



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**STATİN KULLANAN HASTALARDA AŞİL TENDONUNUN
ELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

ALPER GÖNCÜOĞLU

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Neşe ASAL

KIRIKKALE 2022



T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**STATİN KULLANAN HASTALARDA AŞİL TENDONUNUN
ELASTOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

ALPER GÖNCÜOĞLU

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Neşe ASAL

KIRIKKALE 2022

TUTANAKTIR

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Radyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütölmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Alper GÖNCÜOĞLU'nun "Statin Kullanan Hastalarda Aşıl Tendonunun Elastografi ile Değerlendirilmesi" konulu tezi Tıp Ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası “ Jüri en geç bir ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir.” hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Alper GÖNCÜOĞLU uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 27/07/2022

Prof. Dr. Sevda YILMAZ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üy. P. Zeynep BEKİN SARIKAYA
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Faköltesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Neşe ASAL
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Faköltesi
Radyoloji Anabilim Dalı

ETİK BEYANI

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

ÖZET

Statinler, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda tercih edilen ilaçlardır [1]. Statinler genellikle güvenli ilaçlar olarak kabul edilmekle birlikte ilacın uzun süre kullanımında myopati görülme sıklığı artmaktadır. Öte yandan statin kullanımının tendinopati ve tendon ruptürü gibi yan etkilerinin de olabileceği gösterilmiştir [2]. Bu çalışmada, statin kullanan hastalarda aşıl tendonunun elastografi ile değerlendirilmesi, böylece tendinopatinin önceden tahmin edilebilir hale gelmesi ve muhtemel komplikasyonların azaltılması amaçlanmaktadır.

Prospektif olarak planlanan çalışma, Eylül 2020 – Mayıs 2021 tarihleri arasında, Kırıkkale Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalına ultrasonografi için gelen, yaşları 18'den büyük, 48 statin kullanmayan ve 45 statin kullanan toplam 93 kişiyle tasarlandı. B mod ultrason (US) incelemesi ile her iki aşıl tendonda kalınlık ölçümü yapıldı. Shear wave elastografi (SWE) ve strain elastografi (SE) ile aşıl tendonu elastisitesine yönelik kalitatif ve kantitatif değerlendirme yapıldı.

Çalışma grubunda her iki aşıl tendon kalınlık ortalamaları 0.47 cm ölçülürken kontrol grubunda kalınlık ortalamaları solda 0.50 cm, sağda 0.49 cm ölçüldü. Çalışma grubundaki tendon kalınlığında kontrol grubundakilere göre incelmeye tespit edildi; ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı değildi. SWE değerlendirilmesinde, çalışma grubunda elastisite değerleri, sol aşıl tendonunda 38 kPa, sağ aşıl tendonunda 36 kPa; kontrol grubunda sol aşıl tendonunda 68 kPa, sağ aşıl tendonunda 59 kPa olarak ölçülmüş olup statin kullanan grupta anlamlı olarak ($p<0.001$) azalma saptandı. SE incelemesinde ise çalışma grubunda her iki aşıl tendonda yumuşama saptandı.

Literatürde daha önce statin kullanan hastalarda aşıl tendonunun sonoelastografi ile değerlendirildiği bir araştırma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, statin kullanan hastalarda her iki alt ekstremitede aşıl tendon kalınlığında ve elastisitesinde azalma tespit edildi. Hasta sayısının az olması kısıtlayıcı bir faktör olsa da statin kullanan hastalarda sonoelastografik değerlendirme ile aşıl tendonunda etkilenimin erken tespitinin olası ilerleyici morbidite ve komplikasyonları önlemek ve azaltmak açısından katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Statin, ultrason, elastografi, shear wave, strain, aşıl tendonu, tendinopati

ABSTRACT

Statins are valuable drugs in atherosclerotic cardiovascular diseases [1]. Although statins are generally considered safe, it is known that the incidence of myopathy increases as a result of long-term use of statins. On the other hand, it has been shown that statin use may have adverse effects such as tendinopathy and tendon rupture [2]. In this study, it is aimed to predict tendinopathy and to reduce possible complications by evaluating the achilles tendon elastography in patients using statins.

The prospectively planned study was designed with a total of 93 patients over the age of 18, 48 non-statin users and 45 statin users who came to the Kırıkkale Medical Faculty Radiology Department ultrasonography polyclinic between September 2020 and May 2021. Thickness was measured in both achilles tendons by B mode ultrasound (US) examination. Qualitative and quantitative evaluation of achilles tendon elasticity was performed by shear wave elastography (SWE) and strain elastography (SE).

Bilateral achilles tendon thicknesses were evaluated in B-mode US. In the study group, the mean thickness of both legs was measured as 0.47 cm, while in the control group, the mean thickness was measured as 0.50 cm in the left leg and 0.49 cm in the right leg. Although it was not statistically significant, thinning of the tendon was observed in the patients in the study group. In the evaluation of shear wave elastography, elasticity values in the study group were 38 kPa in the left achilles, 36 kPa in the right achilles; It was measured as 68 kPa in the left achilles and 59 kPa in the right achilles in the control group. There was a significant ($p<0.001$) decrease in elasticity values in the group using statins. In SE examination, softening was detected in both achilles tendons in the study group.

There is no study in the literature in which the achilles tendon was evaluated by US elastography in patients who had previously used statins. In our study, it was observed that achilles tendon thickness and elasticity decreased in both legs in patients using statins. Although the small number of patients is a limiting factor, it is thought that early detection of achilles tendon involvement by sonoelastographic evaluation in patients using statins will contribute to prevent and reduce possible progressive morbidity and complications.

Keywords: Statin, ultrasound, elastography, shear wave, strain, achilles tendon, tendinopathy

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, düşünce ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri bulunan değerli hocalarım Prof.Dr. Sevda YILMAZ'a, Doç.Dr. Mikail İNAL'a, Doç.Dr. Adnan ÖZDEMİR'e, Doç.Dr. Neşe ASAL'a, Dr.Öğr. Üy. Pelin Zeynep BEKİN SARIKAYA'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tecrübelerinden her zaman faydalandığım, tezimin her aşamasında benden bilgi, deneyim ve sabrını esirgemeyen, değerli hocam Doç.Dr. Neşe ASAL'a ayrıca teşekkür ediyorum. İhtisasım boyunca sevgi, saygı ve uyum içerisinde çalıştığım tüm hekim arkadaşlarıma, bölüm sekreterlerine ve personellerine teşekkürlerimi sunarım. Bugünlere ulaşmamda büyük emek ve desteği olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anne ve babama sevgi ve saygılarımı sunarım. Her zaman yanımda olan, desteğini sürekli hissettiğim, sevgili eşim Cansu GÖNCÜOĞLU'na sonsuz teşekkürler.

Dr. Alper GÖNCÜOĞLU

Kırıkkale,2022

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Statinler	2
2.2. Tendon Yapısı	4
2.3. Tendon Bileşimi	6
2.4. Tendon Hasarı ve Tamiri	7
2.5. Tendinopati İçin Risk Faktörleri	8
2.6. Statin ile Tendinopati Arasındaki İlişki	12
2.7. Aşıl Tendonu.....	17
2.8. Sonoelastografi	19
2.9. Elastografi Fiziği.....	21
3. MATERYAL METOD	22
3.1. Çalışma Tasarımı	22
3.2. Veri Toplama	23
3.3. Veri Analizi.....	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	38
KAYNAKLAR.....	43
EKLER.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	53

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 4.1 Statin kullanan ve kullanmayan gruplar arasında aşil tendon kalınlık ölçüm değerleri analizi.....	29
Tablo 4.2 Sol aşil tendon SE değerlendirme sonuçları.....	31
Tablo 4.3 Sağ aşil tendon SE değerlendirme sonuçları.....	32
Tablo 4.4 Çalışma ve kontrol gruplarında SE ortalama değerleri.....	33
Tablo 4.5 Çalışma ve kontrol grupları SWE ortalama değerleri.....	33
Tablo 4.6 Statin kullanan ve kullanmayan gruplar arasında aşil tendon kalınlık, SE, SWE değerlerinin karşılaştırması.....	35
Tablo 4.7 VKİ ile aşil tendon kalınlık ve SWE elastisite değerleri arasındaki korelasyon analizi.....	36
Tablo 4.8 Total ve LDL kolesterol ile aşil tendon kalınlık ve SWE elastisite değerleri arasındaki korelasyon analizi.....	37
Tablo 4.9 Aşil tendon üzerindeki etkilerin statin grupları üzerinden karşılaştırılması..	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>		<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1	Statinlerin kimyasal yapıları.....	3
Şekil 2.2	Şematik tendon yapısı	4
Şekil 2.3	Tendon bileşenleri.....	5
Şekil 2.4	Tip 1 kollajen formasyonu.....	7
Şekil 2.5	Normal tendon ve tendinopati histopatolojik görünümü.....	8
Şekil 3.1	B mod US incelemesinde longitudinal ve aksiyal planlarda aşıl tendon morfolojik değerlendirilmesi.....	24
Şekil 3.2	B mod US incelemesinde aşıl tendon kalınlık ölçümü.....	24
Şekil 3.3	Longitudinal planda SWE ölçümleri (kPa).....	25
Şekil 3.4	Aksiyal planda SWE ölçümleri (kPa).....	26
Şekil 3.5	Longitudinal planda SE değerlendirmesi.....	26
Şekil 3.6	Aksiyal planda SE değerlendirmesi.....	27
Şekil 3.7	Şekil 3.7 SE değerlendirmesine göre gruplar.....	27
Şekil 4.1	Gruplar arası cinsiyet dağılımı.....	28
Şekil 4.2	Statin türlerinin dağılımı.....	29
Şekil 4.3	Sağ alt ekstremitte aşıl tendon kalınlık ölçümlerinin gruplar arası dağılımı.....	30
Şekil 4.4	Sol alt ekstremitte aşıl tendon kalınlık ölçümlerinin gruplar arası dağılımı.....	30
Şekil 4.5	Sol aşıl tendon SE değerleri dağılımı.....	31
Şekil 4.6	Sağ aşıl tendon SE değerleri dağılımı.....	32
Şekil 4.7	Sol aşıl tendon SWE değerlerinin gruplar arası dağılımı.....	34
Şekil 4.8	Sağ aşıl tendon SWE değerlerinin gruplar arası dağılımı.....	34
Şekil 4.9	Aşıl tendon kalınlık ölçümlerinin gruplar arasında dağılımı.....	35
Şekil 4.10	Aşıl tendon SWE değerlerinin gruplar arası dağılımı.....	36

KISALTMALAR DİZİNİ

CETP: Cholesteryl ester transfer protein

ECM: Extracellular matrix

HDL: High density lipoprotein

HMG CoA: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A

kPa: Kilopascal

LDL: Low density lipoprotein

MMP: Matrix metalloproteinase

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

mRNA: Messenger ribonucleic acid

PD: Power doppler

PRIMO: Prediction of Muscular Risk in Observational conditions

SE: Strain elastografi

SEL: Sonoelastografi

SWE: Shear wave elastography

SWV: Shear wave velocity

US: Ultrason

UTC: Ultrasound tissue characterization

1. GİRİŞ

Statinler (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibitörleri) aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan, mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltan ilaçlardır. Yüksek statin kullanım oranlarının hem yüksek hem de düşük gelirli ülkelerde önemli ölçüde arttığı göz önüne alındığında, ilaç güvenliği önemli bir yer tutmaktadır [1]. Statinler genel olarak güvenli ilaçlar olarak kabul edilmekle birlikte ilacın kronik kullanımı sonucu myopati görülme sıklığı artmaktadır. Öte yandan statin kullanımının tendinopati ve tendon ruptürü gibi yan etkilerinin de olabileceği gösterilmiştir [2].

Kronik statin tedavisinden sonra sıçanların tendonlarında yapılan biyokimyasal analizlerde, kollajen I içeriğinin azalması ve metalloproteinazların (MMP) artan aktivitesi gibi tendonların hücre dışı matriksinde önemli değişiklikler gösterilmiş olup kollajen I ve MMP'lerdeki değişiklikler tendonlarda ciddi hasara neden olabileceği düşünülmektedir. Statinlerle tedaviden sonra tendonların hücre dışı matrisindeki değişiklikler, bu dokuda muhtemelen mikro hasara ve yırtılmalara neden olmaktadır [3]. Bu nedenle, statin grubundan herhangi bir ilaçla tedavi sırasında, hastaların tendinopati ve tendon ruptürü ile ilgili belirti ve semptomlar açısından dikkatle izlenmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Sonoelastografi (SEL), ultrasona dayalı yeni ve umut verici bir tekniktir. Dokunun sıkıştırılmasının ürettiği fiziksel prensibine dayanarak dokuların elastik özelliklerini değerlendirmek için invazif olmayan bir yöntemdir. Aşil tendonu, SEL kullanılarak değerlendirilen ilk alandır ve kas-iskelet sistemi uygulamalarında şu ana kadar mevcut olan klinik verilerin çoğunu sağlamaktadır. Özellikle tendon elastisitesinde sağladığı kantitatif değerlendirmelerle patoloji tespitinde önemli yer tutmaktadır [4].

Bu tez çalışmasında statin kullanan hastalarda aşil tendonunun sonoelastografi ile değerlendirilerek, tendon yapısında gelişebilecek histopatolojik değişikliklerin erken dönemde tespiti, muhtemel komplikasyonların azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Statinler

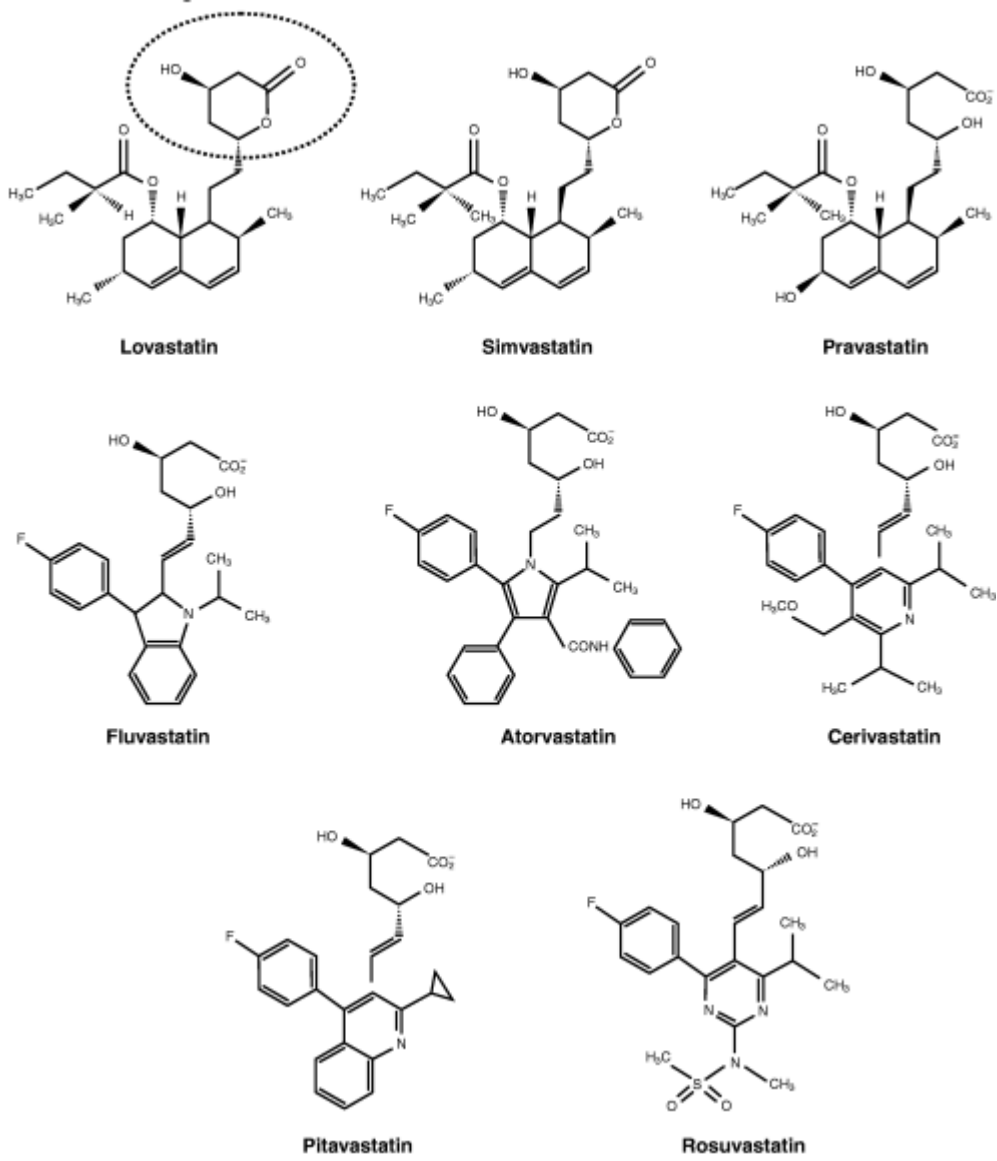
Statinler, aterosklerotik vasküler hastalığın önlenmesi ve tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü düşürmede oldukça etkili ajanlardır (Şekil 2.1) ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [1].

Önemli katalizör enzimlerden olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz, HMG-CoA'nın kolesterol prekürsörü olan mevalonik aside dönüşümünü katalize eder. Bu enzim, kolesterol biyosentezinde etkili olduğu için farmakolojik müdahale için hedeftir. Hücresel düzeyde statinler, HMG-CoA'nın mevalonik aside dönüşümünü ve sonuç olarak karaciğerde kolesterol sentezini engeller [2]. Oldukça etkili ilaçlar olsalar da, aralarında kabızlık, baş ağrısı, uyku bozuklukları ve karaciğer ve kas-iskelet sistemi toksisitesi gibi istenmeyen etkileri de vardır [5]. Miyopati insidansı çok düşük olmasına rağmen (yaklaşık %0.01), statin konsantrasyonları ile orantılı olarak artmaktadır. Daha nadiren aşırı bir kreatin fosfokinaz yükselmesi meydana gelebilir ve özellikle statinleri fibratlar ve niasin gibi belirli ilaç türleri ile birlikte kullanan yaşlı hastalarda rabdomiyoliz ve böbrek yetmezliği ile ilişkili olabilmektedir [6].

Son zamanlarda, tendinit ve tendon ruptürü vakaları, statinlerin kullanımıyla ilişkilendirilmektedir. Bu komplikasyonlar farklı bölgelerdeki distal biceps tendonu, patellar tendon, kuadriseps tendonu ve aşil tendonu gibi tendonlarda gözlenmektedir [7]. Tendonlardaki bu yan etkiler, statinlerin MMP aktivitesi üzerindeki etkisiyle ilişkilidir ve genellikle farmakovijilans merkezlerine bildirilmez [8].

Kronik statin tedavisinden sonra sıçanların tendonlarında yapılan biyokimyasal analizlerde, kollajen I içeriğinin azalması ve MMP'lerin artan aktivitesi gibi tendonların hücre dışı matriksinde önemli değişiklikler gösterilmiştir. Tip I kollajen, tendonların ana yapısal bileşenidir. Dokuya güç ve direnç veren yüksek oranda lifler oluşturur. MMP'ler, tendonun hücre dışı matriksinin homeostazını sürdürmekten sorumlu önemli enzimlerdir ve bu enzimler hasar gören tendonların onarımı ve yeniden şekillenmesi için gereklidir. Bu nedenle kollajen I ve MMP'lerdeki değişiklikler tendonlarda ciddi hasara neden olabilir. Statinlerle tedaviden sonra tendonların hücre dışı matrisindeki değişiklikler, bu dokuda muhtemelen mikro hasara ve yırtılmalara neden olur. Bu nedenle, bu lipid düşürücü ilaç sınıfından herhangi bir ilaçla

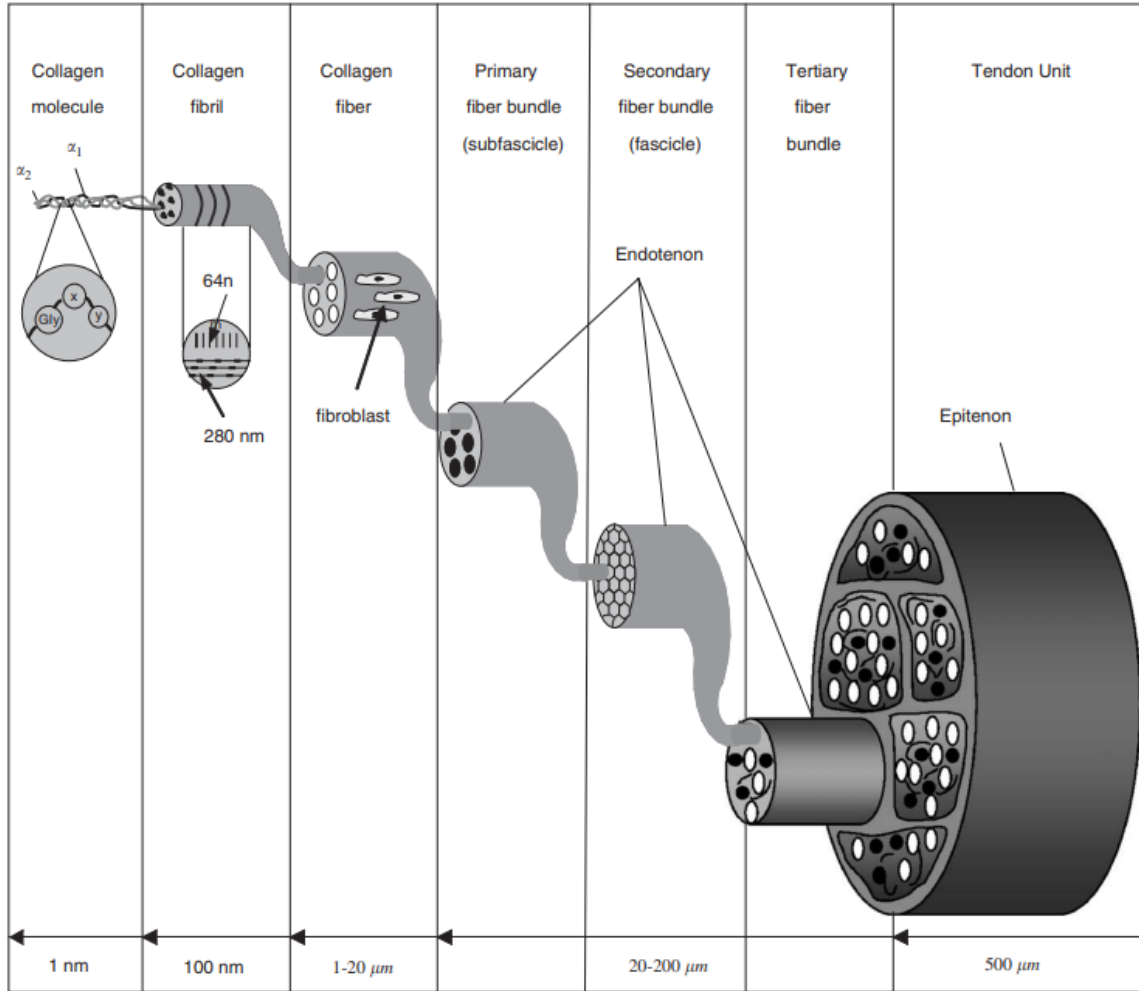
tedavi sırasında, hastalar tendinopati ve tendon rüptürü ile ilgili belirti ve semptomlar açısından dikkatle izlenmelidir [3].



  kil 2.6 Statinlerin kimyasal yapıları [1]

2.2. Tendon Yapısı

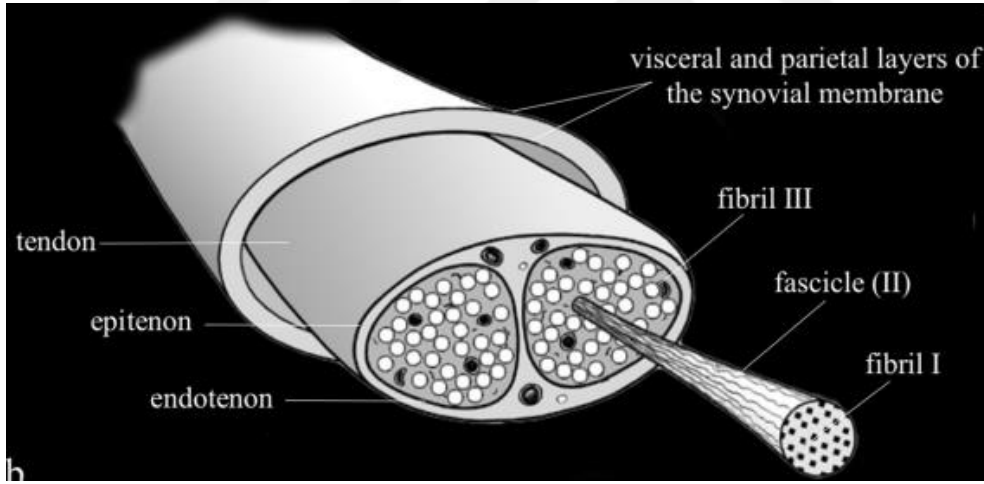
Tendon, enerjiyi kastan kemiğe depolayan ve ileterek eklemlerin ve uzuvların hareketine izin veren bir tür kas-iskelet dokusudur. Tenositler tarafından üretilen Tip I pro-kollajen moleküllerinin sarmal yapısı, endoplazmik retikulumda prolil hidroksilazın etkisiyle stabilize olan üçlü bir sarmal oluşturacak şekilde hizalanır. Bu pro-kollajen molekülleri daha sonra tenosit tarafından salgılanır ve pro-domeinlerinin bölünmesini takiben hücre dışı olarak kollajen moleküllerine birleştirilir. Bu da bağlantılı birimlerin longitudinal montajı ile sonuçlanır. Yaklaşık beş kollajen molekülünden oluşan demetler, bir sonraki yapı seviyesi olan mikrofibrilleri oluşturmak için yanal olarak birleşir. Daha sonra, komşu mikrofibriller birbirine çapraz bağlanarak fibrili (Şekil 2.2) oluşturur [9].



Şekil 7.2 Şematik tendon yapısı [9]

Birden fazla kollajen fibril demeti ve kollajen lifleri oluşturmak için birleşir. Kollajen lif demetleri, birincil lif demetini içeren endotenonlar tarafından çevrenir. Endotenon, birincil lif demetleri arasındaki gevşek bağ dokusu olarak tanımlanır; kan damarlarını, lenfatikleri ve sinirleri içerir. Fiber demetleri ayrıca fasikülleri (ikincil lif demeti olarak da adlandırılır) içerecek şekilde gruplandırılabilir ve birden fazla fasikül demeti, tendon ünitesini çevreleyen epitenon tarafından çevrenir [10].

Epitenon, endotenon gibi, tendona dolaşım, lenfatik ve nöral doku sağlar. Paratenon (bazı tendonlar için sinovyal kılıf olarak adlandırılır) adı verilen son bir bağ dokusu tabakası, epitenonu çevreler ve komşu doku ile sürtünmeyi azaltır. Kollajen liflerinin uzunlamasına yönlendirilmiş çapraz bağlı organizasyonu, tendonlara güç verir ve verimli enerji transferinde rol almalarını sağlar. Epitenon ve endotenon gibi, paratenon (Şekil 2.3) da kan damarları ve nöronal innervasyon açısından zengindir. Bu yüzden statinlerin tendonlar üzerindeki olası etkilerinin, tendonun bağ dokusu katmanları, kemik-tendon birleşim yeri, kas-tendon birleşim yeri ve tendonu çevreleyen bağ dokusu gibi vasküler yönden zengin bölgelerinde daha yüksek olabileceği düşünülmektedir [11].

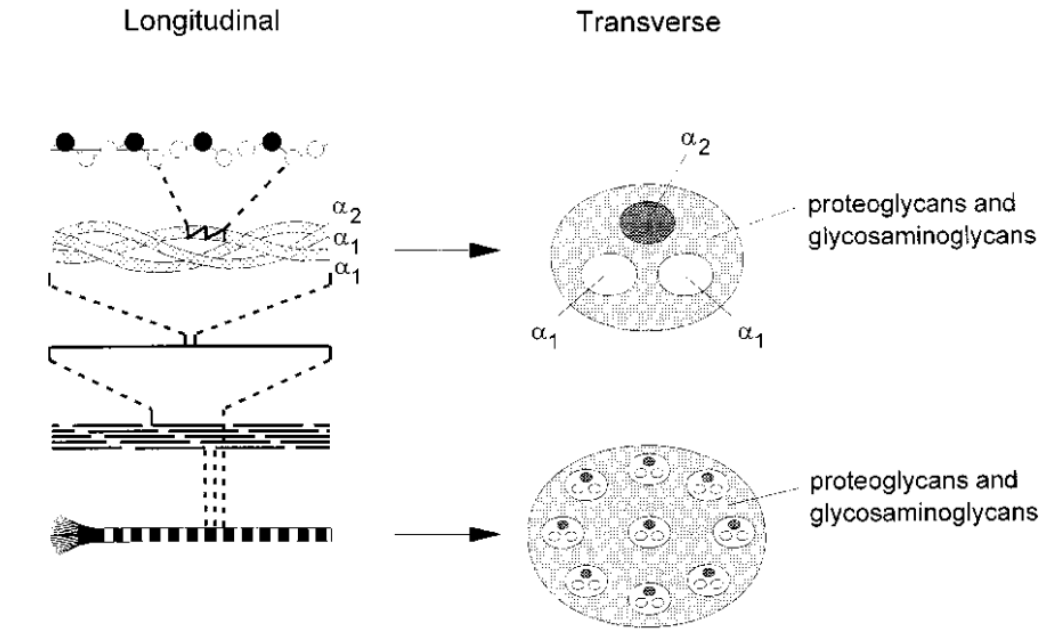


Şekil 2.8 Tendon bileşenleri [11]

2.3. Tendon Bileşimi

Tendonlar, kaslar tarafından oluşturulan kuvvetleri iskelete aktarır. Bununla birlikte, bazı tendonların gerilme, geri tepme, enerji depolama ve depolanan enerjiyi geri verme gibi ek işlevleri vardır. Bu nedenle tendon bileşimi, pozisyonel tendonlara göre daha az tip I kollajen ve daha fazla tip III kollajene sahip enerji depolayan tendonların (aşıl ve patellar tendonlar gibi) işlevinden etkilenir. Sağlıklı tendonlar, proteoglikan-su matrisine gömülü tenositlerden ve onları çevreleyen tip I kollajen liflerinin (şekil 2.4) hücre dışı matrisinden ve elastinden oluşur [12].

Tip I kollajen, bir tendonun kuru kütlesinin yaklaşık %70-80'ini ve toplam kollajenin %95'ini oluşturur. Proteoglikan, glikozaminoglikanlar, glikoproteinler, elastin, su ve diğer kollajen türleri (örneğin tip III ve V), bir tendonun kalan %30 kuru kütlesini oluşturur. Tendonun çoğunluğu tip I kollajen liflerinden oluşurken; epitenon, endotenon ve tip III kollajen lifleri de barındırır. Tip III kollajen, tip I kollajenden daha az organize fibriller oluşturur ve tendonlardaki kollajenin yüzde 10'unu oluşturur. Bu da onu tip I'den sonra en fazla bulunan ikinci kollajen yapar. Tip III kollajenlerin, tip I fibrillerin boyutunu düzenlemede rolü olduğu düşünülür. Ek olarak tip III kollajen, yaşlanan tendonda daha fazla miktarda bulunur ve tip I kollajenden daha küçük fibriller oluşturur. Bundan dolayı tendonun gerilme gücünün azaldığı düşünülür. Ek kollajen türleri (örn. tip II, VI, IX, X ve XI) tendonda eser miktarda bulunur ve esas olarak kemik ve kas bağlantılarında işlev görür [9]. Tendonlarda bulunan proteoglikanlar, miktar olarak tendondan tendona değişir. Tendon hidrasyonuna katkıda bulunan proteoglikanların hidrofilik yapısı, su ve çözünür moleküllerin taşınması ve tenositlerin hareketini kolaylaştırır. Glikoproteinler (örneğin fibronektin ve trombospondin) tendonların iyileşme sürecinde rol oynar. Elastin ve mikrofibriler proteinler, kollajen liflerinin kıvrımlı konfigürasyonuna bağlı gerilmiş bir tendonun düzelmesinden sorumludur. Kalan hücresel bileşenler: tendonlarda bulunan hücre popülasyonunun çoğunu oluşturan endotel hücreleri, sinovyal hücreler, fibroblastlı kondrositlerdir (tenoblastlar ve tenositler). Fibroblastlar genellikle tendonun uzun eksenine paralel olarak kollajen lifleri arasında yer alır [13].



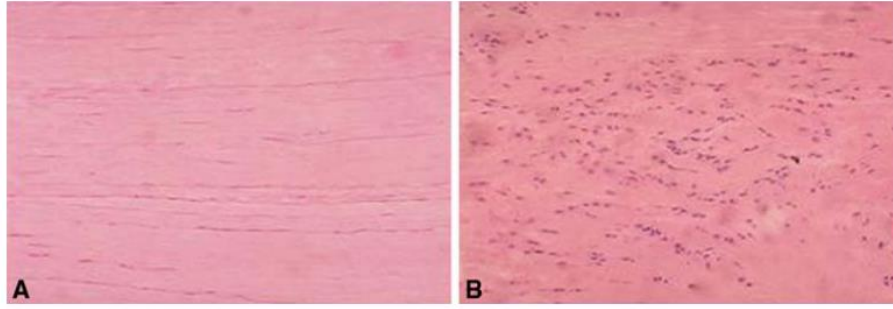
Şekil 2.9 Tip 1 kollajen formasyonu [13]

2.4. Tendon Hasarı ve Tamiri

Tendonlar büyük kuvvetleri kaldırabilme yeteneğine sahip olsa da, kemiğe bağlanma bölgeleri zaman zaman hasara açık olabilir. Tendondan kemiğe bir geçiş olduğu için, aktarılan kuvvetler bazen bir tendonun dayanamayacağı kadar fazla olabilir. Bu nedenle bağlanma yerleri bazı tendonlar için potansiyel yaralanma bölgesi haline gelebilir. Tendon hasarı, akut bir yaralanmadan (örn. spor yaralanması) veya kronik aşırı yüklenmeden kaynaklanabilir. Tendon onarım mekanizmalarının kapasitesi yaralanmanın zamanı, yeri ve ciddiyetine bağlıdır [10]. (Örneğin, alt ekstremitelerde en sık yaralanan tendonlardan biri, 100.000'de 18 oranında akut ruptür insidansı ile aşıl tendonudur. Aşıl tendon yaralanmaları, hem ruptürleri (tipik olarak atletik aktiviteden kaynaklanan) hem de kronik aşırı kullanım yaralanmalarını (hem atletik hem de hareketsiz popülasyonlarda meydana gelir) içerir [14].

Tendon iyileşme süreci üç aşamadan oluşur: inflamasyon, onarım ve yeniden şekillenme. İnflamatuvar fazda trombositler ve inflamatuvar hücreler (örn. nötrofiller, makrofajlar) yaralanma bölgesinde birikir [9]. Nötrofiller ve makrofajlar tarafından yürütülen fagositik fonksiyona ek olarak, kollajen sentezini ve oluşumunu başlatmak için tendon fibroblastlarını bölgeye çeken kimyasalları da serbest bırakırlar. Bu, tendon fibroblastlarının kollajen ve hücre dışı matris (ECM) bileşenlerini (örneğin proteoglikanlar) sentezlemeye

devam ettiği onarım aşamasına kadar devam eder [10]. Ek olarak, periferik sinir sistemi, tendon iyileşmesinin inflamatuvar ve onarım aşamalarında rol oynar. İyileşme sürecinde zamanla çevredeki bağ dokularında nöropeptit ekspresyonu sonucu oluşan sinir büyümesi, yeniden şekillenme aşamasında retrakte olan tendondaki ve çevresindeki bağ dokusundaki nöral dokuyu oluşturur. Tip III kollajen üretimi, onarım sürecinin başlarında ve yeniden şekillenme sırasında artar ancak tip I kollajen üretimi arttıkça azalır (Şekil 2.5). Bu durum tendonun yüksek düzeyde organize yapısına neden olur [15].



Şekil 2.10 A-B Normal tendon ve tendinopati histopatolojik görünümü (A) Normal tendon, dağınık uzun tenositlerle paralel, longitudinal bir yapıya sahiptir. (B) Tendinopatili tendon, düzensiz kollajen yapısı, yuvarlak tenositler ve artmış selülarite gösterir [16].

Tendonlar kan beslemesini endotenon, epitenon ve paratenondan sağlamalarına rağmen, iskelet kaslarına göre 7,5 kat daha az oksijen tüketimine sahiptirler. Düşük bir metabolik hız ve anaerobik enerji üretimi/fonksiyonu, muhtemelen tendonların en iyi şekilde çalışmasına ve uzun süreler boyunca gerilim altındayken bile homeostazlarını korumalarını sağlayan şeydir. Bununla birlikte, iyileşme sürecinde düşük metabolik hız, iyileşme sürelerinin uzamasına neden olabilir [13].

2.5. Tendinopati İçin Risk Faktörleri

Tendinopati, herhangi bir tendonda, özellikle en büyük streslerin meydana geldiği insersio bölgesinde ortaya çıkabilir. Daha sonra, bir tendonun maruz kaldığı yükleri arttıran herhangi bir aktivite veya durum (örneğin artan aktivite, kilo alımı, yaş) tendinopatiye yol açabilir [16].

Tendinopati için risk faktörleri intrinsik ve ekstrinsik faktörlere ayrılabilir; intrinsik faktörler vücudun kendisi kaynaklı iken, ekstrinsik faktörler vücut dışından kaynaklanır.

Tendinopati için intrinsik risk faktörleri şunları içerir: yaş, cinsiyet, obezite ve genetik. Ekstrinsik faktörler ise şunları içerir: aşırı aktivite veya yoğunluk, meslek, ayakkabılar ve çevresel koşullar [16]. Tendinopati etiyolojisinin multifaktöriyel olduğu bilinmekle birlikte, risk faktörlerinin net bir şekilde anlaşılmasının hala devam eden bir çalışma olduğu belirtilmelidir [17].

Tüm intrinsik faktörler içerisinde genetik, tendinopati için en güçlü intrinsik risk faktörüdür [18]. İncelenen ilk intrinsik risk faktörlerinden biri AB0 kan grubuydu. 0 kan grubuna sahip hastaların %53'ünde 0 kan grubu ile tendon ruptürü riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [19]. Farklı bir çalışmada da Aşil tendon rüptürü ve kronik Aşil peritendinopatisi olan hastaların çoğunluğu 0 kan grubuna ait bulunmuştur[20]. Bu, kromozom 9q34 üzerinde bulunan AB0 geninin sadece eritrosit hücreleri üzerindeki glikoprotein antijenlerini değil, aynı zamanda tendonların hammaddesi olan protein yapısını da belirlediği fikrine yol açmıştır [21].

Araştırmacılar, genetik olarak ayrılmış popülasyonların AB0 kan grubu dağılımındaki özelliklerin erken pozitif bulguları açıklayabileceği sonucuna vardılar [13]. Ek olarak, genlerin Aşil tendinopatisinde oynadığı roller üzerine yapılan araştırmalar, COL5A1 ve TNC gibi bazı kollajen ve tenascin-C glikoprotein genlerinin 9q34 kromozomundaki AB0 genlerine yakın konumlandığını ve Aşil tendinopatisi için daha güçlü aday genler olduğunu bulmuştur [21]. Cinsiyet, Aşil tendinopatisi ile ilgili olarak incelenen başka bir intrinsik risk faktörüdür. Bazı araştırmalar erkeklerin tendinopati yaşama olasılığının kadınlardan daha fazla olduğunu gözlemlemiştir [13]. Bununla birlikte, tendinopatinin tipi önemlidir çünkü erkeklerde patellar tendinopati kadınlara göre fazlayken, yaşlı kadınlar daha fazla kalça tendinopatisi (örneğin iliopsoas ve gluteal tendonlar) yaşamaktadır [22]. Ek olarak araştırmalar, menopoza başladıktan sonra kadınların Aşil tendonu ruptürü riskinin arttığını bulmuştur [13].

Yaş, tendonun mekanik özelliklerini değiştirerek bireyi tendinopatiye yatkın hale getirebilen bir risk faktörüdür [9]. Glikasyon mekanizması yoluyla, tendonun sertliğinde artışlar meydana gelebilir, bu da enerji depolama kapasitesinin azalmasına ve yük toleransının azalmasına neden olabilir [18]. Yaşlanan tendonda elastikiyet azaldığından yaşlılarda tendinopati gelişme riskini artmaktadır. Bununla birlikte, düşük yük direnç eğitimi ile tendon elastikiyeti artmaktadır [23]. Ayrıca yaşlanma, tendon sağlığını olumsuz etkileyen tendon kök hücrelerindeki anormal değişikliklerle de ilişkilendirilmiştir. Spesifik olarak, kök hücre sayılarında ve aktivitesinde bir azalmanın yanı sıra tendon kök hücrelerinin tenosit olmayanlara atipik farklılaşması bulunmuştur [24].

Vücut bileşimi, özellikle bir bireyin sahip olduğu yağ dokusu miktarı, tendinopati ile ilişkilendirilmiştir [18]. Antropometrik risk faktörleri üzerine yapılan çalışmada, erkek voleybol oyuncularının daha yüksek kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), bel ve kalça çevreleri ve bel-kalça oranlarına sahip olduğunu ve onları patellar tendinopati geliştirme riskini artırdığını bulundu [25]. Aşıl tendinopatisi ile VKİ arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada Scott ve ark. yaşı hesaba kattıktan sonra, Aşıl tendinopati grubunun kontrol grubundan önemli ölçüde daha yüksek bir VKİ'ye sahip olduğunu bulmuştur [26]. Sistematik incelemelerinde, Gaida ve arkadaşları, incelenen çalışmaların neredeyse yarısında semptomatik tendinopatinin önemli ölçüde daha yüksek adipozite seviyeleri ile ilişkili olduğunu bulmuştur [27].

Aseptomatik Aşıl tendon patolojisi ve yağ dağılımı üzerine yapılan bir çalışmada, tendon patolojisi olan erkeklerin ortalama olarak daha merkezi yağ dağılımına sahip olduğu, tendon patolojisi olan kadınların ise periferik yağ dağılımına sahip olduğu bulunmuştur[27]. Adipozite ve tendon patolojisi arasındaki potansiyel ilişkinin altında yattığı düşünülen mekanizmalar, sistemik veya mekanik olarak kabul edilebilir [18, 27]. Mekanik hipotez, yağlanmadaki artışla birlikte ağırlık taşıyan tendonların daha yüksek yüklere maruz kaldığını ve bunun tendon patolojisine yol açtığını öne sürer. Sistemik hipotez, doğrudan ve dolaylı mekanizmalar yoluyla, ya yağ dokusunun tendon yapısını etkileyen biyoaktif peptitleri serbest bıraktığını (doğrudan mekanizma) ya da vücuttaki metabolik değişikliklerin tendonların yapısını etkileyebileceğini (dolaylı mekanizma) önermektedir [27]. Mekanik hipotezin eleştirmenleri, kemik ve kas gibi diğer dokularla bu dokuların yüklenmesinin güçlenme ile sonuçlandığını iddia eder [18]. Ek olarak, Gaida ve ark., gözden geçirdikleri literatürün sistemik hipotezi desteklediğini bulmuşlardır. Tendon metabolizmasını veya iyileşmesini etkileyebilecek yağ salınan sitokinlerin merkezi bir dağılımı ile görülen düşük inflamasyon düzeylerinin kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğunu düşündüler [27].

Tendon homeostazı hiperkolesterolemi, hiperürisemi, tiroid hastalığı, diyabetes mellitus ve bazı konjenital metabolik durum gibi metabolik durumlardan etkilenebilir. Yüksek kolesterolü ortamlarda oksitlenmiş LDL birikimi meydana gelir. Doğal LDL dolaşımı terk edip tendon matriksine girdiğinde makrofajlar, LDL'yi oksitleyen hücresel oksidanları serbest bırakır. Makrofajlar daha sonra oksitlenmiş LDL partiküllerini fagosite ederek köpük hücrelerinin (veya lipid yüklü makrofajların) birikmesine neden olur. Ortaya çıkan köpük hücrelerinin birikmesine ksantom denir ve aşıl tendonu gibi tendonlarda bulunabilir [28].

Mathiak ve ark., yükselmiş serum kolesterolü ile aşıl tendon rüptürü arasındaki olası bağlantıyı incelerken, aşıl tendon rüptürlerini onarmak için yapılan ameliyattan sonra 41 hastanın sonuçlarını değerlenmiştir. Aşıl tendon rüptürünün en önemli nedeninin spor olduğu (%90) düşünülmekte olup sağ (22 hasta, %54) ve sol (19 hasta, %46) bacağın hemen hemen eşit sayıda dahil edildiği çalışmada, ameliyattan sonraki takip döneminde (travma sonrası 2-12 yıl, ortalama 5.2 yıl) serum kolesterol seviyelerini kontrol edilmiştir. Ultrason (US) incelemesi, hastaların hiçbirinin Aşıl tendonunda ksantomatozis olmadığını, ancak 19 hastada (%43) ameliyat edilmeyen tendonda hafif dejenerasyon gözlendiğini ortaya koydu. Serum kolesterol testi için onay veren 31 hastanın 26'sı (%83) yüksek kolesterol seviyelerine sahipti (>200-355 mg/dl) [29].

Özgürtaş ve ark., aşıl tendonu yırtılması ile serum lipidlerinin konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi değerlenmiştir. Hastaların (47 kişi) veya kontrollerin (26 kişi) hiçbirinde ilaç tedavisi gerektiren sistemik akut veya kronik durumlar veya daha önce tendon rüptürü öyküsü mevcut değildi. Ek olarak, sol (21 hasta, %45) ve sağ (26 hasta, %55) tendon rüptürlerinin tamamı bir spor aktivitesine katılırken meydana gelmekteydi (futbol: 26 hasta, tenis: 6 hasta, basketbol: 5 hasta, koşu: 10 hasta). İki grubun kan sonuçlarında, toplam kolesterol, trigliseritler ve LDL serum konsantrasyonları rüptür grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ise kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur [30].

Ekstrinsik faktörler, tendon dokusu üzerindeki aşınma oranını etkileyebilecek yük, mesafe ve egzersiz süresini içermektedir. O'Neill ve ark. tendinopati için risk faktörlerini belirlemek adına iki alt grup oluşturmaktadır. Aktif/Atletik grup için en önemli intrinsik risk faktörü geçirilmiş alt ekstremitte tendinopatisi iken, İnaktif/Sedanter grup için yaş, obezite ve cinsiyet en yüksek sırada yer almaktadır. Hem Aktif hem de Aktif Olmayan gruplar için, en önemli ekstrinsik faktör tendon yükü olarak belirlenmiştir [31].

Yukarıda sıralanan dış etkenlere ek olarak, esas olarak aşıl tendonunda bulunan tendon bozuklukları, belirli ilaç sınıflarının kullanımıyla ilişkilendirilmiştir. Kinolon antibiyotikleri ve glukokortikoid tedavisi uzun zamandır tendon patolojisi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak son zamanlarda tendon patolojisinde statinler ve aromataz inhibitörleri de bildirilmiştir. Bu ilaç sınıflarının tendinopatiji tetiklediği spesifik mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, alt ekstremitte tendonları (özellikle Aşıl tendonu), tendon sorunlarının en yaygın bölgeleri gibi görünmektedir. Bu ilaç sınıflarına giren ilaçların, yukarıda tartışılan diğer risk faktörleriyle birlikte kullanımı, kişiyi tendinopati geliştirmeye yatkın hale getirebilir [11].

2.6. Statin ile Tendinopati Arasındaki İlişki

Bazı çalışmalar statin kullanımı ile tendinopati arasında bir bağlantı olduğunu öne sürmektedir. Statinleri ve tendon sorunlarını ilişkilendiren yayınlanmış araştırmaların çoğu vaka raporlarından oluşmaktadır [32, 33]. İlk gözlemsel raporlardan biri, hastaların %10,5'inin statin tedavisi alırken kas semptomları bildirdiğini bulmuştur. Statin kullanan 7,924 hastada hafif ila orta dereceli kas semptomlarını karakterize etmek için Gözlemsel Koşullarda Kas Riskinin Tahmini (PRIMO) anketi kullanılmaktadır. PRIMO anketinin sonuçlarına göre, statin kullanıcılarının yaklaşık %25'inde tendinitle ilişkili ağrı rapor edilmiştir ve hastaların %80'inden fazlası statin tedavisine başlamadan önce hiç semptom yaşamamıştır. Ek olarak yaş, cinsiyet ve VKİ'nin kas semptomlarını öngörmediğini, en güçlü risk faktörünün ise başka bir lipid düşürücü tedavi kullanırken kas ağrısı öyküsü olduğunu bildirilmiştir[34].

Bir başka çalışmada statin kullanımına atfedilen tendon komplikasyonlarını değerlendirmek için rapor edilen yan etkilerin retrospektif bir incelemesini yapılmıştır. Bir Fransız farmakovijilans veritabanını kullanarak, statin tedavisi sırasında 4597 hastada görülen advers etkilerden, tendinit (63 hasta) veya tendon rüptürü (33 hasta) yaşayan hastaların raporuna erişildi. Özellikle tendon komplikasyonları raporlarında advers etki gelişen erkek sayısının daha fazla olduğu görülmekteydi (ortanca yaşı 56 olan 67 erkek ve 29 kadın). Aşıl tendonu, kuadriseps femoris tendonu, gluteus medius tendonu, tibialis anterior ve rotator manşet kas tendonları en sık yaralanan tendondur. Doksan altı hastanın hiçbirinin statin toksisitesini artırabilecek ilaçlar (örn. fibrik asit türevleri ve CYP3A4 inhibitörleri) almadığı kaydedildi. Tendon semptomlarının ortaya çıkması için medyan süre 243 gündü. Ek olarak, hastaların yüzde 59'u statin tedavisinin ilk yılında tendinopati semptomları bildirdi ve 26 hasta iki taraflı tendon semptomları yaşamaktaydı. Semptomlar açısından, 96 hastanın tamamında ağrı, 62 hastada ise tutulan tendonun hareketinde sertlik ve zorluk ile rapor edilmiştir. Ek semptomlar arasında şişlik (n = 59), sıcaklık ve eritem (n = 28) mevcuttu. 96 hastanın tamamı semptomlardan sorumlu olduğu düşünülen statini bıraktı ancak statin kullanımına yeniden başlayan 7 hastanın hepsinde tendon semptomlarının tekrarladığı görüldü. Bununla birlikte 27 hastada diyabet öyküsü (7), hiperürisemi (5) ve spor pratiği (15) gibi tendon semptomlarını açıklayabilecek komorbiditeler mevcuttu. Statinler arasında atorvastatin (35), simvastatin (30), pravastatin (21), fluvastatin (5) ve rosuvastatin (5) tendon patolojileriyle ilgiliydi [7].

Spesifik olarak statinler dikkate alındığında, araştırmaların çoğu ya uyumsuzluk ile yanıt vermeyenler arasında hem de popülasyonda gözlemlenen cinsiyet farklılıkları arasında

ayrım yapmamıştır. Bununla birlikte, kalp hastalığı araştırmacıları, uyumsuzluğu belirleyen faktörlerin yanı sıra cinsiyete dayalı farklılıkları da değerlendirmeye başlamaktadırlar. Literatüre dayanarak, kadınların uyumsuz olma, cinsiyete özgü kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine sahip olma, atipik göğüs ağrısı ile gelme ve statin intoleransı için daha büyük risk taşıma olasılıkları daha yüksektir [35]. Ek olarak, genetik testler, apoE genindeki varyantların statin yanıtını önemli ölçüde etkilediğini ortaya koymuştur [36]. Bu nedenle, bu gözlemlere dayanarak, statin kullanımını ve bunun tendonlar üzerindeki etkisini etkileyen birçok faktör vardır.

Statinlerin akciğer sağlığı üzerindeki potansiyel etkisini belirlemek için simvastatinin insan düz kasında tip I kollajen sentezini inhibe ettiğini bulunmuştur [37]. Ek olarak, Turner ve ark. simvastatinin MMP-9 sentezi ve aktivitesini inhibe ettiğini belirlemiştir [38]. Bu bulgulara dayanarak, de Oliveira ve ark., statinlerin sıçan aşıl tendonu üzerindeki biyokimyasal etkilerini belirlemeye çalışmıştır. Çalışmalarında, normal bir diyetle beslenen üç sağlıklı erkek Wistar faresi, iki doz atorvastatin (A-20, A-80), simvastatin (S-20, S-80) ve hiçbir şeye (kontrol grubu) maruz bırakılmıştır. Düşük yoğunluklu lipoprotein, kollajen olmayan proteinler, glikozaminoglikanlar ve hidroksiprolin miktarları ölçülüp değerlendirilmiştir. A-20 grubunun kontrol grubuna kıyasla daha düşük miktarda tip I kollajene sahip olduğunu bulunmuştur. Ek olarak, MMP-2 için, A-80 grubunda pro-MMP-2 aktivitesinde ve S-20 gruplarında aktif MMP-2'de önemli bir artış oldu. MMP-9 için, hem A-80 hem de S-20 gruplarında gizli MMP-9 aktivitesinde önemli bir artış bulunmuştur. MMP-2 ve MMP-9'un varlığının, tendonların hücre dışı matrisinde dejenerasyon ve yeniden şekillenmenin gerçekleşmesinde rolü olduğunu belirlenmiştir. Statinlerin, tendon hasarına neden olabilecek hücre dışı matriks bileşenlerinde bir dengesizliği indüklediği sonucuna varılmıştır. Ek olarak, tendonun iki doza farklı tepki verdiğini bulunmuştur [3].

Son zamanlarda, de Oliveira ve ark., statinlere kronik maruziyetten sonra sıçan aşıl tendonundaki yapısal ve biyomekanik değişiklikleri belirlemek için başka bir çalışma yürütmüştür. Önceki deneyleriyle aynı metodolojiyi kullanan de Oliveira ve ark. sıçanları iki doz atorvastatin (A-20, A-80), simvastatin (S-20, S-80) ve hiçbir şeye (kontrol grubu) maruz bırakmıştır. Hematoksilen-eozin boyaması ile A-20, S-20 ve S-80 gruplarının tendon bölümleri, kontrol ve A-80 gruplarına göre daha soluk görünmekte olup; yazarlar bu subjektif histolojik bulguyu dejeneratif lehine yorumlamışlardır. Epitenon karşılaştırmasında, statinle tedavi edilen tüm grupların kontrol grubuna kıyasla daha az kalınlık gösterdiğini bulunmuştur. Statin ile tedavi edilen gruplarda kollajen I düzeylerinin daha düşük olduğu ve MMP-9

aktivitesinin arttığına dair önceki bulgularıyla, bu faktörlerin gözlenen epitenon azalmasına katkıda bulunmuş olabileceği sonucuna varmıştır.[39].

Biyomekanik testler yoluyla, statinlerin A-20, A-80 ve S-20 gruplarında maksimum yük ve stres üzerinde zararlı bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Şaşırtıcı bir şekilde, S-80 grubu biyomekanik testlerde daha iyi sonuç vermekteydi. Son olarak, de Oliveira ve ark. (2015), her gruptaki tendonların organizasyon derecesini belirlemek için çift kırılma testleri gerçekleştirmiştir. Bu test, A-20, A-80 ve S-80 gruplarının kontrol grubuna göre daha düşük organizasyona sahip olduğunu ortaya koymuştur. Tendonların dejenerasyonu ve daha yüksek düzensizliği, statinlerin tendonları daha zayıf ve yırtılmaya duyarlı hale getirdiğini gösterdiği sonucuna varılmıştır [39]. Bununla birlikte, bu bulgular değerlendirilirken hayvan çalışmalarının bazı sınırlamalarının olduğu akılda tutulmalıdır. İlk olarak, tendon araştırmalarında hayvan modellerinin kullanımı göz önüne alındığında, hayvan modelleri tendon patolojisinin her aşamasını incelemek için değerli olsa da, kullanılan hayvanların çoğunluğunun dört ayaklı olduğu belirtilmektedir. Bunun sonuçları, dörtlü tendonların maruz kaldığı yüklerin, insanlarda gözlenen yükleri ve müteakip patolojiyi tam olarak yansıtmamasıdır. Aşıl tendonunun modellenmesinde yaygın olarak sıçanlar ve tavşanlar kullanılmaktadır [40].

Daha sonra ateroskleroz araştırmalarında kullanılan, sıçan ve tavşanı içeren çeşitli hayvan modelleri göz önüne alındığında, dikkat edilmesi gereken önemli sınırlamalar vardır. Tavşanların ve sıçanların ana sınırlaması, dolaşımdaki lipoprotein parçacıklarının çoğunluğunun HDL olması ve sıçanların insanlarda bulunan ve karaciğere ters kolesterol taşınmasında rol oynayan kolesteril ester transfer proteininden (CETP) yoksun olmasıdır. Ancak transgenik türlerin kullanımı ile; özellikle insan CETP'sini eksprese eden transgenik sıçanlarda, bu sınırlamaların üstesinden gelinebilir [41].

Statinlerin tendon hücreleri üzerindeki etkileri belirlemek amacıyla tenositler bir hafta boyunca farklı dozlarda lovastatine maruz bırakılmıştır. Terapötik dozlarla, hücre canlılığı ve morfolojisinde hiçbir değişiklik olmazken, terapötik aralığın dışındaki lovastatin konsantrasyonlarına kısa süreli maruz kalma ile hücre göçü azalmıştır. Simvastatin ve atorvastatine maruz kalma ile benzer şekilde hücre göçü azalmıştır. Ek olarak, yüksek konsantrasyonlarda lovastatin ile hücre iskeleti etkilenecek hücre yuvarlaklaşmasına neden oldu. Matriks proteinlerinin mRNA seviyeleri (kollajen tip I ve III için) azalmış ve kemik morfogenetik protein-2 ekspresyonu artmıştır [42].

Statinleri ve tendon yaralanmasını birbirine bağlayan başka bir potansiyel mekanizma, statinin amaçlanan etkisi ile ilgili olabilir. Kolesterol sentezini önlemede hücre zarları, özellikle tenositlerin zarları zayıflayabilir. Hücre dışı matrisin sentezi ve korunmasındaki rolleri nedeniyle, tehlikeye giren tenosit hücre zarları, tendonların yapısal bileşenlerinde değişikliklere neden olabilir. Ancak, bu hipotezi doğrudan destekleyecek yeterli kanıt şuan için mevcut değildir [43].

Statin ve tendon sağlığı arasındaki olası ilişkiyi incelerken, tendonun nerede veya hangi bölümünün statinlerden etkilenebileceği önemlidir. Daha büyük gözlemsel çalışmalar, incelenen tendonların içinde rüptür veya patolojinin tam yerini bildirmezken (yalnızca hangi tendonların etkilendiğini belirtir), bazı vaka raporları hastaların yaşadığı tendon komplikasyonunun doğası hakkında daha net ayrıntılar vermektedir. Chazerain ve arkadaşları tarafından yürütülen vaka raporlarından biri, statin kullanırken tendinopati yaşayan dört hastanın deneyimlerini tanımlamaktadır. Vaka raporlarına tendon patolojisi için risk faktörleri (örneğin ailesel hiperkolesterolemi, hiperürisemi, spor yaralanmaları ve ilaçlar) mevcut olmayan üç erkek ve bir kadın hasta dahil edildi. Ancak iki erkek hastadan biri 7 yıl önce aşıl tendinopatisi yaşamış, diğeri ise uzun süreli glukokortikoid tedavisi kullanmıştır. Dört hastada patoloji saptanan tendonlar aşağıdaki gibidir: Vaka 1 (56 yaşında erkek) – her iki elinde parmak ekstansör tendonları, vaka 2 (53 yaşında kadın) –sağ tibialis anterior tendonu, vaka 3 (erkek 49 yaşında) – sağ aşıl tendonu ve vaka 4 (65 yaşında erkek) – hem aşıl tendonları hem de sağ supraspinatus tendonu. İki hasta atorvastatin kullanmaktaydı (Vaka 2 20mg/gün, vaka 4 40-80mg/gün), diğeri ikisi simvastatin kullanmaktaydı (Vaka 1 10mg/gün, vaka 3 20 mg/gün). Vaka 1’de klinik olarak tenosinovit tablosu vardı, geri kalan üç hastada akut tendinit mevcuttu. Vaka 1 için herhangi bir görüntüleme yöntemi kullanılmazken, kalan üç hasta için ultrason, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya her ikisi birden kullanıldı. Vaka 2’de, ultrason muayenesinde sol tarafa göre göreceli hipoekojenite ile tendonun kalınlaşmasını göstermekteydi ancak fibriler yapı değişikliği mevcut değildi. Vaka 3’te, ultrason muayenesi, sağ aşıl tendonu için tendonun üst üçte birlik kısmında kalınlaşma, tendonun üst-orta üçte birlik kısmı arasında bir birleşme olduğunu gösterirken tendonda nodül veya fissür görülmediğini ortaya koydu. Bununla birlikte aşıl tendonunun orta-alt üçte birinin normal olduğu gözlemlendi. Son olarak, vaka 4’te aşıl tendonları için hem ultrason taraması hem de MRG yapıldı. MRG, sağ supraspinatus ve her iki aşıl tendonu için inflamatuvar tendinopati ile uyumlu değişiklikleri göstermekteydi, ayrıca sol aşıl tendonunda mikrofissürler gözlemlendi. Statinlerinin kesilmesiyle, dört hastada da tendon semptomlarında düzelme gözlemlendi [8].

Movahed ve Samsamshariaat vaka raporlarında, hastaların statin kullanırken tendinit benzeri semptomlar gösterdiği iki vakayı tanımladılar. Vaka 1, 40 mg/gün dozunda simvastatin kullanan hiperlipidemi, hipertrigliseridemi ve düşük HDL öyküsü olan 43 yaşında bir erkekti. Statin başlandıktan sekiz hafta sonra, hastanın kuadriseps ve aşıl tendonlarının yanı sıra sol dizin medial yüzünde ağrı semptomları başladığı kaydedilmiştir. Fizik muayenede kuadriseps ve aşıl tendonlarının etrafındaki peritendonal bölgede hassasiyet saptanmıştır. Simvastatin dozu 20 mg/gün'e düşürüldüğünde kuadrisepsteki tendinit benzeri ağrı 4 hafta sonra düzeldi ancak aşıl tendon ağrısı artmıştır. Sürekli 20 mg/gün simvastatin kullanımıyla, deltoid tendonda hassasiyet gelişen hastanın aşıl tendon semptomları da devam etmiştir. Simvastatinin kesilmesinden sonra tendinit benzeri semptomların gerilemesi 6 hafta sürmüştür. Ancak hasta 2,5 mg/gün rosuvatain kullanmaya başlayınca hem aşıl hem de deltoid bölgelerdeki tendinit benzeri ağrı yeniden başlamış ve rosuvastatin kesildiğinde semptomlarının düzelmesi 8 haftayı bulmuştur. Vaka 2, 70 yaşında, hiperkolesterolemi öyküsü olan ve lovastatin 20 mg/gün ve gemfibrozil 300 mg/gün başlanan bir erkekti. Birkaç ay sonra hastanın her iki aşıl tendonunun yakınında hassasiyet başlamıştır. Fizik muayenede hassasiyetin her iki aşıl tendonunun peritendonal lokalize olduğu belirlenmiştir. Hastanın yürümesinin ağrının şiddetinden etkilendiğini ve semptomların düzelmesinin 2 hafta sürdüğünü bildirmesi üzerine lovastatin kesilmiştir. Lovastatinin kesilmesinden 2 hafta sonra tendinit benzeri tüm semptomlar düzelmiştir. Her iki durumda da semptomların peritendonal lokalizasyonu etkilediği ortaya çıkmış ve yazarlar ağrının kreatin kinaz yükselmesi veya anormal karaciğer enzimleri ile ilişkili olmadığını kaydetmiştir. Vaka raporlarında yer alan tendonların etrafındaki kas üzerindeki yüksek mekanik stres ile peritendonal alanın, iki erkekte gözlenenler gibi semptomlar geliştirmeye yatkın olabileceği sonucuna varılmıştır [44].

Önceki vaka raporları tendon ağrısı, hassasiyet ve tendinit semptomlarını tanımlarken, Carmont ve arkadaşları, her iki aşıl tendonu rüptürü öncesi on iki hafta boyunca 40 mg/gün simvastatin kullanan 47 yaşında bir erkek vakasını tanımlamaktadır. Kendisini rüptüre yatkın hale getiren uzun süredir yüksek serum lipoprotein seviyesi geçmişi ve 27 yıl boyunca haftada bir düzenli olarak kaya tırmanışı mevcuttu. Bilateral rüptürden önce, her iki aşıl tendonunda da hassasiyet yoktu. Ultrason muayenesi, sağ aşıl tendonu içinkalkaneus yapışma yerinden 4 cm proksimalde tam kat bir yırtılma olduğunu, sol aşıl tendonunda kalkaneus yapışma yerinden 8 cm proksimalde bir yırtılma olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca ultrason taramaları her iki aşıl tendonunda da lipid birikimi tespit etmemiştir. Eksantrik yüklerin faydalarının (eksantrik egzersizler tendinopatik tendonlardaki yapıyı

normalleştirebildiğinden), bu hasta için hiperlipidemi ve statin kullanımının risk faktörlerinin üstesinden gelmek için yeterli olmadığını belirlenmiştir [33].

Carmont ve ark. bilateral aşıl tendon rüptürü vakası tanımlarken Çelik ve arkadaşları ise spontan bilateral kuadriseps tendon rüptürü vakasını tanımladılar. 56 yaşındaki erkek hastanın VKİ 25,7 kg/m², ağırlığı 92 kg olup düzenli spor aktivitelerine veya ağır işlere katılmamıştır. Hasta 14 yıldır ateroskleroz için önlem olarak rosuvastatin dahil birçok statin kullanmış olup kolesterol seviyeleri normal düzeylerde. Ek olarak, hastada tendon komplikasyonları oluşturabilecek herhangi bir miyalji deneyimi veya ilaç kullanımı bildirilmemiştir. MRG’de patellar insersiyonlarda yer alan kuadriseps tendonunun iki taraflı tam kat rüptürleri tespit edilmiştir [45].

Son olarak, Kearns ve Singh bilateral patellar tendon rüptürü olgusunu tanımlamaktadır. Tendon rüptürü için risk faktörüne sahip olmayan, uzun süredir statin tedavisi alan 56 yaşındaki erkek hasta, buzda düştükten sonra bilateral keskin diz ağrı şikayetleri meydana gelmiş. Hastanın uzun süredir sigara içtiği ve aşırı alkol kullanım öyküsü olduğu kaydedilmiştir. Cerrahi muayenede patellar tendon inferior yapışma yerinde bilateral tam kat rüptürü izlenmiştir [32].

Bu vaka raporlarına dayanarak, statinler ile tendinopati arasındaki ilişkinin ve bu ilişki altında yatan mekanizmanın anlaşılması için daha fazla araştırma yapılmasının önemli olduğu düşünülmektedir. Bu vaka raporlarında bahsedilen hastaların yaşadığı semptomların geçiciliğinin yanı sıra tendon komplikasyonlarının lokasyonları, statinlerin tendonları olumsuz etkilediği ihtimalini gündeme getirebilir [32, 33, 44].

2.7. Aşıl Tendonu

Aşıl tendonu insan vücudundaki en büyük, en güçlü ve en kalın tendondur. Gastroknemius ve soleus kaslarının yapışık tendonu olup plantaristen de lifler alabilir. Bu kaslar ve aşıl tendonu arka bacak bölgesinin arka, yüzeysel kompartmanında seyir göstermekte olup ayak bileğinin ana plantar fleksörleridir. Fasyal septa arka kompartmanı yüzeysel, derin ve en derin kompartmanlara ayırır. Tibial sinir ve posterior tibial arter, peroneal arterler ve dalları bu kasları besler [46].

Aşıl tendonu, koşma, zıplama ve atlama sırasında vücut ağırlığının on katına kadar gerilme yükleri ile vücuttaki en yüksek yüklere maruz kalır. Özellikle ilgili biyomekanik uyumsuzluklar varsa, yokuş yukarı ve aşağı koşarken belirgin strese maruz kalır [47].

Plantaris ile gastroknemiusun medial ve lateral başları diz eklemine geçer. Diz ekstansiyonda ve ayak bileği dorsifleksiyondayken gastroknemius gerilir. Gastroknemius esas olarak hızlı seğiren liflerden oluşur. Plantar, ayağı ayak bileği üzerinde esnetir, vücudu öne doğru iter ve dizi esnetir. Soleus kası dizin altından kaynaklanır ve bu nedenle diz eklemi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Soleus, esas olarak yavaş seğiren tip I kollajen liflerinden oluşan bir postural kastır. Aynı zamanda periferik bir vasküler pompa görevi görür [47].

Aşıl tendonu yaklaşık 15 cm uzunluğundadır ve baldırın ortasında gastroknemius ve soleusun kas-tendon bağlantısında başlar. Tendon, gastroknemius ile birleştiği yerde düzleşir ve insersiyodan yaklaşık 4 cm kadar sonra yuvarlak hale gelir. Bu seviyede, kalkaneusun arka yüzeyinin alt kısmının ortasındaki pürüzlü bir alana girmek için düzleşir, sonra genişler ve kıkırdaklı hale gelir. Ön yüzeyinde, neredeyse insersiyoya kadar soleustan kas liflerini alır [48].

Tendonlar çoğunlukla damarsız oldukları için beyaz görünürler. Bir tendon, mukopolisakkarit ve bir proteoglikan jelden oluşan hücre dışı bir matriste esas olarak tip I kollajenden oluşan kabaca tek eksenli bir bileşiktir. %68 su ve tenosit içeren hücre dışı bir matrikse gömülü %30 kolajen ve %2 elastinden oluşurlar. Elastin, tendonun esnekliğine katkıda bulunur. Kollajen proteini, tropokollajen, kuru ağırlıktaki tendonların kütlelerinin %65 ila %80'ini oluşturur [49].

Aşıl tendonu, tip I kollajenin (tropokollajen) tipik paralel demetlerinden oluşur. Aşıl tendonunun kolajen liflerinin ortalama boyutu 60 mm'dir. Aşıl'deki kollajen fibrillerin çapları 30 nm ila 130 nm arasında değişir, ancak çoğu 50 nm ile 90 nm arasındadır. Kollajen mikrofibriller, fibriller ve lifler oluşturur. Bir grup lif bir fasikül oluşturur. Fasiküller demetler oluşturmak için birleşir ve endotenon ile çevrilidir [49].

Endotenon, demetleri bir arada tutan ve demetlerin birbirine göre hareket etmesine izin veren, elastin açısından zengin, gevşek bağ dokusundan oluşan bir ağıdır. Kan damarlarını, lenfleri ve sinirleri taşır. Fasiküller, biyomekanik olarak test edilebilen en küçük kolajen yapıdır. Fasiküller ultrason ve MRG ile gösterilebilir. İnce bir bağ dokusu kılıfı olan epitenon, endotenon ile iç yüzeyinde sürekli ve tüm tendonu çevreler [50].

Sporcularda ve genel popölasyonda tendinopati gelişimine birçok faktör katkıda bulunur. Oluşmasına yol açan kesin mekanizmalar karmaşıktır ve yeterince anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, tendonun aşırı kullanımı, tendinopatinin başlangıcında önemli bir faktör sunar [51].

2.8. Sonoelastografi

Sonoelastografi, ultrasona dayalı yeni ve umut verici bir tekniktir. Dokunun sıkıştırılmasının ürettiği fiziksel prensibine dayanarak dokuların elastik özelliklerini değerlendirmek için invazif olmayan bir yöntemdir. Halihazırda tiroid, serviks, meme ve karaciğer patolojilerinin tanısında kullanılmaktadır. Şimdiye kadar kas-iskelet sisteminde ise tendonların, kasların, plantar fasyanın ve subkutan dokunun değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Aşil tendonu, SEL kullanılarak değerlendirilen ilk alandır ve kas-iskelet sistemi uygulamalarında şu ana kadar mevcut olan klinik verilerin çoğunu sağlamaktadır [4, 52-54].

B mod ultrasonografi kolayca ulaşılabilir, hızlı, güvenli ve ucuz olduğundan genellikle tendon anormalliğini değerlendirmek için kullanılan ilk görüntüleme yöntemidir. Konvansiyonel B mod US ile sıklıkla tendinopati tanısı fokal veya diffüz kalınlaşma, intratendinöz hipoekoik alanların varlığı ve tendonfibriler eko dokusunun değerlendirilmesi gibi tendonun morfolojik değişikliklerine dayanır. Özellikle tendon kalınlaşması, homojen olmayan tendon yapısı veya ekojenite kaybı açısından morfolojik değişikliklerin patolojik olarak değişmiş tendonlarda sonografik olarak saptanabilen tipik değişiklikler olduğu bilinmektedir. Ultrason ile elde edilen morfolojik bilgilerin ötesinde, power doppler (PD) patolojik olarak artmış bir vaskülarizasyonu gösterebilir [51, 55]. US ve PD birinci basamak görüntüleme olarak kabul edilmiş olsa da tendinopati semptomları olan hastalarda bu tekniklerin rolleri tartışmalıdır. Bununla birlikte, tendonun çevredeki sağlıklı dokularla benzer ekojeniteye sahip olması patolojiyi tespit etmeyi zorlaştırabilmektedir. Bu noktalar için SEL gibi ek yöntemler değerli olabilmektedir [56].

Tendonların, özellikle tendinopatilerdeki mevcut görüntülemesi, temel olarak geleneksel B modu ve power doppler sonografinin yanı sıra manyetik rezonans görüntülemeye dayanmaktadır. Ancak US ve MRG'nin sadece “yapısal düzensizlik ve ağrı arasında sınırlı bir ilişki” gösterdiği iyi bilinmektedir, ör. asemptomatik hastaların çeşitli tendonlarında MRG’de anormal görüntüleme bulunurken, B-US ve PD-US’de göze

çarpımayabilir. Ek olarak, tendonda yeni başlayan hastalık veya iyileşme süreci sırasında “asemptomatik”ten “sempomatik”e (veya tam tersi) yumuşak geçiş sürecini tanımlamada mevcut görüntüleme yöntemlerinin (B-US, PD-US ve MRG) eksikliği olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni, bir tendonun kötüleşen hastalığı veya iyileşme sürecine, kaçınılmaz olarak sonografik, MRG veya tomografik görünür morfolojik doku değişikliklerinin değil, çoğunlukla kavranamayan nörojenik modülasyonların eşlik etmesi olabilir. Bu nedenle, şimdiye kadar, B-US, PD-US ve MRG tarafından analiz edildiği şekliyle tendon yapısının klinik sunuma ek olarak yorumlanması gerekmektedir [57, 58].

Son zamanlarda, Shear Wave Elastografi (SWE) ve ultrason doku karakterizasyonunun (UTC) tanıtılmasıyla birlikte, doku sertliği ve dolayısıyla bir tendonun mekanik özellikleri hakkında kantitatif bilgi sağlayan yeni ultrason tabanlı modaliteler mevcuttur. Bu, tendon bütünlüğünü tahmin etmeye ve “sağlıklı” ile “hasta” arasındaki akıcı geçişi kantitatif olarak göstermeye yardımcı olabilir. SWE, doku elastikiyeti (kilopaskal (kPa) veya metre/saniye (m/s) cinsinden) hakkında kantitatif bilgi sunan gerçek zamanlı bir tanısal görüntüleme tekniğidir, tendon bütünlüğü için önemli bir belirteçdir. Gerçek zamanlı ultra hızlı SWE, US pulsu tarafından üretilen kesme dalgası hızını (saniyede metre olarak) ölçer. SWE ile referans standardı arasında tam olarak ilişki kurmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, SWE'nin B mod US ve PD-US'yi tamamlayıcı tanısal bilgiler sağladığı ve US'a dayalı yöntemlerin tendinopatileri tespit edip derecelendirebildiği, tanısal doğruluğunu önemli ölçüde artırabileceği gösterilmiştir. Aşıl, patellar ve bilek ekstansör tendonları, kantitatif ve yarı kantitatif SWE ölçümlerinin hastanın semptomlarıyla geleneksel ultrason bulgularına göre daha iyi korele olduğunu ortaya koydu. Ölçümlerin kantitatif doğası nedeniyle SWE, tendinopatilerin seyrini, özellikle tedavi altında tendon iyileşmesini B-US ve PD-US'den daha iyi izleyebilir [59, 60]. SWE, tekrarlayan birey içi ve ayrıca bireyler arası ölçümlere ve karşılaştırmaya izin verir ve bu nedenle tanı ve tedavi izleme için uygundur.

Konvansiyonel B-US ve PD-US'nin duyarlılığının ve özgüllüğünün sınırlı olabileceği zaten bilinmektedir: Klinik olarak semptomatik bazı hastalar, sonografik olarak saptanabilir tendinopati belirtileri göstermemektedir. Bu durum tendon kalınlaşması veya kalsifikasyonlar gibi potansiyel olarak klinik olarak alakasız veya yanıltıcı morfolojik değişikliklerden etkilenmeyen daha esnek bir görüntüleme yöntemi gerektirir[61].

Genel olarak semptomatik tendonlar, asemptomatik tendonlardan daha düşük SWE değerleri sergiler ancak şimdiye kadar sağlıklı aşıl tendonlarının evrensel olarak kabul edilmiş veya uygulanabilir referans değerleri mevcut değildir. Hastanın yaşı, kilosu, önceden var olan

hastalıkları veya egzersize bağlı bir tendonun güçlenmesi gibi tendon sertliğini etkileyen faktörler hakkında çok az şey bilinmektedir [62].

2.9. Elastografi Fiziği

Elastografi, dokunun uygulanan bir kuvvetle deformasyona direnme veya kuvvetin kaldırılmasından sonra orijinal şekline dönme eğilimi olan doku elastikiyetini değerlendirir. Bir materyalin tamamen elastik olduğu ve deformasyonunun zamana bağlı olmadığı (yani viskozite) varsayıldığında, esneklik Hooke Yasası ile tanımlanabilir [63].

$$E = \sigma / \epsilon$$

Elastografi, doku sertliğinin Young modülü (E) olarak adlandırılan fiziksel bir özellik olarak tahmin edildiği bir dizi tekniktir. Young modülü, birim alan veya stres başına uygulanan kuvvet ile doku boyutunda veya gerinimdeki sonuçta ortaya çıkan göreceli değişiklik arasında ilişki kuran bir orantı sabitidir. US elastografi yöntemleri iki kategoriye ayrılabilir: yarı statik veya strain tabanlı ve dinamik veya shear wave tabanlı [64].

Dış mekanik uyarının doğası bu yöntemleri tanımlar. Strain tabanlı elastografide kuvvet, prob basıncının uygulanmasıyla veya endojen mekanik kuvvet (örneğin karotis pulsasyonu) yoluyla uygulanır. Shear wave tabanlı elastografide, görüntüleme sistemi tarafından bir doku kayma dalgası indüklenir. Her iki yaklaşımda da dokunun bu mekanik uyarılara verdiği yanıt, dokunun mekanik özelliklerini tahmin etmek için kullanılır [64].

Strain görüntüleme, σ 'nın harici olarak uygulanan gerilimi temsil ettiği ve ϵ 'nin gerilimi temsil ettiği doğrudan Hooke Yasası ilişkisini kullanır [65].

Young modülü, ilgilenilen dokuya uygulanan kuvvet genellikle bilinmediğinden, sıklıkla klinik strain görüntüleme sistemleriyle hesaplanmaz. Shear wave görüntüleme sistemleri, ρ 'nın doku yoğunluğunu ve c_s 'nin shear wave hızını temsil ettiği $E = 3\rho c_s^2$ ilişkisini kullanarak Young modülünü hesaplar.

Ultrason operatörü kPa'yı m/s'ye ve m/s'yi kPa'ya dönüştürebilir. US muayenesinin sonunda, çoğu US sistemi, hem kPa hem de m/s cinsinden sertlik değerlerini gösteren bir tablo gösterir [65].

3. MATERYAL METOD

3.1. Çalışma Tasarımı

Çalışma prospektif olarak tasarlandı. En az 1 yıldır statin kullanan 45 hasta çalışma grubunu ve statin kullanmayan 48 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Toplam 93 asemptomatik hastanın 186 aşıl tendonu incelendi. Çalışma, tıp fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 17/10/2019, Karar No:24/03). Çalışmaya dahil tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Statin kullanmayan kontrol grubu, her iki grubu da karşılaştırılabilir kılmak için yaş ve cinsiyet dağılımına göre eşleştirildi.

Çalışmaya Dahil Edilen Çalışma Grubu Katılımcılarının Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak
- En az 1 yıldır statin kullanmak
- Katılımcıda bilinen semptomatik aşıl tendon patolojisi olmaması (tendinopatilerin klinik semptomları ağrı, yaygın veya lokalize şişlik, azalmış kuvvet ve/veya tendonun azalmış esnekliği olarak belirlendi)
- Aşıl tendon ile ilgili operasyon geçirmemek

Çalışmaya Dahil Edilen Kontrol Grubu Katılımcılarının Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak
- Hiç statin grubu ilaç kullanmamış olmak
- Katılımcıda bilinen semptomatik aşıl tendon patolojisi olmaması (tendinopatilerin klinik semptomları ağrı, yaygın veya lokalize şişlik, azalmış kuvvet ve/veya tendonun azalmış esnekliği olarak belirlendi)
- Aşıl tendon ile ilgili operasyon geçirmemek

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

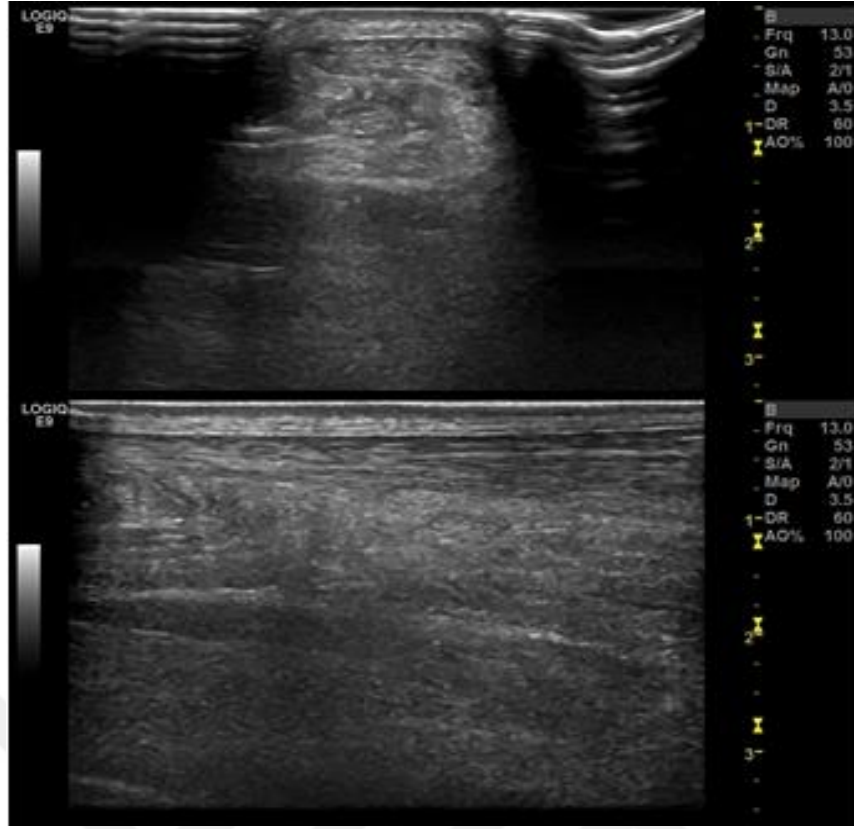
- 18 yaş altı olmak
- Katılımcıda bilinen semptomatik aşıl tendon patolojisi olması
- Aşıl tendon ile ilgili operasyon geçirmek

3.2. Veri Toplama

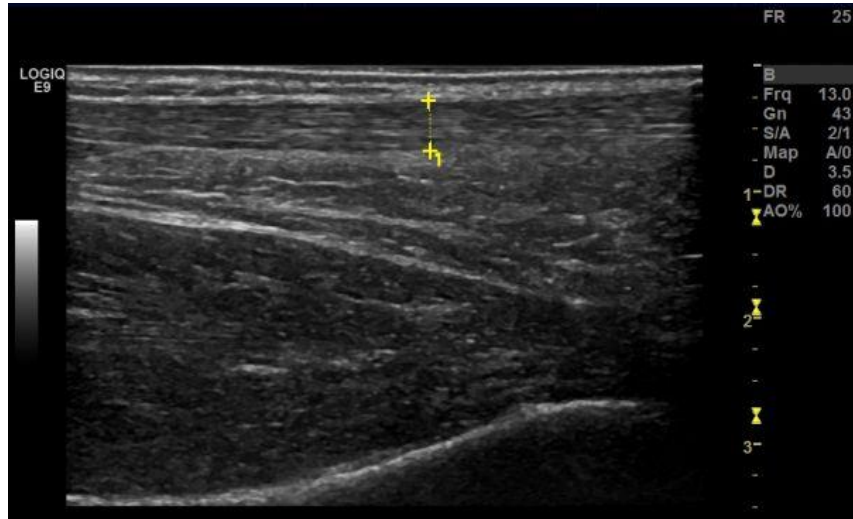
Hastaların demografik verileri toplandı. Her katılımcıya B mod US, Strain elastografi (SE) ve SWE oluşan standart bir multimodal US protokolü uygulandı. İncelemeler LOGIQ E9, (GE Healthcare, Wauwatosa, WI, ABD) US sisteminde 6-15 MHz bant genişliğine sahip yüksek çözünürlüklü lineer probalar ile 4 yıllık deneyime sahip bir radyolog tarafından yapıldı.

Tüm katılımcıların her iki aşıl tendonu da incelendi. Tendona yönelik inceleme, hasta muayene masasının üzerinde pron pozisyonda yatarken serbestçe asılı olacak gevşek bir duruşta, nötr subtalar pozisyonda gerçekleştirildi. Tüm tendonlar sırasıyla B mod US, SWE ve SE ile longitudinal ve aksiyal olmak üzere iki planda sistematik olarak incelendi.

B mod US incelemede bilateral tendon morfolojileri (Şekil 3.1) değerlendirilip, tendon kalınlıkları ölçüldü (Şekil 3.2).

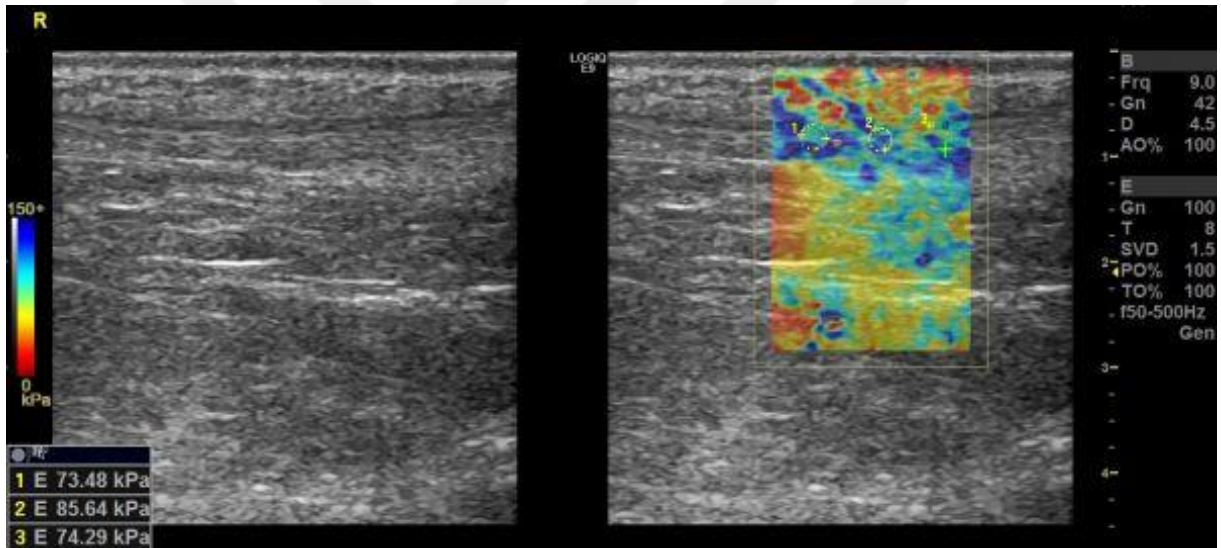


Şekil 3.1 B mod US incelemesinde longitudinal ve aksiyal planlarda aşil tendon morfolojik değerlendirilmesi

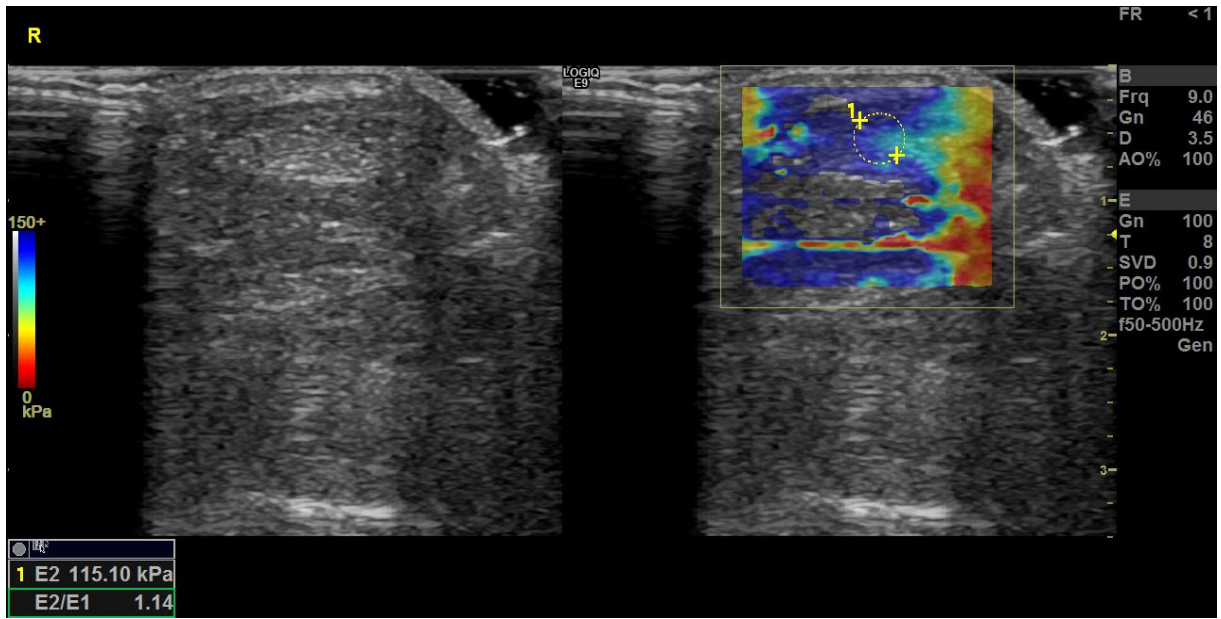


Şekil 3.2 B mod US incelemesinde aşil tendon kalınlık ölçümü

Shear wave elastografi ölçümleri kompresyon uygulanmadan gerçekleştirildi. Ölçümler, her planda tendonun en hassas yeri olan, tendon kalkaneus yapışma yerinden 2 cm proksimalden yapıldı. İncelemesi sırasında hem elastografik hem de gri skala görüntüler iki farklı görüntü olarak aynı anda yan yana görüntülendi. Aşıl tendonunu tarama protokolü, birkaç ardışık görüntünün neredeyse aynı renk haritasını gösterdiğini doğruladıktan sonra tamamlandı. Daha sonra kantitatif SWE ölçümlerini yapmak için bu doğrulanmış görüntüler seçildi. SWE ölçüm penceresinin standart boyutu 3x2 cm olarak ayarlandı. Ardından, ölçüm penceresinde tendon üzerinde longitudinal planda 3 (Şekil 3.3), aksiyal planda 1 (Şekil 3.4) olmak üzere toplamda 4 farklı noktaya 2 mm çapında ROI yerleştirilerek SWE ölçümleri yapıldı. Sağ ve sol aşıl tendonu için bu dörder ölçümün hepsinin ortalamaları alınarak her iki taraf için kPa cinsinden ortalama bir elastisite değeri elde edildi. Elde edilen SWE değerleri, 300 kPa ve 10 m/s maksimum doku sertliğine kadar kPa ve m/s cinsinden kantitatif olarak değerlendirildi.

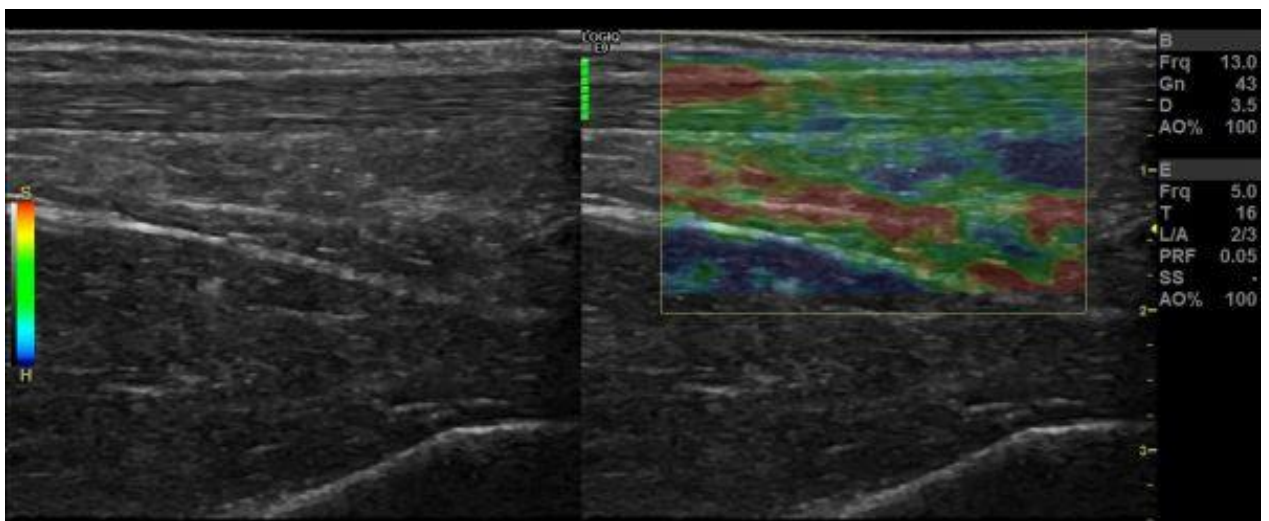


Şekil 3.3 Longitudinal planda SWE ölçümleri (kPa)

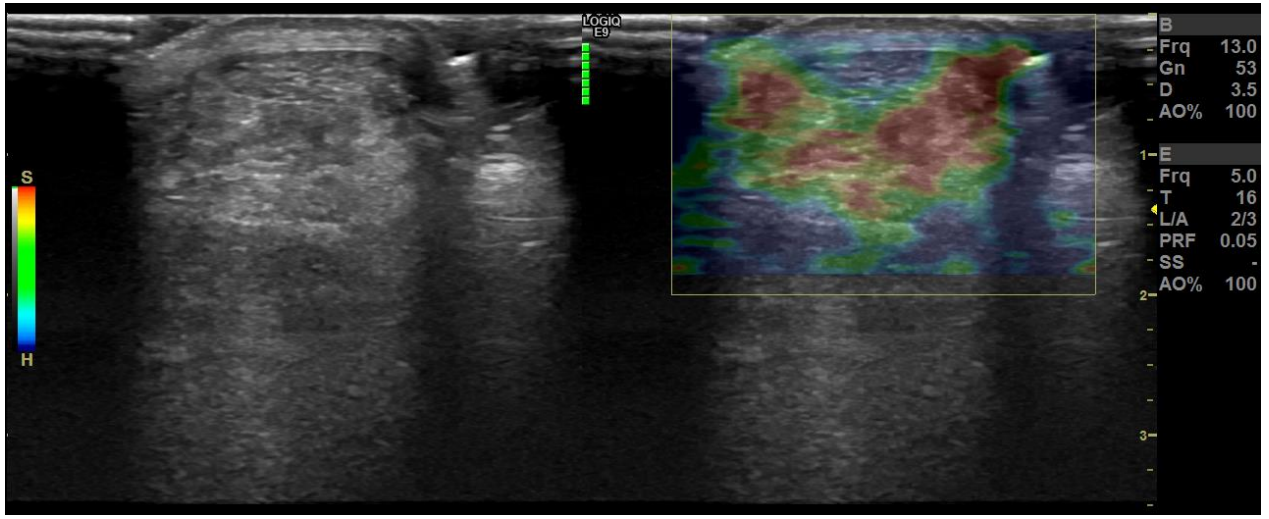


Şekil 3.4 Aksiyal planda SWE ölçümleri (kPa)

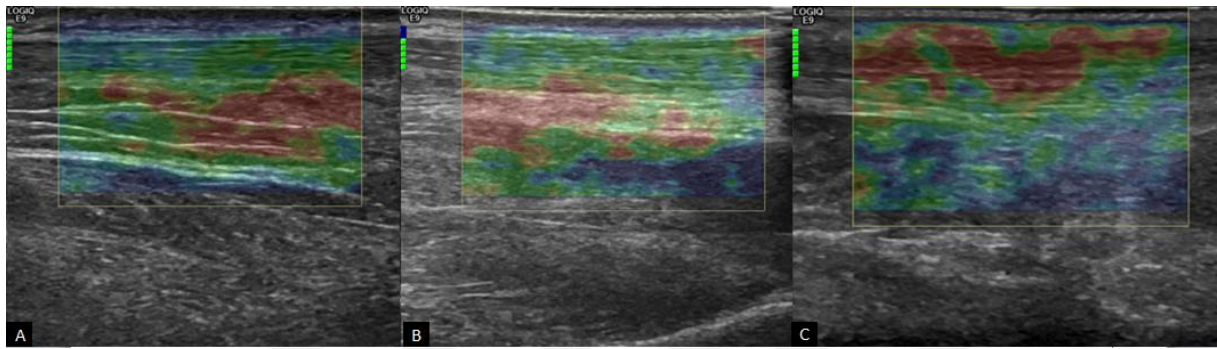
Strain elastografi değerlendirmesinde, her iki aşıl tendon elastisitesinin renk skalası karşılığına denk gelen üç farklı grup oluşturuldu. Elastografi incelemesi sırasında hem elastografik hem de gri skala görüntüler iki farklı görüntü olarak aynı anda yan yana görüntülendi (Şekil 3.5 ve Şekil 3.6). SE görüntüleri gri tonlamalı görüntülerin üzerine bir renk şemasında yerleştirildi: kırmızı (en büyük gerilim, en yumuşak doku), yeşil (ortalama gerilim, orta sertlikte doku) ve mavi (en düşük gerilim, en sert doku) [66]. Ardından her iki aşıl tendonu, elastisitelerine karşılık gelen bu 3 gruba göre sınıflandırıldı (Şekil 3.7).



Şekil 3.5 Longitudinal planda SE değerlendirmesi



Şekil 3.6 Aksiyal planda SE değerlendirilmesi



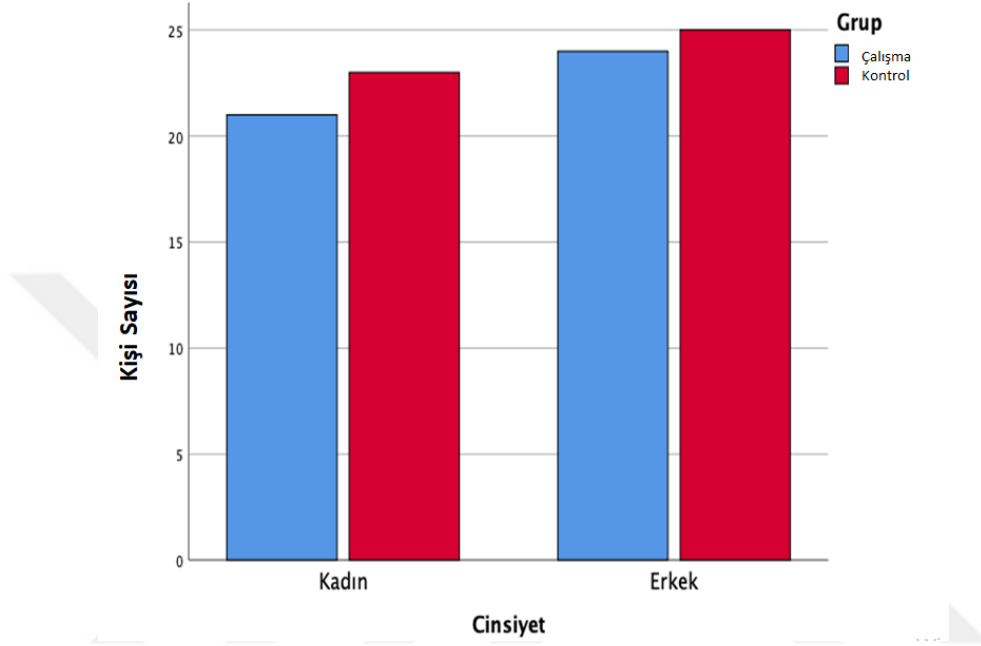
Şekil 3.7 SE değerlendirmesine göre gruplar:
A. Grup 1-Sert, B. Grup 2-Orta sertlikte, C. Grup 3- Yumuşak

3.3. Veri Analizi

İstatistiksel analizler yapılırken SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır. Sayısal veriler üzerinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri yapılarak normal dağılıma uyup uymadıkları tespit edilmiştir. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri; normal dağılanlar için ortalama±standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük), normal dağılmayanlar için ortalama±standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük) olarak verilmiştir. Kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise sayı ve yüzde olarak verilmiş ve gerekli karşılaştırmalar ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Sayısal verilerin birbiriyle ilişkilerinin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyup uymamasına göre Pearson Korelasyon Analizi ya da Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan sayısal verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında student-t testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan sayısal verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak belirlenmiştir.

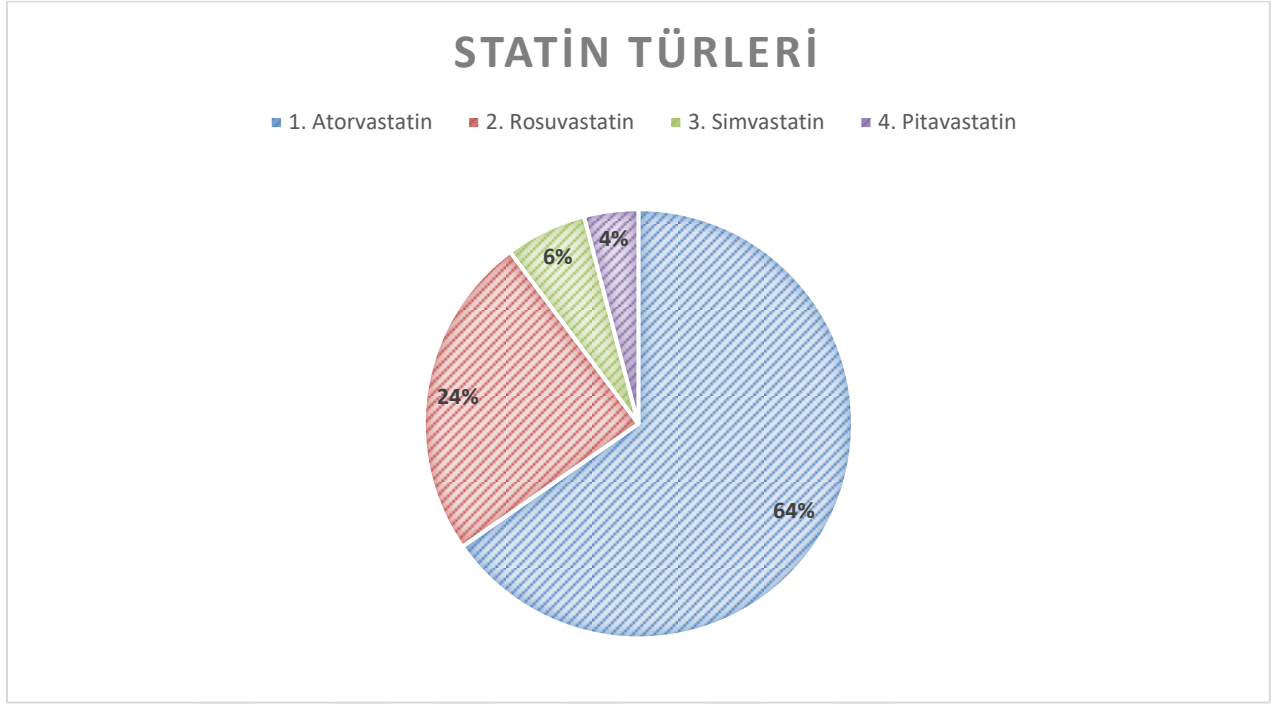
4. BULGULAR

Çalışma grubunda 45, kontrol grubunda 48 olmak üzere 93 hastada toplam 186 aşıl tendonu değerlendirildi. Çalışma grubunun 21'ü (%46), kontrol grubunun 23'ü (%48) kadındı (Şekil 4.1). Yaş ortalamaları çalışma grubunda 59.7 iken kontrol grubunda 57.1 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.



Şekil 4.1 Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Çalışma grubunda ortalama statin kullanma süresi 45 ay olarak tespit edildi. Hastaların 29'u (% 64) atorvastatin kullanırken, 11'i (%24) rosuvastatin, 3'ü (%6) simvastatin ve 2'si (%4) de pitavastatin kullanmaktaydı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Statin türlerinin dağılımı

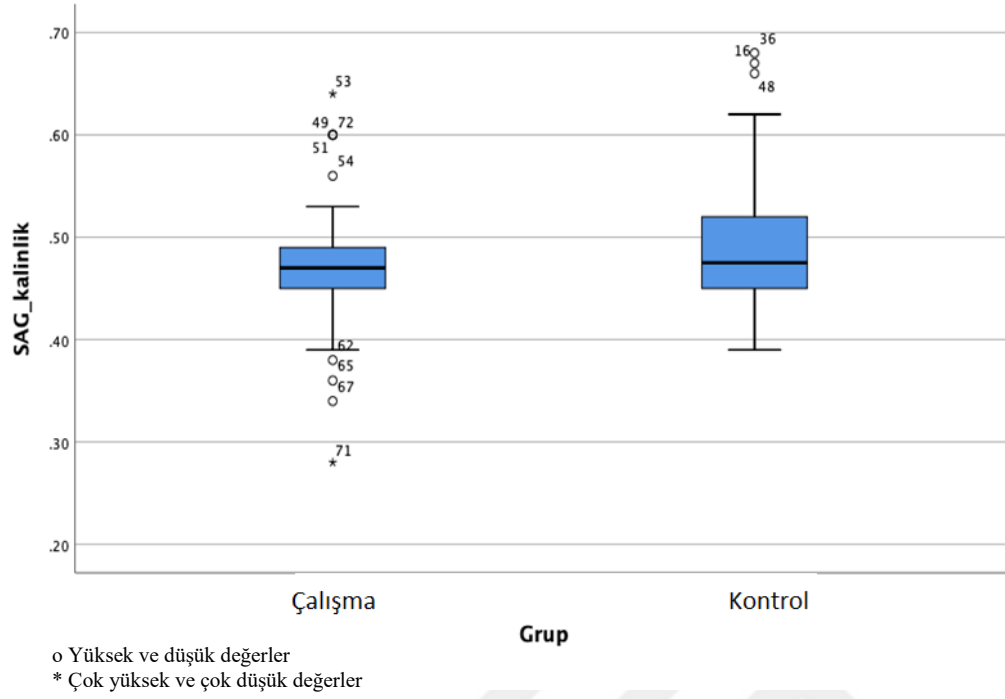
Her iki aşil tendon kalınlıkları B mod US’de değerlendirildi. Çalışma grubunda her iki alt ekstermite de kalınlık ortalamaları 0.47 cm ölçülürken; kontrol grubunda kalınlık ortalamaları sol alt ekstremitede 0.50 cm, sağ ekstremitede 0.49 cm ölçüldü. İstatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da çalışma grubundaki hastalarda tendonda incelme görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Statin kullanan ve kullanmayan gruplar arasında aşil tendon kalınlık ölçüm değerleri analizi

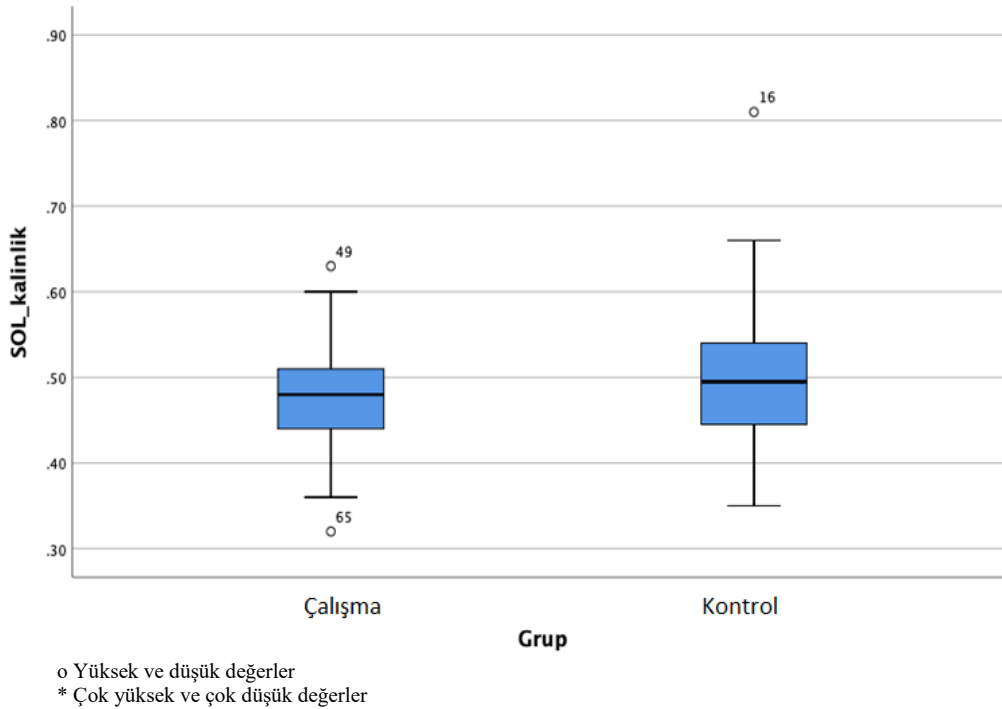
Aşil Tendon Kalınlığı (cm)	Çalışma Grubu (ortalama ± SS)	Kontrol Grubu (ortalama ± SS)	p*
Sol alt ekstremit	0.47 ± 0.06	0.50 ± 0.08	0,184
Sağ alt ekstremit	0.47 ± 0.06	0.49 ± 0.07	0,622

*Student t testi/Mann-Whitney U testi
SS: Standart sapma

Her iki alt ekstremitede aşil tendon kalınlık ölçüm grafikleri aşağıda Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3 Sağ alt ekstremitte aşil tendon kalınlık ölçümlerinin gruplar arası dağılımı

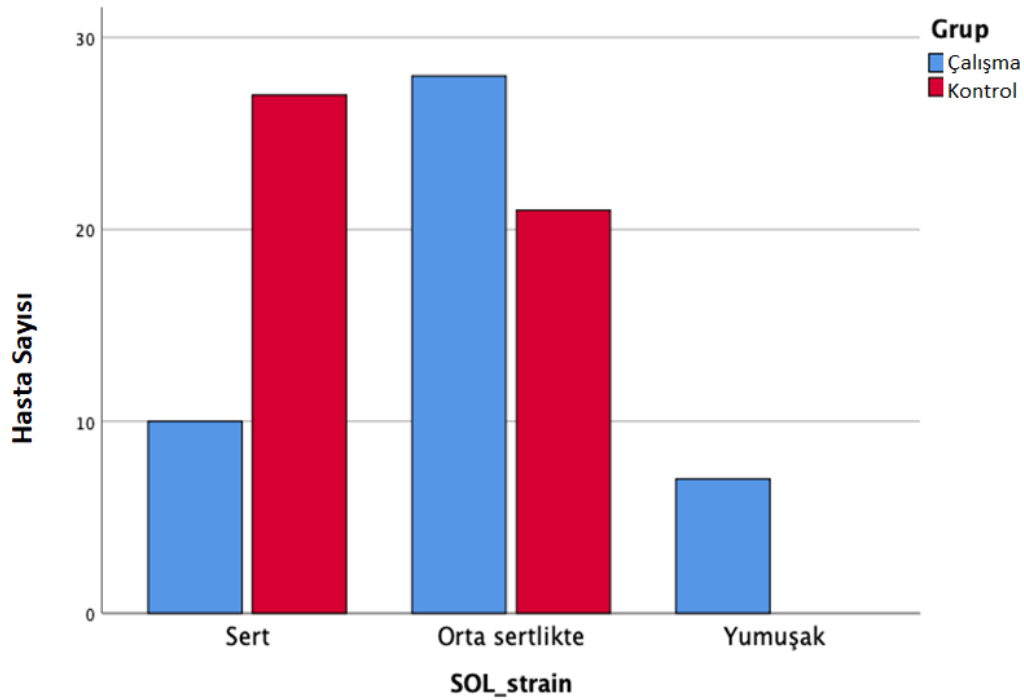


Şekil 4.4 Sol alt ekstremitte aşil tendon kalınlık ölçümlerinin gruplar arası dağılımı

Strain elastografi değerlendirmesinde sol aşıl tendonda, çalışma grubunun % 22'si sert (Grup 1), % 62'si orta sertlikte (Grup 2), %16'sı yumuşak (Grup 3) grupta yer almaktadır. Kontrol grubunun ise % 56'sı sert, % 44'ü ise orta sert grupta yer almaktadır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Sol aşıl tendon SE değerlendirme sonuçları

Sol Aşıl Tendon SE		Grup		Toplam
		alışma (n=45)	Kontrol (n=48)	
Sert	n (%)	10 (22.2)	27 (56.3)	37 (39.8)
Orta sertlikte	n (%)	28 (62.2)	21 (43.8)	49 (52.7)
Yumuşak	n (%)	7 (15.6)	0 (0.0)	7 (7.5)
Toplam	n (%)	45 (100)	48 (100)	93 (100)

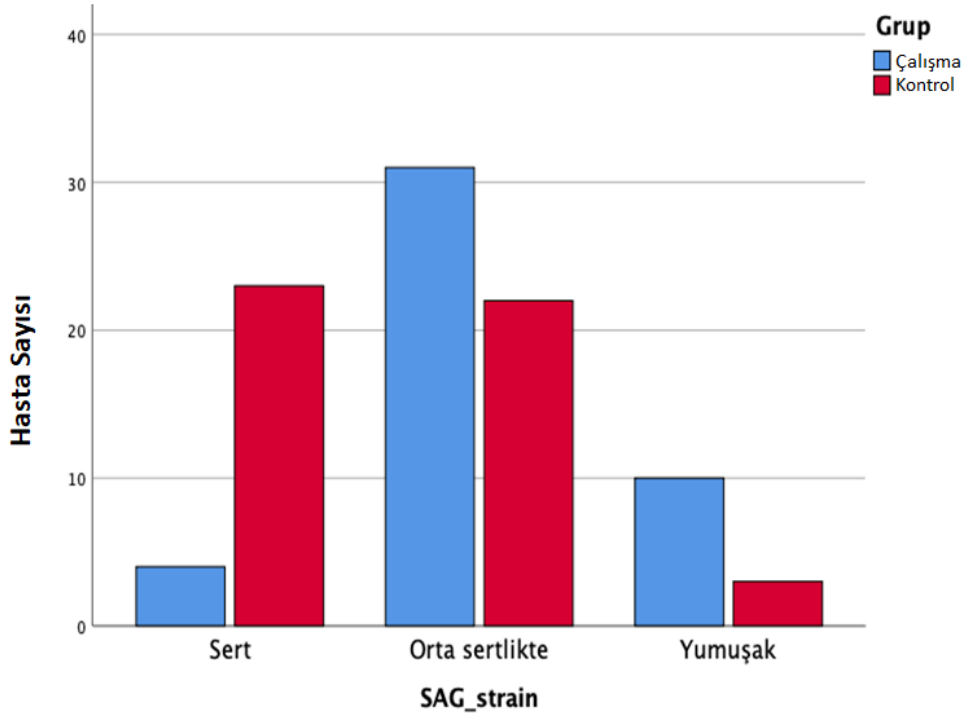


şekil 4.5 Sol aşıl tendon SE değerleri dağılımı

Strain elastografi değerlendirmesinde sol aşıl tendonda, çalışma grubunun % 9'u sert (grup 1), % 69'u orta sertlikte (grup 2), %22'si yumuşak (grup 3) grupta yer almaktadır. Kontrol grubunun ise % 48'i sert, % 46'sı ise orta sertlikte, % 6'sı da yumuşak grupta yer almaktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Sağ aşıl tendon SE değerlendirme sonuçları

Sağ Aşıl Tendon SE		Grup		Toplam
		alışma (n=45)	Kontrol (n=48)	
Sert	n (%)	4 (8.9)	23 (47.9)	27 (29.0)
Orta sertlikte	n (%)	31 (68.9)	22 (45.8)	53 (57.0)
Yumuşak	n (%)	10 (22.2)	3 (6.3)	13 (14.0)
Toplam	n (%)	45 (100)	48 (100)	93 (100)



şekil 4.6 Sağ aşıl tendon SE değerlerinin dağılımı

Strain elastografileri karşılaştırılabilir kılmak adına, grupların aritmetik ortalamaları hesaplanıp istatistiksel olarak analiz edildi. Ortalamalar çalışma grubunda sol aşil tendonunda 1.93, sağ aşil tendonunda 2.13; kontrol grubunda ise sol aşil tendonunda 1.43, sağ aşil tendonunda 1.58 olarak hesaplanmış olup her iki aşil tendonunda da istatistiksel olarak anlamlı olarak ($p<0.001$) statin kullanan grupta yumuşak gruba yönelim saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Çalışma ve kontrol gruplarında SE ortalama değerleri

Strain	Çalışma Grubu (ortalama $\pm$ SS)	Kontrol Grubu (ortalama $\pm$ SS)	p*
Sol alt ekstremité	1.93 $\pm$ 0.61	1.43 $\pm$ 0.5	<0.001
Sağ alt ekstremité	2.13 $\pm$ 0.54	1.58 $\pm$ 0.61	<0.001

*Mann-Whitney U
SS: Standart sapma

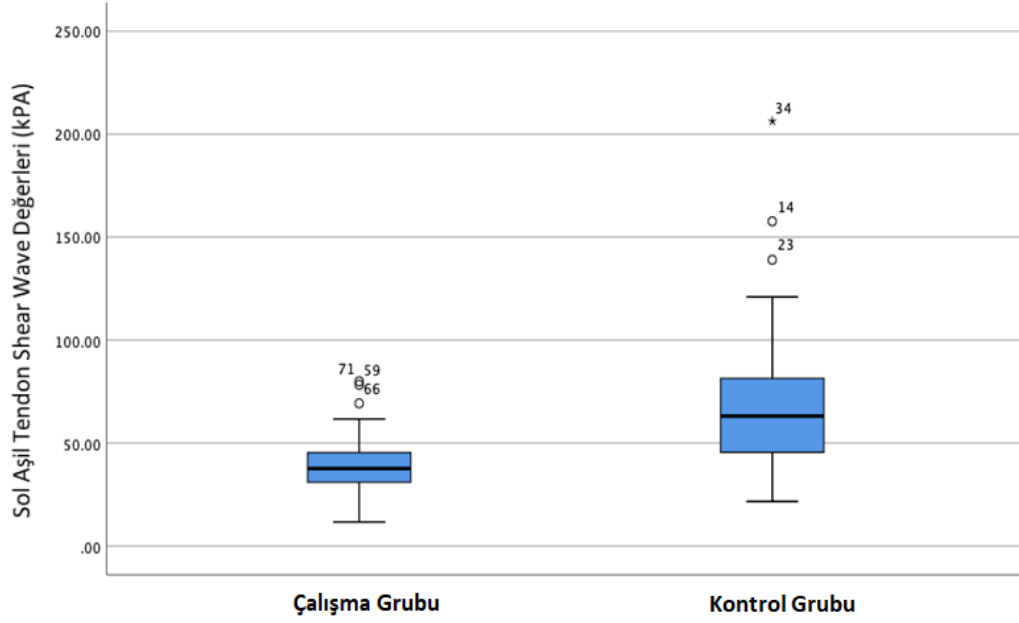
Shear wave elastografi değerlendirilmesinde, çalışma grubunda elastisite değerleri, sol aşil tendonunda 38 kPa, sağ aşil tendonunda 36 kPa; kontrol grubunda sol aşil tendonunda 68 kPa, sağ aşil tendonunda 59 kPa olarak ölçülmüş olup statin kullanan çalışma grubunda anlamlı olarak ($p<0.001$) azalma saptanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Çalışma ve kontrol grupları SWE ortalama değerleri

SWE Ortalama (kPa)	Çalışma Grubu (ortalama $\pm$ SS)	Kontrol Grubu (ortalama $\pm$ SS)	p*
Sol alt ekstremité	38.85 $\pm$ 14.67	68.84 $\pm$ 34.48	<0.001
Sağ alt ekstremité	36.85 $\pm$ 13.10	59.17 $\pm$ 18.80	<0.001

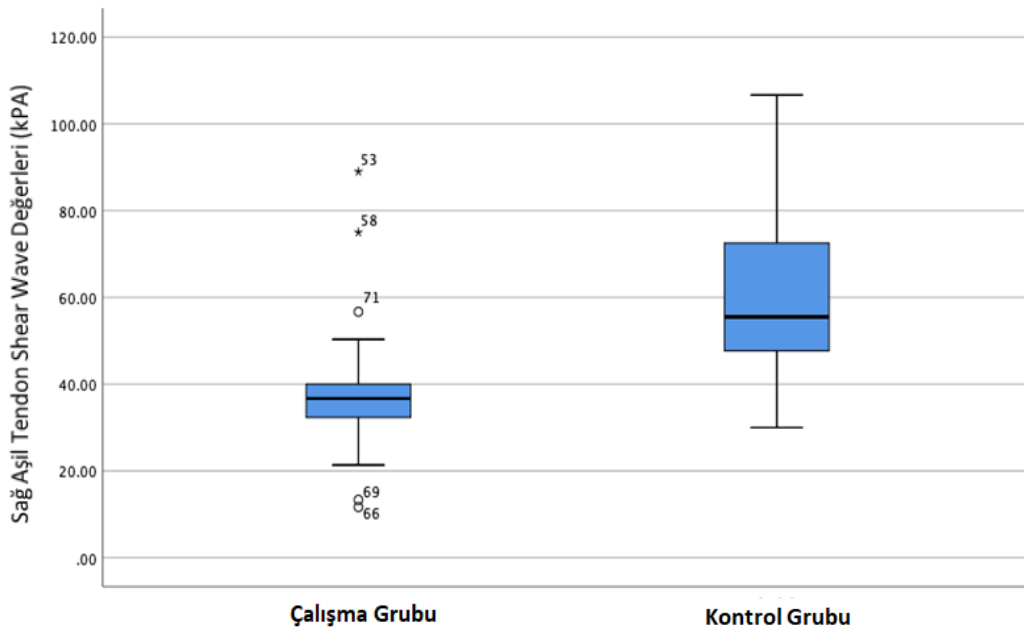
*Mann-Whitney U testi
SS: Standart sapma

Her iki alt ekstremitede gruplar arasında aşı tendon SWE değerlerine ait dağılım grafikleri aşağıda Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de gösterilmiştir.



o Yüksek ve düşük değerler
* Çok yüksek ve çok düşük değerler

Şekil 4.7 Sol aşil tendon SWE değerlerinin gruplar arası dağılımı



o Yüksek ve düşük değerler
* Çok yüksek ve çok düşük değerler

Şekil 4.8 Sağ aşil tendon SWE değerlerinin gruplar arası dağılımı

Ayrıca çalışma ve kontrol grubu hastalarının toplam aşıl değerleri sağ sol ayrımı yapılmadan karşılaştırılmıştır. Statin kullanan grupta hem SE hem de SWE değerlerinde anlamlı olarak azalma tespit edildi ve bu sonuç tendondaki yumuşamayı gösterdi. Aşıl tendon kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamakla beraber statin kullanan grupta minimal inceltme dikkati çekmektedir (Tablo 4.6).

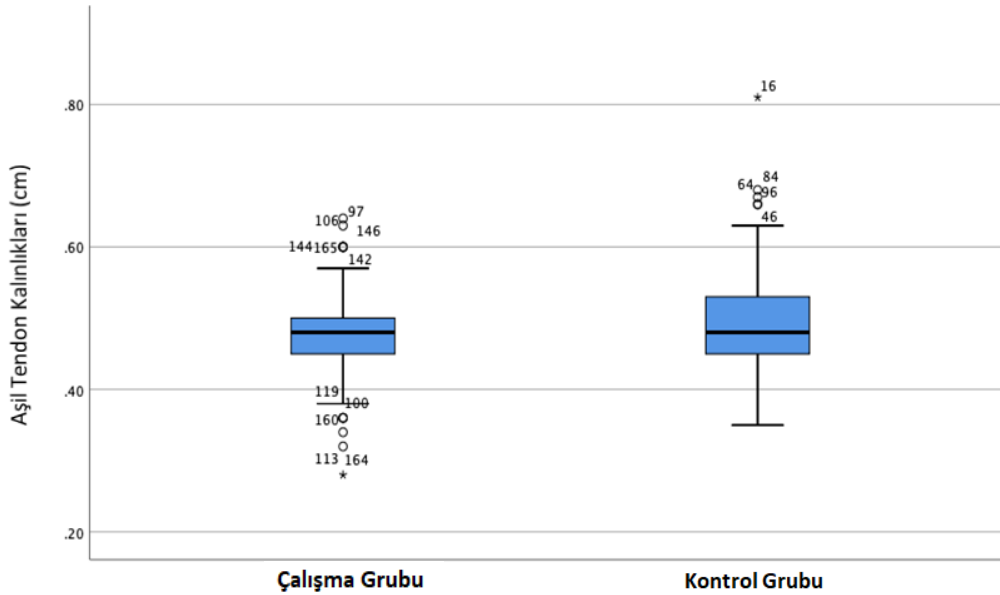
Tablo 4.6 Statin kullanan ve kullanmayan gruplar arasında aşıl tendon kalınlık, SE, SWE değerlerinin karşılaştırması

	Çalışma Grubu (ortalama $\pm$ SS)	Kontrol Grubu (ortalama $\pm$ SS)	p*
Kalınlık (cm)	0.47 $\pm$ 0.06	0.49 $\pm$ 0.07	0.19
SWE (kPa)	37.85 $\pm$ 13.87	64.01 $\pm$ 28.05	<0.001
SE (ortalama)	2.03 $\pm$ 0.58	1.51 $\pm$ 0.56	<0.001

*Mann-Whitney U

SS: Standart sapma

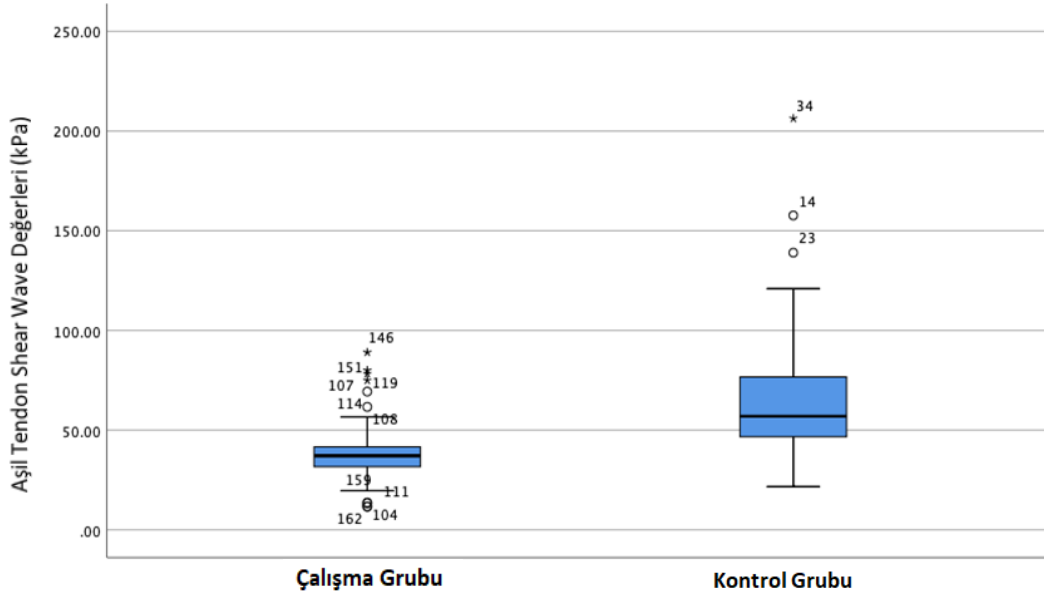
Aşıl tendon kalınlık ve elastisite ölçüm grafikleri aşağıda Şekil 4.9 ve Şekil 4.10'da gösterilmiştir.



o Yüksek ve düşük değerler

* Çok yüksek ve çok düşük değerler

Şekil 4.9 Aşıl tendon kalınlık ölçümlerinin gruplar arasında dağılımı



o Yüksek ve düşük değerler

* Çok yüksek ve çok düşük değerler

Şekil 4.10 Aşıl tendon SWE değerlerinin gruplar arası dağılımı

Çalışma ve kontrol grubu hastalarında VKİ hesaplandı. Hastaların VKİ ortalamaları 30.2 olarak saptandı. Bunların %3'ü düşük ağırlıklı grupta (VKİ<18.5), %19'u normal ağırlıklı grupta (VKİ, 18.5-24.9) ve %78'i ise yüksek ağırlıklı grupta (VKİ>25) yer almaktaydı. Daha sonra VKİ ile her iki aşıl tendon SWE değerleri ve aşıl tendon kalınlıkları karşılaştırıldı. Hastaların VKİ ile SWE değerleri ve VKİ ile sağ aşıl tendon kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bununla birlikte VKİ ile sol aşıl tendon kalınlığı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 VKİ ile aşıl tendon kalınlık ve SWE elastisite değerleri arasındaki korelasyon analizi

Korelasyon	VKİ (kg/m ²)	
	p*	r**
Sol aşıl SWE ortalaması (kPa)	0.89	-0.02
Sağ aşıl SWE ortalaması (kPa)	0.45	0.12
Sol aşıl kalınlık ortalaması (cm)	0.03	0.34
Sağ aşıl kalınlık ortalaması (cm)	0.92	0.01

*Spearman testi

**Korelasyon katsayısı

Çalışma grubunda her iki aşıl tendon SWE değerleri ve aşıl tendon kalınlıkları ile hastaların statin kullanımı sonrası total kolesterol ve LDL sonuçları karşılaştırıldı. Tendon kalınlıkları ve elastisite değerleri ile total kolesterol ve LDL değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Total ve LDL kolesterol ile aşıl tendon kalınlık ve SWE elastisite değerleri arasındaki korelasyon analizi

Korelasyon	Total Kolesterol		LDL Kolesterol	
	p*	r**	p*	r**
Sol aşıl SWE ortalaması (kPa)	0.67	0.06	0.89	-0.01
Sağ aşıl SWE ortalaması (kPa)	0.24	-0.17	0.31	-0.15
Sol aşıl kalınlık ortalaması (cm)	0.55	-0.09	0.37	-0.13
Sağ aşıl kalınlık ortalaması (cm)	0.54	-0.09	0.65	-0.65

*Pearson testi

**Korelasyon katsayısı

Çalışma grubunda en fazla kullanılan statinler atorvastatin (n=29) ve rosuvastatin (n=11) olarak saptandı. Her iki statin grubunu kullanan hastalarda her iki aşıl tendon SWE ve kalınlıkları karşılaştırıldı. İki grupta da kalınlıklar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Bununla birlikte elastisite değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da atorvastatin kullanan grupta her iki aşıl tendonunda yumuşama saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Aşıl tendon üzerindeki etkilerin statin grupları üzerinden karşılaştırılması

	Atorvastatin (n=29)	Rosuvastatin (n=11)	p*
Sol aşıl SWE ortalaması (kPa)	37.50	45.21	0.15
Sağ aşıl SWE ortalaması (kPa)	35.23	43.78	0.99
Sol aşıl kalınlık ortalaması (cm)	0.47	0.46	0.95
Sağ aşıl kalınlık ortalaması (cm)	0.46	0.48	0.05

*Mann-Whitney U testi

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

İlaça bağlı tendinopati, en yaygın olarak aşıl tendonunu etkileyen nadir görülen ancak yetersiz teşhis edilen bir sağlık sorunudur [11]. Kortikosteroidler, florokinolon antibiyotikler, kilo düşürücü ilaçlar, anabolik steroidler ve narkotikler gibi terapötik ajanlar, predispozan dış faktörler arasında yer almaktadır [67]. Halihazırda, artan klinik vaka raporları nedeniyle statinler tendonla ilişkili yan etkileri açısından incelenmektedir [68]. Kronik statin tedavisinden sonra sıçanların tendonlarında yapılan biyokimyasal analizlerde, kollajen I içeriğinin azalması ve MMP'lerin artan aktivitesi gibi tendonların hücre dışı matrisinde önemli değişiklikler gösterilmiş olup, kollajen I ve MMP'lerdeki değişikliklere bağlı tendonlarda ciddi hasarın oluşabileceği düşünülmektedir. Statinlerle tedaviden sonra tendonların hücre dışı matrisindeki değişiklikler, bu dokuda muhtemelen mikro hasara ve yırtılmalara neden olmaktadır [3]. Bu nedenle, statin grubundan herhangi bir ilaçla tedavi sırasında, hastaların tendinopati ve tendon rüptürü ile ilgili belirti ve semptomlar açısından dikkatle izlenmesi gerekliliği düşünülmektedir.

Ogura ve ark yaptıkları çalışmada, statin kullanan hastalarda aşıl tendon kalınlığı ile total kolesterol, LDL kolesterol ve VKİ arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışmalarında olguları aşıl tendon kalınlıklarına göre <9.5 mm (grup 1), 9.5-12.7 mm (grup 2) ve >12.7 mm (grup 3) olacak şekilde 3 gruba ayırdılar. Total kolesterol değerlerini grup 1'de 206 mg/dL, grup 2'de 211 mg/dL, grup 3'te 195 mg/dL iken; LDL değerleri grup 1'de 129 mg/dL, grup 2'de 137 mg/dL, grup 3'te 132 mg/dL olarak bulmuş olup aşıl tendon kalınlıkları ile total kolesterol ve LDL kolesterol arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. VKİ ise grup 1'de 22 kg/m², grup 2'de 22.8, grup 3'te 22.8 olarak hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulamamışlardır [69]. Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada, yaşları 18-75 arası değişen 205 hastayı hiperkolesterolemili, borderline ve normal LDL kolesterol değerlerini içeren 3 grup oluşturup direk grafi ile aşıl tendon kalınlıklarına bakılmıştır. Aşıl tendon kalınlık ortalamaları normal grupta 6.05 mm, borderline grupta 8.24 mm, hiperkolesterolemili grupta ise 9.42 mm olarak analiz edilmiş ve tendon kalınlıkları ve LDL kolesterolü arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Hiperkolesterolemi, tendonlarda kolesterol açısından zengin materyallerin birikmesine ve tendon ksantomu oluşumuna neden olabilir. Aşıl tendonu yaygın bir lipid birikimi bölgesi olduğundan, kalınlığı ksantom oluşumunun erken bir göstergesi olabilmektedir. Bu durumun LDL kolesterolle aşıl tendon kalınlığı arasındaki pozitif korelasyonu açıkladığı düşünülmektedir [70]. Çalışmamızda Ogura ve ark. ile Wang ark.'nın aksine kolesterol

değerleri ile aşıl tendon kalınlığı arasında korelasyon saptanmadı. Bu iki çalışmada mevcut korelasyonun çalışmamızda görülmemesi nedeni çalışma grubumuzdaki hastaların uzun süreli statin kullanımına bağlı kolesterol değerlerinin düşük olması ile açıklanabilir. Tendon kalınlığı ve kolesterol arasındaki ilişkinin, kan kolesterol değerinin yüksekliğine, yüksek kalma süresine ve statinler gibi kolesterol üzerinde düşürücü etkiye sahip ilaçların kullanılmasına göre değişkenlik gösterebileceği düşünülmektedir.

Al-Qahtani ve ark. yaptıkları çalışmada VKİ ile kuadriseps tendon sertliği arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sedanter bir yaşam biçimine sahip ve son 6 aydır ağır sporlarla ilgilenmeyen 40 erkek hasta, VKİ'lerine göre 3 gruba ayrılmıştır; A, düşük ($<18.5 \text{ kg/m}^2$); B, normal ($18.5\text{--}25.0 \text{ kg/m}^2$); ve C, yüksek ($>25.0 \text{ kg/m}^2$). B mod US incelemesinde tüm hastaların baskın tarafı olan sağ bacakta kuadriseps tendon kalınlıkları ölçülmüştür. SE ölçümlerinde ise kuadriseps kasının ortasından ve komşu ciltaltı dokudan belirlenen bir referans noktasına göre strain oranı hesaplanmıştır. Çalışma verilerine göre 3 grup arasında A'dan C'ye gittikçe- VKİ arttıkça tendon kalınlığının arttığı, strain oranının ise VKİ arttıkça azaldığını rapor etmişlerdir. Sonuç olarak, tendon sertliğinin ve kalınlığının VKİ artışıyla pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir [71]. Abate ve ark. tarafından yapılan çalışmada, en az bir yıl önce tanı alan 51 tip 2 diyabet hastasından oluşan çalışma grubu ve diyabet tanısı olmayan 18 hastadan oluşan kontrol grubunda VKİ ile aşıl tendon kalınlığı arasında korelasyon araştırmışlardır. Abate ve ark. çalışmalarında ayak travması olan ve bu lokalizasyonda operasyon öyküsü bulunan hastaları çalışma dışı bırakmışlardır. Çalışmalarında, VKİ'ye göre 4 gruba; Grup A- normoglisemik-normal kilolu (VKİ <25), Grup B- diyabetik -normal kilolu (VKİ <25), Grup C- diyabetik - fazla kilolu (VKİ, 25-30) ve Grup D- diyabetik - obez (VKİ >30) ayrılan hastaların baskın alt ekstremitesinde B mod US ile aşıl tendon kalınlıklarını ölçmüşlerdir. Aşıl tendon kalınlıklarını Grup A'da 4 mm, Grup B'de 4.8 mm, Grup C'de 5.2 mm ve Grup D'de 5.7 mm olarak saptadılar. VKİ fazla olan hastalarda ve diyabetik hastalarda aşıl tendon kalınlığının, normoglisemik-normal kilolu hastalara kıyasla arttığını rapor etmişlerdir [72]. Çalışmamızda, yukarıda bahsedilen Al-Qahtani ve ark. ve Abate ve ark. tarafından sunulan iki çalışma ile benzer şekilde VKİ ile sol aşıl tendonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bununla birlikte sağ aşıl tendon kalınlığı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Bu sonuca, olgularımızda alt ekstremitelerde sağ baskın tarafın daha yüksek oranda bulunmasının ve kronik strese bağlı baskın taraf olan sağ aşıl tendonda buna bağlı müphem incelmenin sebep olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda Al-Qahtani ve ark.'nın aksine VKİ ile aşıl tendon elastisitesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Tsouli ve ark. tarafından yapılan çalışmada statinlerle tedaviye yanıtı, ailesel hiperkolesterolemili 80 hastada aşıl tendon US'si kullanarak değerlendirilmiştir. İlk değerlendirmede aşıl tendonunun ekojenitesi üç derece olarak sınıflandırılmıştır: grup 1- normal (tendonun fibriler yapısı korunmuş), grup 2- diffüz (heterojen eko paterni) ve grup 3- ksantom içeren tendonlar (fokal hipoekoik lezyonlar). Tüm hastaların 12 ay sonra kontrol muayenesinde aşıl tendon US'si tekrarlanmıştır. Kontrol US ölçümlerinde tendon kalınlıkları, grup 1 tendonlarda 4.9 mm'den 4.5 mm'ye, grup 2 tendonlarda 5.2 mm'den 4.96 mm'ye, grup 3 tendonlarda 6.98 mm'den 6.58 mm'ye gerilediği bildirilmiştir. Ancak aşıl tendon kalınlığındaki anlamlı azalmanın, yalnızca başlangıçta aşıl tendonları normal eko yapısına sahip olan (grup 1) hastalarda gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Lipid düşürücü etki statinlerin başlıca etkisidir, ancak antiinflamatuvar etkisi de iyi bilinmektedir. Statinlerin anti inflamatuvar etkisi yoluyla ödem ve inflamasyonun gerilemesi, bu çalışmada tedaviden 12 ay sonra gözlenen kalınlık azalmasını kısmen açıkladığını düşünmüşlerdir. Başlangıçta aşıl tendonları anormal eko yapısına sahip olan (grup 2 ve grup 3) hastalarda aşıl tendon kalınlığının önemli ölçüde değişmediğini saptanmışlardır. Başlangıçtaki anormal eko yapısı, statinlerle tedaviye yanıt vermeyen geri dönüşümsüz lezyonları düşündürülebilir. Sonuç olarak Tsouli ve ark. aşıl tendon kalınlığının sadece normal eko-yapısı olan hastalarda azalması, statinlerin anti-inflamatuvar ve lipid düşürücü etkiye sahip olduğunu düşünmüşlerdir [73]. Çalışmamızda statin kullanan grup en az 12 aydır statin tedavisi alan hastalardan oluşmakta olup aşıl tendon kalınlık ortalamaları kontrol grubuna göre Tsouli ve ark.'nın çalışması ile benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da minimal azalmış olarak saptanmıştır. Bu sonucun statinlerin anti inflamatuvar özelliğine sekonder olabileceği düşünüldü.

de Sa ve ark. yaptıkları çalışmada yaş ve cinsiyet bakımından benzer 33 vaka (en az 1 yıldır statin kullanan hastalar) ve 33 kontrol hastasından (hiç statin kullanmayan hastalar) oluşan toplam 66 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada statin kullanımı sonucu aşıl tendonundaki doku hasarını değerlendirmek için US ile doku karakterizasyonu (UTC) yapılmıştır. Aynı şekilde VKİ artışı ile aşıl tendonda meydana gelen hasar da değerlendirilmiştir. UTC incelemesine göre aşıl tendonları 4 dereceye ayrılmıştır (derece 1-4 eko). Bu sınıflamaya göre kollajenler longitudinal olarak ne kadar iyi organize olursa, derece 1 eko yüzdesi o kadar büyük olmaktadır. Çalışmalarının sonucunda statin kullanan grupta derece 1 ekoya sahip tendon oranı %70 iken, statin kullanmayan grupta bu oran %74 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre statin kullanımı ile doku karakterizasyonu arasında belirgin korelasyon saptanmamışlardır. Bununla birlikte hastalar (n = 66), normal kilolu (VKİ:18.5-24.9, n = 24), aşırı kilolu (VKİ: 25-29.9, n = 21) veya obez (VKİ: >30, n=11) olmak üzere

VKİ'lerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Obez bireylerin (n=11) aşı tendonlarının derece I eko yüzdesinin diğer gruplara göre daha düşük olduğu görülmüş olup VKİ ile derece 1 eko yüzdesi arasında negatif korelasyon izlenmemişlerdir. Buna göre VKİ ile aşı tendonunun doku hasarı arasında pozitif korelasyon bulunmuş olup VKİ artışının tendinopati risk faktörleri arasında olduğu düşünmemişlerdir [74]. Çalışmamızda VKİ ile tendon elastisitesi anlamlı korelasyon saptanmamış olup kısmen, VKİ artışının tendon hasarına neden olmadığı sonucuna varılmıştır. Elastisitenin tek başına doku hasarı göstergesi olmaması, de Sa ve ark.'nın [74] tendonları değerlendirmede farklı bir radyolojik teknik kullanmaları ve hasta sayısı arasındaki farkın de Sa ve ark.'nın aksine bu sonuca varılmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızdaki hastaların VKİ'lerine göre, %78 oranında yüksek ağırlıklı grupta yer alması ve diğer düşük ağırlıklı ile normal ağırlıklı gruplardaki hasta sayısının az olmasından dolayı oluşan heterojenitenin de bu sonuca neden olabileceği düşünülmüştür.

Coombes ve ark. 40 hastayla (33 çalışma hastası, 7 kontrol hastası) yaptıkları çalışmada diyabetin tendonlar üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarında aynı zamanda statin kullanan ve kullanmayan hastaların B mod US ile aşı tendon kalınlıklarını ve shear wave velocity (SWV) ile tendon elastisitesini değerlendirmişlerdir. Statin kullanan diyabetli katılımcıların aşı tendonunda, statin kullanmayan katılımcılara kıyasla daha düşük SWV değerleri ve artmış kalınlık değerleri bulmuşlardır. Statin kullanan diyabetli hastalarda aşı tendonunun SWV'si total kolesterol ve LDL kolesterol ile orta derecede negatif korelasyon gösterirken, statin kullanmayan hastalarda serum lipidleri ile herhangi bir korelasyon saptanmamışlardır. Coombes ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada aynı zamanda aşı tendon kalınlığı ve elastisitesi ile VKİ arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. Aşı tendonunun SWV'si ile VKİ arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. Aşı tendonunun kalınlığı ile VKİ arasında ise minimal pozitif korelasyon gözlemlendi. Bu durumun lipidlerin ve kolesterolün patolojik etkileri sonucunda tendonda ve tendon çevresinde ciltaltı yağ birikimine neden olması nedeniyle geliştiğini düşünmüşlerdir [75]. Çalışmamızda Coombes ve ark. ile benzer şekilde statin kullanan hastalarda aşı tendon elastisitesinin azaldığını tespit edilmiştir. Uzun süreli statin kullanımının, tendonda mikro hasara sebep olarak tendon elastisitesini azalttığı düşünülmüştür. Tendondaki tip I kollajen içeriğinin azalması ve metalloproteinazların (MMP) artan aktivitesi gibi tendonların hücre dışı matriksinde meydana gelen önemli değişiklikler sonucunda tendonda ciddi hasara neden olabileceği düşünülmektedir. Statinlerle tedaviden sonra tendonların hücre dışı matrisindeki bu değişikliklerin, tendonda muhtemelen mikro hasara ve mikro rüptürlere neden olduğu ve

tendondaki elastisite kaybına neden olan patofizyolojinin bu etkenler olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte bu çalışmanın aksine aşıl tendon kalınlığında minimal azalma tespit edilmiştir. Coombes ve ark.'nın çalışmasında hastaların uzun süreli statin kullanımının bu farklılığı ortaya çıkardığı düşünülmüştür [75].

Çalışmamız 93 hastayla prospektif sonoelastografi çalışması olarak tasarlandı. Statin kullanan hastaların tamamı (n=45), statinlerini (tedaviye bağlı) sürekli olarak aldıklarını ve en az bir yıldır kullandıklarını belirtmişlerdir. Kontrol hastaları ise (n=48) hayatı boyunca hiç statin tedavisi almamış hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda birkaç adet limitasyon bulunmakta olup bunlardan ilki, çalışmanın orta-ileri yaş erişkinlerde yapılmış ve bu yaş grubunda hastaların mevcut komorbiditelerinin varlığının aşıl tendon kalınlık ve elastisitesini etkileyebilmesidir. Daha genç bireylerin dahil edildiği çalışmaların yapılması, farklı yaş gruplarında statinlerin tendon üzerine etkisine dair kavrayışımızın derinleşmesini sağlayacaktır. Çalışmamızın limitasyonlarından ikincisi çalışmanın tek radyolog tarafından ve tek modalite üzerinden yapılmasıdır. Daha sonraki çalışmalarda birden fazla radyoloğun, MR elastografi gibi farklı modaliteler ile de aşıl tendon elastisite değerlendirmesi daha detaylı bilgiler elde edilmesinde faydalı olabilir. Çalışmamızın üçüncü limitasyonu ise statin kullanan çalışma grubunun, statin türleri açısından homojen bir dağılım göstermemesidir.

Sonuç olarak statin kullanan grupta, her iki alt ekstremitede de aşıl tendon kalınlık ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da statin kullanmayan gruba göre incelmış olarak saptandı. Aşıl tendon elastisite değerlendirmesinde, SE ve SWE ölçümlerinde her iki aşıl tendonunda da istatistiksel olarak anlamlı olarak ($p<0.001$) statin kullanan grupta yumuşama ve elastisite kaybı izlendi.

Statinlerin uzun süreli kullanımında, tendon matriksinde sebep olduğu değişiklikler sonucu tendinopatiye neden olduğu saptanmıştır. Bu sebeple kronik statin kullanan hastaların tendinopati ve tendon rüptürüyle ilgili semptomlar açısından dikkatle izlenmesinin ve sonoelastografi ile aşıl tendon değerlendirmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schachter, M., Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005. **19**(1): p. 117-25.
2. Magalhães, M.E., [Mechanisms of rhabdomyolysis with statins]. *Arq Bras Cardiol*, 2005. **85 Suppl 5**: p. 42-4.
3. de Oliveira, L.P., et al., Statins induce biochemical changes in the Achilles tendon after chronic treatment. *Toxicology*, 2013. **311**(3): p. 162-8.
4. Drakonaki, E.E., G.M. Allen, and D.J. Wilson, Ultrasound elastography for musculoskeletal applications. *Br J Radiol*, 2012. **85**(1019): p. 1435-45.
5. Hoffman, K.B., et al., A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. *PLoS One*, 2012. **7**(8): p. e42866.
6. Omar, M.A., J.P. Wilson, and T.S. Cox, Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother*, 2001. **35**(9): p. 1096-107.
7. Marie, I. and C. Noblet, [Drug-associated tendon disorders: after fluoroquinolones ... here are statins!]. *Rev Med Interne*, 2009. **30**(4): p. 307-10.
8. Chazerain, P., et al., Four cases of tendinopathy in patients on statin therapy. *Joint Bone Spine*, 2001. **68**(5): p. 430-3.
9. Wang, J.H., Mechanobiology of tendon. *J Biomech*, 2006. **39**(9): p. 1563-82.
10. Killian, M.L., et al., The role of mechanobiology in tendon healing. *J Shoulder Elbow Surg*, 2012. **21**(2): p. 228-37.
11. Kirchgesner, T., et al., Drug-induced tendinopathy: from physiology to clinical applications. *Joint Bone Spine*, 2014. **81**(6): p. 485-92.
12. Kannus, P., Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports*, 2000. **10**(6): p. 312-20.
13. Sharma, P. and N. Maffulli, Basic biology of tendon injury and healing. *Surgeon*, 2005. **3**(5): p. 309-16.
14. Pedowitz, D. and G. Kirwan, Achilles tendon ruptures. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2013. **6**(4): p. 285-93.
15. James, R., et al., Tendon: biology, biomechanics, repair, growth factors, and evolving treatment options. *J Hand Surg Am*, 2008. **33**(1): p. 102-12.
16. Xu, Y. and G.A. Murrell, The basic science of tendinopathy. *Clin Orthop Relat Res*, 2008. **466**(7): p. 1528-38.

17. Peters, J.A., et al., Preventive interventions for tendinopathy: A systematic review. *J Sci Med Sport*, 2016. **19**(3): p. 205-211.
18. Rees, J.D., N. Maffulli, and J. Cook, Management of tendinopathy. *Am J Sports Med*, 2009. **37**(9): p. 1855-67.
19. Jozsa, L., et al., Distribution of blood groups in patients with tendon rupture. An analysis of 832 cases. *J Bone Joint Surg Br*, 1989. **71**(2): p. 272-4.
20. Kujala, U.M., S. Sarna, and J. Kaprio, Cumulative incidence of achilles tendon rupture and tendinopathy in male former elite athletes. *Clin J Sport Med*, 2005. **15**(3): p. 133-5.
21. Mokone, G.G., et al., The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. *Scand J Med Sci Sports*, 2006. **16**(1): p. 19-26.
22. Longo, U.G., et al., No influence of age, gender, weight, height, and impact profile in achilles tendinopathy in masters track and field athletes. *Am J Sports Med*, 2009. **37**(7): p. 1400-5.
23. Kubo, K., et al., Effect of low-load resistance training on the tendon properties in middle-aged and elderly women. *Acta Physiol Scand*, 2003. **178**(1): p. 25-32.
24. Jonely, H., Jayaseelan, D. J., & Rieke, M., Tendinopathy and Aging: A Review of Literature and Considerations for Older Adult Athletes. 2016: p. E1-E12.
25. Malliaras, P., J.L. Cook, and P.M. Kent, Anthropometric risk factors for patellar tendon injury among volleyball players. *Br J Sports Med*, 2007. **41**(4): p. 259-63; discussion 263.
26. Scott, R.T., C.F. Hyer, and A. Granata, The correlation of Achilles tendinopathy and body mass index. *Foot Ankle Spec*, 2013. **6**(4): p. 283-5.
27. Gaida, J.E., et al., Is adiposity an under-recognized risk factor for tendinopathy? A systematic review. *Arthritis Rheum*, 2009. **61**(6): p. 840-9.
28. Ackermann, P.W., & Hart, D. A., Metabolic Influences on Risk for Tendon Disorders. *Advances in experimental medicine and biology*. 2016.
29. Mathiak, G., et al., Serum cholesterol is elevated in patients with Achilles tendon ruptures. *Arch Orthop Trauma Surg*, 1999. **119**(5-6): p. 280-4.
30. Ozgurtas, T., et al., Is high concentration of serum lipids a risk factor for Achilles tendon rupture? *Clin Chim Acta*, 2003. **331**(1-2): p. 25-8.
31. O'Neill, S., P.J. Watson, and S. Barry, A Delphi study of risk factors for achilles tendinopathy- opinions of world tendon experts. *Int J Sports Phys Ther*, 2016. **11**(5): p. 684-697.

32. Kearns, M.C. and V.K. Singh, Bilateral patellar tendon rupture associated with statin use. *J Surg Case Rep*, 2016. **2016**(5).
33. Carmont, M.R., et al., Simultaneous bilateral Achilles tendon ruptures associated with statin medication despite regular rock climbing exercise. *Phys Ther Sport*, 2009. **10**(4): p. 150-2.
34. Bruckert, E., et al., Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005. **19**(6): p. 403-14.
35. Goldstein, K.M., et al., Statin Adherence: Does Gender Matter? *Curr Atheroscler Rep*, 2016. **18**(11): p. 63.
36. Thompson, J.F., et al., Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009. **2**(2): p. 173-81.
37. Schaafsma, D., et al., The mevalonate cascade as a target to suppress extracellular matrix synthesis by human airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011. **44**(3): p. 394-403.
38. Turner, N.A., et al., Simvastatin inhibits MMP-9 secretion from human saphenous vein smooth muscle cells by inhibiting the RhoA/ROCK pathway and reducing MMP-9 mRNA levels. *Faseb j*, 2005. **19**(7): p. 804-6.
39. de Oliveira, L.P., et al., Structural and biomechanical changes in the Achilles tendon after chronic treatment with statins. *Food Chem Toxicol*, 2015. **77**: p. 50-7.
40. Hast, M.W., A. Zuskov, and L.J. Soslowsky, The role of animal models in tendon research. *Bone Joint Res*, 2014. **3**(6): p. 193-202.
41. Xiangdong, L., et al., Animal models for the atherosclerosis research: a review. *Protein Cell*, 2011. **2**(3): p. 189-201.
42. Kuzma-Kuzniarska, M., et al., Lovastatin-Mediated Changes in Human Tendon Cells. *J Cell Physiol*, 2015. **230**(10): p. 2543-51.
43. Deren, M.E., et al., Tendinopathy and Tendon Rupture Associated with Statins. *JBJS Rev*, 2016. **4**(5).
44. Movahed, M.R. and S.A. Samsamsharaiat, Reproducible tendinitis-like symptoms related to statin therapy. *J Clin Rheumatol*, 2006. **12**(6): p. 320-1.
45. Celik, E.C., et al., Simultaneous and spontaneous bilateral quadriceps tendons rupture. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012. **91**(7): p. 631-4.

46. Soma, C.A. and B.R. Mandelbaum, Achilles tendon disorders. Clin Sports Med, 1994. **13**(4): p. 811-23.
47. Wilder, R.P. and S. Sethi, Overuse injuries: tendinopathies, stress fractures, compartment syndrome, and shin splints. Clin Sports Med, 2004. **23**(1): p. 55-81, vi.
48. O'Brien, M., Functional anatomy and physiology of tendons. Clin Sports Med, 1992. **11**(3): p. 505-20.
49. Jozsa, L., et al., Three-dimensional ultrastructure of human tendons. Acta Anat (Basel), 1991. **142**(4): p. 306-12.
50. Butler, D.L., et al., Biomechanics of ligaments and tendons. Exerc Sport Sci Rev, 1978. **6**: p. 125-81.
51. Klauser, A.S., et al., Achilles tendon assessed with sonoelastography: histologic agreement. Radiology, 2013. **267**(3): p. 837-42.
52. Friedrich-Rust, M., et al., Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. AJR Am J Roentgenol, 2007. **188**(3): p. 758-64.
53. Özdemir, A., et al., Evaluation of the medial rectus muscle and optic nerve using strain and shear wave elastography in Graves' patients. Jpn J Radiol, 2020. **38**(11): p. 1028-1035.
54. Çelebi, U.O., et al., Sonoelastographic evaluation of the sciatic nerve in patients with unilateral lumbar disc herniation. Skeletal Radiol, 2019. **48**(1): p. 129-136.
55. de Jonge, S., et al., Incidence of midportion Achilles tendinopathy in the general population. Br J Sports Med, 2011. **45**(13): p. 1026-8.
56. Klauser, A.S., R. Faschingbauer, and W.R. Jaschke, Is sonoelastography of value in assessing tendons? Semin Musculoskelet Radiol, 2010. **14**(3): p. 323-33.
57. Docking, S.I., C.C. Ooi, and D. Connell, Tendinopathy: Is Imaging Telling Us the Entire Story? J Orthop Sports Phys Ther, 2015. **45**(11): p. 842-52.
58. Comin, J., et al., The prevalence and clinical significance of sonographic tendon abnormalities in asymptomatic ballet dancers: a 24-month longitudinal study. Br J Sports Med, 2013. **47**(2): p. 89-92.
59. Dirrichs, T., et al., Shear Wave Elastography (SWE) for the Evaluation of Patients with Tendinopathies. Acad Radiol, 2016. **23**(10): p. 1204-13.
60. Dirrichs, T., et al., Shear Wave Elastography (SWE) for Monitoring of Treatment of Tendinopathies: A Double-blinded, Longitudinal Clinical Study. Acad Radiol, 2018. **25**(3): p. 265-272.

61. Visnes, H., A. Tegnander, and R. Bahr, Ultrasound characteristics of the patellar and quadriceps tendons among young elite athletes. *Scand J Med Sci Sports*, 2015. **25**(2): p. 205-15.
62. Siu, W.L., et al., Sonographic evaluation of the effect of long-term exercise on Achilles tendon stiffness using shear wave elastography. *J Sci Med Sport*, 2016. **19**(11): p. 883-887.
63. Shiina, T., et al., WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*, 2015. **41**(5): p. 1126-47.
64. Sigrist, R.M.S., et al., Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*, 2017. **7**(5): p. 1303-1329.
65. Ozturk, A., et al., Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol (NY)*, 2018. **43**(4): p. 773-785.
66. Çıracı, S., et al., Contribution of real-time elastography in diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Diagn Interv Radiol*, 2015. **21**(2): p. 118-22.
67. Kaleagasioglu, F. and E. Olcay, Fluoroquinolone-induced tendinopathy: etiology and preventive measures. *Tohoku J Exp Med*, 2012. **226**(4): p. 251-8.
68. Savvidou, C. and R. Moreno, Spontaneous distal biceps tendon ruptures: are they related to statin administration? *Hand Surg*, 2012. **17**(2): p. 167-71.
69. Ogura M, H.M., Harada-Shiba M., Association Between Cholesterol Efflux Capacity and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016(36(1)): p. 181-8.
70. Filipiak, K.J., LDL-cholesterol targets as Achilles' heel of 2020 ISH guidelines. *Int J Cardiol Hypertens*, 2021. **8**: p. 100078.
71. Al-Qahtani, M., et al., Body Mass Index and Segmental Mass Correlation With Elastographic Strain Ratios of the Quadriceps Tendon. *J Ultrasound Med*, 2019. **38**(8): p. 2005-2013.
72. Abate, M., et al., Achilles tendon and plantar fascia in recently diagnosed type II diabetes: role of body mass index. *Clin Rheumatol*, 2012. **31**(7): p. 1109-13.
73. Tsouli, S.G., et al., Regression of Achilles tendon thickness after statin treatment in patients with familial hypercholesterolemia: an ultrasonographic study. *Atherosclerosis*, 2009. **205**(1): p. 151-5.

74. de Sá, A., et al., Achilles tendon structure is negatively correlated with body mass index, but not influenced by statin use: A cross-sectional study using ultrasound tissue characterization. PLoS One, 2018. **13**(6): p. e0199645.
75. B.K. Coombes, K.T., F. Hug, A. Scott, M. Geytenbeek, E.R. Cox, and J.S.C. T. Gajanand, Relationships between cardiovascular disease risk factors and Achilles tendon structural and mechanical properties in people with Type 2 Diabetes. Muscles, Ligaments and Tendons Journal 2019. **9** (3): p. 395-404.



EKLER

Ek- 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF)

“GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”DA YER ALACAK OLAN “HASTA GRUBU” İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Statin Kullanan Hastalarda Aşil Tendonunun Elastografi ile Değerlendirilmesi” isimli çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya statin kullanmayan ve Koroner Arter Hastalığı sonucu statin kullananlar hastalar dahil edilmiştir. Siz statin kullananlar grubuna dahil edilmektesiniz. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. **Bu araştırma kapsamında size herhangi bir girişim yapılmayacaktır** ancak; size ait bazı bilgileri izniniz dahilinde almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Radyoloji Anabilim Dalında, Dr. Neşe ASAL sorumluluğunda yürütülmektedir.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Araştırmanın amacı: Statin kullanan ve kullanmayan hastalarda aşil tendonunun elastografi ile değerlendirilerek, tendinopatinin önceden tahmin edilebilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve muhtemel komplikasyonların azaltılması amaçlanmaktadır.
- Çalışmaya statin kullanan 46, kullanmayan 46 hastanın alınması planlanmıştır.
- Tek merkezli çalışmadır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul edersem ne yapmam gerekiyor?

- Çalışmada aşil tendonunun ultrason cihazı ile sonoelastografik değerlendirme yapılacak ve tendondaki elastisite değişkenlikleri değerlendirilecek.
- Araştırmanın 36 ay içerisinde tamamlanması planlanmaktadır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Herhangi bir olumsuz durum olmayacaktır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Statin kullanan hastalarda tendinopatinin önceden tahmin edilebilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve muhtemel komplikasyonların azaltılması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır.

**“GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR”DA
YER ALACAK OLAN “KONTROL GRUBU” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

“Statin Kullanan Hastalarda Aşil Tendonunun Elastografi ile Değerlendirilmesi” isimli çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya statin kullanmayan ve Koroner Arter Hastalığı sonucu statin kullananlar hastalar dahil edilmiştir. Siz statin kullanmayanlar grubuna dahil edilmektesiniz. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. **Bu araştırma kapsamında size herhangi bir girişim yapılmayacaktır** ancak; size ait bazı bilgileri izniniz dahilinde almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Radyoloji Anabilim Dalında, Dr. Neşe ASAL sorumluluğunda yürütülmektedir.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Araştırmanın amacı: Statin kullanan ve kullanmayan hastalarda aşil tendonunun elastografi ile değerlendirilerek, tendinopatinin önceden tahmin edilebilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve muhtemel komplikasyonların azaltılması amaçlanmaktadır.
- Çalışmaya statin kullanan 46, kullanmayan 46 hastanın alınması planlanmıştır.
- Tek merkezli çalışmadır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul edersem ne yapmam gerekiyor?

- Çalışmada aşil tendonunun ultrason cihazı ile sonoelastografik değerlendirme yapılacak ve tendondaki elastisite değişkenlikleri değerlendirilecek.
- Araştırmanın 36 ay içerisinde tamamlanması planlanmaktadır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Herhangi bir olumsuz durum olmayacaktır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Statin kullanan hastalarda tendinopatinin önceden tahmin edilebilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve muhtemel komplikasyonların azaltılması amaçlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Alper Göncüoğlu

Doğum Tarihi :

Yabancı Dil : İngilizce

Eğitim Durumu : (Kurum ve Yıl)

Lisans : Hacettepe Tıp Fakültesi

Uzmanlık : Kırıkkale Tıp Fakültesi Radyoloji ABD

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl/Yıllar : Çankırı Eldivan Toplum Sağlığı Merkezi 2016-2017

Yayınları (SCI) :

Tursun S., Muluk N. B., Inal M., Göncüoğlu A., Şencan Z. (2022). The Relationship between Sphenoid Sinus, Carotid Canal, and Optical Canal in Paranasal Sinus Computed Tomography in Children. Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base. 2022.

Yayınları (Diğer) :

Özdemir A, Yılmaz S, Özlük Erol Ö, Kaygusuz S, Göncüoğlu A, Kömürcü Erkmen SP, Karahan İ, Kaçmaz B, Gül S. Interobserver Agreement in the Analysis of Different Radiological Classifications of COVID-19 on Computed Tomography. Mediterr J Infect Microb Antimicrob. 2021;10:42.

Araştırma Alanları :