlı dokuda bulunurken böbreklerde bulunmazlar. AT2 reseptörünün vazodilatasyon yapıcı etkisi vardır⁽²⁴⁾. Ayrıca bu mediyatörler angiogenezde de rol alırlar⁽²⁵⁾. AT2 reseptör aktivasyonu, bradikinin, NO ve PG üretimine yol açar⁽²⁶⁾. Bu reseptörlerin apoptozis yani programlanmış hücre ölümünü düzenlediği belirtilmiştir⁽²⁴⁾. Ang II, AT2 reseptörleri ile şu etkileri oluşturmaktadır;

- Vazodilatasyon
- Hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi

2.8.6. Anjiotensin antagonistleri

Anjiotensin oluşumunu veya etkisini bloke etmek için üç yol vardır. Bunlar;

Renin'in inhibe edilmesi: Renin, penstatin adı verilen bir pentapeptid ile inhibe edilir. Etkinlikleri düşüktür.

Anjiotensin Converting Enzim İnhibisyonu: ACE inhibitörleri, anjiotensin I'i anjiotensin II'ye çeviren anjiotensin converting enzimi bloke ederler. Bu enzimin inhibisyonu, plazma ve dokularda Ang II düzeyinin azalmasına neden olur. Ang II düzeyinin azalması, hem arteriyollerde hem de venüllerde vazodilatasyona, total periferik damar rezistansının azalmasına ve böylece kan basıncının düşmesine neden olur. ACE inhibitörlerinin, diüretiklere, beta-blokörlere ve diğer sempatotik ilaçlara göre, hemodinamik etkilerinin özelliği ve yan etkilerinin daha az oluşu bakımından üstünlükleri vardır. Kalp debisini düşürmezler ve kalp hızında belirgin bir değişme yapmazlar. ACE inhibitörleri; kalp, beyin ve böbrek kan akımını azaltmazlar. ACE inhibitörlerinin en önemli kardiyovasküler endikasyonlarından biri de konjestif kalp yetmezliğidir. Özellikle sol ventriküler sistolik disfonksiyonda uygulanacak ilk tedavi ACE inhibitörleridir⁽²⁷⁾

. **Anjiotensin Reseptörlerinin Bloke Edilmesi:** Anjiotensin converting enzim inhibitörleri ile tedavi sırasında kuru öksürük, anjiyo ödem gibi yan etkilerin ortaya çıkması, Ang II'nin ACE'nin dışında diğer yollarla da oluşması Ang II etkilerini önleyen yeni tedavi arayışları getirmiş ve Anjiotensin'in etkilerinin reseptör düzeyinde bloke edilmesi ile ilgili çalışmalarını başlatmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda AT1 reseptörlerini selektif olarak bloke eden SARTAN grubu ilaçlar geliştirilmiştir. Anjiotensin Reseptör Blokörleri; anjiotensin ile yarışmaya girerek onun reseptöre bağlanmasını ve dolayısıyla etkilerini terapötik konsantrasyon aralığında yarışmalı (kompetitif) şekilde antagonize ederler⁽²⁸⁾. ACE inhibitörlerinin aksine, öksürük ve anjiyo ödem yapma olasılıkları düşüktür.

2.6.7. Renin angiotensin aldosteron sistemi ve enflamasyon

Angiotensin II vazoaaktif özelliklerinin yanında enflamatuvar yanıtta anahtar etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bu etkiler sırasıyla:

1. Prostaglandinler ve vasküler endotelial büyüme faktörleri/vasküler permeabilite faktörü) aracılığıyla vasküler geçirgenliği arttırması,
2. Enflamatuvar hücrelerin direkt uyarılması ve adezyon kuvvet moleküllerinin ve kemokinlerin ekspresyonunu arttırarak enflamasyonu arttırması,
3. Hücre büyümesi ve matris sentezini uyararak doku tamirini hızlandırması, şeklinde sıralanabilir⁽⁸¹⁾.

2.6.8. Renin angiotensin aldosteron sistemi ve fibrozis

Angiotensin-II'nin organ fibrozisine yol açtığına dair çalışmalar 90'lı yıllarda yayınlanmaya başlamıştır. 1993 yılında yapılan bir çalışmanın sonucuna göre ACEi ile diyabetik nefropatinin ilerlemesinin engellendiği bildirilmiştir⁽⁸²⁾. Bu çalışma sonrası, renoprotektif etkinin mekanizması araştırılmış. Bu çalışmalarda renal, hepatik, pulmoner ve kardiyak dokuda Angiotensin-II'nin fibrozisi arttırıcı etkiye sahip oldukları belirlenmiş. Kagami ve ark. fare hücre kültüründe yaptıkları bir çalışmada Ang-II'nin TGF- β aracılığıyla böbrek mesengial hücrelerde bioglikan, fibronektin ve kollajen üretimini arttırdığını göstermişlerdir⁽⁸³⁾. Yao ve ark. farede yaptıkları bir deneysel miyokard enfarktüsü modelinde enfarkt alanı ve çevre dokuda artmış fibrozisi gözlenmiş. Artmış fibrozisin olduğu bölgede Ang-II ve TGF- β aktivitesinde artış gözlenmiş. Bu etkinin ARB olan Losartan ile geri döndüğünü, dolayısıyla bu etkinin AT-1 reseptörü aracılığıyla oluştuğunu göstermişlerdir⁽⁸⁴⁾. Jugdutt ve ark. ise köpek miyokard enfarktüsü-reperfüzyonu modelinde, enfarkt alanındaki kollajen miktarı değerlendirmiş. ACEi (Enalapril) uygulanan olgularda enfarkt alanındaki kollajen miktarının azaldığını, amlodipin uygulanan olgularda ise azalmadığını göstermişlerdir⁽⁸⁵⁾. Boffa ve ark. yaptıkları rat deneyinde, AT-1 reseptörlerinin blokajı ile kollajen tip-1 geninin tamamen baskılandığını ve dokudaki fibrozisin engellendiğini vasküler yapıda göstermişlerdir⁽⁸⁶⁾. Bu anti-fibrotik etkinin mekanizmasını araştırmak için yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar alınmıştır. Tharaux ve ark. AngII'nin fibrojenik etkisini AT-1 reseptörü aracılığıyla yaptığını,

hücresele seviyede ise bu etkiyi kollajen I gen ekspresyonu şeklinde, TGF- β ve MAPK/ERK (mitojen aktivated protein kinase, ekstraselullar singal-regulated kinase) aracılıklı transkripsiyonel bir kompleks aracılığıyla gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir⁽⁸⁷⁾. Marshall ve ark. ise rat akciğer kontüzyonu modelinde Ang-II'nin fibrotik etkilerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmaya göre ACEi ve ARB ile akciğer parenkimindeki Ang-II ve TGF- β miktarları ile kollajen birikiminin azaldığını göstermişlerdir⁽⁸⁸⁾. Rodriguez ve ark. Ang-II'nin fibrotik etkisinin TGF- β dışında Smad yolağı üzerinden de connective tissue growth faktör ve ekstraselüler matriks sentezini uyardığını göstermiştir^(89, 90). Bir diğer çalışmada ise AT-II'nin, tip 1 reseptörleri aracılığıyla oksidatif stresi indüklediği ve bu etkinin AT-1 reseptör antagonistleri ile geri döndüğü gösterilmiştir⁽⁹¹⁾. Yapılan diğer deneysel çalışmalarda ACEi Ang I- Ang II dönüşümü engellenerek miyokard fibrozisi⁽⁹²⁻⁹³⁾ ve renal fibrozis⁽⁹⁴⁾ engellenmiştir.

2.6.9. Angiotensin ve transforming growth factor-beta

TGF- β ailesi, fibrojenik etkisi ile yaralanma sonrası fibroblastik dönüşüm ve fibrotik matriks sentezlenmesi açısından önemli bir sitokin grubudur. Fibroblastların TGF- β ile uyarılması, tip I kollajen ve diğer matriks proteinlerinin salgılanmasını arttırmaktadır. Ang-II'nin baskılanması ile oluşan TGF- β inhibisyonunun nonselektif olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada TGF- β 1 ve 2'nin inhibisyonu antifibrotik etki gösterirken TGF- β 3'deki azalmanın ise aksine fibrotik bir etki gösterdiği gözlenmiştir. Hatta Rekombinant insan TGF- β 3 (Avotermine) antifibrotik etkisi ile hipertrofik skar tedavisinde kullanılmaktadır⁽⁹⁵⁾. Bu bilgiye dayanarak Ang-II inhibisyonu ile oluşan antifibrotik etkinin TGF- β 1 ve TGF- β 2 aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Li ve ark. kardiyak fibroziste gözlenen TGF- β 1 artışının Ang-II tarafından MAPK ve ERK aracılığıyla oluştuğunu göstermişlerdir⁽⁹⁶⁾.

2.6.10. Angiotensin ve matriks metalloproteinaz ilişkisi

Bir çinko-bağımlı endopeptidaz olan MMP-1 ve bu peptidazın inhibitörü olan TIMP-1 dengesi, ekstraselüler matriks bütünlüğü açısından önem arz etmektedir⁽⁹⁷⁾. Bu sistemde TGF- β 'nın, MMP-1 salınımını arttırarak bu dengenin bozulmasına ve ekstraselüler matriks yıkımına sebep olduğu bildirilmiştir⁽⁹⁸⁾. Diyabetik ortamda

görülen proliferatif hastalıkların (örnek, glomeruloskleroz) MMP/TIMP dengesinin TIMP lehine bozulması sonucu olduğu düşünülmüştür. Bu bozukluğun ise ACEi ile düzelmesinin görülmesi üzerine MMP/TIMP dengesinde lokal Anjiotensin-II'nin etkili olduğu düşünülmektedir⁽⁹⁹⁾. MMP-1 ve TIMP-1 etkisi, AT-I reseptörleri aracılığıyla TGF- β bağımlı mekanizmayla Ang-II ile etkileşmektedir. Bu etkileşim prokollajen tip-I ve III'ün salgılanmasında artışa yol açmaktadır⁽¹⁰⁰⁾.

2.6.11. Antifibrotik etki açısından ACEi vs. ARB

Tang ve ark. farede yaptıkları bir nefropati modelinde Ang-II'nin TGF- β üzerindeki etkisinin ACEi ile ARB'ye göre daha etkin engellendiğini göstermişlerdir⁽¹⁰¹⁾. Yine ACEi ve ARB'lerin fibrozis önleyici etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Barnet ve ark. ACEi ve ARB' nin renoprotektif ve kardiyoprotektif etkilerini karşılaştırdıkları klinik bir çalışmada Enalapril ve Telmisartan'ın sonuçlarının birbirlerine yakın olduğu, ancak Enalapril kullanılan hastalarda GFR (Glomerular Filtrasyon Hızı) azalmasının daha az olduğu kanısına varılmış⁽¹⁰²⁾. Benzer bir çalışmada Tip I diyabetik hastalarda ARB ile mikroalbuminürinin ACEi alan gruptan daha erken başladığı gözlenmiştir⁽¹⁰³⁾. Benzer şekilde bir diğer çalışmada ise ACEi (imidapril) tarafından inhibe olan renal fibrozisin ARB ile aynı derecede inhibe olmadığı görülmüş⁽¹⁰⁴⁾.

2.6.12. Renin angiotensin aldosteron sistemi ve ekstraviserel fibrozis

Viseral fibrozisin haricinde Angiotensin-II'nin fibrotik etkisi bazı çalışmalarda araştırılmıştır. İnsan dermis fibroblastlarında (hücre kültürü) yapılan bir çalışmada Ang-II'nin AT-1 reseptörleri üzerinden SMAD aracılığıyla connective tissue growth factor (CTGF) sentezini, fibronektin, tip 1 ve 3 kollajen sentezini arttırdığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁵⁾. Zimman ve ark. meme implantı çevresi fibrozis' in engellenmesi amacıyla Angiotensin-II'nin blokajında özellikle TGF- β 1 olmak üzere enflamatuvar belirteçler üzerinden meme implantında periprostetik fibrozis'in ACEi (Enalapril) ile baskılandığını göstermişlerdir⁽¹⁰⁶⁾. Uzun ve ark. tavşan hipertrofik skar modelinde, ACEi ile tip III kollajen miktarını baskılayarak hipertrofik skar oluşumunun azaldığını göstermişlerdir. ACEi ile daha düşük fibroblast sayısı ve daha organize kollajen oluşumu, daha düşük skar oluşumu bildirilmiştir⁽¹⁰⁷⁾. Penis kavernoöz ve

ekstrakavernöz fibrozisin değerlendirildiği bir çalışmada, ARB (Losartan) ile kollajen tip III miktarında ve fibroziste azalma bildirilmiştir⁽¹⁰⁸⁾.

Renin-Angiotensin-Aldosteron sisteminin fibrotik etkisi ve mekanizmaları en çok visceral fibrozisi ile ilgili hastalıklara yönelik olarak araştırılmıştır. Bu sistemin kas-iskelet sistemi ile ilgili fibrotik süreçler ve patolojik durumlar ile ilişkisi henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmada fibroblastik bir süreç olan tendon iyileşmesinde ACEi ve ARB'lerinin antifibrotik ve antienflamatuvar özelliklerini araştırmayı amaçladık.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızda rat aşıl tendon tamiri modelinde ACEi ve ARB'nin tendon iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu deneysel çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı ((BAP No: 2014-10-05/02) alındıktan sonra Ekim 2013 ve Ocak 2015 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

Tendon tamiri modeli olarak bakım kolaylığı, cerrahi sonrası tespitte ihtiyaç duyulmaması nedeniyle Wistar Albino cinsi rat, deney hayvanı olarak belirlendi. Çalışmaya denek olarak Ortalama 300 gr ağırlığında Wistar Albino cinsi 36 erişkin erkek rat dahil edildi. Sıçanlar oda sıcaklığında **6'şarlı** gruplar halinde kafeslere yerleştirilerek standart bakıma tabi tutuldu. Çalışma, her grupta **12'şer** denek olmak üzere kontrol, ACEi ve ARB olmak üzere üç grupta planlandı (Tablo 1).

Tablo 1. Deney grupları ve sayıları

Gruplar	Kontrol	ACE inhibitörü	ARB
Denek Sayısı	12	12	12

3.1. Cerrahi Teknik

Her bir deneğin ağırlığı elektronik tartı ile tartılarak anestezi ilaç dozu hesaplandı. Ratlara deneyin ilk günü 50 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar ®, Pfizer-USA) intraperitoneal olarak sol kasık bölgesinden verilerek anestezi uygulandı. Sıçanlar sağ yan pozisyonunda yerleştirildi. Cerrahi alan tıraş edildi. Betadine scrub (10% povidoneiodine, Merkez-Türkiye) solüsyonu ile lokal saha temizliği yapıp örtüldü (Resim 1).



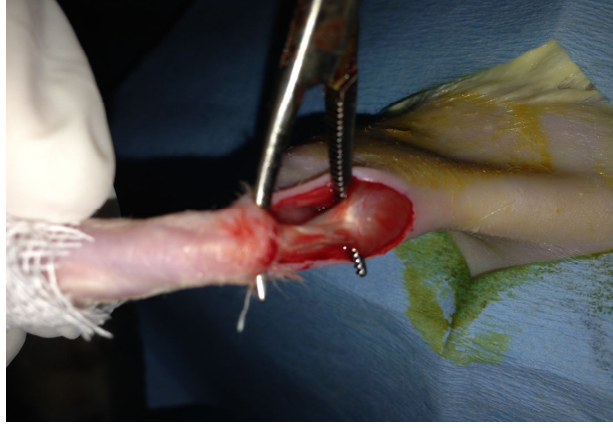
Resim 1. Sıçanın uyluğunun ameliyat için hazırlanması.

3.1.1. Cerrahi işlem

Uygun saha temizliği ve örtümü sonrasında sol arka bacak cildi posteriordan longitudinal insizyonla yaklaşık 2 cm açıldı (Resim 2). Cilt, cilt altı geçildi ve kas yapılarına ulaşıldı. Aşil tendonunun tam ortasına gelecek şekilde cerrahi insizyon ile transvers tenotomi yapıldı (Resim 3 ve 4).



Resim 2. Cilt insizyonu



Resim 3. Yumuşak dokuların ekartasyonu sonrasında aşil tendonu görüntüsü.

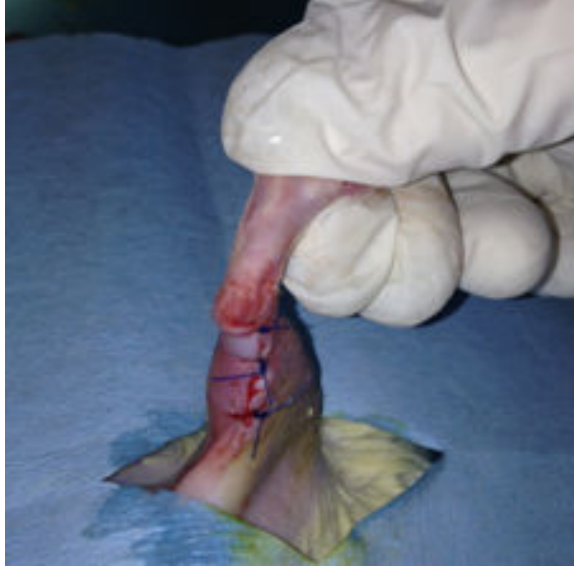


Resim 4. Aşil tendonunda transvers kesi oluşturulması.



Resim 5. Cerrahi 3/0 atravmatik prolen suture ile aşil transvers kesisi suture edilip tamir yapıldı

Oluřturulan tenotomi 3/0 prolen kullanılarak primer tamir edildi (Resim 5). Tenotomi sahasında herhangi bir boşluk veya yetmezlik olmadığından emin olunduktan sonra cilt kapatılarak OpSite sprej (Smith&Nephew, MA, USA) ile yara örtüldü. İşlem tamamlanarak sıçanlar anesteziden çıkmak üzere normal ortamlarına alındı.



Resim 6. Crusun cilt kapatıldıktan sonraki görüntüsü.

3.1.2. Cerrahi sonrası izlem

Yapılan cerrahi işlemin ardından sıçanlar normal beslenme ve yaşam koşullarına bırakıldı. Anestezinin etkisi geçtikten sonra; sıçanların aşil tamiri yapılan ekstremiteleri ile ilgili herhangi bir hareket kısıtlamasına gidilmedi. Cerrahi işlem sonrasında subkutan yolla 15 mg/kg dozunda Tramadol (Ultrameks® ADEKA, Samsun, Türkiye) analjezik olarak verildi.

3.2. ACEi ve ARB verilmesi

Cerrahi sonrası tüm gruplara günlük ihtiyaçlarını karşılayacak kadar gıda ve su temini sonrasında ACEi ve ARB gruplarına çalışma ilaçları günlük sularına katılarak verildi. ACEi grubuna 10 mg/kg dozunda Enalapril (Enapril®, Sandoz, Kocaeli, Türkiye) düzenli olarak verildi. ARB grubunda ise 10 mg/kg dozda Losartan (Cozaar®, Merck, ABD) düzenli olarak verildi.

Cerrahi sonrası 3. haftada her gruptan 6 adet sıçan rastgele seçilerek anestezi altında servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildi. Aşil tendonları, çevre yumuşak dokudan diseke edildikten sonra femur ve tibia'daki origolarından kesilerek proksimalden gevşetildi. Distal insersiyoy ise kalkaneus ile birlikte çıkarıldı, histolojik değerlendirme için hazırlanmak üzere % 10'luk formaldehitin içine koyuldu.

Cerrahi sonrası 5. haftada her grupta kalan 6 adet sıçan anestezi altında servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildi. Aşil tendonları, çevre yumuşak dokudan diseke edildikten sonra femur ve tibia'ya origolarından kesilerek proksimalden gevşetildi. Distal insersiyoy ise kalkaneus ile birlikte çıkarıldı, histolojik değerlendirme için hazırlanmak üzere % 10'luk formaldehitin içine koyuldu (Resim 7).



Resim 7. Aşil tendonları, çevre yumuşak dokudan diseke edildikten sonra femur ve tibia'ya origolarından kesilerek proksimalden gevşetildi. Distal insersiyoy ise kalkaneus ile birlikte çıkarıldı (Kırmızı ok; tamir bölgesi).

3.3. Histolojik inceleme

Deneklerden çıkarılan tendon örnekleri Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Rutin Laboratuvarına %10 Formol çözeltisi içinde getirildi. Rutin doku takip prosedürleri uygulandıktan sonra elde edilen parafin bloklardan 5 µm kalınlığında uzunlamasına kesitler alındı. Kesitlere Hematoksilin + Eozin boyası uygulandı. Gruplar hakkında bilgisi olmayan iki histolog tarafından Curtis ve ark.'nın⁽⁶⁴⁾ tanımlamış olduğu skorlama sistemi kullanılarak subjektif değerlendirme yapıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Tendon iyileşmesi değerlendirmesinde kullanılan histolojik değerlendirme cetveli(86).

	Bulgu	Skor
Yangısal hücrelerin dağılımı ve yoğunluğu	yok	0
	hafif	1
	orta	2
	belirgin	3
Tendon dokusunda kan kapillerlerinin yoğunluğu (neovaskülarizasyon)	0-5 arası	1
	5-10 arası	2
	10'un üzerinde	3
İğsi fibroblastların varlığı ve yoğunluğu (Fibroblastik proliferasyon)	yok	0
	hafif	1
	orta	2
	belirgin	3
Düzleşmiş fibrositlerin varlığı ve yoğunluğu (fibrozis)	yok	0
	hafif	1
	orta	2
	belirgin	3

Yangısal hücreler, fibroblastik proliferasyon ve fibrozis yok [0], hafif [1], orta [2], belirgin [3] şeklinde derecelendirildi. Neovaskülarizasyon ise 0.45 mikron çaplı bir büyütme alanındaki kapillerlerin sayısı 0-5 arası az ise hafif [1], 5-10 arası ise orta [2], 10'un üzerinde ise belirgin [3] olarak derecelendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri yapıldı.

İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal inceleme için tendon dokusundan 5 µm kalınlığında kesitler alındı ve deparafinizasyon işlemini takiben kesitler suya indirildi. Suya indirilen kesitler antijenik determinant bölgelerinin açığa çıkarılması amacıyla sitrat

tamponu (pH 6.0) içerisinde mikrodalga fırında 5 dk. kaynatıldı. Oda ısısında 10 dk. soğumaya bırakıldıktan sonra kesitler fosfat tamponu PBS (PBS; pH 7.6) ile yıkandı. Bu aşamadan sonra endojen peroksidaz aktivitesinin giderilmesi için metanolde hazırlanan %3'lük H₂O₂ ile 15 dk. muamele edildi. Distile sudan geçirilen kesitler PBS ile yıkandı. Spesifik olmayan antikor bağlanmalarını bloklamak üzere kesitlere Ultra V Block uygulandı. Daha sonra kesitler nemli kabin içinde 1/100 oranında sulandırılmış primer antikor (Rabbit polyclonal Anti-kollajen I, ab34710 ve Rabbit polyclonal Anti-TGF- β , ab66043 Abcam, USA) ile 1 saat süre ile inkübe edildi. Kesitler 3 kez PBS ile yıkama sonrasında 30 dk. sekonder antikor solüsyonunda (Biotinylated Link, Dako, K0609) tutuldu. 3 kez PBS'de yıkanan kesitlere 10 dk. streptavidin peroksidaz solüsyonu (Streptavidin HRP, Dako, K0609) uygulandı. Kesitlere 3 kez PBS ile yıkama sonrasında 3 dk. diaminobenzidin (DAB) kromojen solüsyonu (Vector, SK-4100) uygulaması yapıldı. Kesitler distile su ile yıkandıktan sonra 30 sn. Mayer's hematoksilen uygulanarak zıt boyama yapıldı. Akar su altında, 5 dk. yıkanan kesitler kapatma solüsyonu konarak lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskopunda değerlendirmeye alındı.

4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Değerlendirme

Tüm örnekler uygun ötenazi sonrası nekropsiyeye tabi tutuldu. Aşıl tendonları, çevre yumuşak dokudan diseke edildikten sonra femur ve tibia'ya origolarından kesilerek proksimalden gevşetildi. Distal insersiyeye ise kalkaneus ile birlikte çıkarıldı. Nekropside hiçbir örnekte rüptür gözlenmedi. Tamir bölgesi, prolen sütür ile dikildiğinden kolaylıkla ayırt edilebiliyordu. Ardından histolojik inceleme için ilgili işlemlere tabi tutuldu.

4.2. Histolojik Değerlendirme Bulguları

Birbirinden bağımsız iki histolog tarafından, Curtis ve ark.'nın⁽⁶⁴⁾ kullandığı skorlamadan yararlanılarak yapılan histolojik değerlendirme sonuçları Tablo 3 ve Tablo 4' de verildi.

Üçüncü hafta Kontrol, ARB ve ACEi grupları yangı ve neovaskülarizasyon açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) fark olduğu tespit edildi. Neovaskülarizasyon, ARB ve ACEi gruplarında kontrole göre daha düşük gözlemlendi. Benzer şekilde enflamasyon, kontrol grubunda, ARB ve ACEi gruplarından daha yüksek olarak gözlemlendi. Fibroblast proliferasyonu ve fibrozis açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Üç haftalık grupların ikili kıyaslamalarında, yalnızca 3'ncü hafta kontrol ile 3'ncü hafta ARB grupları arasında yangı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) fark tespit edildi. Diğer parametreler açısından tüm ikili kıyaslamalarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Beşinci hafta kontrol, ARB ve ACEi gruplarının karşılaştırılmasında, neovaskülarizasyon ve fibrozis açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) fark olduğu tespit edildi. 3. hafta bulgularına benzer şekilde neovaskülarizasyon, kontrol grubunda ARB ve ACEi gruplarına göre daha yüksek gözlemlendi. Yangı ve fibroblast proliferasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Beş haftalık grupların ikili kıyaslamalarda, yalnızca Kontrol ile ACEi grupları arasında neovaskularizasyon ve fibrozis açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,05$) fark tespit edildi. Diğer parametreler açısından tüm ikili kıyaslamalarda gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Kontrol, ARB ve ACEi gruplarının 3 ve 5 haftalık alt gruplarını kendi içinde kıyasladığımızda 3. ve 5. hafta verileri arasında tüm parametreler açısından anlamlı bir fark oluşmadığı tespit edildi. Yani Kontrol 3. ve 5. hafta arasında, ARB 3. ve 5. hafta arasında, ACEi 3. ve 5. hafta grupları tüm parametreler açısından birbirine benzer bulundu.

Tablo 3. Tüm gruplardaki ratlarda tespit edilen histolojik skor sonuçları.

	Yangı	Neovaskülarizasyon	Fibroblastik	Fibrozis
Kontrol 3. hafta	2	3	2	2
	2	3	2	1
	3	3	2	2
	3	2	2	2
	3	2	2	1
	1	1	1	0
Kontrol 5. hafta	2	3	3	2
	2	3	3	3
	2	3	2	2
	3	2	2	2
	3	2	2	2
	1	2	1	1
ARB 3. hafta	1	2	2	1
	1	2	1	1
	1	2	2	2
	2	1	1	0
	2	2	2	2
	1	2	2	2
ARB 5. hafta	2	2	2	2
	1	2	1	1
	1	2	2	2
	2	1	2	1
	1	1	2	1
	2	3	2	2
ACEi 3. hafta	2	1	1	0
	1	2	1	0
	2	2	2	1
	2	2	2	1
	2	2	2	2
	3	1	1	0
ACEi 5 hafta	1	1	1	0
	1	1	1	1
	1	2	2	1
	2	1	1	0
	2	2	2	2
	2	2	2	2

Tablo 4. Tüm gruplardaki tespit edilen histolojik skorların medyan(minimum-maksimum) değerleri.

Gruplar	Yangı	Neovaskülarizasyon	Fibroblastik Proliferasyon	Fibrozis
Kontrol 3. Hafta (n=6)	2,5(1-3)	2,5(1-3)	2(1-2)	1,5(0-2)
Kontrol 5. Hafta (n=6)	2(1-3)	2,5(2-3)	2(1-3)	2(1-3)
ARB 3. Hafta (n=6)	1(1-2)	2(1-2)	2(1-2)	1,5(0-2)
ARB 5. Hafta (n=6)	1,5(1-2)	2(1-3)	2(1-2)	1,5(1-2)
ACEi 3. Hafta (n=6)	2(1-3)	2(1-2)	1,5(1-2)	0,5(0-2)
ACEi 5. Hafta (n=6)	1,5(1-2)	1,5(1-2)	1,5(1-2)	1(0-2)

İmmünohistokimyasal değerlendirme

TGF- β ifadesi imünohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında 3. ve 5. haftalar arasında belirgin bir farklılık gözlenmiyor. Kontrol grubunda diğer gruplara göre yüksek TGF- β aktivitesi gözlemlendi. ARB grubunda ise, fibroblastlarda ACEi grubuna göre daha yüksek oranda TGF- β aktivitesi gözlemlendi. ACEi grubundaki aktivitenin diğer iki gruptan belirgin olarak daha düşük olduğu gözlemlendi.

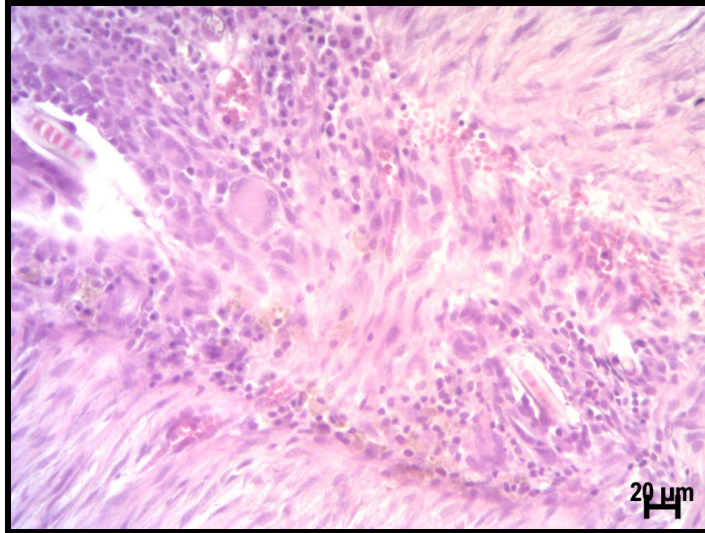
Kollajenin tendon dokusundaki imünohistokimyasal ifadesinde de TGF- β ifadesine benzer bulgular gözlemlendi. Kontrol grubundaki kollajen ifadesi oldukça yüksekti. Gruplarda 3'ncü ve 5'nci haftalar arasında belirgin bir fark gözlenmezken

ACEi grubunda, hem 3'ncü, hem de 5'nci haftalarda kollajen ifadesinin, diğer gruplara göre belirgin olarak azaldığı izlendi.

4.3. Kontrol 3. Hafta Grubu

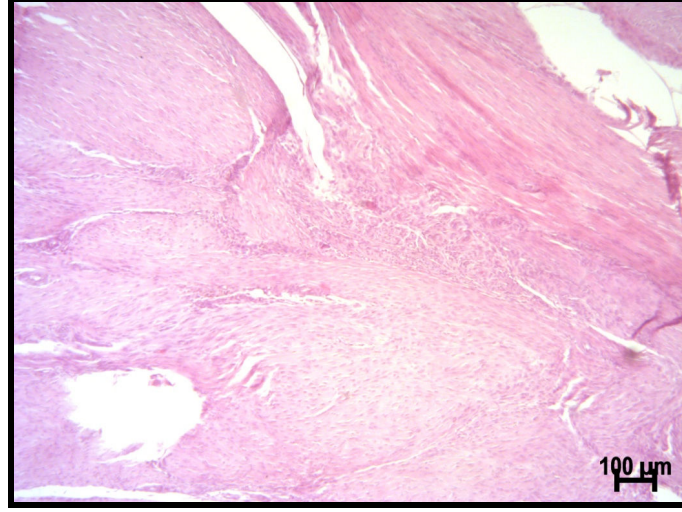


Resim 8. Kontrol 3 hafta grubuna ait tendon görüntüsü (*; tamir bölgesi). İyileşme bölgesinde enflamatuvar hücre grupları ve düzensiz seyirli kollajen lifler dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 100 µm.

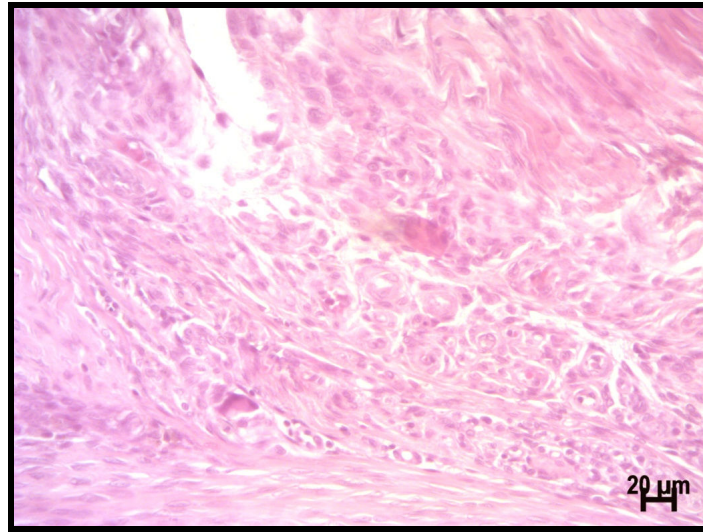


Resim 9. Kontrol 3 hafta grubuna ait tamir bölgesinin görüntüsü. İyileşme bölgesinde enflamatuvar hücreler, fibroblast ve fibrositler ile birlikte konjesyon alanları dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 20 µm.

4.4. Kontrol 5. Hafta Grubu

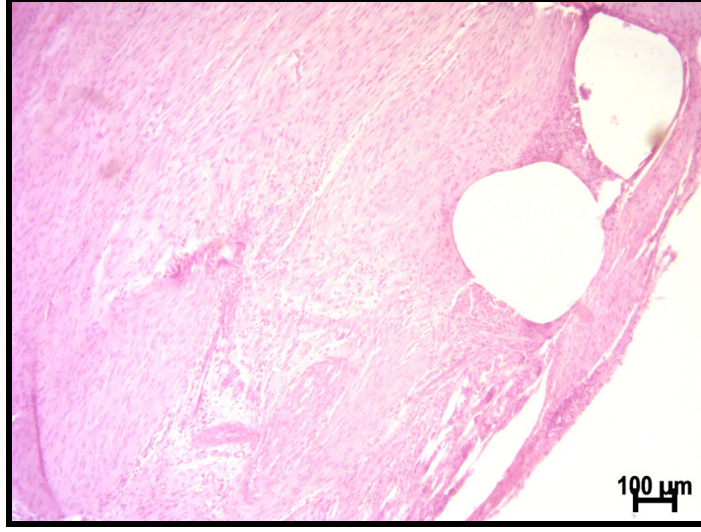


Resim 10. Kontrol 5. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. Tamir bölgesi, 3. hafta kadar net ayırt edilemiyor. İyileşme bölgesinde enflamatuvar hücre grupları ve düzensiz seyirli kollajen lifler dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 100 µm.

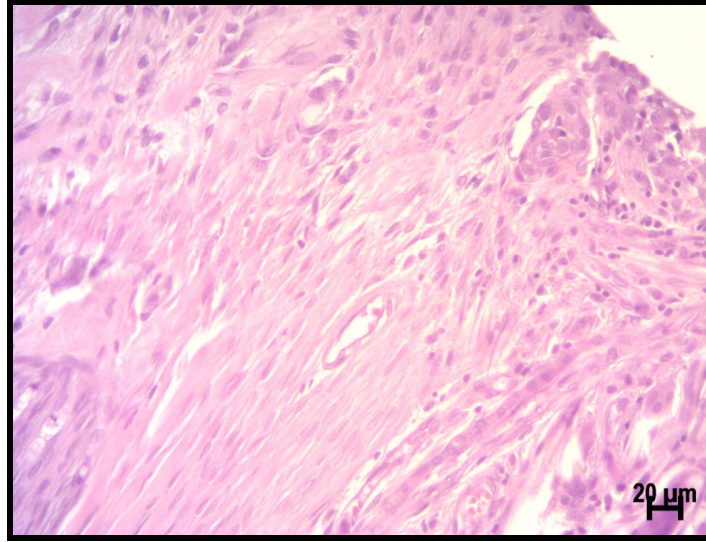


Resim 11. Kontrol 5. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde enflamatuvar hücreler, fibroblast ve fibrositler ile birlikte neovaskülarizasyon dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 20 µm.

4.5. Arb 3. Hafta Grubu

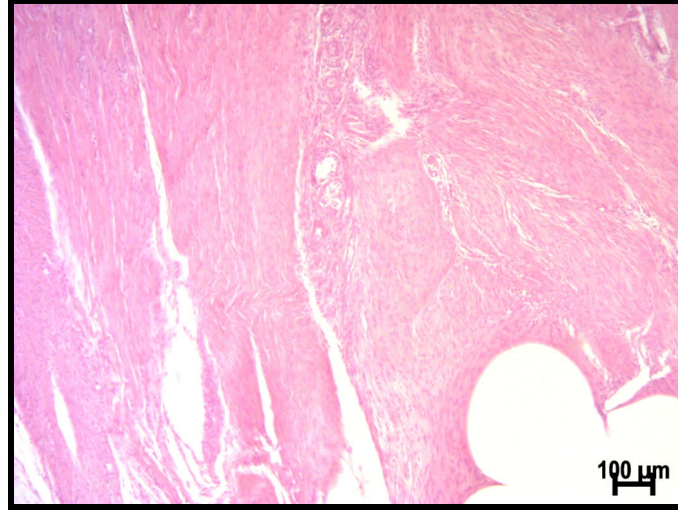


Resim 12. ARB 3. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde fibrozis ile birlikte enflamatuvar hücre grupları dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 100 μm.

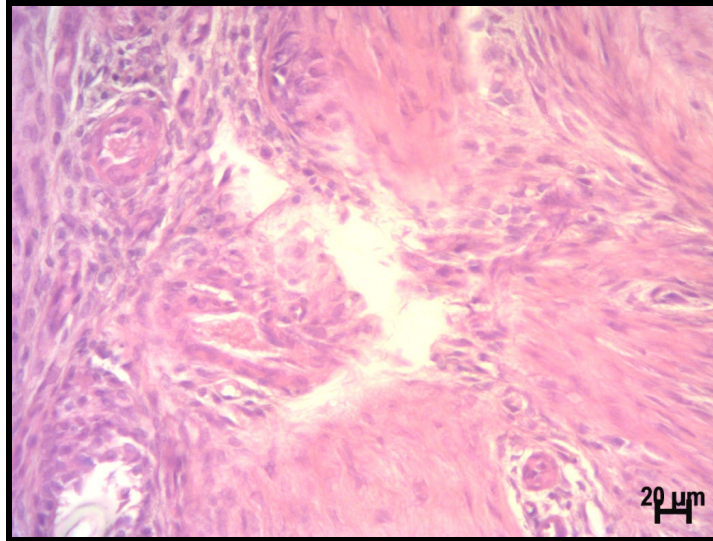


Resim 13. ARB 3. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde hafif enflamasyon, fibroblast ve fibrositler ile birlikte neovaskülarizasyon dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 20 μm.

4.6. Arb 5. Hafta Grubu

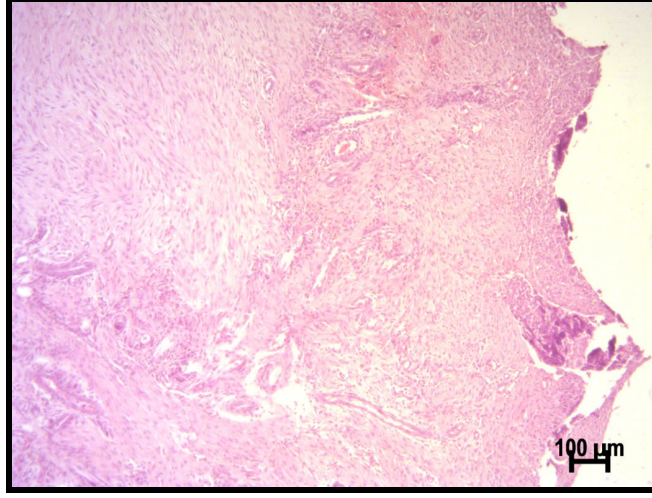


Resim 14. ARB 5. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde fibrozis ile birlikte enflamatuvar hücre grupları ve düzensiz kollajen lifler dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 100 μm.

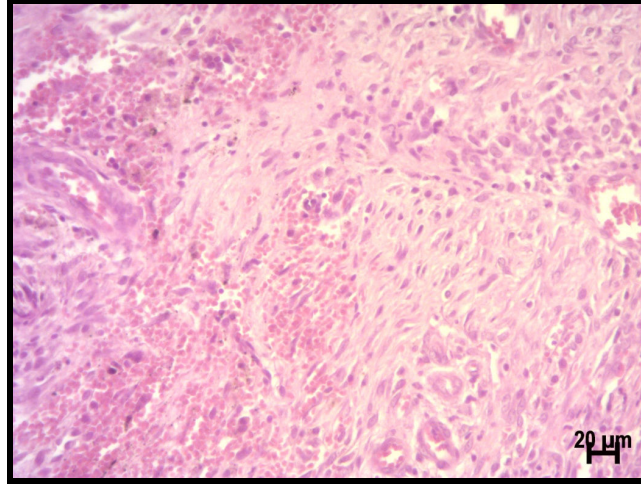


Resim 15. ARB 5. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde enflamasyon, fibroblast ve fibrositler ile birlikte yeni oluşan damarlar dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 20 μm.

4.7. Acei 3. Hafta Grubu

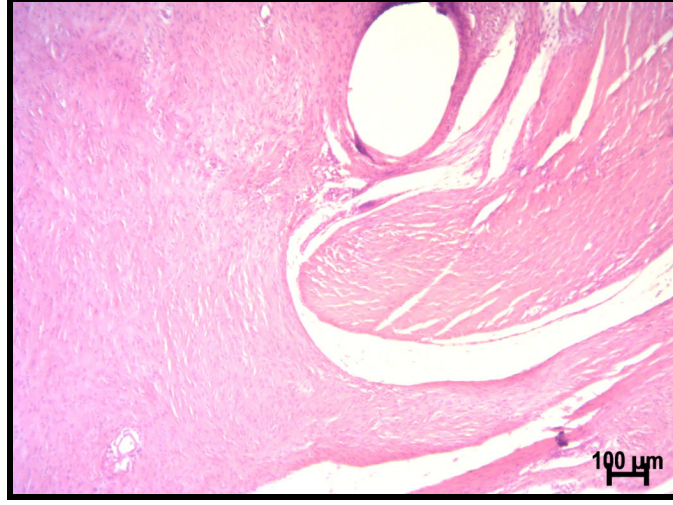


Resim 16. ACEi 3. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde enflamasyon ve neovaskülarizasyon dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 100 µm.

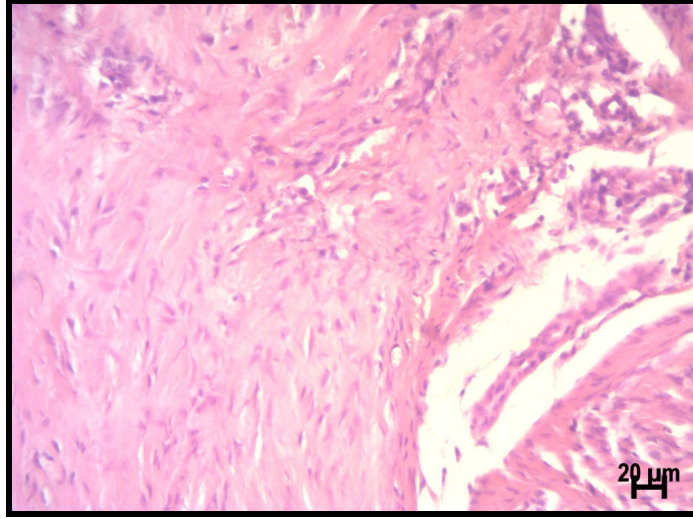


Resim 17. ACEi 3. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde enflamasyon, fibroblast ve fibrositler ile birlikte yeni oluşan damarlar ve belirgin konjesyon alanları dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 20 µm.

4.8. Acei 5. Hafta Grubu



Resim 18. ACEi 5. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde enflamasyon ve neovaskülarizasyon dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 100 μ m.

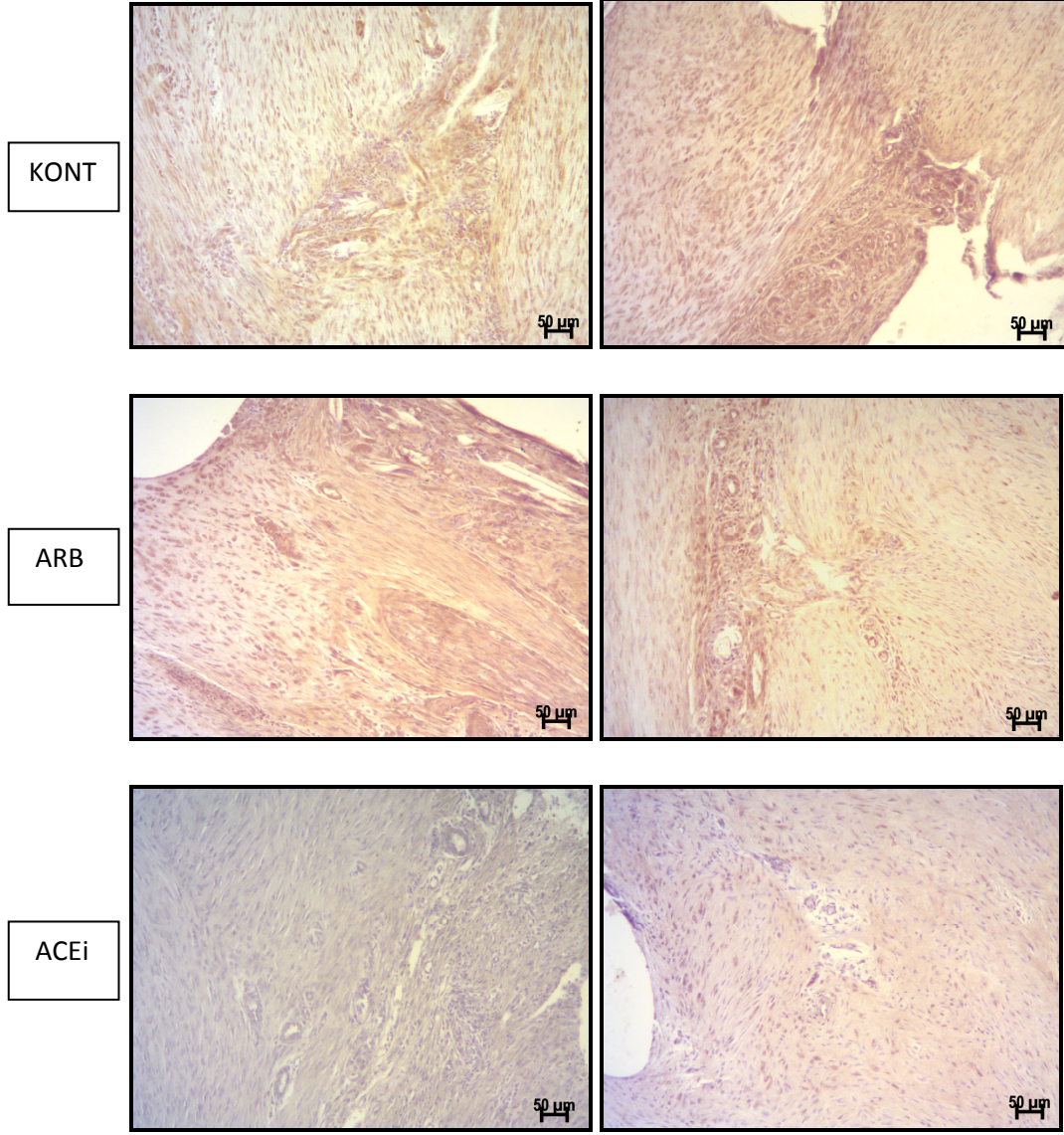


Resim 19. ACEi 5. hafta grubuna ait tendon görüntüsü. İyileşme bölgesinde orta düzeyde enflamasyon, fibroblast ve fibrositler ile birlikte düzensiz kollajen lifler dikkat çekmekte. H-E, scale bar: 20 μ m.

4.9. Kollajen İmmünohistokimya Görüntüleri

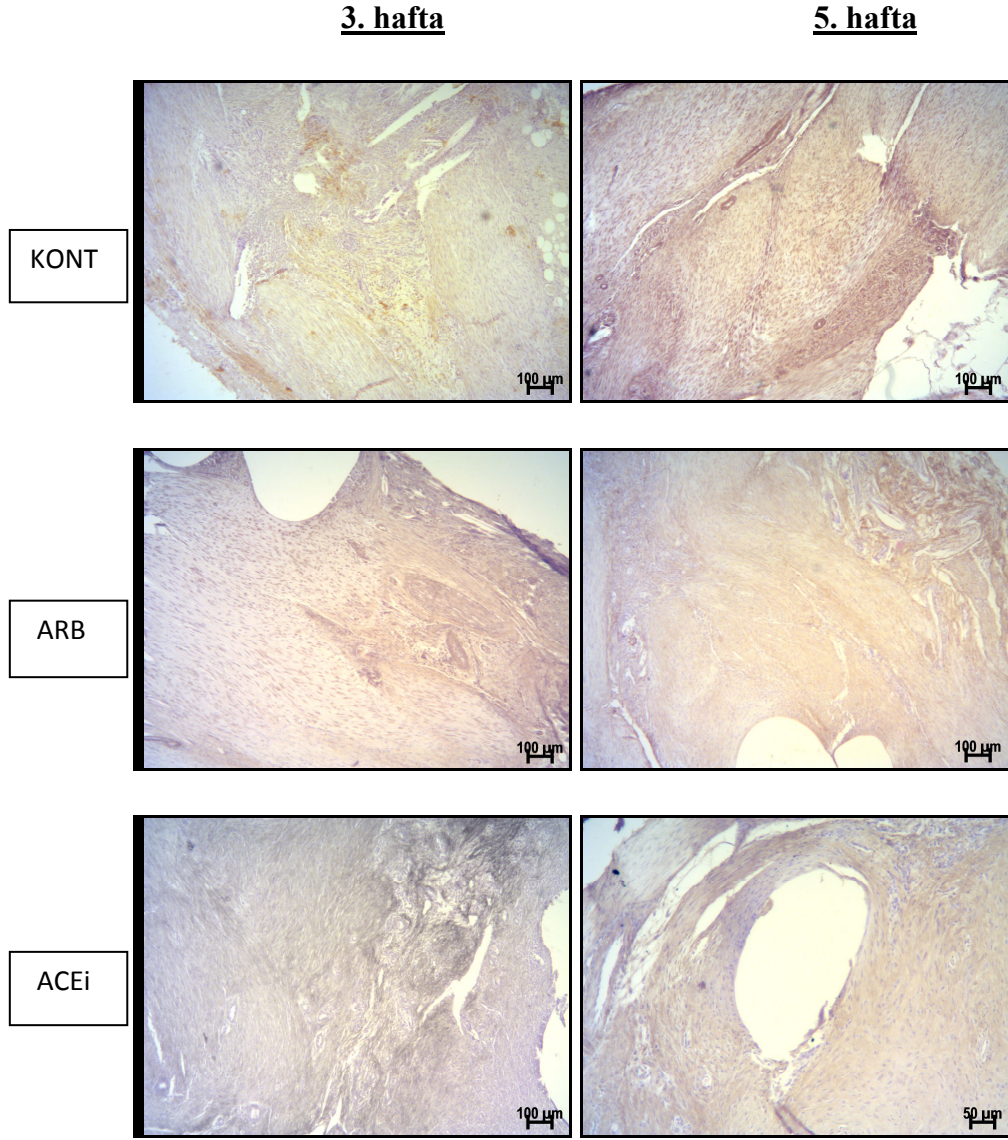
3. hafta

5. hafta



Resim 20. Sıçan tendon dokusunda kollajen ifadesinin immünohistokimyasal olarak gösterilmesi. 3. ve 5. haftalar arasında belirgin bir fark gözlenmiyor. Ancak ACEi kullanılan grupta kollajen ifadesinin belirgin düzeyde azaldığı izlenmekte.

4.10 TGF- β İmmünohistokimya Görüntüleri



Resim 21. Sıçan tendon dokusunda TGF- β ifadesinin immünohistokimyasal olarak gösterilmesi. 3. ve 5. haftalar arasında belirgin bir fark gözlenmiyor. Özellikle ARB grubunda fibroblastlarda şiddetli TGF- β ifadesi gözleniyor. ACEi kullanılan grupta TGF- β ifadesinin belirgin düzeyde azaldığı izlenmekte.

5. TARTIŞMA

Geriatric hasta grubunda ACEi ve ARB kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Bu yaş grubu hastalarda kas-iskelet sistemi problemleri benzer şekilde sık olarak gözlenmektedir. Steroid yapıdaki ve non-steroid yapıdaki antiinflamatuvar ilaçların doku iyileşmesi üzerindeki etkileri bilinmektedir⁽²⁹⁾. Renin-Angiotensin Sistemi'nin fibrotik etkisi, kas iskelet yaralanmaları ve bu durumlarda gözlenen fibrotik süreçlerde değerlendirilmemiştir. Yapmış olduğumuz çalışma bu alanda yapılan ilk çalışma olup fibrotik süreçlerin eşlik ettiği birçok patolojik sürecin tedavisi açısından farklı bir bakış açısı getirebileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmada Angiotensin-II'nin lokal fibrotik etkisini değerlendirmeye çalıştık. Çalışmamızda Ang-II'nin dokudaki varlığı ve etkisini ACEi ve ARB ile baskılamaya çalıştık. Rutin histolojik incelemede 3'ncü hafta gruplarında neovaskülarizasyon ve enflamasyon hücrelerinin kontrol grubunda, yani Ang-II'nin inhibe edilmediği grupta daha yüksek oranda gözlendi. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı derecede olmasa da fibroblastik proliferasyon ve fibrozisi ifadesinde de benzer şekilde kontrol grubunda daha yüksek gözlendi. 5'nci hafta gruplarında ise ACEi grubunda kontrol ve ARB grubuna göre enflamasyon hücreleri ve fibrozisin daha yüksek oranda engellendiği gözlendi. Fibroblastik proliferasyon ve fibrozisin etkin bir belirteci olan dokudaki TGF- β ve kollajen varlığı çalışmamızda immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Grupların 3'ncü ve 5'nci haftalar örnekleri arasında fark gözlenmedi. Ancak, TGF- β 'nın kontrol grubunda yüksek oranda gözlendiği, ARB grubunda baskılandığı ancak ACEi grubunda oldukça düşük miktarda ifade edildiği gözlendi. Biyokimyasal olarak ACEi grubunda ortamdaki Ang-II miktarı baskılanmaktadır. ARB grubunda ise Ang-II miktarı değişmezken Ang-II'nin AT-1 reseptörleri bloke edilmektedir. Bu bulgu literatürdeki hücre kültürü ve diğer hayvan çalışmalarının sonuçları ile uyumludur. ARB grubunda TGF- β ifadesinin ACEi grubundan daha yüksek olması TGF- β 'nın AT-1 reseptörleri harici yollardan hücrede TGF- β aktivitesini arttırmasından dolayı olduğu düşünülmüştür. Benzer bulgular Rodriguez ve Yang ve ark. tarafından da belirtilmiştir⁽¹⁰⁹⁾. TGF- β 'daki baskılanma, benzer şekilde kollajen imünohistokimya bulgularına paralellik göstermiştir. Kontrol grubunda diğer iki gruba kıyasla yüksek

oranda kollajen gözlenirken, ACEi grubundaki kollajen miktarı en düşük seviyede gözlenmiştir. Bu bulgu, ACEi'lerinin ARB'lerinden antifibrotik olarak daha etkin olduğu anlamına gelmektedir. Literatürde de benzer sonuçlar alınmıştır⁽¹⁰¹⁻¹⁰⁴⁾.

Ang-II, gerek vasküler geçirgenliğin artırılması gerekse sitokin aktivasyonu ile dokudaki enflamatuvar hücre aktivitesini arttırmaktadır⁽³⁰⁾. Dolayısıyla ACEi ve ARB ile enflamasyonun baskılanması beklenmişti. Çalışmamızda beklenti doğrultusunda, gerek 3'ncü gerekse 5'nci haftalarda kontrol gruplarında daha yüksek oranda enflamatuvar hücre proliferasyonu ve neovaskülarizasyon gözlendi. Bu etkinin, hem ACEi hem de ARB gruplarında da benzer oranda baskılandığı gözlendi.

Grupları yangı açısından karşılaştırdığımızda; yangının en fazla 3. hafta grubunda Kontrol grubunda olduğunu, en az ise ARB 3. hafta grubunda olduğu gözleniyor. Üçüncü hafta gruplarını kendi aralarında yangı açısından karşılaştırdığımızda ise; en fazla yangı Kontrol 3. hafta grubunda, en az ise ACEi 3. hafta grubunda gözlemledik. 5. hafta gruplarını kendi aralarında yangı açısından karşılaştırdığımızda; en fazla yangı Kontrol 5. hafta grubunda, ARB ve ACEi 3. hafta gruplarının ise benzer özellikte olduğunu gördük. Neovaskülarizasyon açısından karşılaştırıldığında; neovaskülarizasyonun en fazla Kontrol 5. hafta grubunda olduğunu, en az ise ACEi 5. hafta grubunda olduğu gözleniyor. 3. hafta gruplarını kendi aralarında neovaskülarizasyon açısından karşılaştırdığımızda; en fazla neovaskülarizasyonun Kontrol 3. hafta grubunda, en az ise ACEi 3. hafta grubunda gözlemledik. 5. hafta gruplarını kendi aralarında neovaskülarizasyon açısından karşılaştırdığımızda; en fazla neovaskülarizasyonun Kontrol 5. hafta grubunda, en az ise ACEi 5. hafta grubunda gözlemledik.

Fibroblastik proliferasyon açısından karşılaştırıldığında; fibroblastik proliferasyonun en fazla Kontrol 5. hafta grubunda olduğunu, en az ise ACEi 5. haftada olduğunu görüyoruz. 3. hafta gruplarını kendi aralarında fibroblastik proliferasyon açısından karşılaştırdığımızda; en fazla fibroblastik proliferasyonun Kontrol 3. hafta grubunda, en az ise ACEi 3. hafta grubunda gözlemledik. 5. hafta gruplarını kendi aralarında fibroblastik proliferasyon açısından karşılaştırdığımızda; en fazla fibroblastik proliferasyonun Kontrol 3. hafta grubunda, en az ise ACEi 3. hafta grubunda gözlemledik.

Fibrozis açısından karşılaştırdığımızda; fibrozisin en fazla Kontrol 5. haftada, en az ise ACEi 3. haftada olduğunu gözleniyor. 3. hafta gruplarını kendi aralarında fibrozis açısından karşılaştırdığımızda; ARB 3. hafta ve Kontrol 3. hafta gruplarının birbirine benzer ve ACEi 3.hafta grubuna göre fibrozisin fazla olduğunu gözlemledik. 5. hafta gruplarını kendi aralarında fibrozis açısından karşılaştırdığımızda; en fazla fibrozis Kontrol 5.hafta grubunda, en az ise ACEi 5.hafta grubunda gözlemledik.

Fibroblastik süreç açısından ise; ACEi kullanımı sonucu lokal Angiotensin-II etkisinin inhibisyonu ile fibroblastik süreç ve bunun sonucunda dokudaki kollajen ekspresyonu belirgin olarak azalmıştır. Bu bulgu, ekstraviseral antifibrotik etkinin araştırıldığı çalışmalar ile uyum göstermektedir⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁸⁾. Teorik olarak, her ne kadar gerek doku iyileşmesi gerekse aşırı fibrozis çok değişkenli süreçler olsa da, aşırı fibrozis ile seyreden hastalıklarda (donuk omuz, cerrahi sonrası artrofibrozis, cerrahi sonrası yapışıklıklar) veya etkin fibrozisin elde edilmeye çalışıldığı durumlarda (tendon tamiri) sonucu etkileyici bir faktör olarak lokal RAS etkisi göz önünde bulundurulabilir. Örneğin, tendon tamiri uygulanmış bir hipertansiyon hastasında ACEi ile tamir dokusundaki fibroblastik süreç inhibe olabileceğinden iyileşme süreci boyunca alternatif anti-hipertansif tedavilerin uygulanması gündeme gelebilir. Bu etkinin ortaya konabilmesi için klinik çalışmalarla verinin desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak enflamasyon ve neovaskülarizasyon, hem ACEi hem de ARB tarafından benzer oranlarda baskılanmaktadır. Fibroblastik proliferasyon, dokudaki TGF- β ve kollajen miktarı ise ACEi ile daha etkin bir şekilde baskılanmaktadır.

Çalışmamızın zayıf yönleri, etkin bir biyomekanik değerlendirme ile doku iyileşme kalitesinin değerlendirilememiş olması, klinik olarak daha iyi temsil etmesi açısından hipertansif hayvan modeli üzerinde çalışmanın gerçekleştirilmemiş olması olarak değerlendirilebilir. Bu farmakolojik ajanların antifibrotik etkilerini değerlendirmek için diğer patolojik süreçleri simüle eden deney modelleri üzerinde çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇ

Lokal Angiotensin-II'nin farmakolojik olarak baskılanması fare tendon iyileşmesi modelinde TGF- β ve kollajen miktarını azaltarak antifibrotik etki göstermektedir. Ancak, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi), angiotensin reseptör blokörlerine (ARB) kıyasla daha yüksek antifibrotik etki göstermiştir. Lokal renin-angiotensin sistemi inhibisyonunu, viseral fibrozisin haricinde kas-iskelet sisteminde görülen fibrotik süreçler üzerinde de etkindir.

7. KAYNAKLAR

1. Maffulli N, Benazzo F. (2000) Basic Science of tendons. Sports Med Arthroscopy Rev. 8:(1)1-5.
2. Karahan M, Erol B. Aşil tendon yırtıklarına yaklaşım Totbid dergisi 2004;(3):1-2.
3. Maffulli N: Rupture of the Achilles tendon. J Bone Joint Surg 1999, 81-A(7):1019-36.
4. Young SJ, Etiology and Epidemiology of Achilles Tendon Problems The Achilles Tendon, Maffulli N, Almekinders CL, Springer, Verlag-London, 39- 49,2007.
5. Hasan Tatari, Semlin Gülbahar. Aşil tendinopatisi. TOTBİD dergisi 2005(4):3-4.
6. Balasubramaniam P, Prathap K: The effect of injection of hydrocortisone into rabbit calcaneal tendons. J Bone Joint Surg 1972, 54-B(4): 729-34.
7. Carr A, Norris S: The blood supply of the calcaneal tendon. J Bone Joint Surg 1989, 71-B(1): 100-1.
8. Kannus P, Jozsa L: Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. J Bone Joint Surg 1991, 73-A(10): 1507-25.15.
9. Khan RJ, Fick D, Keogh A, Crawford J. Treatment of acute achilles tendon ruptures. A meta-analysis of randomized, controlled trials.J.Bone Joint surg Am2005Oct;87(10):2202-10.
10. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology-I. In Pritchard DJ (ed). Instructional Course Lectures. AAOS; 1996(45): 371-86.
11. Einhorn TA. Current concepts review, Enhancement of tendon-healing, J Bone Joint Surg. 1995; 77: 940-56.
12. Cornell CN, Lane JM. Newest factors in tendon healing. Clin Orthop Relat Res. 1992; 277: 297-311.
13. Ozaki A. Role of fracture hematoma and periosteum during healing in rats. Interaction of fracture hematoma and periosteum in the initial step of the healing process. J Orthop Res. 2002; 5(1): 64-70,

14. Nagai H, Tsukuda R, Mayahara H. Effects of basic fibroblast growth factor (bFGF) on bone formation in growing rats. *Bone* 1995, 16: 367-373.
15. Pun S, Florio CL, Wronski TJ. Anabolic effects of basic fibroblast growth factor in the tibial diaphysis of ovariectomized rats. *Bone* 2000, 27: 197-202.
16. Wronski TJ, Ratkus AM, Thomsen JS, Vulcan Q, Mosekilde L. Sequential treatment with basic fibroblast growth factor and parathyroid hormone restores lost cancellous bone mass and strength in the proximal tibia of aged ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2001, 16: 1399-1407.
17. Locklin RM, Oreffo ROC, Triffitt JT. Effects of TGFB and bFGF on the differentiation of human tendon marrow stromal fibroblasts. *Cell Biol Int* 1999, 23: 185-194.
18. Yılmaz, E. D. and Kayaalp, S. O.: Peptid Yapılı Otokoidler ve Nitrik Oksid. In: Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11 ed. Edi: Kayaalp, S.O.: Ankara: Hacettepe-Tas Kitapevi. 2005; chapt. 88, pp 1265-1298.
19. Jalowy, A., Schulz, R., and Heusch, G.: AT1 receptor blockade in experimental myocardial ischemia/reperfusion 1. *Basic Res Cardiol.* 1998; 93 Suppl 2: 85.
20. Lochard, N., Thibault, G., Silversides, D. W., Touyz, R. M., and Reudelhuber, T. L.: Chronic production of angiotensin IV in the brain leads to hypertension that is reversible with an angiotensin II AT1 receptor antagonist 2. *Circ Res.* 2004; 94: 1451.
21. Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N. et al.: A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 3. *Circ Res.* 2000; 87: E1.
22. Brunner, H. R., Kirshman, J. D., Sealey, J. E., and Laragh, J. H.: Hypertension of renal origin: evidence for two different mechanisms 1. *Science.* 1971; 174: 1344.
23. Gören, B. and Fen, T.: Anjiyotensin Reseptör Antagonistleri. *T Klin Kardiyoloji.* 2003; 16: 25.

24. Horiuchi, M., Akishita, M., and Dzau, V. J.: Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system 10. *Hypertension*. 1999; 33: 613.
25. Battagay, E. J., de Miguel, L. S., Petrimpol, M., and Humar, R.: Effects of antihypertensive drugs on vessel rarefaction. *Curr Opin Pharmacol*. 2007; 7: 151.
26. Berry, C., Touyz, R., Dominiczak, A. F., Webb, R. C., and Johns, D. G.: Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 281: H2337
27. Bicket, D. P.: Using ACE inhibitors appropriately 1. *Am Fam Physician*. 2002; 66:461,
28. Kayaalp, S. O.: Antihipertansif _laçlar. In: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 11 ed. Edited by Kayaalp, S. O.: Ankara: Hacettepe-Tas, chapt. 38. 2005; pp 372-378.
29. Su B, O'Connor JP. NSAID therapy effects on healing of bone, tendon, and the enthesis. *J Appl Physiol* (1985). 2013 Sep;115(6):892-9. 2013 Jul 18. Review.
30. Kossmann S, Hu H, Steven S, Schönfelder T. Inflammatory monocytes determine endothelial nitric-oxide synthase uncoupling and nitro-oxidative stress induced by angiotensin II. *J Biol Chem*. 2014 Oct 3;289(40):27540-50. doi: 10.1074/jbc.M114.604231. Epub 2014 Aug 20.
31. Williams JG. Achilles tendon lesions in sport. *Sports Med* 3: 114-35, 1986.
32. Leadbetter WB: Cell-matrix response in tendon injury. *Clin Sports Med* 11: 533-578, 1992.
33. Lin TW, Cardenas L, Soslowsky LJ. Biomechanics of tendon injury and repair. *J Biomech* 37: 865-877, 2004.
34. Lin TW, Cardenas L, Glaser DL, Soslowsky LJ. Tendon healing in interleukin-4 and interleukin-6 knockout mice. *Journal of Biomechanics* 39: 61-69, 2006.
35. Mass, D.P., Tuel, R.J., 1991. Intrinsic healing of the laceration site in humansuperficialis flexor tendons in vitro. *J Hand Surg Am* 16: 24—30, 1991.

36. Almekinders L.C., Gilbert J.A.: Healing of experimental muscle strains and the effects of nonsteroidal antiinflammatory medication. *Am J Sports Med* 14 (4): 303-844. 1998.
37. Amiel D, Akeson W, Harwood FL, Frank CB. Stress deprivation effect on metabolite turnover of medial collateral ligament collagen. A comparison between nine- and 12- week immobilization. *Clin Orthop* 172: 265-70, 1983.
38. Woo S.L., Debski R.E., Zeminski J., Abramowitch S.D., Saw S.S., Fenwick J.A.: Injury and repair of ligaments and tendons. *Annu Rev Biomed Eng* 2: 83-118, 2000.
38. Kirkendall DT, Garrett WE. Function and biomechanics of tendons. *Scand J Med Sci Sports* 7: 62-6, 1997.
39. Buckwalter J.A.: Musculoskeletal Tissues and the Musculoskeletal System, In: Turek's Orthopaedics: Principles and Their Applications. Fifth Edition, edited by Stuart L Weinstein, Joseph A. Buckwalter. J.B Lipincott Company, Philadelphia; 1994. S: 13-61.
40. Frank C, Woo SL, Amiel D, Harwood F, Gomez M, Akeson W. Medial collateral ligament healing. A multidisciplinary assessment in rabbits. *Am J Sports Med* 11: 379- 389, 1983.
41. Frank C, McDonald D, Bray D, Bray R, Rangayyan R. Chimich D, Shrive N. Collagen fibril diameters in the healing adult rabbit medial collateral ligament. *Conn Tissue Res* 27, 251-263, 1992.
42. Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. The vasculature and its role in the damaged and healing tendon. *Arthritis Res* 4: 252-260, 2002.
43. Gold L, Igra H. Levofloxacin-Induced Tendon Rupture: A Case Report and Review of the Literature. *JABFP* 16: 458-460, 2003.
44. Hayem G and Carbon C. A reappraisal of quinolone tolerability. *Drug Saf* 13: 338- 342, 1995.

45. Ziehe M, Morbidelli L, Masini E, Amerini S, Granger HJ, Maggi CA, Geppetti P, Ledda F. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. *J Clin Invest* 94: 2036-44,1994.
46. Kannus P, Jozsa L, Jarvinnen M. Basic science of tendons. In: Garrett WE Jr, Speer KP, Kirkendall DT, editors. *Principles and practice of orthopaedic sports medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. S: 21-37.
47. Khan KM, Cook JL, Kannus P, Maffulli N, Bonar F. Time to abandon the 'tendinitis' myth. *Br Med J* 324: 626-7, 2002.
48. Mehr D, Pardubsky PD, Martin JA, Buckwalter JA. Tenascin-C in tendon regions subjected to compression. *J Orthop Res* 18: 537-45, 2000.
49. Richter C, Gogvadze V, Laffanchi R, Schlapbach R, Schweizer M, Suter M, Walter P, Yaffee M. Oxidants in mitochondria: from physiology to diseases. *Biochim Biophys Acta* 1271:67-74, 1995.
50. Riley GP, Harrall RL, Cawston TE, Hazleman BL, Mackie EJ. Tenascin-C and human tendon degeneration. *Am J Pathol* 149: 933-43, 1996.
51. Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon healing. *Sports Medicine* 33, 381-394, 2003.
52. Murphy PG, Loitz BJ, Frank CB, Hart DA. Influence of exogenous growth factors on the synthesis and secretion of collagen types I and III by explants of normal and healing rabbit ligaments. *Biochem Cell Biol* 72: 403-9, 1994.
53. Murrell GA, Lilly EG, Goldner RD, Seaber AV, Best TM. Effects of immobilization on Achilles tendon healing in a rat model. *J Orthop Res* 12:582-591, 1994.
54. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 274 : 21491-4,1999.
55. Murrell GA, Szabo C, Hannafin JA, Jang D, Dolan MM, Deng XH, Murrell DF, Warren RF. Modulation of tendon healing by nitric oxide. *Inflamm Res* 46: 19-27, 1997.

56. Oakes BW, Singleton C, Haut RC. Correlation of collagen fibril morphology and tensile modulus in the repairing and normal rabbit patella tendon. *Trans Orthop Res Soc* 23:24, 1998.
57. O'Brien M. Functional anatomy and physiology of tendons. *Clin Sports Med* 11:505- 20, 1992.
58. O'Brien M. Structure and metabolism of tendons. *Scand J Med Sci Sports* 7: 55-61, 1997.
59. Oshiro W, Lou J, Xing X, Tu Y, Manske PR. Flexor tendon healing in the rat: a histologic and gene expression study. *J Hand Surg Am* 28: 814-23, 2003.
60. Bestwick CS, Maffulli N. Reactive oxygen species and tendon problems: review and hypothesis. *Sports Med Arthroscopy Rev* 8: 6-16, 2000.
61. Amoczky SP, Tian T, Lavagnino M, Gardner K, Schuler P, Morse P. Activation of stress-activated protein kinases (SAPK) in tendon cells following cyclic strain: the effects of strain. *Orthop Res* 20: 947-52, 2002.
62. Birch HL, Rutter GA, Goodship AE. Oxidative energy metabolism in equine tendon cells. *Res Vet Sci* 62: 93-97, 1997.
63. Birch HL, Wilson AM, Goodship AE. The effect of exercise-induced localised hyperthermia on tendon cell survival. *J Exp Biol* 200: 1703-8, 1997.
64. Curtis RJ, Dele JC, Drez DJ. Jr. Reconstruction of the anterior cruciate ligament with freeze dried fascia lata allografts in dogs. A preliminary report *Am J Sports Med* 1985;13:408-14.
65. Riley GP, Goddard MJ, Hazleman BL. Histopathological assessment and pathological significance of matrix degeneration in supraspinatus tendons. *Rheumatology* 40:229-30, 2001.
66. Sharma P, Maffulli N. Tendon Injury and Tendinopathy: Healing and Repair. *J Bone Joint Surg Am* 87-1: 187-202, 2005.
67. SilfVerskiold K.L., Andersson C.H.: Two new methods of tendon repair: An in vitro evaluation of tensile strength and gap formation. *J Hand Surg Am* 18: 58-65, 1993.

68. Skutek M, van Griensven M, Zeichen J, Brauer N, Bosch U. Cyclic mechanical stretching of human patellar tendon fibroblasts: activation of JNK and modulation of apoptosis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 11: 122-9, 2003.
69. Kvist M, Hurme T, Kannus P, Jarvinen T, Maunu VM, Jozsa L, Jarvinen M. Vascular density at the myotendinous junction of the rat gastrocnemius muscle after immobilization and remobilization. *Am J Sports Med* 23: 359-364, 1995.
70. Kvist M, Jozsa L, Jarvinen M. Vascular changes in the ruptured Achilles tendon and paratenon. *Int Orthop* 16: 377-382, 1992.
71. Stone D, Green C, Rao U, Aizawa H, Yamaji T, Niyibizi C, Carlin G, Woo SL. Cytokine-induced tendinitis: a preliminary study in rabbits. *J Orthop Res* 17: 168-77, 1999.
72. Sullo A, Maffulli N, Capasso G, Testa V. The effects of prolonged peritendinous administration of PGE1 to the rat Achilles tendon: a possible animal model of chronic Achilles tendinopathy. *J Orthop Sci* 6: 349-57, 2001.
73. Tillman LJ, Chasan NP. Properties of dense connective tissue and wound healing. In: Hertling D, Kessler RM, editors. *Management of common musculoskeletal disorders: physical therapy principles and methods*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1996. S: 8-21.
74. Stamenkovic I. Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol* 200: 448-464, 2003.
75. Uthoff HK, Sarkar K. Surgical repair of rotator cuff ruptures. The importance of the subacromial bursa. *J Bone Joint Surg Br* 73:399-401, 1991.
76. Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes Dev* 14: 2123-33, 2000.
77. Wang JHC. Mechanobiology of tendon. *J Biomech* Jul 4; [Epub ahead of print], 2005.
78. Wang JH, Iosifidis MI, Fu FH. Biomechanical basis for tendinopathy. *Clin Orthop Relat Res* 443: 320-32, 2006.

79. Wang JH, Jia F, Yang G, Yang S, Campbell BH, Stone D, Woo SL. Cyclic mechanical stretching of human tendon fibroblasts increases the production of prostaglandin E2 and levels of cyclooxygenase expression: a novel in vitro model study. *Connect Tissue Res* 44: 128-33, 2003.
80. Wang MX, Wei A, Yuan J, Clippe A, Bernard A, Knoops B, Murrell GA. Antioxidant enzyme peroxiredoxin 5 is upregulated in degenerative human tendon. *Biochem Biophys Res Commun* 284: 667-73, 2001.
81. Suzuki, Y., Ruiz-Ortega, M., and Egido, J. Angiotensin II: A double-edged sword in inflammation. *J. Nephrol.* 13: S101, 2000.
82. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1456–62.
83. Kagami, S., Border, W. A., Miller, D. E., and Noble, N. A Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor beta-1 expression in rat glomerular mesangial cells. *J. Clin. Invest.* 93: 2431, 1994.
84. Yao Sun, Felix J.A. Ramires, Karl T. Weber. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion.
85. Jugdutt BI, Musat-Marcu S. Opposite effects of amlodipine and enalapril on infarct collagen and remodelling during healing after reperfused myocardial infarction. *Can J Cardiol.* 2000 May;16(5):617-25.
86. Boffa JJ, Tharaux PL, Placier S, Ardaillou R, Dussaule JC, Chatziantoniou C. Angiotensin II activates collagen type I gene in the renal vasculature of transgenic mice during inhibition of nitric oxide synthesis: evidence for an endothelin-mediated mechanism. *Circulation.* 1999 Nov 2;100(18):1901-8.
87. Tharaux PL, Chatziantoniou C, Fakhouri F, Dussaule JC. Angiotensin II activates collagen I gene through a mechanism involving the MAP/ER kinase pathway. *Hypertension.* 2000;36(3):330–6.

88. Marshall RP, Gohlke P, Chambers RC, et al. Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004;286:L156–164.
89. Rodriguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, Esteban V, Ruperez M, Egido J, Ruiz-Ortega M. Angiotensin II activates the Smad pathway in vascular smooth muscle cells by a transforming growth factor-beta-independent mechanism. *Circulation.* 2005.
90. Yang F, Chung AC, Huang XR, Lan HY. Angiotensin II induces connective tissue growth factor and collagen I expression via transforming growth factor-beta-dependent and -independent Smad pathways: the role of Smad3. *Hypertension.* 2009.
91. Agarwal, R., Campbell, R. C., and Warnock, D. G. Oxidative stress in hypertension and chronic kidney disease: Role of angiotensin II. *Semin. Nephrol.* 2: 101, 2004.
92. Tyralla K, Adamczak M, Benz K, Campean V, Gross ML, Hilgers KF, et al. High-dose enalapril treatment reverses myocardial fibrosis in experimental uremic cardiomyopathy. *PLoS ONE.* 2011.
93. Li Q, Wang Y, Sun SZ, Tian YJ, Liu MH. Effects of benazepril on cardiac fibrosis in STZ-induced diabetic rats. *Acta Cardiol.* 2010;65(4):431–9.
94. Gross O, Schulze-Lohoff E, Koepke ML, Beirowski B, Addicks K, Bloch W, et al. Antifibrotic, nephroprotective potential of ACE inhibitor vs AT1 antagonist in a murine model of renal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004.
95. Ferguson MW, Duncan J, Bond J, et al. Prophylactic administration of avotermin for improvement of skin scarring: Three double-blind, placebo-controlled, phase I/II studies. *Lancet* 2009.
96. Li L, Fan D, Wang C, Wang JY, Cui XB, Wu D, et al. Angiotensin II increases periostin expression via Ras/p38 MAPK/CREB and ERK1/2/TGF- β 1 pathways in cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res.* 2011.

97. Wall SJ¹, Bevan D, Thomas DW, Harding KG, Edwards DR, Murphy G. Differential expression of matrix metalloproteinases during impaired wound healing of the diabetes mouse. *J Invest Dermatol*. 2002 Jul;119(1):91-8.
98. Bellayr IH¹, Mu X, Li Y. Biochemical insights into the role of matrix metalloproteinases in regeneration: challenges and recent developments *Future Med Chem*. 2009 Sep.
99. McLennan SV¹, Kelly DJ, Cox AJ, Cao Z, Lyons JG, Yue DK, Gilbert RE. Decreased matrix degradation in diabetic nephropathy: effects of ACE inhibition on the expression and activities of matrix metalloproteinases. *Diabetologia*. 2002 Feb;75.
100. Ren M, Hao S, Yang C, Zhu P, Chen L, Lin D, Li N, Yan L. Angiotensin II regulates collagen metabolism through modulating tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in diabetic skin tissues. *Diab Vasc Dis Res*. 2013 Sep;10(5):426-35.
101. Tang SC¹, Leung JC, Chan LY, Eddy AA, Lai KN. Angiotensin converting enzyme inhibitor but not angiotensin receptor blockade or statin ameliorates murine adriamycin nephropathy. *Kidney Int*. 2008 Feb;73(3):288-99. Epub 2007 Nov 21.
102. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351(19):1952-61.
103. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(1):40-51.
104. Nagai T, Kanasaki M, Srivastava S, Nakamura Y, Ishigaki Y, Kitada M, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline inhibits diabetes-associated kidney fibrosis and endothelial-mesenchymal transition. *BioMed Res Int*. 2014;2014:696475.
105. Zhang GY, Li X, Yi CG, et al. Angiotensin II activates connective tissue growth factor and induces extracellular matrix changes involving Smad/activation and p38 mitogen-activated protein kinase signalling pathways in human dermal fibroblasts. *Exp Dermatol* 2009; 18: 947-953.

106. Oscar A. Zimman, M.D.,Ph.D.Jorge Toblli, M.D., Ph.D.Ine's Stella, M.D.Marcelo Ferder, B.Sc. The Effects of Angiotensin-Converting EnzymeInhibitors on the Fibrous Envelope around Mammary Implants (Abstract).Plast. Surg. Forum 25: 122, 2007.
107. Uzun H, Bitik O, Hekimoğlu R, Atilla P, Kayıkçıoğlu AU. Angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril reduces formation of hypertrophic scars in a rabbit ear wounding model. Plast Reconstr Surg. 2013 Sep;132(3):361e-71e.
108. Toblli, J. E., Stella, I., Mazza, O. N., Ferder, L., and Inserra, F. Different effect of losartan and amlodipine on penile structures in male spontaneously hypertensive rats. Am. J. Nephrol. 24: 614, 2004.
109. Yang F, Chung AC, Huang XR, Lan HY. Angiotensin II induces connective tissue growth factor and collagen I expression via transforming growth factor-beta-dependent and -independent Smad pathways: the role of Smad3. Hypertension. 2009;54(4): 877-84.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



TOPLANTI TARİHİ : 05.02.2014
TOPLANTI NO : 2014/02

- 12-** B.E.Ü. Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2014-10-05/02 Protokol no'lu "Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri İle Anjiyotensin Reseptör Blokörlerinin Tendon İyileşmesine Olan Etkisi" konulu çalışmanın Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Rafet KOCA
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı