



T.C.

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TAVŞAN ROTATOR CUFF YIRTIĞI MODELİNDE GSK-3
İNHİBİTÖRÜ TİDEGLUSİBİN KEMİK-TENDON
İYİLEŞMESİNE OLAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ZEYNEL CAN OCAKLAR

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ALİ ÇAĞDAŞ YÖRÜKOĞLU

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 03.12.2020/50 tarih ve 2020TIPF029 proje nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ- 2021



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

**TAVŞAN ROTATOR CUFF YIRTIĞI MODELİNDE GSK-3
İNİHİTÖRÜ TİDEGLUSİBİN KEMİK-TENDON
İYİLEŞMESİNE OLAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ZEYNEL CAN OCAKLAR**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ALİ ÇAĞDAŞ YÖRÜKOĞLU**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 03.12.2020/50 tarih ve 2020TIPF029 proje nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ- 2021

ONAY SAYFASI

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde bilgisi, birikimi ve tecrübesiyle bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Ali Çağdaş YÖRÜKOĞLU'na,

Ortopedi ve Travmatoloji alanındaki uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, üzerimde emeği ve katkısı olan, mesleki tecrübelerini her daim aktaran ve gelişmemi sağlayan Prof. Dr. Ahmet Fahir DEMİRKAN, Doç. Dr. Harun Reşit GÜNGÖR başta olmak üzere tüm değerli klinik hocalarıma,

Eğitimim süresince beraber çalıştığım, her daim güvendiğim ve zorlu ortopedi asistanlık sürecini keyifli kılan kıdemlim Uzm. Dr. Erman TÜTÜNCÜLER, eş kıdemlim Arş. Gör. Dr. Berkan KARDAŞ başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Histoloji ve Embriyoloji bölümü öğretim üyesi Dr. Öğrt Üyesi Murat Serkant ÜNAL ve bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde emeğini ve vaktini esirgemeyip her konuda yardımcı olan Arş. Gör. Elif ÖNDER'e, Arş. Gör. Gül NEŞET'e,

Bu yoğun ve zorlu süreçte klinikte ve ameliyathanede birlikte çalışmaktan keyif aldığım hemşire ve personel ekibine,

Bugünlere gelmemde sevgisini, emeğini ve vaktini esirgemeyip her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşime,

Tanıştığım günden bu yana hayatımın her saniyesinde en önemli yeri edinen, uzmanlık eğitimim süresince de her türlü desteği veren sevgili eşim Asuman'a ve onu dünyaya getirip bugünlere gelmesini sağlayan kayınvalideme ve kayınbabama, asistanlık süreci sonlarında hayatıma giren sevgili oğlum Uygur Ata'ya

Sevgi, saygı ve tüm içtenliğimle TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	xvi
2.GENEL BİLGİLER.....	1
2.1 TARİHSEL SEYİR	1
2.2 OMUZ EKLEMİ ANATOMİSİ.....	1
2.2.1 Omuz Eklemi Kemik Yapıları	2
2.2.2 Omuz Eklemi Kasları	4
2.3 OMUZ EKLEMİ BİYOMEKANİĞİ	6
2.3.1 Rotator Manşet Biyomekaniği.....	6
2.4 ROTATOR MANŞET YIRTIĞI PATOFİZYOLOJİSİ.....	8
2.4.1 Ekstrinsik Faktörler	8
2.4.2 İntirinsik Faktörler	10
2.5 ROTATOR MANŞET YIRTIKLARI SINIFLANDIRILMASI	11
2.5.1 Parsiyel Yırtıklar	12
2.5.2 Tam kat Yırtıklar.....	13
2.6 ROTATOR MANŞET YIRTIKLARI TANISAL YAKLAŞIM	16

2.6.1 Anamnez	16
2.6.2 Fizik Muayene	17
2.6.3 Radyolojik Tanı.....	20
2.6.3.1 Direkt Grafi	20
2.6.3.2 MRG Görüntüleme	23
2.7 TEDAVİ	24
2.7.1 Konservatif Tedavi	24
2.7.2 Cerrahi Tedavi	25
2.8 KEMİK-TENDON İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	25
2.8.1 Rotator Cuff Histolojik Yapısı.....	25
2.8.2 Normal Kemik-Tendon Bileşkesi	26
2.8.3 Rotator manşet yırtıklarında histolojik değişiklikler.....	28
2.8.4 Kemik-Tendon Bileşkesi İyileşmesi Süreci.....	28
2.9 WNT/β- CATENİN SİNYAL YOLU /GLİKOJEN SENTAZ KİNAZ-3..	30
2.9 TİDEGLUSİB	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1 ÇALIŞMA GRUPLARI	32
3.2 CERRAHİ TEKNİK	33
3.3 ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI.....	38
3.4 BİYOMEKANİK DEĞERLENDİRME.....	39
3.5 HİSTOLOJİK İNCELEME	42
3.6 İSTATİKTİKSEL DEĞERLENDİRME	44
4.BULGULAR	45
4.1 BİYOMEKANİK ÇALIŞMA SONUÇLARI	45
4.1.1 Hasar Yüğü (Load to failure).....	46
4.1.2 Uzama (Elongation)	46

4.2.HİSTOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI	47
4.2.1 Histopatolojik olarak kemik-tendon iyileşmesinin değerlendirilmesine dair bulgular	47
4.2.2 Çalışmada Elde Edilen Histolojik Görüntüler	49
5.TARTIŞMA	53
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	59
7.KAYNAKLAR	60
8. EKLER	72
Ek-1 Etik Kurul Onayı	72

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

GSK-3: Glikojen Sentaz Kinaz-3

N: Nervus

Ark: Arkadaşları

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Wnt proteini: Winglesstype proteini

TDSC: Tendon türevi kök hücreler

KT: Kemik-tendon

DMSO: Dimetil sülfoksit

BMSC: Kemik iliği kaynaklı mezenimal kök hücreler

Hematoksilen-Eozin: HE

Masson Trikrom: MT

Alcian Bleu: AB

İmmunohistokimyasal: IM

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 Patte Sınıflması	16
Tablo 2 Tavşan Grupları.....	33
Tablo 3 Biyomekanik Testlerde Kullanılacak Örnekler.....	38
Tablo 4 Histolojik Testlerde Kullanılacak Örnekler	39
Tablo 5 Hasar yükünü gösteren örnek grafik	42
Tablo 6 Nourissat tendon-kemik birleşkesi skorlaması	43
Tablo 7 Biyomekanik Test Hasar Yükü Sonuçları (Newton)	45
Tablo 8 Biyomekanik Test Uzama Sonuçları (mm).....	45
Tablo 9 Hasar Yükü İstatistiksel Analiz.....	46
Tablo 10 Uzama İstatistiksel Analiz	46
Tablo 11 Hücre sayımı sonrası skorlama	47
Tablo 12 Histolojik Sonuçlar İstatistiksel Analiz.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Omuz Eklemine Oluşturan Kemikler ve Eklemler.....	2
Şekil 2 Humerus inklinasyon ve retroversiyon açısı	2
Şekil 3 Korakoide yapışan kaslar ve ligamentler	3
Şekil 4 Korakoakramial Ark	4
Şekil 5 Rotator Cuff Kasları	5
Şekil 6 Rotator Cuff Omuz Stabilizasyonuna Dinamik Etkisi	7
Şekil 7 Rotator Cuff Omuz Stabilizasyonuna Statik Etkisi	7
Şekil 8 Biglianinin bahsettiği acromion tipleri	9
Şekil 9 Os acromiale ilgili kemikleşme merkezleri	9
Şekil 10 Rotator Manşet Parsiyel Total Yırtığı	11
Şekil 11 Ellman Sınıflaması	12
Şekil 12 Collin Sınıflaması	14
Şekil 13 Ellman Total Cuff Sınıflaması.....	14
Şekil 14 Jobe Testi	17
Şekil 15 Gerber Lift off Testi.....	18
Şekil 16 Neer testi.....	18
Şekil 17 Hawkins Testi	19
Şekil 18 Drop Arm Testi.....	19
Şekil 19 AP-Gerçek ap çekim şekli	21
Şekil 20 AP-Gerçek AP de görünebilir yapılar.....	21
Şekil 21 Omuzun Shenton Çizgisi	21
Şekil 22 Axiller Grafi ve Görülebilir yapılar	22
Şekil 23 Sakupa Y grafisi ve görülebilir yapılar.....	22
Şekil 24 Os Acromiale MRG görüntüsü	23
Şekil 25 Koronal T2 kesitte supraspinastus yırtığı	24
Şekil 26 Rc histolojik yapısı	26
Şekil 27 Normal kemik-tendon bileşkesi zone ları	27
Şekil 28 Wnt/β- catenin Sinyal Yolu	30
Şekil 29 Wnt sinyal yolunda osteoblast/osteoklast aktivitesi	31

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 Beyaz Yeni Zellanda Tavşanı Kafesi	32
Resim 2 Steril Hazırlık ve Örtünme	34
Resim 3 Deltoid kası ayrılarak tendonun yapışma yerinin ortaya konması	34
Resim 4 Tendonun yapıştığı yerden ayrılarak serbestlenmesi	35
Resim 5 Serbestlenen tendon ucuna pernöz dren yerleştirilmesi	35
Resim 6 Tendon yapışma yerine drill uygulaması	36
Resim 7 Delik açılan bölgeye Tideglusib uygulaması ve tendonun yakınlaştırılması	37
Resim 8 Dikişler düğümlenerek tendon kemiğe fikse edildi.....	37
Resim 9 Skapula, humerus ve rotator manşetin bir bütün olarak çıkartılması.	38
Resim 11 Kemik-Tendon ünitesi oluşturacak şekilde çevre yumuşak dokulardan tendonun sıyrılması	39
Resim 11 Çekme cihazına yüklenmeden önce kemik-tendon ünitesi	40
Resim 12 SHIMADZU marka EHF-EV200k2-040-0A model nolu çekme cihazı ...	40
Resim 13 Kemik tendon ünitesinin cihaza yerleştirilmesi	41
Resim 14 Hasarlanma Örnekleri.....	41
Resim 15 Kontrol Grubu H-E 10x 20x Histolojik Görüntüleri	49
Resim 16 Tideglusib Grubu H-E 10x 20x Histolojik Görüntüleri.....	50
Resim 17 Kontrol Grubu MT 10x 20x Histolojik Görüntüleri	50
Resim 18 Tideglusib Grubu MT 10x 20x Histolojik Görüntüleri	50
Resim 19 Kontrol Grubu AB 10x 20x Histolojik Görüntüleri.....	51
Resim 20 Tideglusib Grubu AB 10x 20x Histolojik Görüntüleri.....	51
Resim 21 Kontrol Grubu IM 10x 20x Histolojik Görüntüleri	51
Resim 22 Tideglusib Grubu IM 10x 20x Histolojik Görüntüleri.....	52

ÖZET

Tavşan Rotator Cuff Yırtığı Modelinde Gsk-3 İnhibitörü Tideglusibin Kemik-Tendon İyileşmesine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Giriş

Bu çalışmanın amacı; kemikte osteoblastik farklılaşmanın ve mineralizasyon oranının artması yoluyla yeni kemik oluşumunu arttıran tideglusibin kemik-tendon iyileşmesi üzerine etkilerinin histolojik analiz ve biyomekanik çekme testi ile etkilerini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı ardından on dört adet beyaz Yeni Zelanda tavşanının sağ ve sol omuzunda supraspinatus tendonu humerusa yapışma yerinden kesildi. Ardından tendon uçlarına kronik manşet rüptürü modeli oluşturma amacıyla penroz dren yerleştirilerek tendon güdüğü serbest bırakıldı. Altı haftanın sonunda denekler iki gruba ayrılarak, tekrar cerrahi prosedür uygulandı. Tavşanların sağ omuzlarına aynı insizyonla girildi. Bulunan tendonlar yapışma yerine kemiğe delme işlemi uygulanarak kemik-tendon bileşkesine tideglusib uygulandıktan sonra primer olarak tekrar dikildi. Tavşanların sol omuzlarına ise kemik-tendon bileşkesine ilaç uygulanmaksızın primer tamir uygulandı. Cerrahi sonrası 1 adet tavşan bilinmeyen nedenlerden kaybedildi.

Biyomekanik çekme testi için 7 adet tavşanın sağ omuzu (ilaç grubu) ve sol omuzu (kontrol grubu), histolojik analiz için ise 6 adet tavşanın sağ omuzu (ilaç grubu) ve sol omuzu (kontrol grubu) çekme testine ve histolojik boyamaya tabi tutuldu. Çekme testinde SHIMADZU marka EHF-EV200k2-040-0A model nolu çekme cihazı kullanılarak hasar yükü tespiti ve uzama ölçüldü. Histolojik analiz ise immunohistokimyasal boyama yapılarak, kemik-tendon birleşim yerinin değerlendirildiği skora göre yapıldı.

Bulgular

Biyomekanik testler sonucu yapılan istatistiksel analizde ilaç grubu ile kontrol grubu arasında hasar yükü testlerinde istatistiksel anlamlı fark saptandı, fakat kopma sırasında meydana gelen uzama miktarında ise istatistiksel fark saptanmadı.

Histolojik hücre sayımı sonrası yapılan skora göre ise iki grup arasında klinik ve istatistiksel olarak fark saptandı.

Sonuç

Bu çalışmanın sonuçları tideglusibin lokal uygulamasının kemik-tendon iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğunu hem histopatolojik hem de biyokimyasal olarak göstermiştir.

Anahtar Kelimeler:

Tideglusib, Kemik-Tendon iyileşmesi, Deneysel Rotator Manşet rüptürü

ABSTRACT

Evaluation of the Effects of Gsk-3 Inhibitor Tideglusib on Bone-Tendon Healing in a Rabbit Rotator Cuff Tear Model

Introduction

The aim of this study; To determine the effects of tideglusib, which increases new bone formation by increasing osteoblastic differentiation and mineralization rate in bone, on bone-tendon healing by histological analysis and biomechanical pull test.

Materials and Methods

After ethics committee approval, the supraspinatus tendon was cut from its humeral insertion in the right and left shoulders of fourteen white New Zealand rabbits. Then, a penrose drain was placed at the ends of the tendon to create a chronic cuff rupture model, and the tendon stump was released. At the end of six weeks, the rabbits were divided into two groups and the surgical procedure was performed again. The right shoulders of the rabbits were entered with the same incision. The found tendons were primarily sutured after tideglusib was applied to the bone-tendon junction by drilling into the bone instead of insertion. Primary repair was performed on the left shoulder of the rabbits without drug application to the bone-tendon junction. One rabbit died of unknown causes after surgery.

Right shoulder (drug group) and left shoulder (control group) of 7 rabbits were used for biomechanical pull test. For histological analysis, the right shoulder (drug group) and left shoulder (control group) of 6 rabbits were subjected to histological staining. In the tensile test, damage load detection and elongation were measured using SHIMADZU brand EHF-EV200k2-040-0A tensile device. Histological analysis was performed according to the scoring system in which the bone-tendon junction was evaluated by immunohistochemical staining.

Results

In the statistical analysis made as a result of biomechanical tests, a statistically significant difference was found between the drug group and the control group in the load of damage tests, but no statistical difference was found in the amount of elongation at break. According to the scoring system made after the histological cell count, a clinical and statistical difference was found between the two groups.

Conclusion

The results of this study showed that local treatment of tideglusib has a positive effect on bone-tendon healing, both histopathologically and biochemically.

Keywords:

Tideglusib, Bone-Tendon healing, Experimental Rotator Cuff rupture

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Omuz, vücudumuzun en fazla hareket açıklığına sahip eklemdir. Günlük hayatta ve sportif aktivitelerde önemli role sahiptir. Glenohumeral, akromioklavikular sternoklavikular, skapulotorasik, korakoakromial eklemler ve omuz kuşağı kasları bu eklem hareket açıklığının sağlanması ve eklem stabilizasyonu için önemli role sahiptir.

Supraspinatus, infraspinatus, teres minor, subscapularis tendonlarından oluşan ve skapuladan köken alan bir kas grubu glenohumeral eklem rotasyon hareketi yaptıran bir manşet oluşturur. Bu yapıya rotator manşet adı verilir. Humerusta Tuberculum Majus ve Minus yapıları ve dört kastan oluşan bu yapı humerusa iç-dış rotasyon hareketini yaptırır, humerus başını glenoid fossaya bastırarak eklem stabilizasyonuna destek olur ve kas dengesine katkı sağlar (1). Bu kaslarda oluşan patolojiler günlük yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler.

Günlük yaşam sırasında farklı yönlere yükler altında kalan rotator manşette yaşla beraber dejenerasyon ve sonrasında yırtıklar meydana gelebilmektedir. Omuza yük verilen sporların yapılması ve omuz hareket açıklığının sık kullanıldığı sporlara ilginin artması nedeniyle rotator manşet yaralanmalarının görülme yaşı da azalmaktadır. Dejenerasyonun artması sonrası uygulanan yüklenme, tendonun gücünü aştığında rotator manşette yırtık meydana gelebilmektedir.

Yırtık patofiyolojisi önceki yıllara göre daha iyi anlaşılmalı olsa ve konservatif, açık ve artroskopik tedavi yöntemleri geliştirilmiş olmasına rağmen, tamir sonrası başarısızlık oranları literatürde değişkenlik göstermektedir (2) (3).

Tamir sonrası meydana gelen re-rüptür oranlarının, kemik-tendon bileşkesindeki histolojik doku iyileşmesi eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (4). Rotator manşet yırtıklarında iyileşme sürecinde görevli hücrelerin ve vaskülarizasyonun alttaki kemik dokusundan destek aldığı, kemik-tendon bileşkesinde kemik yapımının bileşkenin biyomekanik gücünü arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle araştırmacılar kemik-tendon iyileşmesini artırmaya yönelik çalışmalar yapmış ve bu amaçla hiyaluronik asit, otolog kan ve kollajen skafold gibi materyallerle, mikrokirik gibi farklı yöntemler kullanmışlardır. (5) (6)

Tideglusib, Alzheimer hastalığı başta olmak üzere nörolojik hastalıkların tedavisinde sistemik kullanım için klinik olarak denenilen, reperatif dentin oluşturmada

başarılı, osteoblast proliferasyonunda ve doku onarımında etkili olduğu bilinen küçük molekülü glikojen sentaz kinaz-3(GSK-3) antagonistidir (7) (8) (9). Tideglusbin ilk kullanım amacı Alzheimer hastalığı üzerine olsa da Neves ve ark. yaptıkları çalışmada dişte dentin oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir, daha sonra yapılan çalışmalarda kullandığı yolak ile osteoblast ve kollajen üretimini arttırdığı bulunmuştur.

Bu materyalin rotator manşet onarımı sonrası kemik-tendon arayüzü üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Ayrıca tideglusbin etki gösterdiği Wnt/ β katenin yolağının tendon kaynaklı kök hücreleri aktive ederek kemik tendon iyileşme sürecini hızlandırdığı bilinmektedir. Kemikte osteoblastik farklılaşmanın ve mineralizasyon oranının artması yoluyla yeni kemik oluşumunu arttıran tideglusbin kemik-tendon bileşkesinde iyileşme üzerine etkili olabileceği hipotezini akla getirmektedir.

Bu çalışma ile tideglusbin kemik-tendon arayüzü iyileşmesi üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır

2.GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHSEL SEYİR

Rotator manşet sorunlarına yönelik ilk çalışmalar 18. yy. sonlarında başlamıştır. Çağımıza ait güncel tedavilerin ortaya çıkışı 20.yy. başlarındadır. Monro 1788 de "A Description of All the Bursal Mucosae of the Human Body" isimli kitapta rotator manşete ait ilk anatomik görsellere yer vermiştir (10). Ardından Smith "Omuz travmasından sonra gelişen tendon yırtıkları" adlı makalesinde ilk kez rotator manşet yırtığına ait tanımlamayı yapmıştır (11).

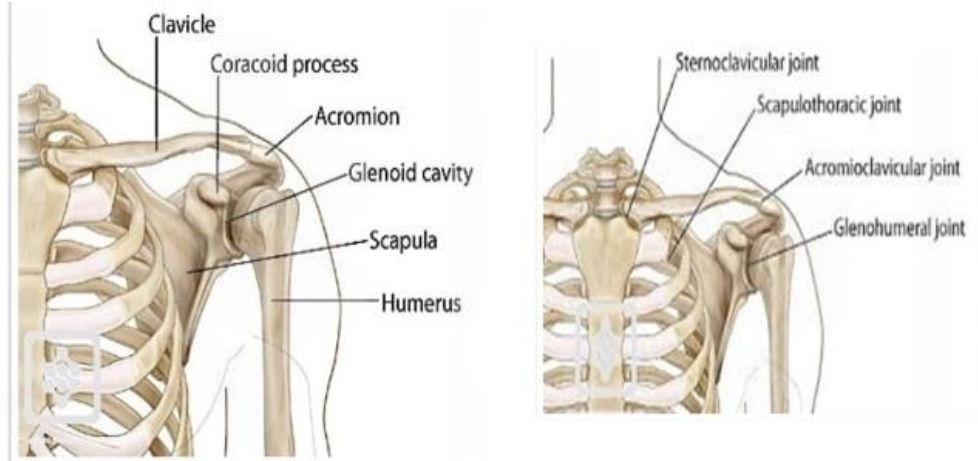
'The Shoulder' isimli kitabında rotator manşet patolojilerine ait araştırmalarını yayınlayan Codman, rotator manşet hasarlarına modern yaklaşımın öncüsü kabul edilmektedir. Codman ayrıca tarihte ilk rotator manşet tamirini yapan insandır (12).

Neer'ın 1972 de yayınladığı makalesinde "sıkışma sendromu" nu tanımlaması ile rotator manşet yırtıklarına yeni bakış açıları sağlanmıştır. Neer çalışmalarında rotator manşet yırtıklarının büyük kısmının tendonların korakoakromial arkta maruz kaldıkları stres nedeniyle gerçekleştiğini bulmuştur (13). Ayrıca ilk kez Neer'ın uygulamaya başladığı anterior akromioplasti ile başarılı sonuçlar elde etmiştir

20. yy. sonlarında teknolojinin ve ameliyat tekniklerinin gelişmesiyle kromiyoplasti, artroskopik tekniklerle yapılmaya başlanmıştır (14). 1990'lı yıllarda rotator manşet mini açık yöntemlerle tedavi edilmeye başlanmıştır. 2000'li yıllarda ise tam artroskopik teknikler ile tedavi yöntemleri çoğalmıştır. Anchorlar ile transosseoz dikişleri karşılaştıran farklı yayınlar ise 1990'ların sonrasında gündeme gelmiştir (15).

2.2 OMUZ EKLEMİ ANATOMİSİ

Vücudumuzda bulunan eklem hareket açıklığı en fazla olan eklem omuz eklemdir. Bu eklem anatomisi ve anatominin işleve katkısını kavramak omuz patolojilerinin tedavisinde önemlidir. Omuz eklemi humerus, skapula, klavikula ve sternum kemiklerinden oluşur. Bu kompleks eklem yapısına dört eklem katılır. Bu eklemler sternoklavikular, akromiyoklavikular, glenohumeral, ve skapulotorasik eklemlerdir. Fakat asıl eklem glenohumeral eklem olup, skapulaya ait glenoid yüzeyi ile humerus başı arasındaki eklemdir (16).

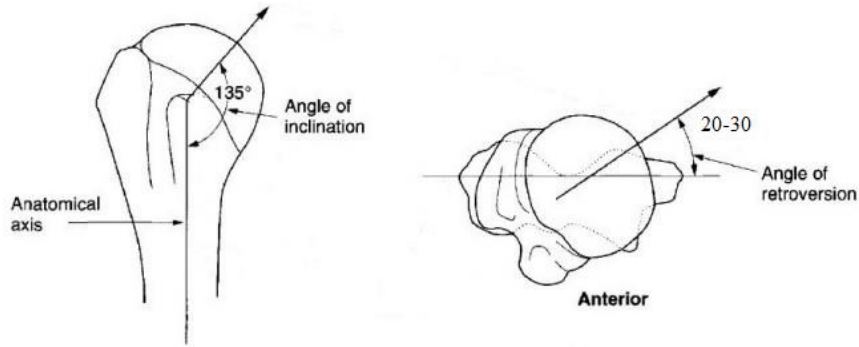


Şekil 1 Omuz Eklemi Oluşturan Kemikler ve Eklemler

2.2.1 Omuz Eklemi Kemik Yapıları

Humerus başı sferoid şeklindedir. Ayrıca transepikondiler aksa göre $20-40^\circ$ retrovert konumlanmıştır. Eklem yüzeyi humerus shaftına göre $130-150^\circ$ inklinasyon açısına sahiptir (17).

Humerus başının dış tarafında Tüberkülm Majus, ön tarafında Tüberkülm Minus adlı iki kabartı yer alır.

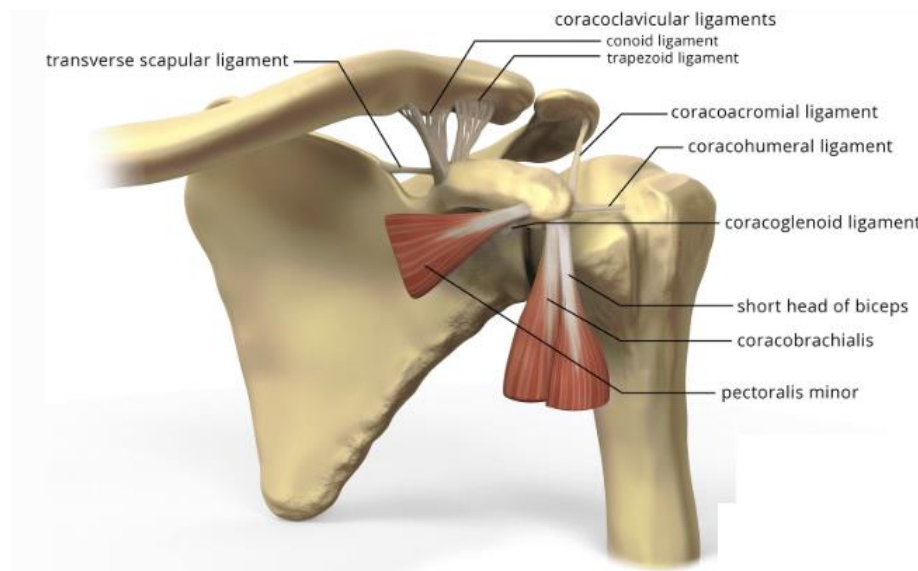


Şekil 2 Humerus inklinasyon ve retroversiyon açısı

Klavikula aksiyal iskelet ile üst ekstremité arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır. ‘‘S’’ harfi şeklinde bir yapısı vardır. Birinci kostanın üst kısmında ve yatay bir pozisyonudadır. Kaslar klavikulanın inferior ve posterioruna yapışır ve üstünde yer alan

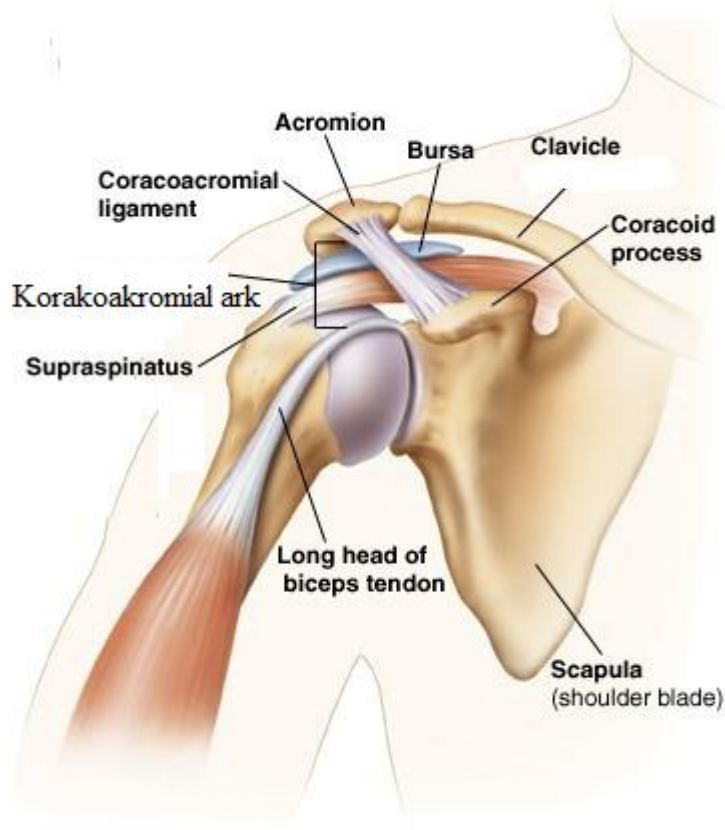
platysma kası dışında anterioruna kas yapışmaz. Medialde sternum, lateralde akromiyon ile eklem yapar

Skapula göğüs duvarının arkasında, 2. ve 7. kostalar arasında yerleşik üçgen bir kemiktir. Glenoid kavite skapulanın lateral kısmında yer alan humerus başı ile eklem yapan kısımdır. Glenoid skapular aksa göre ortalama 5-10 derece retroverttir. Korakoid çıkıntı skapulanın anteriorunda bulunan çengel şeklinde çıkıntıdır. Korakoid, biceps kısa başının ve korakobrakialis kasının başlangıç yeri, pektoralis minor kasının ise sonlanma yeri olarak fonksiyon görür Ayrıca korakoid çıkıntıya korakohumeral ligaman, korakoakromial ligaman, korakoklavikular ligaman ve supraskapular ligaman yapışır



Şekil 3 Korokoide yapışan kaslar ve ligamentler

Skapulanın akromiyon adı verilen lateral ucu klavikula ile eklem yapar. Acromion, korakoid ve ikisi arasında uzanan korakoakromial ligament ile beraber oluşturdukları yapıya korakoakromial ark denir. Bu oluşumun altında rotator manşet, biceps tendonunun uzun başı, subakromial bursa ve humerus başı bulunmaktadır (18).



Şekil 4 Korakoakramial Ark

2.2.2 Omuz Eklemi Kasları

Rotator Manşet Anatomisi

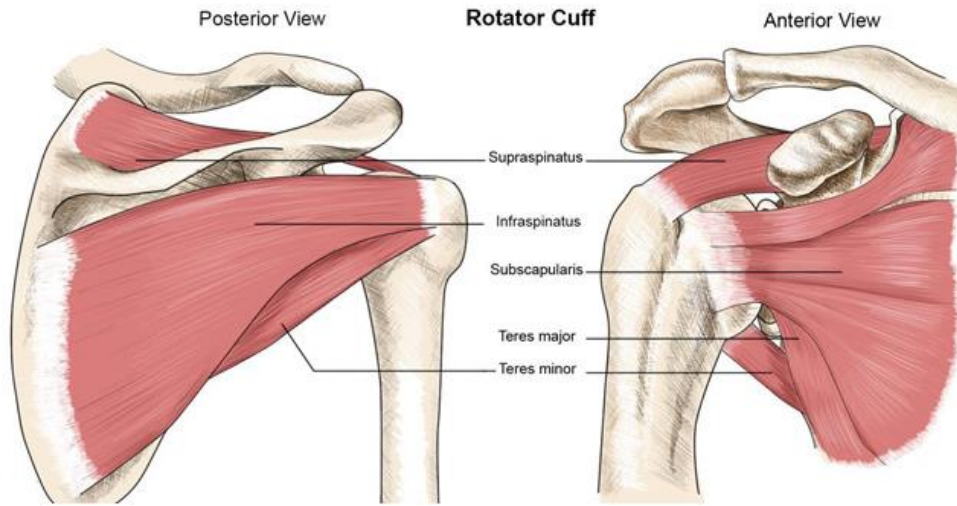
Rotator manşet, skapuladan başlar ve dört kasdan oluşur. Bu kaslar supraspinatus, infraspinatus, teres minör ve subskapularistir. Kaslar yapışma yeri olan humerusun tüberculum majus ve minusuna kapsül lifleri ile karışarak tutunur ve kompleks bir yapı oluşturur.

Supraspinatus kası skapulanın posteriorunda bulunan fossa supraspinatusdan köken alır. Tuberculum majusa yapışır. Tendinöz kısımları arka tarafta infraspinatus kası ile, ön tarafta ise korakohumeral bağ ile bütünleşir. C5-C6 köklerinden köken alan N. Supraskapularis tarafından innerve edilir. Omuz abduksiyonunun ilk 30 derecesinde temel sorumlu kas supraspinatus kasıdır. 30 dereceden sonra ise deltoid kası ile bu hareketi gerçekleştirir. Yırtığı en fazla görülen kas supraspinatus kasıdır (19). Bunun nedeni superiorunda subakromiyal bursa ve akromiyon, inferiorunda humerus başı ile komşu olması ve fazlaca strese maruz kalmasıdır.

İnfraspinatus kası tüberkülüm majusa yapışır. N. Supraskapularis tarafından innerve edilir. Humerus başını deprese etmeye yardımcıdır. Omuzu posterior çıkıklara karşı koruyucu etkisi vardır. Omuzdaki dış rotasyon gücünün %60'a kadar olan kısmını tek başına yapabilir.

Teres minör kası, humerus büyük tüberkülünün alt 1/3'lük kısmına yapışır. Dış rotasyona da bir miktar katkı sağlar. İnervasyonu N. axillaris tarafından sağlanır. Anterior çıkıklara karşı koruyucu etkisi vardır.

Subskapularis kası tüberculum minusa yapışır. N. Subskapularis tarafından innerve edilir. Omuz eklemine iç rotasyon yaptırır. Anterior çıkıklara engel olmaya çalışan stabilizan yapılarıdır.



Şekil 5 Rotator Cuff Kasları

Deltoid Kası

Omuz eklemine elestasyonunda esas görevli kaktır. N aksillaris tarafından innerve edilir. En kuvvetli kısmı orta lifleridir ve bu lifler omuza abdüksiyon yaptırır. Ön lifleri omuzun fleksiyonunda rol alırken, arka lifleri omuz ekstansiyonunda görev alır (20).

Teres Major Kası

Teres minör kasının inferiorunda yerleşim gösteren bu kas skapulanın dış kenarından başlayıp tüberculum minus kristasına yapışır. Trasesinde latissimus dorsi

kası ile birleşerek kolun iç rotasyon ve addüksiyon hareketlerinin oluşumuna katkı sağlar (20)

2.3 OMUZ EKLEMİ BİYOMEKANİĞİ

Glenohumeral eklem, omuzun hareketlerinden sorumlu eklemidir. Bu eklem için omuzun dinamik ve statik stabilizatörlerinin uyumlu çalışması gereklidir. Statik stabilizatörler olarak glenohumeral eklem uyumu, glenoid labrum, eklem içi negatif basınç ve glenohumeral ligamanlar gösterilebilir. Dinamik stabilizatörler hareket halindeki yapılardır ve rotator manşet kasları, biceps kasının uzun başı ve periskapular kaslardan oluşur (21).

2.3.1 Rotator Manşet Biyomekaniği

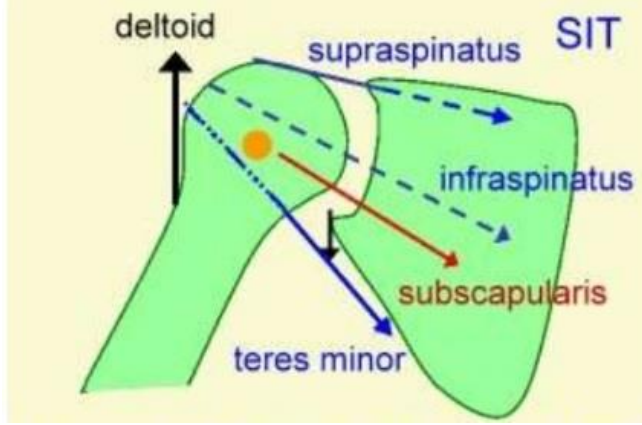
Rotator manşet kasları üç fonksiyona sahiptir.

Birinci fonksiyon rotasyon sağlamaktır. Abdüksiyon hareketinin ilk derecelerinde rotator manşet önemli rol oynarken, yüksek abdüksiyon derecelerinde deltoid kası rol alır. Dış rotasyonda infraspinatus ve teres minör görevlidir. İç rotasyonda ise subskapularis kası rol alır. Bu hareketlerden sorumlu rotator manşet kasları humerus başının glenoid yuvada rotasyonunu sağlarlar.

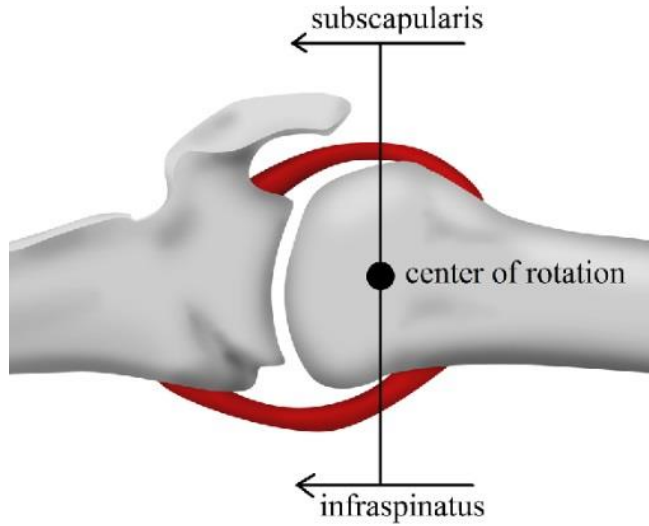
İkinci fonksiyon, omuz eklem stabilitesini sağlamaktır. Humerus başını glenoid yuvada tutmaktır. Bunun yanında pasif kas gerginliğinde omuzun anterior ve posterior subluksasyonlarını engellemede etkinliği mevcuttur.

Üçüncü ve en önemli fonksiyonu ise kas dengesini sağlamaktır. Omuz eklemi üç eksen ve geniş sınırlar içinde hareket eder. Fleksiyon 180°, ekstansiyon 60°, abduksiyon 180° iç rotasyon 70°, dış Rotasyon 90° yapılabilmektedir. Bu geniş hareket açıklığını sağlayan kaslar tek tek düşünüldüğünde farklı hareketler yaptırırlar fakat fonksiyonel hareketler bu kasların değişik miktarda kasılması ve kombinasyonu sayesinde olur. Belirli bir pozisyonda kas kasılması tek bir yöne moment yaratır. Örneğin deltoidin anterior lifleri tek başına öne fleksiyon, addüksiyon ve iç rotasyon yaptırır. Sadece öne fleksiyon yapmak istendiğinde addüksiyon ve iç rotasyon momentlerini dengelemek için posterior deltoid ve infraspinatus kasları da kasılır. Kolu hareketsiz olarak eklemde tutabilmek için, omuz kaslarının her birinin yarattığı moment kolu toplamının sıfır olması gereklidir. Rotator manşet kasları bu şekilde

düşünüldüğünde istenen bir hareketi yaparken, birbirine karşı zıt görev yapan kaslar kasılarak kasın istenmeyen hareketini önlemek için net bir hareket torku oluşturur (22).



Şekil 6 Rotator Cuff Omuz Stabilizasyonuna Dinamik Etkisi



Şekil 7 Rotator Cuff Omuz Stabilizasyonuna Statik Etkisi

Biseps tendonunun uzun başı, rotator manşetin fonksiyonel bir parçası gibidir. Bisipital olukta korakohumeral bağ ve transvers humeral bağ ile sarılmıştır. Bu tendonun gerginliği humerus başını glenoid yuvaya bastırmada yardımcı bir kuvvettir. Humerusun adduksiyonda daha fazla rotasyon yapıp, abduksiyonda daha kısıtlı olmasını açıklar (21).

Korakoakromial arkın, daha önceden rotator manşette yırtığa neden olduğu düşünüldü. Günümüzde ise rotator cuff yırtıklı hastada humerus başının süperiora migre olmasında korakoakromial arkın engelleyici görev aldığı bilinmektedir (23).

2.4 ROTATOR MANŞET YIRTIĞI PATOFİZYOLOJİSİ

Rotator manşet yırtıkları yaşla beraber artan ve hayat konforunu etkileyen önemli bir problemdir. Kırk yaşından itibaren insidansı artmaktadır ve 60 yaşından sonra %50 oranında rotator manşet patolojileri saptanabilmektedir (24). Bu nedenle rüptürlerin oluşum mekanizmasının bilinmesi önemlidir.

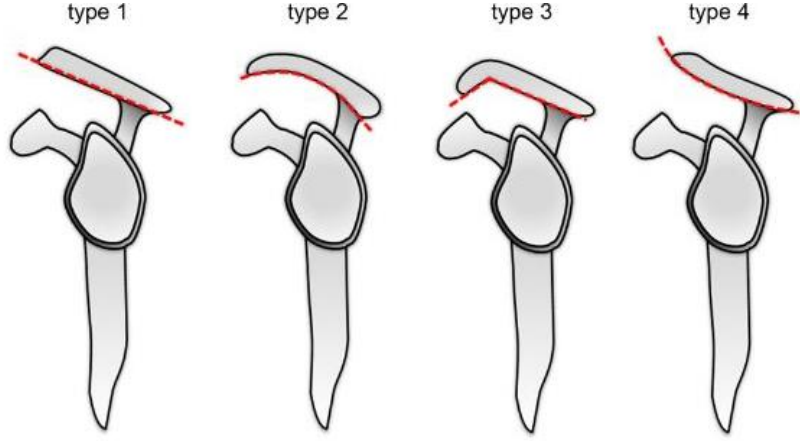
Hasarlanmaya birçok nedenin yol açabileceği konusunda görüş birliği mevcuttur. Bu nedenleri ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere ikiye ayırmak mümkündür.

Ekstrinsik etkenler arasında rotator manşet tendonlarına dışarıdan uygulanan stres sonrası tendon yapısının bozulmasına yol açarlar. İntrinsik etkenler ise tendonda dejeneratif, enflamatuvar bozulmalara yol açarlar.

2.4.1 Ekstrinsik Faktörler

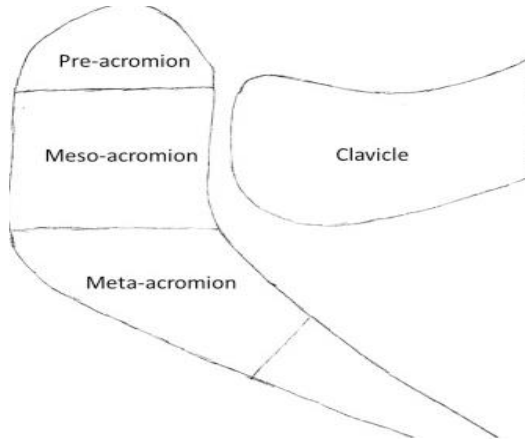
Ekstrinsik faktörler rotator manşete stres oluşturan kemik yapılar veya manşeti saran yumuşak dokunun oluşturduğu bası sonrası meydana gelir (25). Üzerinde en çok çalışma yapılan faktör akromiyonun morfolojik yapısıdır. Neer ve ark. intraoperatif yaptıkları gözlemler sonrasında, rotator manşet yırtıklarının %95'inin, manşetin korakoakromiyal arkın altında mekanik olarak strese uğraması sonrası başladığı sonucuna varmışlardır (26) Neer bu duruma 'Subakromial sıkışma sendromu' adını vermiştir. Bu mekanizma sonrası akromion inferior yüzeyinde, korakoakromial bağda ve akromioklaviküler eklemdede değişiklikler olduğu anlaşılmıştır. Bu sendromda, akromiyonda görülen yapısal farklılıklar Neer tarafından ilk kez ortaya atılmış, ardından Bigliani ve ark. nın yaptıkları anatomik çalışma ile de patogenezin açıklanmasında büyük fayda sağlanmıştır (27). Bu çalışmada akromion üç tip olarak tanımlanmıştır. Düz (tip1), eğri (tip2) ve çengel akromiyona (tip3) sırasıyla %17, %43 ve %40 oranlarında rastlamışlardır. En yaygın akromiyon şekli tip 2 dir. Tam kat yırtıklarla en fazla ilişkisi olan grup tip 3 tür. RC yırtığı olan hastaların %73'ünde tip 3 akromiyon gözlenmiştir. Ancak rotator manşet yırtığı ile "çengel akromiyon" arasında sıkı bir ilişki bulunmasına rağmen, akromiyonun yapısal olarak bu şekilde mi olduğu, yoksa sıkışma sonrası korakoakromiyal bağ gerilmesi sonrası oluşan bir kemik çıkıntısı mı olduğu

anlaşılamamıştır (23) . Son yıllarda tip IV (Konveks) akromiyon da tanımlanmıştır ancak rotator manset patolojisi arasında bir bağlantı olduğunu gösteren bulguya rastlanmamıştır (28).



Şekil 8 Biglianinin bahsettiği acromion tipleri

Akromiyon nedenli farklı bir ekstrinsik faktör ise “os akromiyale”dir. Akromiyonun üç farklı kemikleşme merkezi vardır ve sağlıklı yetişkinlerde akromiyon kemikleşmesi yirmili yaşlarda sonlanır. Bu kemikleşme merkezlerinde füzyon olmaması durumuna os akromiyale denir. En en sık olarak mezoakromiyon seviyesinde görülür Akromiyonun kaynamamış uç parçası omuz hareketleri sırasında aşağı kayar ve supraspinatus tendonuna stres oluşturur. Bu durumun rüptür nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca os akromiyale prevalansının normal popülasyonda %2,7 bulunurken rotator manşet yırtığı olan yetişkinlerde %6 olduğu bildirilmiştir (29).



Şekil 9 Os acromiale ilgili kemikleşme merkezleri

Yumuşak dokunun oluşturduğu ekstinsik faktör genelde korakoakromiyal bağ ve subakromiyal bursaya bağlıdır. Yapılan çalışmalarda RC yırtık omuzlarda korakoakromiyal bağda genişleme olduğu ve elastisite modülünün arttığını göstermiştir. RC yırtık omuzlarda kollajen liflerinin diziliminin düzensizleşmesi ve sayısının artması korakoakromiyal bağın farklı yönlerdeki yüklerle maruz kaldığını göstermektedir (30).

Subakromiyal bursanın inflamasyonu da eklem hareketlerini engelleyerek rotator manset hasarlanmasına zemin hazırlayabilir. Ayrıca enflamasyonun yol açtığı sitokin ve enzim artışında katabolik bir ortama neden olur. Rotator manset yırtıklarının tedavisinde bursektomi yapılarak enflamasyonun azaltılması ve ağrının kontrol edilmesi hasta konforu açısından önemlidir (31).

Bu etkenlerin dışında subakromiyal steroid enjeksiyonunun, üçden fazla yapılması durumunda supraspinatus ve infraspinatus tendonlarında inflamasyon, nekroz ve kollajen liflerinde fragmantasyona neden olduğu ve yırtık ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir (32).

Yapılan çalışmalarda dominant tarafın özellikle semptomatik rotator manset yırtıklarında önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (33).

Bunun dışında kollarını baş hizasından daha yukarıya kaldıracak şekilde iş yapan işçilerden yırtık riskinin arttığı bulunmuştur (34).

Ayrıca rotator manset yırtığı tanısı alan hastaların gençlik yıllarında tekrarlayan şekilde aynı bölgeye travma yaşadıklarını bildiren çalışmalarda vardır (35).

2.4.2 İntirinsik Faktörler

Artan yaş bütün faktörlerden bağımsız şekilde rotator manset rüptürün görülme sıklığını arttıran bir etmendir (36) . Yaşın artması ile dokularda artan harabiyet ve diğer risk faktörlerinin yaş ile artan ilişki içerisinde olması sebebiyle, yaş değiştirilemez önemli risk faktörüdür.

Şişmanlık damar patolojilerine sebep olarak birçok fizyolojik ve patolojik mekanizmayı aktive etmektedir. Şişmanlığın neden olduğu inflamasyon süreci nedeniyle damar mikrodolaşımı azalmaktadır. Bunun dışında şişmanlık neticesinde omuza binen stresin artması stabilizasyonu zorlaştırabilmektedir (37) .

Kalsifik tendinitde intrinsik faktörlerdendir. Eklem hareket ağrısı arttıracığından omuz hareketlerinde azalma meydana gelir (38).

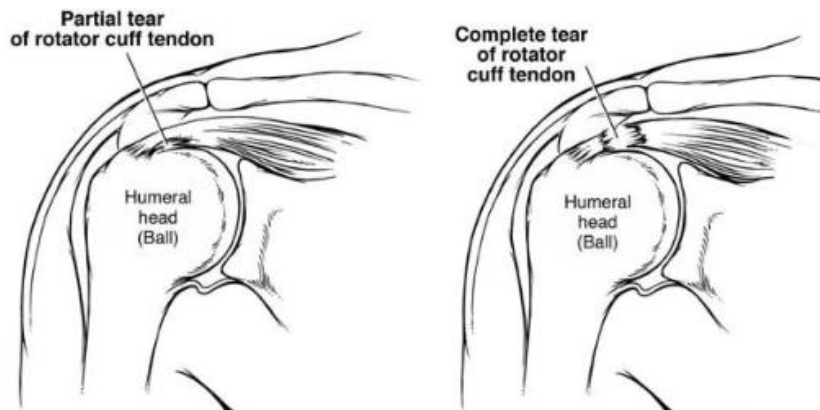
Ayrıca supraspinatus tendonu yapışma yerinin 10-15mm proksimalinin “kritik iskemi” veya “hipovasküler” bölge olduğu görüşü vardır (39). Bu bölgenin kanlanmasının yaşla birlikte giderek zayıfladığı ve rüptür oluşumuyla ilişkili olabileceğine dair görüşler bulunmaktadır (40).

2.5 ROTATOR MANŞET YIRTIKLARI SINIFLANDIRILMASI

Rotator manşet yırtıklarına daha kolay tanı koyma ve seçilecek tedavinin şeklinin belirlenmesi amacıyla birçok sınıflandırma yöntemi bulunmuştur. İlk sınıflamayı Codman yapmış ve ağırlı omuza sebep olan dört faktör olarak supraspinatusun tam kat rüptürünü, supraspinatusun kısmi rüptürünü, kalsifiye tendon ve tendinitini bildirmiştir (41). Rotator manşet lezyonlarını ise üç sınıfa ayırmıştır:

- 1) Rotator manşetin tüm katlarını içermeyen kısmi yırtıklar
- 2) Rotator manşetin tüm katlarının ve kapsülün yırtığa katıldığı, subakromiyal bursa ile eklem kavitesinin ilişkili olduğu yırtıklar
- 3) Tam longitudinal yırtıklar. Bunlar nadirdirler ve genç hastalarda görülürler, manşetin tendinöz liflerine paraleldir, çoğunlukla rotator interval bölgesinde supraspinatus-subskapularis bileşkesinde ortaya çıkar (41).

İlerleyen zamanlarda farklı araştırmacılar tarafından birçok sınıflandırma ortaya atılmıştır. Tendonun bütünlüğü, yırtığın boyutu, yırtığın konumu, kas atrofisi gibi farklı kriterler ile yırtık sınıflandırılmaya başlanmıştır. Bu sınıflandırmaların birçoğu ise yırtığın tam kat veya parsiyel yırtık olmasını baz alarak yapılmıştır.



Şekil 10 Rotator Manşet Parsiyel Total Yırtığı

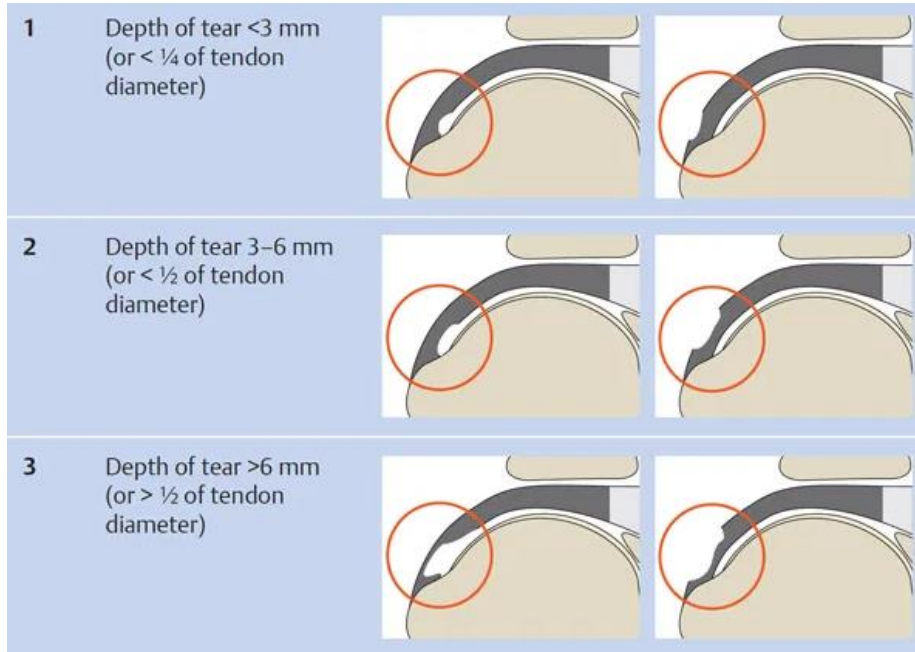
2.5.1 Parsiyel Yarıklar

Tendonların bütün liflerini içermeyen yırtıklardır. Eklem ile bursa arasında ilişki yoktur.

Komşu oldukları anatomik yapılara göre artiküler taraf, bursal taraf, intramural-intertendinöz olarak Fukuda ve ark. tarafından alt gruplara ayrılmıştır. Fukuda ve ark. 149 kadavranın sol omuzunda %13 oranında kısmi kalınlıkta yırtık saptamıştır. Bunların %3'ü bursal tarafta, %3'ü artiküler tarafta, %7'si intertendinözdür (42).

Parsiyel yırtık sınıflaması Ellman tarafından ilk olarak boyutları baz alınarak yapılmıştır. Bu sınıflamaya göre yırtıkları üçe ayrılmıştır.

Birinci grup tendon kalınlığının %25'inden daha az (3 mm'den küçük) yırtıkları kapsar. İkinci grupta tendon kalınlığının %25'inden az %50'sinden fazla yırtıkları kapsar (3-6 mm). Üçüncü grupta tendon kalınlığının %50'sinden daha fazla yırtıkları kapsar (6 mm'den daha büyük yırtıklar) (43).



Şekil 11 Ellman Sınıflaması

Snyder ve ark. ise artroskopik görüntüleme sonrası yırtık miktarının ölçümüne dayalı daha detaylı bir sınıflama geliştirmiştir (44). Buna göre yırtıklar artiküler (A) ve bursal yüz (B) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Her iki grup da dört alt gruba

ayrılarak farklı derecelendirmelere göre sınıflandırılmıştır. Rotator manşet tendonları sağlam ise 0, bir cm veya daha az yırtık var ise 1, iki cm veya daha az yırtık var ise 2, iki cm'den fazla 4 cm'den az yırtık var ise 3, dört cm'den fazla yırtık var ise 4.grup olarak derecelendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda Snyder sınıflamasının interobserver güvenilirliği %85 olarak bulunmuş ve artroskopik değerlendirmeye dayanmasının güvenilirliğini arttırdığı vurgulanmıştır (45) .

2.5.2 Tam kat Yırtıklar

Tam kat rotator manşet yırtıklarınıN sınıflandırılmasında kullanılan birçok sınıflandırma sistemi mevcuttur. Bunlar çoğunlukla yırtığın şekli, yırtığın boyutu, yırtığın kapsadığı tendon sayısı, kas atrofisi ve yağlı dejenerasyon gibi farklı değerlendirmeler sonucu yapılan sınıflandırmalardır.

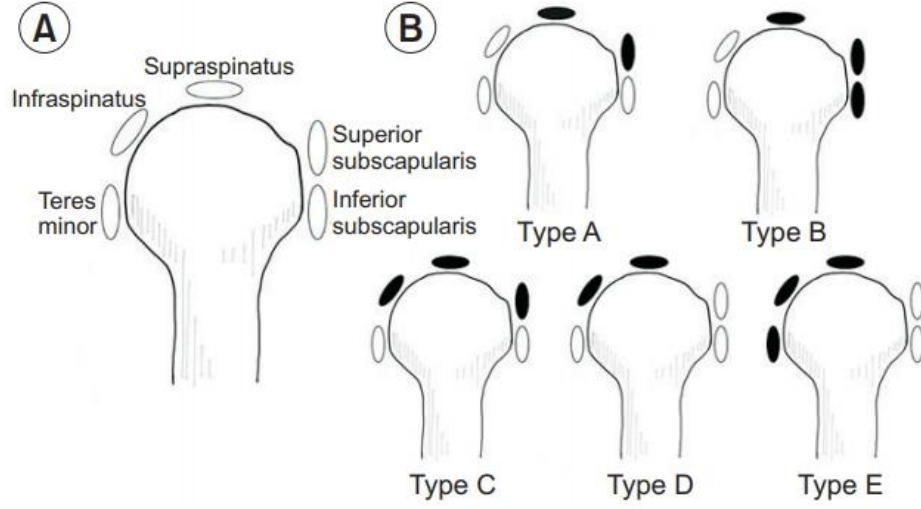
DeOrio ile Cofield tarafından tanımlanmış olan sınıflandırma tam kat rotator manşet yırtıklarını yırtık boyutuna göre ayırmıştır (46). Bu sınıflandırmada dikkat edilmesi gereken, yırtık boyutundan kastedilen yırtılmış olan tendonun retraksiyon miktarı değil; yırtığın sagittal planda ön-arka doğrultusundaki büyüklüğüdür. Bu sınıflandırmaya göre:

- <1cm yırtıklar: küçük yırtıklar
- 1-3cm yırtıklar: orta yırtıklar
- 3-5cm yırtıklar: büyük yırtıklar
- 5cm yırtıklar: masif tam kat rotator manşet yırtıkları olarak sınıflandırılmaktadır.

De Orio ve Cofield tarafından 5 cm'nin üzerindeki yırtıklar için kullanılan masif rotator manset tanımı üzerinde tam bir uzlaşma sağlanamamıştır. Gerber ve Harryman tarafından ayrı ayrı yapılan sınıflandırmalarda ise en az iki tendonun tamamen yırtılması masif rotator manşet yırtığı olarak tanımlanmıştır (47) (48).

Collin ve ark. tendon sayısına göre rotator manşet yırtıklarını sınıflandırmışlardır. Bu sınıflandırmada 1. grupta supraspinatus ve subskapularisin superior kısmı yırtıktır. İkinci grupta subskapularisin tamamı ve supraspinatus yırtıktır. Üçüncü grupta supraspinatus, infraspinatus ve subskapularisin superior kısmı

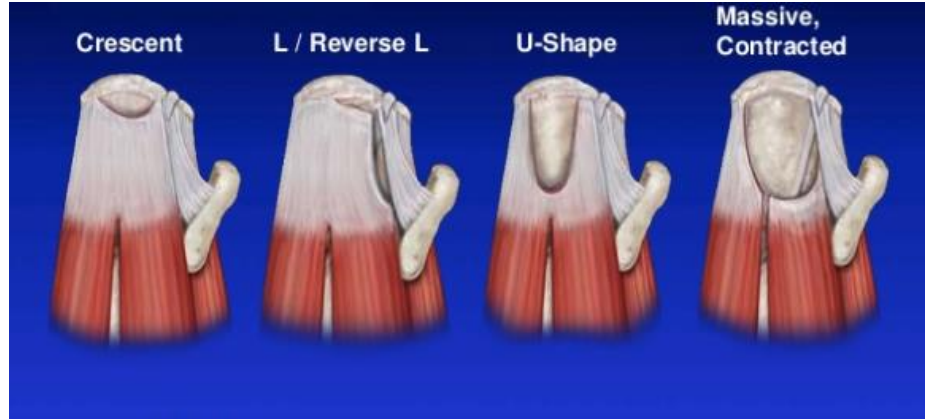
yırtıktır. Dördüncü grupta supraspinatus infraspınatus yırtıktır. Beşinci grupta supraspinatus infraspınatus teres minor yırtıktır (49).



Şekil 12 Collin Sınıflaması

Wolfgang 1974'te rotator manşet yırtıklarını şekillerine göre transvers, üçgen veya hilal şekilli ve masif olarak üçe ayırmıştır (50). Ellmann 1993'te yırtığın büyüklüğü, şekli ve bulunduğu tendona bağlı olarak daha ayrıntılı bir sınıflandırma yapmıştır (43).

Yırtık paternine göre Ellman tarafından kresent, L şeklinde, ters L şeklinde U şeklinde ve masif olarak tanımlanmaktadır. Kresent yırtıkların mobilizasyonu daha kolayken özellikle longitudinal yırtıkların onarımı için yaklaştırma tekniklerine ihtiyaç duyulması gerekebilir.



Şekil 13 Ellman Total Cuff Sınıflaması

Bu sınıflamaların dışında yırtık zamanına göre de sınıflamalar mevcuttur. Altı haftadan kısa süreli yırtıklara akut yırtık, altı hafta-altı ay arasına subakut yırtık denir. Kronik yırtıkların ise altı ay-bir yıl arasında; eski yırtıkların bir yıldan daha uzun süreli öyküsü vardır (51).

Ayrıca Haryman cerrahi sırasında belirlenen yırtık tendon sayısını baz alarak bir sınıflandırma geliştirmiştir (51).

Grade 1A: Parsiyel supraspinatus yırtığı

Grade 1B: Tam kat supraspinatus yırtığı

Grade 2: Supraspinatus ve infraspinatusun bir kısmını içeren yırtıklar

Grade 3: Supraspinatus, infraspinatus ve subskapularisi içeren yırtıklar

Grade 4: Rotator manşet artropatisi

Rotator manşet yırtıklarının özelliklerine göre yapılan diğer bir sınıflandırma Patte sınıflandırmasıdır (52). Bu tip sınıflamada yırtıkların anatomik ve patolojik özellikleri göz önünde bulundurulmuştur. Bu şekilde tedavi sürecinde seçilecek yöntem daha rahat belirlenebilir ve sonrasında oluşacak morbidite sıklığı öngörülebilir. Yırtıkların anatomik ve patolojik sınıflandırması tablo 1 de gösterilmiştir

Patte birçok farklı faktörün olduğu bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir. Bu sisteme göre yırtığın genişliği, sagittal plandaki topografisi, frontal plandaki topografisi, yırtık tendonun kas kalitesi ve biceps tendonu uzun başının durumu kullanılmaktadır. Genelde bu sınıflamada frontal plandaki topografi kısmı, yani supraspinatus retraksiyonunu değerlendirilen kısmı kullanılmaktadır.

Yırtık Genişliğine Göre	
Grup 1	Bir cm'den az yırtık
Grup 2	Supraspinatus tendonunu tutan tam kat yırtık
Grup 3	Birden fazla tendonu içeren tam kat yırtık
Grup 4	Osteoartrit ile beraber masif yırtık
Yırtık Tendonun Frontal Düzlemdeki Durumuna Göre	
Segment 1	Yırtık tendon footprint lateralinde
Segment 2	Tendon humerus başına kadar retrakte
Segment 3	Tendon glenoide kadar retrakte

Yırtık Tendonun Saggital Düzlemdeki Durumuna Göre	
Segment 1	Subscapularis
Segment 2	Korakohumeral Ligaman
Segment 3	Supraspinatus
Segment 4	Supraspinatus ve infraspinatus üst yarısı
Segment 5	Supraspinatus ve infraspinatus tamamı
Segment 6	Supraspinatus, infraspinatus, subscapularis
Biceps Tendonu Durumuna Göre	
Segment 1	Normal
Segment 2	İnflame
Segment 3	Diskloke

Tablo 1 Patte Sınıflması

Subskapularis yırtıklarında ise Lafosse bu yırtıkları izole olarak değerlendiren bir sınıflandırma yapmıştır (53).

Rüptürler beş tipte değerlendirilmiştir.

- Tip I: Subskapularis tendonunun üst 1/3'ünü ilgilendiren parsiyel yırtıklar
- Tip II: Subskapularis tendonunun üst 1/3'ünü ilgilendiren tam kat yırtıklar
- Tip III: Subskapularis tendonunun üst 2/3'ünü ilgilendiren tam kat yırtıklar
- Tip IV: Santralize bir humerus başı ve %50'den az yağlı dejenerasyon olan subskapularis tendonunun tamamının etkilendiği tam kat yırtıklar
- Tip V: Belirgin yağlı dejenerasyonun eşlik ettiği tam kat subskapularis yırtıkları

2.6 ROTATOR MANŞET YIRTIKLARI TANISAL YAKLAŞIM

Rotator manşet lezyonları omuz ağrısı ile hastaneye başvuruların en sık nedenlerindedir (54). Bu hastaların değerlendirilmesi sistematik bir şekilde yapılmalıdır. Hastadan uygun anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı, gerekli görüntüleme yöntemleri istenmeli ve tedavi bunlara göre planlanmalıdır.

2.6.1 Anamnez

Ağrı şikâyeti ile gelen hastanın yaşı, işi, aktivite derecesi, ağrının ne zamandır var olduğu ve nasıl başladığı, hangi bölgelerde hissedildiği ve ağrıyı azaltıp arttıran hareketler sorgulanmalıdır. Tam kat rotator manşet rüptürlerinde ağrı deltoid

insersiyosuna yayılabilirken, antekubital bölgede ağrı daha çok biceps patolojilerini akla getirmelidir. Fakat son zamanlarda rotator manşet rüptürlerinin ağrıya neden olmayabileceği, hatta masif yırtıkların bile semptom göstermeyebileceği kabul edilmektedir (55). Ayrıca hasta şikayetlerinin yırtık boyutuyla korele olmayabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (56).

Ağrı dışında krepitasyon şikâyeti de kalınlaşmış subakromiyal bursa ya da tam kat yırtıkta görünebilir. Hastalar bunun dışında güçsüzlük ve hareket kısıtlılığı ile de başvurabilirler.

2.6.2 Fizik Muayene

Anamnez alındıktan sonra eklem hareket açıklığına bakılmalı, üst ekstremité kas gücü ve nörolojik değerlendirmeler yapılmalıdır. İnspeksiyon sırasında hastada operasyon izi, cilt rengi değişikliği, ödem, deformite ve kas atrofi varlığına bakılır. Omuz asimetrisi olup olmadığına bakılır. Palpasyonla ağrı noktaları tespit edilmelidir.

Rotator manşet kasları yapışma yerlerinde birleştikten sonra ortak bir anatomik yapı haline gelirler. Bu nedenle lezyonun hangi tendondan kaynaklandığını kesin olarak bulmak zordur. Yine de bazı testler tanısal olarak yeterli selektiviteye sahiptir (57).

Jobe testi (58): Supraspinatus kası kol öne 90° fleksiyonda ve önkol pronasyonda, başparmak aşağıyı gösterecek şekilde muayene edilir. Bu pozisyonda kolun uygulanan kuvvete karşı gelemeyip düşmesi supraspinatus yırtığını gösterir.



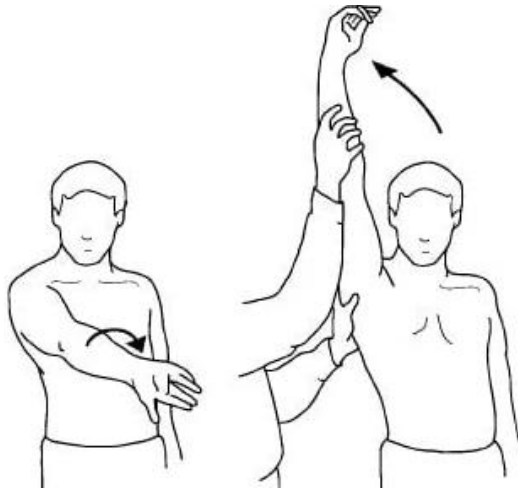
Şekil 14 Jobe Testi

Gerber'in "patolojik lift-off testi (59): Subskapularis için spesifiktir. Bu testte hastanın omzu pasif olarak maksimum iç rotasyona alınır ve eli sırtına yerleştirilir. Bu pozisyonda elini sırtından ayırması istenir ve ayırdıktan sonra bu pozisyonda tutması istenir. Eğer hasta ayırık pozisyonda kolunu tutamıyor ya da elini vücudundan ayıramıyor ise test pozitif olarak değerlendirilir.



Şekil 15 Gerber Lift off Testi

Neer testi (58) : Subakromial sıkışma sendromunda ağrı, supraspinatus tendonunun humerus başı ile akromiyonun anteroinferioru arasında sıkışması ile ortaya çıkar. Hastanın skapulası elle stabilize edilip kol pasif olarak fleksiyona getirilir.



Şekil 16 Neer testi

Hawkins testi (60): Ağrıyan kol 90° öne fleksiyona getirilir ve iç rotasyona zorlanır. Bu durumda supraspinatus tendonu korakoakromial ligamanın altında sıkışır ve sürtünerek ağrı oluşmasına neden olur. Bu test bursitte %92 sensitif, %43 spesifik iken rotator manşet patolojilerinde %88 sensitifve %44 spesifik olarak bulunmuştur (60)



Şekil 17 Hawkins Testi

Drop arm (61): Hastanın kolu doktor tarafından alınabilecek maksimum abduksiyona alınır daha sonra hastadan kolunu havada tutması istenir. Bu test pozitif olduğunda hasta kolunu yaklaşık 100 derece abdüksiyona kadar indirir. Ardından hasta kolu tutamaz ve kol aniden aşağıya düşer. Bu durum, genel olarak geniş bir rotator manşet yırtığını belirtisidir aynı zamanda aksiler sinir felci de aynı semptomu gösterir.



Şekil 18 Drop Arm Testi

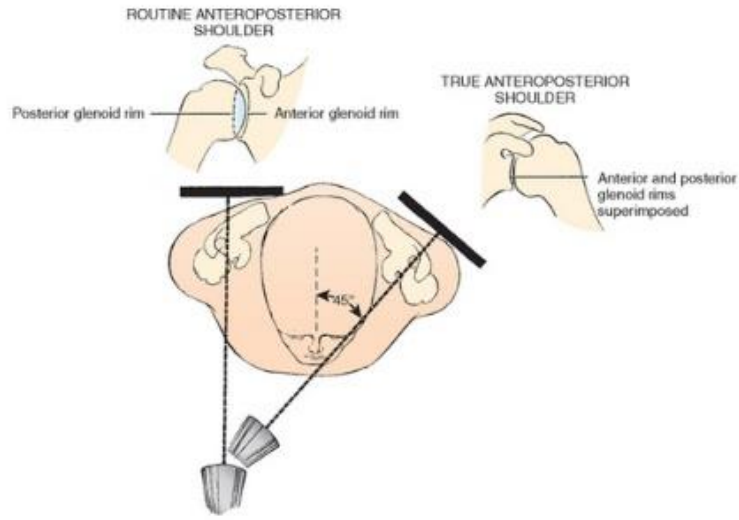
Bu testler dışında biceps tendon patolojilerinde kullanılabileceğimiz Speed ve Yergason testleri tanıda yardımcıdır. *Speed testinde* (62) Omuz 90 derece fleksiyona, dirsek tam ekstansiyona ve supinasyona alınır. Daha sonra bu pozisyonda iken aşağı yönde uygulanan kuvvete direnç göstermesi istenir. *Yergason testinde* ise kollar iki yanda iken dirsekler 90 derece fleksiyona ve ön kol pronasyona alınır. Daha sonra uygulanan dirence karşılık hastadan dirseğini fleksiyona ve supinasyona alması istenir. Bu şekilde omuz anteriorunda ağrı olması biceps patolojilerinin göstergesidir.

2.6.3 Radyolojik Tanı

2.6.3.1 Direkt Grafi

Omuz ağrısı hareket kısıtlılığı şikayetleriyle poikliniğe başvuran hastaların hepsinde anamnez ve fizik muayenenin ardından yapılacak ilk radyolojik görüntüleme yöntemi direkt grafi olmalıdır. Çekilen direkt grafilerde ilk önce hastada kırık, deformite, artroz, kalsifikasyon gibi direkt grafilerde rahatlıkla görülebilecek patolojilere bakılmalıdır. Takiben, farklı pozisyonlarda grafiler çekilmeli ve tanıya yönelik direk değerlendirme yapılmalıdır.

Kronik rotator manşet patolojisi olan hastalarda AP grafide akromiohumeral mesafe 7 milimetreden daha azalmış olarak görülebilir (63) . Direk grafide tuberkulum majusta osteopenik değişikliklerin olması kronik rotator manşet patolojilerine işaret eder. Glenohumeral eklem gerçek AP grafisi ile daha rahat değerlendirilir. Gerçek AP grafilerinde ise deltoid kası aktive olacağından standart AP grafilerde görülemeyen humerus başının süperior migrasyonu rahatlıkla görülebilir (64) Humerus başının yukarıya doğru yer değiştirmesinin ölçümünde lateral skapula kolunu ile humerus medial korteksi arasındaki "omuzun Shenton çizgisinin" kırılması da kullanılabilir (65)



Şekil 19 AP-Gerçek ap çekim şekli

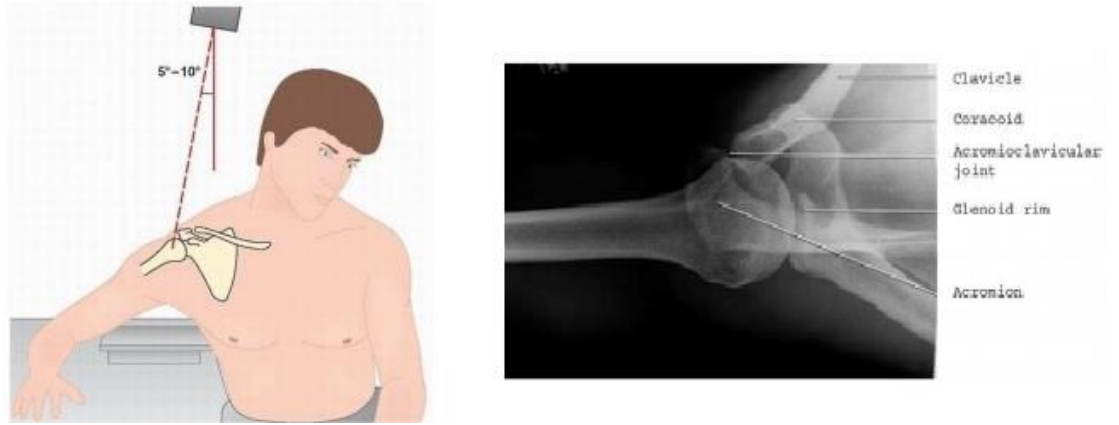


Şekil 20 AP-Gerçek AP de görünebilir yapılar



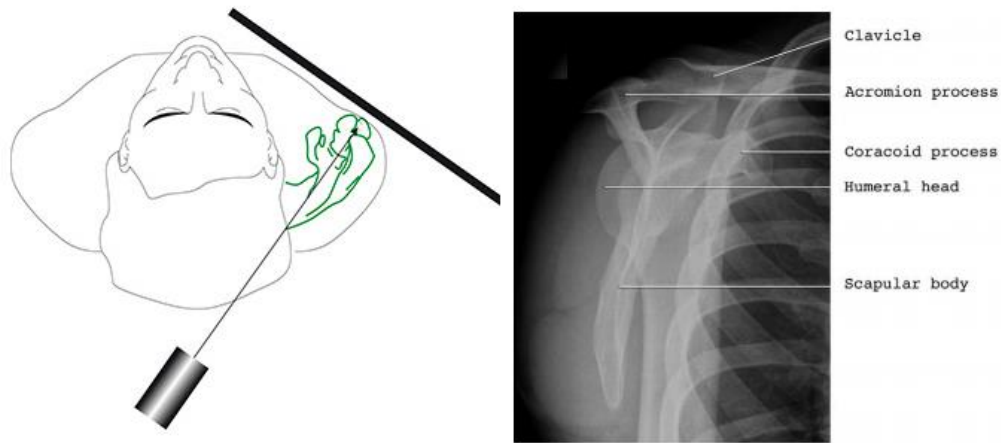
Şekil 21 Omuzun Shenton Çizgisi

Aksiller grafiler ise glenohumeral eklem mesafesinin ve glenoid morfolojisinin değerlendirilmesini sağlayarak artroz, çıkıklar veya glenoid displazisi tanısına yardımcı olurlar (57). Bu grafilerde omuzun sagittal dengesi değerlendirilebilir. Omuz instabilitelerine bağlı humerus başı kemik defektleri değerlendirilebilir. Ayrıca Os Acromiale sıklıkla aksiller grafide gösterilmektedir (66) (67).



Şekil 22 Aksiller Grafi ve Görülebilir yapılar

Skapula Y grafisinde akromion morfolojisi, akromion veya korakoidin kırıkları ve anterior veya posterior glenohumeral eklem çıkıkları ve subakromial aralık değerlendirilebilir.



Şekil 23 Skapula Y grafisi ve görülebilir yapılar

2.6.3.2 MRG Görüntüleme

MRG rotator manşet lezyonlarında intraartikuler ve ekstraartikuler yapıları gösterebilir. İnvaziv değildir ve radyasyon içermez. Erken dönem lezyonları da (68) gösterebilir, böylece hem tanısında hem de takibinde cerraha değerli bilgiler sunar. Yumuşak dokuların etkili görüntülenebilmesi nedeniyle MR hem yırtık yerini hem tendondaki retraksiyon miktarını, hem de kasta olabilecek dejeneratif değişiklikleri gösterir (69).

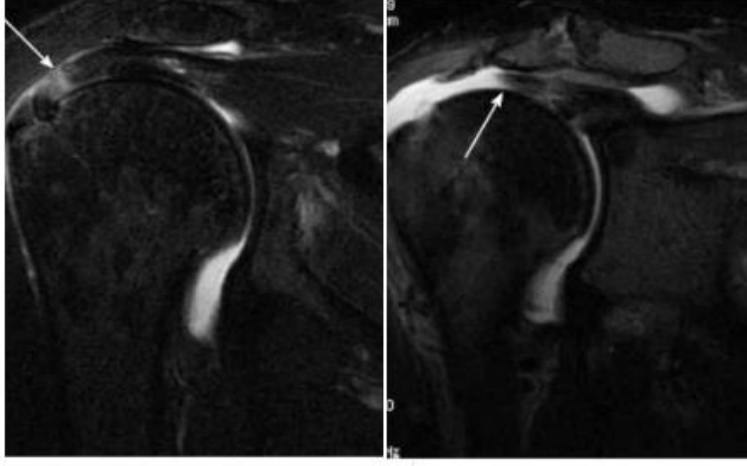
Akromionun şekli, genellikle MRG'nin sagittal oblik kesitlerinde değerlendirilir. MRG ile akromioklavikular eklemdaki artroz ve hipertrofi saptanarak, eklemin alt yüzünün sıkışmaya olan katkısı değerlendirilebilir (70).



Şekil 24 Os Acromiale MRG görüntüsü

Rotator manşet lezyonlarında karşımıza çıkan ilk değişiklik tendinozistir. Değişiklik ilk olarak supraspinatusta görülür. Bu aşamada, normalde sinyal olmayan tendonda T1 sekanslarda orta derecede sinyal artışı oluşmaktadır (71). Parsiyel veya tam kat rüptür olduğunda T2 sekansta yüksek sinyal artışı gözlenir. Genelde yırtıklar ilk olarak manşetin süperior bölgesinde başlar ve koronal kesitlerde tespit edilebilirler. Aksiyel ve sagittal kesit görüntüleri ise yırtığın üç boyutlu yapısının anlaşılması sağlar. T1 sekanslar ise yağ dokusunu daha belirgin olarak gösterdiğinden kronik rotator manşet rüptürlerinde görülen kas atrofisi ve yağlı dejenerasyonun değerlendirilmesinde kullanılır (57).

Tam kat rüptürlerde MRG ile duyarlılık %84-100, özgüllük %93-99 arasında değişmektedir (72). MRG'nin parsiyel rüptürlerde duyarlılığı %35-92, özgüllüğü %85-99 arasında değişmektedir (72).



Şekil 25 Koronal T2 kesitte supraspinastus yırtığı

2.7 TEDAVİ

2.7.1 Konservatif Tedavi

Rotator manşet yırtıkları, cerrahi olarak tedavi edilmedikleri takdirde spontan iyileşme göstermezler (73). Bu durum her yırtığın cerrahi olarak tedavi edilmesi anlamı taşımaz. Tedavide hastanın yaşı, beklentisi, yırtığın travmatik olup olmaması gibi faktörler değerlendirilmelidir. Hastaların çoğu tam kat yırtıklarda dahi uygun bir konservatif tedaviyle fayda sağlamaktadır (74) (75). Bu tedavinin prensibi, hastanın günlük aktivitelerini rahat yapmasını sağlamak ve eklem hareket açıklığının artırılması için egzersiz programları oluşturulmasına dayanmaktadır (75). Biyomekanik prensibi ise, deltoid kası aktive etmeden humeral baş depresörlerinin gücünü arttırmaya çalışmak ve omuz çevresindeki statik ve dinamik kuvvetlerin tonusunu mümkün olduğu ölçüde yeniden sağlamaktır. Güçlendirme egzersizleri dışında analjezik-antiinflamatuvar ilaçlar, subakromial kortizon enjeksiyonu, ağırlı hareketlerden kaçınma da konservatif tedavinin bir parçasıdır.

2.7.2 Cerrahi Tedavi

Konservatif tedaviden fayda sağlamayan hastalarda cerrahi düşünülmalıdır. Bu hasta grubunun dışında genç hastalarda akut travmatik tam kat yırtıklarda cerrahi endikasyon mevcuttur ve erkenden yapılmalıdır (76).

Artroskopik ya da açık yöntem uygulanarak yırtılmış tendon, yapışma bölgesine yaklaştırılır ve çeşitli yöntemlerle tespit edilir. Kemik-tendon iyileşmesinin sağlanması için, tamir ardından tendonun yüklenmelerden korunması gerekir (77). Ancak cerrahi sonrası hareketsizlik omuzda sertliğe neden olur. Bu nedenle yapılan tespitin pasif ve aktif yardımcı egzersizler ile oluşacak streslere izin verecek ölçüde sağlam yapılması gerekir (78).

İlk açık tamir 1911 yılında Codman tarafından yapılsa da 1972 yılında Neer tarafından geliştirilmiştir. Neer tarafından yapılan teknikte akromiyon korunarak yapılan açık tamire anterior akromiyoplasti eklenmiştir (79). Böylece subakromiyal sıkışmaya neden olan akromiyonun ucu törpülenmiş olur ayrıca akromiyon gövdesi korunduğu için deltoid kası yapışma yeri de korunmuştur. Son dönemlerde artroskopik tekniklerdeki gelişmeler sayesinde açık rotator manşet tamiri azalmaya başlamıştır. Fakat obez hastalarda ve özellikle masif yırtıklarda hala geçerliliğini korumaktadır.

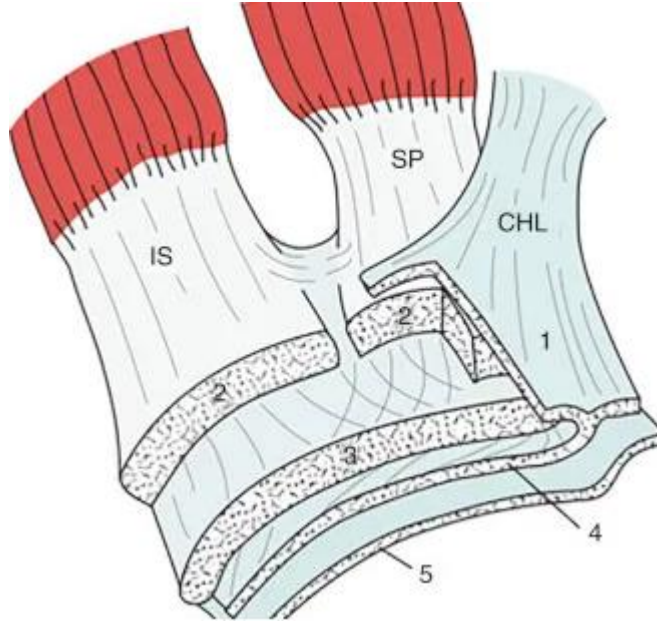
Omuz artroskopisini Burman tarihte ilk kez 1930'lı yıllarda kadavra üzerinde uygulamıştır (80). Tam artroskopik RC tamiri ise, 1985 yılında ilk olarak Johnson tarafından uygulanmıştır (81). Yapılan çalışmalarda omuz artroskopisinin açık cerrahiye kıyasla daha az postoperatif ağrı, daha kolay postoperatif rehabilitasyon, daha kısa hastane yatış süresi, daha düşük enfeksiyon oranı ve deltoid kasının korunması gibi avantajları olduğu gösterilmiştir (82) (83). Kemik tüneller açılması ile transosseöz dikiş ve sütür ankorları ile tenodez yırtık tamirinin temelini oluşturmaktadır. Tamirde amaç tamir bölgesinde minimal boşluk oluşumu ve KT iyileşmesine destek çıkan güçlü bir tespit elde edebilmektir (84) .

2.8 KEMİK-TENDON İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

2.8.1 Rotator Cuff Histolojik Yapısı

Rotator manşeti oluşturan kaslar humerustaki ayak izi bölgelerine ulaşmadan önce birleşirler ve kollajen demetleri iç içe geçerler. Mikroskopik olarak bakıldığında rotator manşet beş katmandan oluştuğu görülür. En dış tabaka damarsal yapılardan ve korakohumeral bağ liflerinden oluşmuştur. İkinci tabaka ise kas liflerinin tendon

liflerinden oluşur. Üçüncü tabakada kas lifleri vardır ancak bu lifler düzensiz yerleşirler ve bu tabakadaki lifler humerusta tüberküler yapışmayı sağlar. Dördüncü tabaka korakohumeral ligamentin devamıdır ve “rotator kablo” ismi verilen oluşum bu tabakada yer alır. Beşinci katman ise omuz kapsülünü oluşturur (85). Rotator manşeti oluşturan tendonlarda bol miktarda tip I kollajen bulunurken, az miktarda tip III kollajen bulunur. Tip III kollajenin dejenere tendonlarda miktarının arttığı gösterilmiştir (86).



Şekil 26 Rc histolojik yapısı

2.8.2 Normal Kemik-Tendon Bileşkesi

Kemik tendon bileşkesi yani entezis bölgeleri tendonların kemiğe tutunma noktalarıdır. Komplike yapıya sahip bu bölgeler vücutta yumuşak dokudan sert kemik dokusuna geçiş sağlaması bakımından eşsizdirler. Bu bölge rotator manşet yırtığı gibi tendonların kemikten ayrıldığı yaralanmalarda karmaşık yapısı nedeniyle iyileşmesi zor olan bölgelerdir.

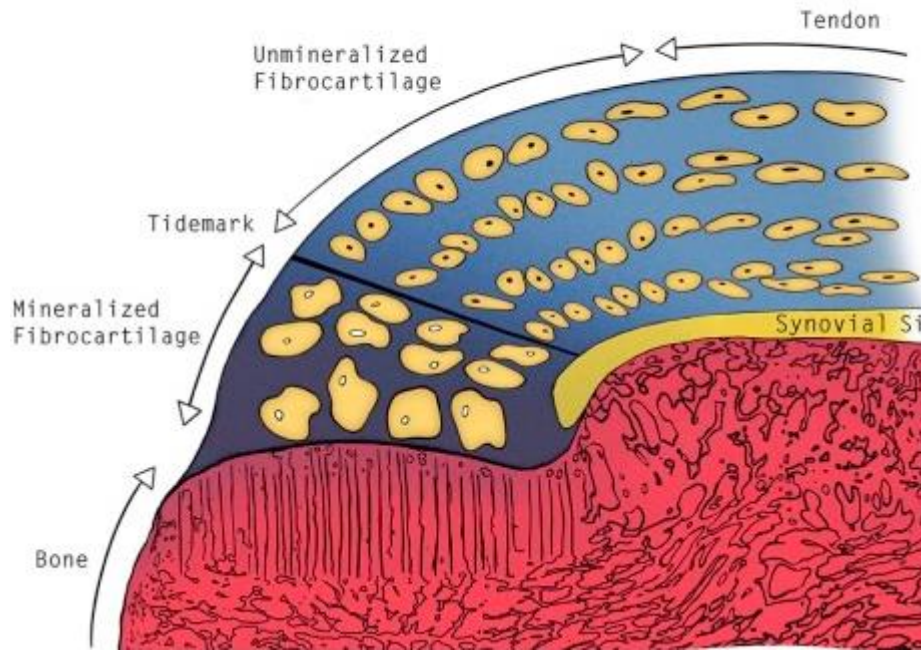
Entezis bölgelerinde tendonlar kemiğe indirekt ya da direkt olarak 2 farklı şekilde tutunur.

İndirekt tutunum daha nadirdir. Direkt bağlanma noktalarına göre daha geniş bir alana yayılmışlardır. Kollajen fibrillerinin büyük çoğunluğu periosta katılır.

Yüzeyel ve derin kollajen fibrillerinden oluşurlar ve yüzeyel fibriller periostun fibröz tabakasına katılırken derin fibriller kemik korteksine girerler. Ancak direkt bağlanmadaki gibi keskin sınırlı bir şekilde mineralize ve demineralize fibrokartilaj bölgeleri olarak ayrılmazlar.

Direkt tutunumda ise tendonlardaki kollajen fibriller kemik kortekse dik açı yapacak şekilde kemiğe girerler. Bu fibriller kemiğin organik matriksindeki kollajen fibrillerle kuvvetli bağlar yaparlar. Tendonların kemik yüzeye oblik olarak geldiği yerlerde kollajen fibriller kemiğe dik açı yapacak şekilde keskin bir dönüş yaparlar. Kemik ile tendon birleşim noktası dört bölgeden oluşur.

Bu bölgelerde tendonlar düzgün dizilmiş tip I kollajen fibrilleri ve bir miktar dekorin içerir. Ardından fibrokartilaj bölgesi gelir. Bu yapı tendondan kemiğe geçişin ilk bölgesidir. Tip II ve Tip III kollajen içerir. Proteoglikanlardan ise dekorin ve agregan içerir. Ardından mineralize fibrokartilaj dokusu gelir. Fibrokartilaj doku ile keskin şekilde ayrılırlar (87). Bu tabaka kemik dokuya geçişin göstergesidir. En çok tip II ve önemli ölçüde tip X kollajen içerir. Proteoglikan olarak agregan bulunur. Bu tabakadan sonra yüksek mimeralli kemik dokusu yer alır ve tip I kollajen kemikte bol miktarda bulunur. Fibrokartilaj bölgesi normal tendondan daha zayıf bir bölgedir (88).



Şekil 27 Normal kemik-tendon bileşkesi zone ları

2.8.3 Rotator manşet yırtıklarında histolojik değişiklikler

Yırtık sonrası kollajen liflerin paralel ve yakın yerleşimi bozulur. Tip III kolojen miktarı artar. Tip III kollajen daha az tropokollajen içerdiğinden dolayı tendonun gücü azalır (89). Ayrıca bu tendonlarda tenosit sayısı azalır. Yırtık boyutu az ise aktif tamir sürecinde rol oynayan fibroblast sayısı artar. Masif yırtıklarda tamir süreci zor olduğundan fibroblast sayısı azalır ve daha fazla kondroid metaplazi görülür (90).

Bu süreçte rol alan diğer bir hücre tipi inflamatuvar hücrelerdir ve tendinopati etiyolojisinde rol alırlar. İnsan doku örneklerinde yapılan çalışmalarda rotator manşet yırtığının büyüklüğü ile inflamatuvar hücre sayısının ters orantılı olduğu gösterilmiştir (88).

Rotator manşet tendonlarındaki dejenerasyon arttıkça vasküler yapı sayısı atmaktadır. Ancak masif yırtıklarda vasküler yapı sayısı azalmaktadır. Bu nedenler masif yırtıkların daha zor iyileşeceği ortaya konmuştur (91).

2.8.4 Kemik-Tendon Bileşkesi İyileşmesi Süreci

Kemik-tendon birleşkesinde hasar sonrası altta yatan kemikte, yeni kemik oluşumu, fibroblast sayısında ve vaskülarite de artış saptanmıştır. İyileşme sürecinde görevli hücreler ve vaskülarizasyon alttaki kemik dokusundan destek alır. Tendon güdüğünde yeterli dolaşım olmadığından iyileşmede daha az etkilidir (92).

İyileşme süreci birbiri içinde kesişen enflamasyon, proliferasyon ve remodelizyon fazları denilen üç fazdan oluşur.

Tendon yaralanması sonrası lokal kemotaktik sitokinlerin salınımı sonrası ilk olarak inflamatuvar hücre göçü başlar. Bu hücreler nötrofil, makrofaj, T-lenfosit ve mast hücrelerinden oluşur. İlk üç gün nötrofil ve makrofaj göçü olur, 3-10 gün arası lenfositler ve plazma hücreleri artar ve inflamatuvar hücreler en az 4 hafta boyunca varlıklarını sürdürür. Bu hücreler TGF- β , PDGF, VEGF gibi iyileşmeyi tetikleyen sitokinler salgırlar ve böylece yeni damar oluşumu, fibroblast mitogenezi ve ekstrasellüler matriks sentezini kontrol ederler. Bu salınan sitokinlerden TGF, BMP, FGF, G-CSF, PDGF, VEGF kemik tendon iyileşmesini stimule ederken, MMP VE TNF- α iyileşmeyi inhibe edici etki gösterir.

Kapiller proliferasyon 3. Günden itibaren başlar, 7. günde pik yapar. Osteoblast-osteoklast üretimi de 7- 10 gün arası artar. Tip 1 ve tip 3 kollajen üretimi de 10. günde pik yapar ve 4. haftada plato değerine ulaşır. Onuncu günün kemik-tendon iyileşme sürecinin yönlendirilmesi için kritik bir zaman olduğu düşünülmektedir (93).

Normal tendon yapısında ve kemik-tendon yapısında en çok tip I kollajen bulunur. Tip III kollajen ise tipik olarak cilt ile ilişkilidir ve ligaman iyileşmesinde, hasarlı ya da dejeneratif tendonlarda bulunur. İyileşmenin erken döneminde tip 3 kollajene rastlanması, sonraki iyileşme ve matür kollajen birikimi için öncü olduğunu düşündürmektedir.

İkinci hafta sonunda kemik-tendon bileşkesinde fibröz bir doku oluşur. Bu doku, tendon ve sert doku (kemik) arasında erken fazda meydana gelen geçiş bölgesidir. Kemikte osteoblast sayısında artış meydana gelir ve örgümsü kemik yapımı meydana gelir. İkinci haftanın sonunda kemiğe tutunan kollajen lifleri görülür. Bu süreçte kollajen X'un artması, kondrosit matürasyonunun arttığını göstergesidir.

Altıncı haftada kemik-tendon bileşkesinde kemiğe tutunan lifler büyük oranda sayıca tamamlanmıştır. Bu bölgede sağlam yapıdaki kuvvetin yeniden oluşumu ve tendon bağlantısının yeniden şekillenmesi; osteointegrasyon tam olarak sağlanıncaya kadar devam eder. İyileşme dokusunun matürasyonu (örneğin kırıldak yapının gelişimi) halen devam eder ve bu durum 6 aya kadar uzayabilir (94).

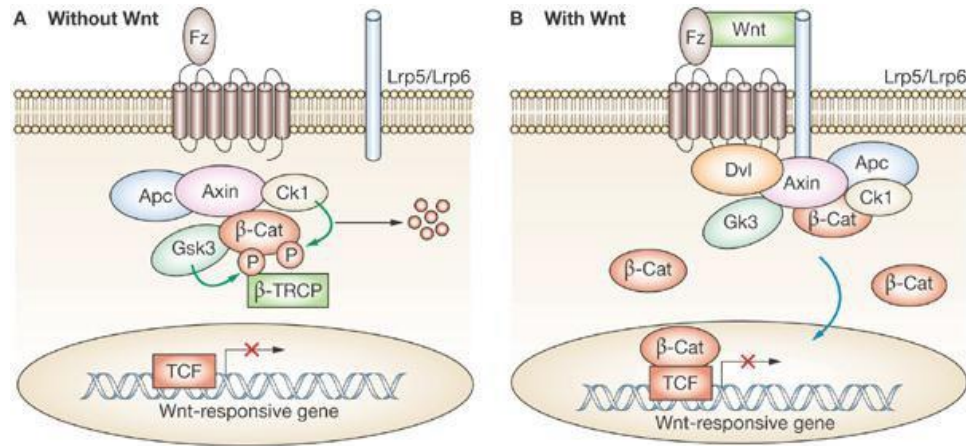
Yukarıda anlatılan süreçte oluşan iyileşme dokusunun güçlendirilmesi için özellikle kök hücre transferleri, biyolojik hücre iskeleleri, büyüme faktörleri, kemik sementleri gibi indükleyici faktörlerle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Özellikle Rodeo kemik-tendon bileşkesinde kemik yapımının bileşkenin biyomekanik gücünü arttırdığını gösterdikten sonra, bileşke gücünü arttırmak için kemiğe yönelik çalışmalar yapılmaya başlamıştır (95).

Bizde tezimizde kemik dokusuna benzer yapıda olan dentin dokusu üzerine pozitif etkisini daha önceki araştırmalarda görülmüş tideglusibin kemik-tendon bileşkesi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2.9 WNT/ β - CATENİN SİNYAL YOLU /GLİKOJEN SENTAZ KİNAZ-3

Wnt proteinlerinin başlattığı sinyaller ile ilgili proteinler; embriyonik gelişimde, homeostazda ve rejenerasyon gibi birçok hücreyel olayda rol alırlar. Bu yolak β -katenin bağımlı (kanonikal) ve β -katenin bağımsız (kanonikal olmayan) olmak üzere ikiye ayrılır (96). β -katenin bağımlı yolakta Wnt ligantı ortamda yokken, sitoplazmik β -katenin seviyesi düşüktür. Bunun nedeni β -kateninin fosforilasyon ile parçalanmasıdır. Bu fosforilasyon Axin, kazein kinaz 1 (CK1), Adenomatöz polipozis koli (APC) ve GSK-3'ten oluşan yıkıcı kompleks ile yapılır.

Eğer ortamda Wnt ligantı varsa, sitoplazmada stabil halde fosforillenmeden kalan β -katenin çekirdeğe taşınır ve T hücre faktörü/lenfoid artırıcı faktör (TCF/LEF) ailesi proteinleriyle kompleks oluşturarak ilgili genin sentezini artırılmasını sağlar (97).

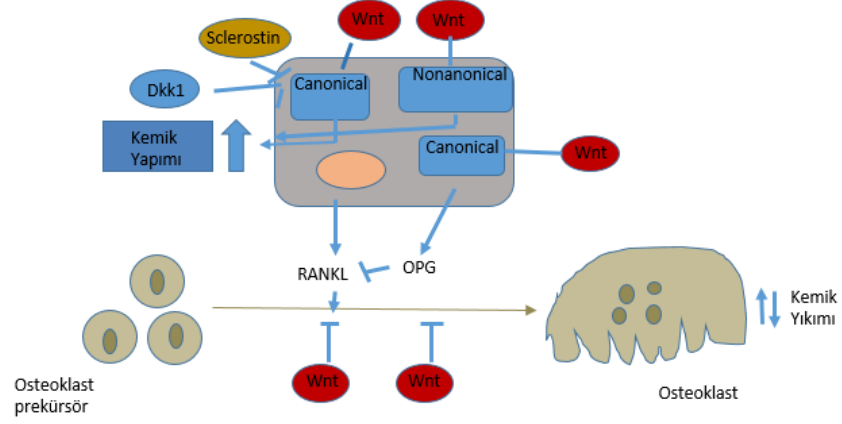


Şekil 28 Wnt/ β - catenin Sinyal Yolu

Yukarıda anlatılan yolak (98), kondrogenezis ile uzuvların oluşumu, osteoblastlar aracılığıyla kemik matriksinin sentezi, farklılaşması, çoğalması, osteoklastların fonksiyonları gibi iskeletsel oluşum ve gelişimin birçok evresinde önemli bir yere sahiptir.

Bu yolağın mezenkimal kök hücrelerini osteoblastlara dönüşmesinde rol oynadığı bilinmektedir ve bazı Wnt proteinlerinin (Wnt1, Wnt2 ve Wnt3a) osteoblast farklılaşmasında rol oynayan önemli bir marker olan ALP'yi indüklediği gösterilmiştir (99). Ayrıca β katenin artmış kemik rezorpsiyonu esnasında osteoblastlardan bağımsız olarak osteoklastları negatif olarak etkiler (100). Bununla birlikte tendon kaynaklı kök

hücreleri aktive ederek kemik tendon iyileşme sürecini hızlandırdığı bilinmektedir (101).



Şekil 29 Wnt sinyal yolunda osteoblast/osteoklast aktivitesi

2.9 TİDEGLUSİB

Tideglusib Wnt/ β katenin yolağında β kateninin sitoplazmik fosforillenmesinden sorumlu komplekste yer alan GSK-3 ün aktivitesini suprese etmektedir (102). Yapılan çalışmalarda tideglusibin deney farelerinde pulpa hasarında reperatif dentin oluşturduğu bildirilmiştir (9). Ayrıca deneysel femur kırığı oluşturulan farelerde lokal tideglusib kullanımının osteoblastik farklılaşma ve mineralizasyon oranının artması yoluyla yeni kemik oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir (103).

Rotator manşet yırtıklarında iyileşme sürecinde görevli hücrelerin ve vaskülarizasyonun alttaki kemik dokusundan destek aldığı, kemik-tendon bileşkesinde kemik yapımının bileşkenin biyomekanik gücünü arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca Wnt/ β katenin yolağının tendon kaynaklı kök hücreleri aktive ederek kemik tendon iyileşme sürecini hızlandırdığı bilindiğinden, kemikte osteoblastik farklılaşmayı indükleyen tideglusibin kemik-tendon bileşkesinde iyileşme üzerine etkili olabileceği hipotezini akla getirmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız proje olarak Pamukkale Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu tarafından incelendi ve 26.06.2020 tarihinde etik kurul kararı ile onaylandı. Çalışma için toplam on dört adet erkek Yeni Zelanda tavşanı temin edildi. Tavşan ağırlıkları 3-3,5 kg arasındaydı, tavşanlar 1 yaşında ve iskelet matüritesini tamamlamıştı. Hayvanlar Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezinde her kafeste tek hayvan olacak şekilde barındırıldı (Resim 1). Tüm gruba aynı standart tavşan yemi verilerek su, yiyecek alımları sağlandı ve hayvanların günlük bakımları yapıldı. Tavşanlar 22-25 °C oda ısısında tutuldu. Operasyon öncesi 1 hafta tavşanların ortama alışmaları beklendi.

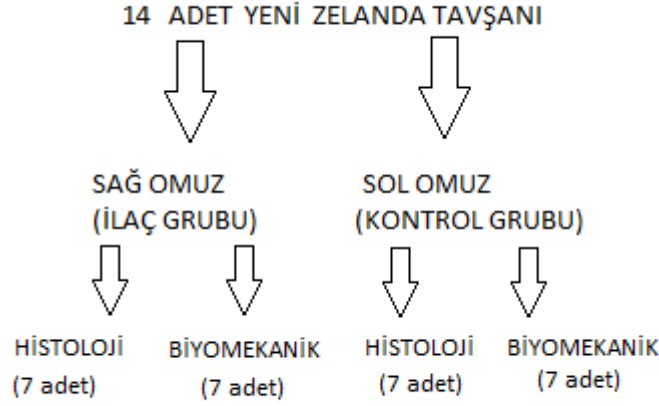


Resim 1 Beyaz Yeni Zelanda Tavşanı Kafesi

3.1 ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışmaya on dört adet Yeni Zelanda tavşanı dahil edilmesinin nedeni referans çalışmalarda kuvvetli düzeyde etki büyüklüğüne ulaşılabileceği varsayılarak yapılan güç analizi sonucunda, çalışmaya en az her grup için en az 7 tavşan %95 güven düzeyinde % 80 güç elde edilebileceği hesaplanmıştır

Tavşanların her iki omuzlarına deneysel rotator cuff modeli oluşturulmuştur. Ardından 6 hafta sonra, sağ omuzlarına Tideglusib uygulanmıştır. Sol omuzlarına ise kontrol grubu amaçlı sadece primer tamir uygulanmıştır. Her gruptan 7 adet omuz histolojik analiz amacıyla, 7 adet omuz biyomekanik test analizi amacıyla kullanılmıştır. Gruplara ayırma işlemi kör olarak yapılmıştır.



Tablo 2 Tavşan Grupları

3.2 CERRAHİ TEKNİK

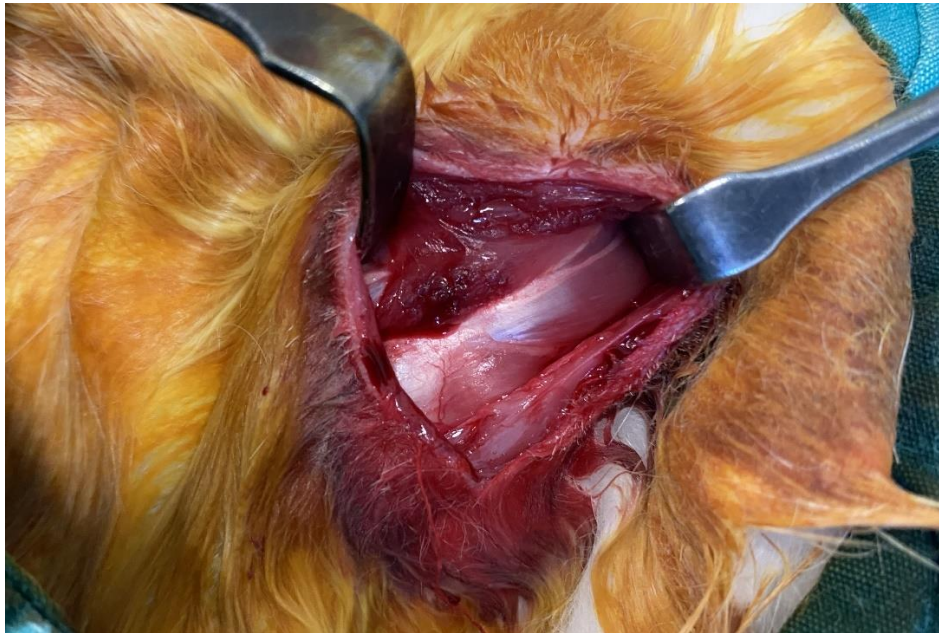
Operasyonlar Pamukkale Üniversitesi Deneysel Cerrahi Uygulama ve Araştırma Merkezinde steril şartlarda yapıldı. Anestezi için 5mg/kg ksilazin hidroklorür (Xylazin Bio %2, Bioveta Plc, Çek Cumhuriyeti) ve 40 mg/kg ketamin hidroklorürden (Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) oluşan kokteyl intramüsküler olarak enjekte edildi. Anestezinin ardından tavşanın sağ omuz çevresi traş edildi ve antiseptik solüsyon uygulandı. (Resim 2)

Profilaktik antibiyotik olarak ameliyat öncesi 30 mg/kg sefazolin sodyum (Sefazol, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi, İstanbul) intramüsküler olarak verildi.



Resim 2 Steril Hazırlık ve Örtünme

Yaklaşık 2-3 cm. uzunluğunda omuzun anterolateralinden longitudinal bir insizyon yapıldı. Cilt, cilt altı ve fasya geçildi, takiben deltoid kası retrakte edilerek supraspinatus tendonu ve yapışma yeri ortaya kondu. (Resim 3). Ardından tendon yapışma yerinden keskin disseksiyonla ayrıldı ve tendon serbestleştirildi. Takiben tendona tekrar yapışma bölgesine yapışmaması ve retrakte olan tendonun bulunabilmesi ve kronik rotator cuff modeli oluşması için tendon ucuna penroz dren dikildi (Resim 4). (Vicryl; Ethicon, Somerville, NJ, USA).



Resim 3 Deltoid kası ayrılarak tendonun yapışma yerinin ortaya konması



Resim 4 Tendonun yapıştığı yerden ayrılarak serbestlenmesi



Resim 5 Serbestlenen tendon ucuna pernöz dren yerleştirilmesi

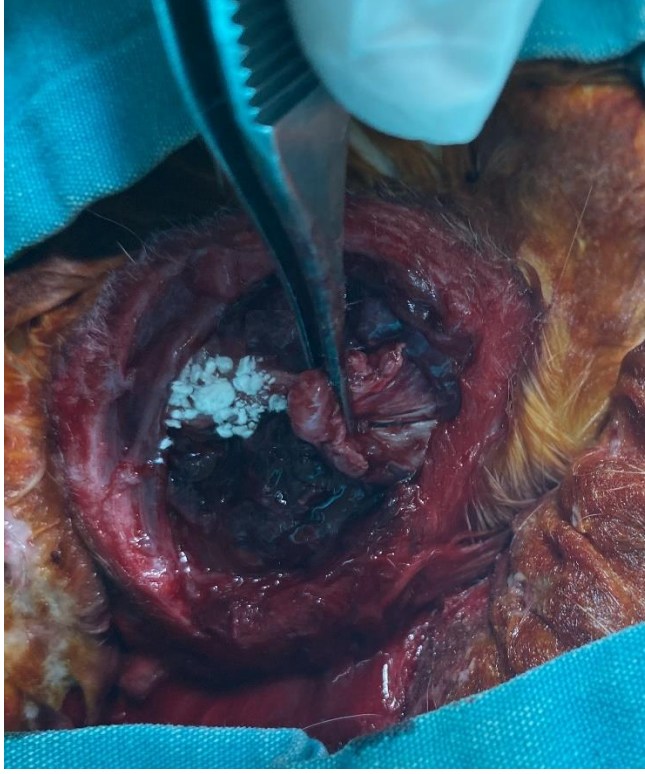
Fasya usulüne uygun olarak vicryl ile kapatıldı. Cilt 2-0 prolene suture ile primer kapatıldı (Ethicon). Cilt dikişinin üzerine pansuman için tampon dikildi. Ameliyat sonrası 2 gün 30mg/kg/gün sefazolin verildi. On gün boyunca hayvanlara günlük pansuman yapıldı.

6 hafta sonra tavşanlar ikinci bir cerrahi prosedüre tabi tutuldu. İlk cerrahi girişimde uygulanan insizyondan girilerek tendon ve penroz dren bulundu. Ardından penroz dren çıkarıldı. Tendonun yapışma yeri 0,5 cm lik drill ile delindi (Resim 6). Tavşanların sağ omzuna delik açılan bölgede oluşmuş kemik defektlerine Tideglusib (TDG; Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) dimetil sülfoksit(DMSO) içinde çözülmüş ve seyreltilmiş olarak (10 µl hacminde 50 nM) macun kıvamında uygulandı (9) (104) (114) (Resim 7). Uygulama dozu yapılan yayınlarda yaklaşık olarak 0,5 cm defekte uygulanmıştır. Tendon yapışma yeri büyüklüğü 1.5-2 cm boyutunda olup doz orantılı arttırılmıştır. Sol omuzlarında ise tendonlar kontrol grubu olmaları amacıyla sadece tendon yapışma yerinde karşı tarafa uygulanan şekilde kemiğe delik açılarak dikildi.

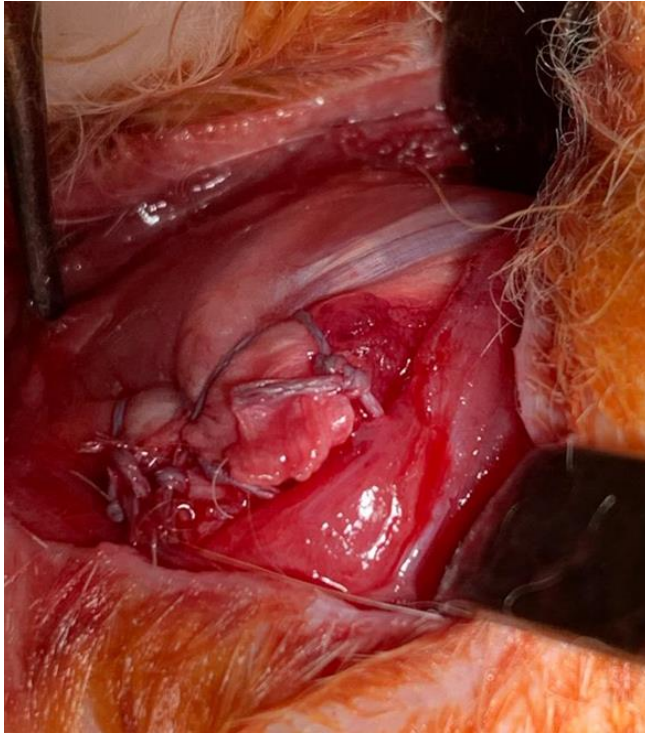
Tendonlar yapışma yerlerine açılan deliklere 2.0 FiberWire (Arthrex, Naples Florida) kullanılarak ve anatomik olarak dikildi (Resim 8).



Resim 6 Tendon yapışma yerine drill uygulaması



Resim 7 Delik açılan bölgeye Tidedglusib uygulaması ve tendonun yakınılaştırılması



Resim 8 Dikişler düğümlenerek tendon kemiğe fikse edildi

3.3 ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI

Hayvanlar daha önce belirtildiği gibi kontrol grubu ve deney grubu olarak ikiye ayrıldı. Tavşanlara ilk cerrahi prosedürden yaklaşık 12 hafta sonra, ketamin-ksilazin karışımı ile uyutulduktan sonra intrakardiyak yüksek doz ketamin uygulaması ile ötenazi uygulandı. Tavşanlardan 1 tanesi bilinmeyen nedenlerden ötürü ilk cerrahi sonrası 2. Hafta kaybedildi.

Ötanazi sonrası tavşanların ilaç uygulanan sağ omuzları ile, kontrol grubu olarak kullanılacak sol omuzlarından skapula, humerus ve rotator manşet bir bütün olarak çıkartıldı (Resim 9).



Resim 9 Skapula, humerus ve rotator manşetin bir bütün olarak çıkartılması.

Biyomekanik Testlerde Kullanılacak Örnekler		
	Kontrol Grubu	İlaç Grubu
Sağ Omuz		7 adet
Sol Omuz	7 Adet	

Tablo 3 Biyomekanik Testlerde Kullanılacak Örnekler

Biyomekanik çalışmada kullanılacak örnekler bir kemik-tendon birimi oluşturacak şekilde supraspinatus tendonu ve kası çevre yumuşak dokulardan sıyrıldı (Resim 10). Ardından serum fizyolojik ile ıslatılmış tamponlara sarılarak -18 derecede donduruldu.



Resim 10 Kemik-Tendon ünitesi oluşturacak şekilde çevre yumuşak dokulardan tendonun sıyrılması

Histolojik İncelemede Kullanılacak Örnekler		
	Kontrol Grubu	İlaç Grubu
Sağ Omuz		6 adet
Sol Omuz	6 Adet	

Tablo 4 Histolojik Testlerde Kullanılacak Örnekler

Histolojik inceleme için ayrılan örnekler kemik tendon ünitesinde tendonun yapıştığı bölgede bulunan sütürları alınarak formol solüsyonu içeren kaplara konuldu.

3.4 BİYOMEKANİK DEĞERLENDİRME

Biyomekanik çalışma Ege Üniversitesi Merkezi Araştırma Test ve Analiz Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Deney öncesi dondurulmuş örneklerin oda havasında çözünmesi beklendi. Ardından cihaza tutunabilmesi için humerus çevresine poliamid takviyeli kuvvetli bir kemer geçirildi.

Supraspinatus kasının çekme makinesinin tutucusuna tutunabilmesi içinse çevresine zımpara kâğıdı dikildi (Resim 11). Hazırlanan örnekler SHIMADZU marka EHF-EV200k2-040-0A model nolu çekme cihazına yerleştirildi (Resim 12). Düzenek, tendonu 120° açı ile çekecek şekilde kuruldu (Resim 13).



Resim 11 Çekme cihazına yüklenmeden önce kemik-tendon ünitesi

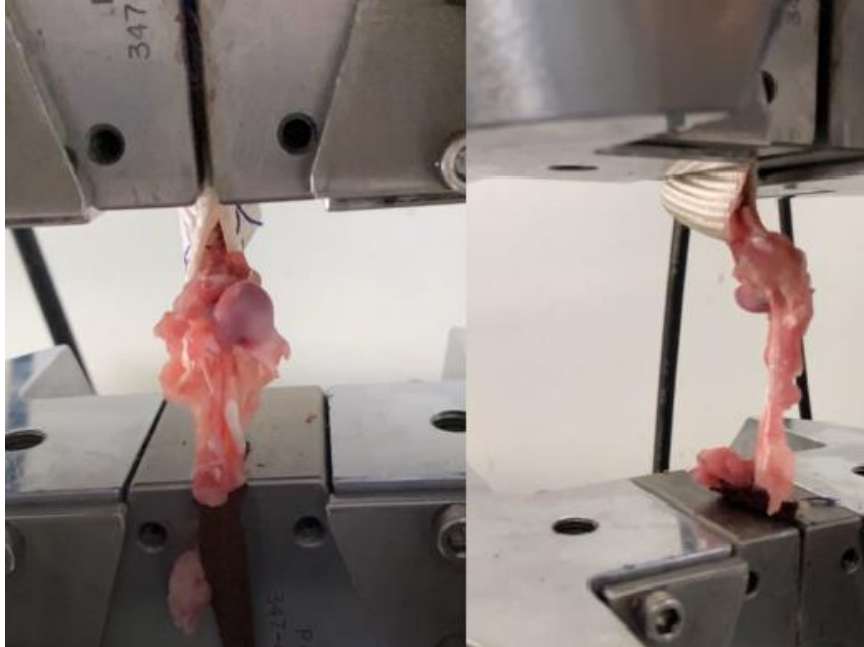


Resim 12 SHIMADZU marka EHF-EV200k2-040-0A model nolu çekme cihazı

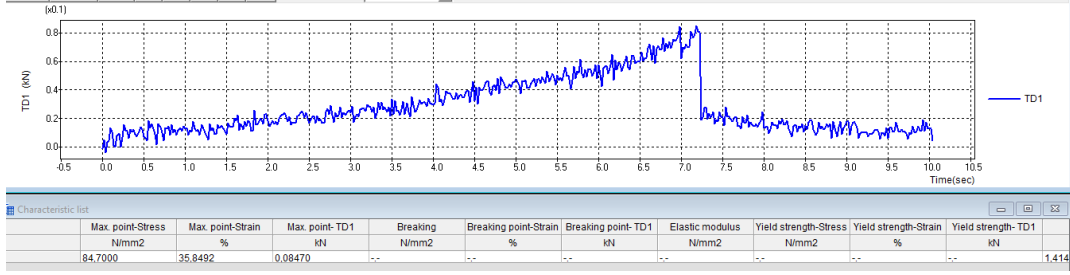


Resim 13 Kemik tendon ünitesinin cihaza yerleştirilmesi

Cihaza yerleştirilen örneklere yaklaşık 20-30 N ön yükleme yapıldı tendonların bu yüklerde kopmadığı görüldü. Ardından her bir örnek için hasar yükü/zaman grafikleri çizildi. Bu grafikler üzerinden tepe değeri, hasar yükü (load to failure) olarak kaydedildi. Veriler Shimadzu Windows Software for 4830 programı yardımı ile kaydedildi ve görüntüldü.



Resim 14 Hasarlanma Örnekleri



Tablo 5 Hasar yükünü gösteren örnek grafik

3.5 HİSTOLOJİK İNCELEME

Alınan dokular Pamukkale Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji A.D. değerlendirildi. Dokular aşağıdaki standart prosedürlerden geçilerek boyamaları yapıldı. Öncelikle doku takibi uygulaması yapıldı. Bu işlem için,

1. Alınan dokular 72 saat formaldehitte (Tekkim Kimya Sanayi Lot:210121117001) bekletildi. Daha sonra formikaside (İsoLab Chemicals Lot:LR2494309AKW) yaklaşık 4 hafta yumuşaması beklendi.

2. Dekalsifiye olan dokular akarsuda 60 dakika yıkandı.

3. %50 Etil Alkol 'de (İsoLab Chemicals Lot:LR0090612AHQ) 1 saat bekletildi.

4. %70 Etil Alkol'de 1 saat bekletildi.

5. %80 Etil Alkol'de 1 saat bekletildi.

6. %90 Etil Alkol'de 1 saat bekletildi.

7. %100 Etil Alkol'de 1 saat bekletildi.

8. Ksilen I de 1 saat bekletildi.

9. Ksilen II de 1 saat bekletildi.

10. Parafin I de 1 saat bekletildi.

11. Parafin IIde 1 saat bekletildi.

12. Dokulara parafine gömme ve etiketleme işlemi yapıldı.

Parafine gömülen dokular kesim öncesinde bloklar halinde +4 derecede saklandı. Ardından mikrotom yardımı ile 5 mikronluk kesitler alındı.

Daha sonra dokulara Hematoksilen-Eozin, Masson Trikrom ve Alcien Blue ve İmmunohistokimyasal boyama yapıldı

Hematoksilen-Eozin boyama;

Genel doku ve hücre değerlendirilmesi için HE boyama yapıldı. Bu işlem için Harris Hematoksilen Solüsyonu (Bes Lab, Lot:022021.013) ve Eosin Y Solüsyonu (Bes Lab, Lot:022021.001) kullanıldı.

Masson Trikrom Boyama;

Kollajen miktarı ve dağılımını değerlendirebilmek için MT boyama yapıldı. Bu işlem için Masson Trichrome with Aniline Blue (Bes Lab, Lot:072018.002) kullanıldı.

Alcian Bleu Boyama

Fibrokartilaj bölgede GAG miktarı değerlendirilmesi için AB boyandı. Bu işlem için Alcian Bleu(Lot:156C446) kullanıldı.

İmmunohistokimyasal Boyama;

Kollajen-II miktarını gösterebilmek için Collogen 2 Polyclonal Antibody(Bioss antibodies, Lot:bs-0709R) kullanıldı.

Boyama sonrası değerlendirme kör iki histolog tarafından değerlendirildi. Değerlendirmede Geoffroy Nourissat (104) ve arkadaşlarının çalışmalarında kullandıkları Tendon-kemik birleşim yerlerinin değerlendirildiği skorlama sistemine göre yapıldı.

Skor	1	2	3	4
Tendon-kemik birleşkesindeki hücre miktarı	yok	Kümelere halinde	Geniş alanlarda	Birleşkeyi sarmış durumda
Tendon-kemik birleşkesindeki Tip 2 kollajen miktarı	< % 25	% 25-50	% 50-75	>% 75
GAG içeriği	Yok	Dar alanda	Geniş alanda	Birleşkeyi sarmış durumda
Kollojen Organizasyonu	Yok	Yamalar şeklinde	Dar alanda	Birleşkeyi sarmış durumda
Kondrosit organizasyonu	Hücre yok	Az sayıda hücre	Kümelere halinde hücre	Sütunlar halinde

Tablo 6 Nourissat tendon-kemik birleşkesi skorlaması

3.6 İSTATİKTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum- maksimum değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı grup karşılaştırmalarında ise iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır.

4.BULGULAR

4.1 BİYOMEKANİK ÇALIŞMA SONUÇLARI

Biyomekanik çekme deneyi sonrasında elde edilen veriler ile hasar yükü (N) ve uzama (mm) değerleri hesaplandı. Elde edilen değerler aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

HASAR YÜKÜ(N) LOAD TO FAILURE		
	İLAÇ GRUBU	KONTROL GRUBU
SAĞ OMUZ	126,59	*
	89,4	*
	100,53	*
	117,04	*
	124,5	*
	55,32	*
	98,73	*
SOL OMUZ	*	56,42
	*	61,82
	*	76,94
	*	84,7
	*	50,21
	*	59,66
	*	78,31

Tablo 7 Biyomekanik Test Hasar Yükü Sonuçları (Newton)

UZAMA (mm) ELONGATION OF FAILURE		
	İLAÇ GRUBU	KONTROL GRUBU
SAĞ OMUZ	6,85986	*
	17,1338	*
	31,601	*
	18,2528	*
	15,4393	*
	17,0451	*
	15,1258	*
SOL OMUZ	*	3,24224
	*	26,7506
	*	28,1815
	*	35,8492
	*	13,4982
	*	31,6092
	*	16,1258

Tablo 8 Biyomekanik Test Uzama Sonuçları (mm)

4.1.1 Hasar Yüğü (Load to failure)

Deneklerin tedavi uygulanan (tideglusib uygulanan) sağ omuzları ile kontrol grubu (sol omuzlarına deneysel kronik rotator manşet tamiri uygulanmış) arasında hasar yükleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ($p=0.017$).

Deneklerin tedavi uygulanan omuzlarında oluşmuş hasar yükü ortalama 101,73 Newton, kontrol gurubunda ise ortalama 66,87 bulundu.

	Sağ Omuz-İlaç Grubu		Sol Omuz -Kontrol Grubu		P
	A.O ± S.S.	Med (min - maks)	A.O ± S.S.	Med (min - maks)	
HASAR	101,73 ± 24,79	100,53 (55,32 - 126,59)	66,87 ± 13	61,82 (50,21 - 84,7)	0.017*

Tablo 9 Hasar Yüğü İstatistiksel Analiz

4.1.2 Uzama (Elongation)

Deneklerin tedavi uygulanan (tideglusib uygulanan) sağ omuzları ile kontrol grubu (sol omuzlarına deneysel kronik rotator manşet tamiri uygulanmış) arasında uzama miktarları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($p=0.203$).

Deneklerin tedavi uygulanan omuzlarında oluşmuş uzama miktarı ortalama 17,35 mm, kontrol gurubunda ise ortalama 22,18 bulundu.

	Sağ Omuz-İlaç Grubu		Sol Omuz-Kontrol Grubu		P
	A.O ± S.S.	Med (min - maks)	A.O ± S.S.	Med (min - maks)	
UZAMA	17,35 ± 7,33	17,05 (6,86-31,6)	22,18 ± 11,57	26,75 (3,24 - 35,85)	0.203

Tablo 10 Uzama İstatistiksel Analiz

4.2.HİSTOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI

4.2.1 Histopatolojik olarak kemik-tendon iyileşmesinin değerlendirilmesine dair bulgular

Alınan KT materyalleri standart protokole uygun olarak boyandı. Kesitler iki histolog tarafından kör olarak değerlendirildi. Buna göre KT bileşkesindeki

A: Tendon kemikteki hücre miktarı skoru

B: Tendon kemikteki kollajen tip 2 miktarı skoru

C: Gag içeriği skoru

D: Kollajen organizasyonu skoru

E: Kondrosit organizasyonu skoru

Şeklinde kısaltılarak skorlamada belirtilen şekilde 1-4 arasında değerlendirildi.

	A	B	C	D	E
KONTROL 1	2	3	2	3	3
KONTROL 2	2	2	3	4	3
KONTROL 3	3	3	3	4	3
KONTROL 4	3	2	2	3	2
KONTROL 5	3	3	3	4	2
KONTROL 6	2	3	3	4	3
İLAÇ 1	4	4	4	4	4
İLAÇ 2	3	3	4	4	4
İLAÇ 3	4	3	3	4	3
İLAÇ 4	4	4	3	3	4
İLAÇ 5	3	4	4	3	3
İLAÇ 6	4	4	4	4	3

Tablo 11 Hücre sayımı sonrası skorlama

	İLAÇ GRUBU		KONTROL GRUBU		p
	A.O+S.S.	Med(Min-Max)	A.O+S.S.	Med(Min-Max)	
A	3,67 ± 0,52	4 (3- 4)	2,5 ± 0,55	2,5 (2- 3)	0.015*
B	3,67 ± 0,52	4 (3- 4)	2,67 ± 0,52	3 (2- 3)	0.026*
C	3,67 ± 0,52	4 (3- 4)	2,67 ± 0,52	3 (2- 3)	0.026*
D	3,67 ± 0,52	4 (3- 4)	3,67 ± 0,52	4 (3- 4)	1
E	3,5 ± 0,55	3,5 (3- 4)	2,67 ± 0,52	3 (2- 3)	0.065

Tablo 12 Histolojik Sonuçlar İstatistiksel Analiz

Deneklerin tedavi uygulanan (tideglusib uygulanan) sağ omuzları ile kontrol grubu (sol omuzlarına deneysel kronik rotator manşet tamiri uygulanmış) arasında histolojik olarak veriler karşılaştırıldı. Buna göre

A: Tendon kemikteki hücre miktarı skoru; İlaç grubunda ortalama skor 3,67 iken kontrol grubunda 2,5 bulundu. Yapılan analizde istatistiksel fark bulundu. (p=0,015)

B: Tendon kemikteki kollajen tip 2 miktarı skoru;İlaç grubunda ortalama 3,67 bulunurken kontrol grubunda bu skor 2,67 idi. Yapılan analizde istatistiksel fark saptanmıştır. (p=0,026)

C: Gag içeriği skoru; İlaç grubunda ortalama skor 3,67 bulunurken bu skor kontrol grubunda 2,67 idi. Bu skorlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0,026)

D: Kollajen organizasyonu skoru ise 2 grup için aynı bulundu. Aralarında istatistiksel fark saptanmadı. Bu skorlamada hem ilaç hem kontrol grubunda KT bileşkesinde oluşan, bu bileşkeyi güçlendirmeye yönelik artmış kollajen tip 2 ve kollajen tip 3 kollajenin etkili olabileceği düşünüldü.

E: Kondrosit organizasyonu skoru ise ilaç grubunda 3,5 iken kontrol grubunda 2,67 bulundu. Bu karşılaştırmada istatistiksel fark saptanmadı. Fakat histolojik olarak ilaç grubunda kondrosit organizasyonunun sütunlar halinde organize olduğu görüldü. P=0,065 bulundu. Denek sayısının artırılması durumunda bu skorlamada istatistiksel fark olabileceği düşünüldü.

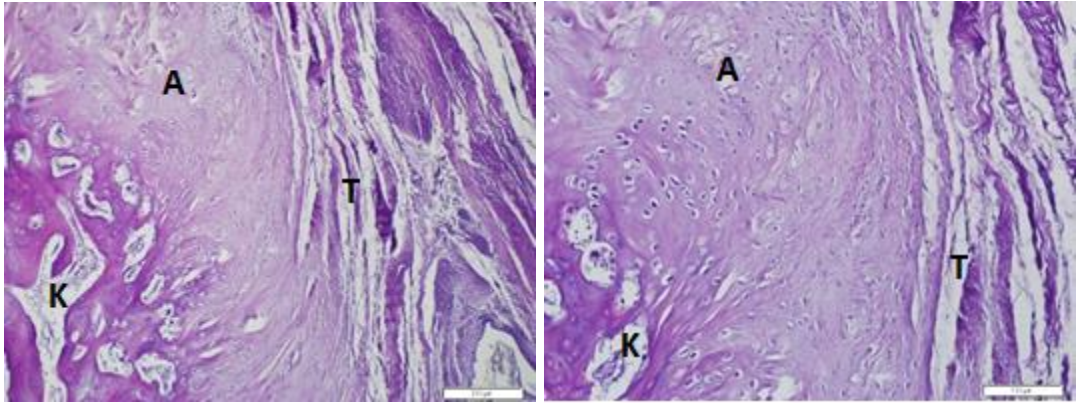
4.2.2 Çalışmada Elde Edilen Histolojik Görüntüler

Kontrol grubu ile ilaç grubunda, tendon-kemik bileşkesindeki hücre miktarı karşılaştırıldığında (Resim 15-16) ilaç grubunda hücre miktarının daha geniş alanlarda olduğu ve genellikle KT bileşkesini sarmış olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise hücre miktarı azalmıştı.

İki grup arasında kollajen organizasyonu ve kondrosit organizasyonu karşılaştırıldığında Resim (17-18) ilaç grubunda kondrositlerin sütunlar veya kümeler halinde olduğu, kollajenlerin ise daha kompakt yapıda ve bileşkeyi sardığı görüldü. Kondrosit diziliminin kolumnar görünümü kontrol grubunda gözlenmedi, ayrıca kontrol grubunda kollajen organizasyonu dağınık şekilli idi ve kondrositler az sayıda görüldü. Kol-1 miktarının aynı boyamada skorum sistemine dahil olmamasına rağmen daha fazla olduğu fark edildi.

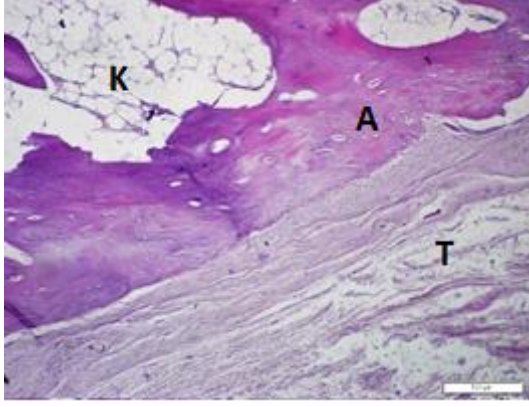
Kondrositler tarafından üretilen GAG içeriği karşılaştırıldığında ise (Resim 19-20) ilaç grubunda GAG miktarının genellikle geniş alanda ve bileşkeye yayılmış olduğu görüldü. Kontrol grubunda GAG lar daha az ve dar alanda görülmekte idi.

İmmunohistokimyasal boyama sonrası ise (Resim 21-22) kondrositler tarafından üretilen kol-2 miktarı ilaç grubunda tendon kemik bileşkesinde genellikle %50 den fazla idi. Kontrol grubunda ise kol-2 miktarının %50 den az olduğu görüldü.

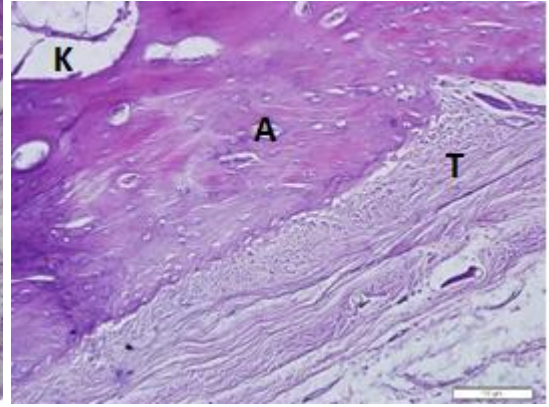


Resim 15 Kontrol Grubu H-E 10x

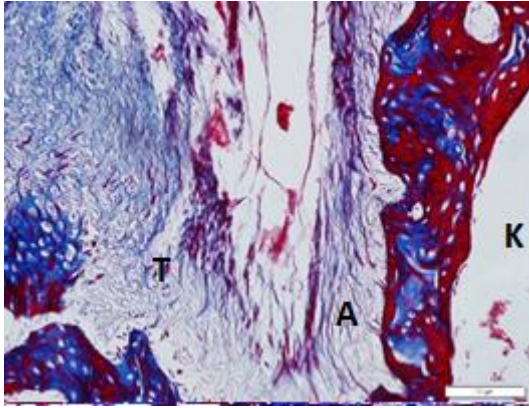
20x Histolojik Görüntüleri



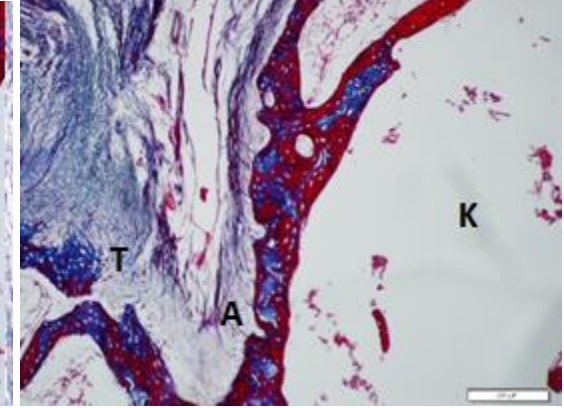
Resim 16 Tideglusib Grubu H-E 10x



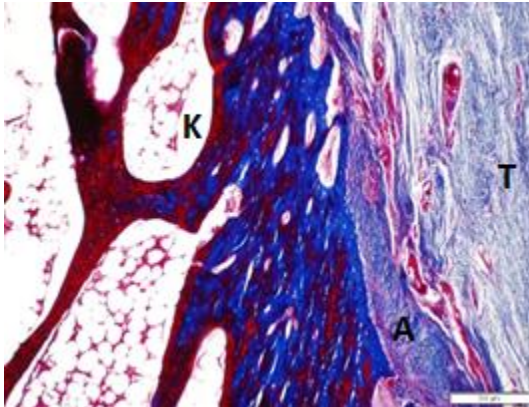
20x Histolojik Görüntüleri



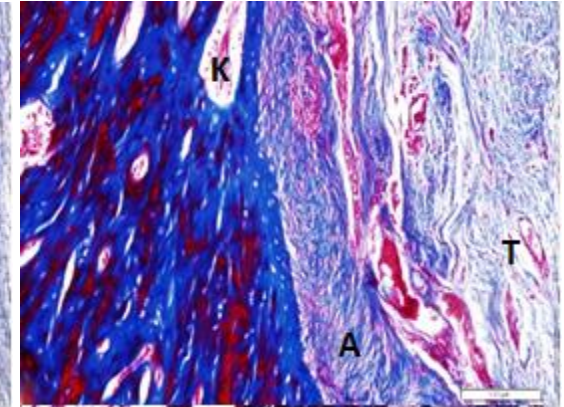
Resim 17 Kontrol Grubu MT 10x



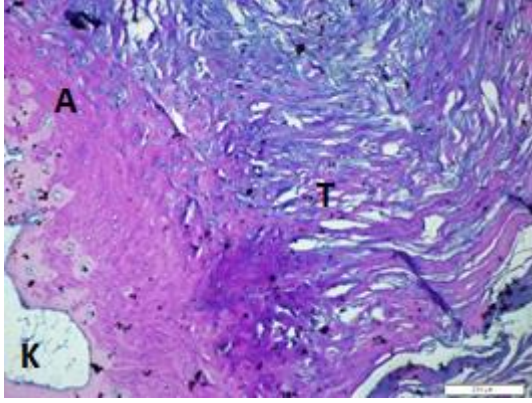
20x Histolojik Görüntüleri



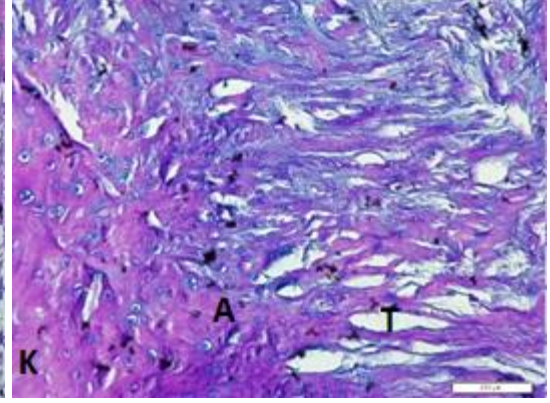
Resim 18 Tideglusib Grubu MT 10x



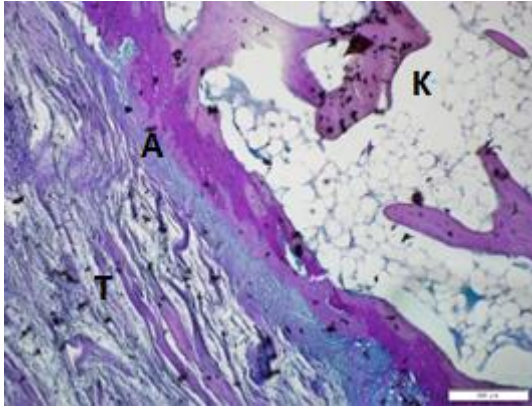
20x Histolojik Görüntüleri



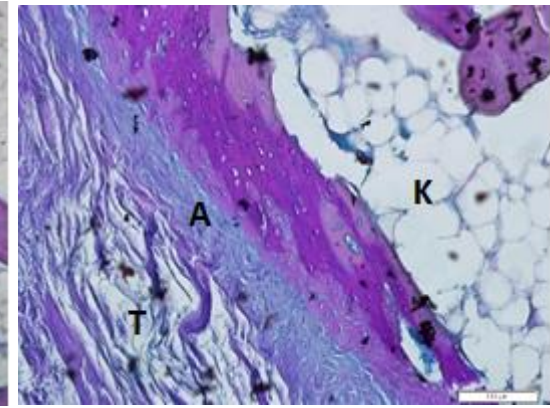
Resim 19 Kontrol Grubu AB 10x



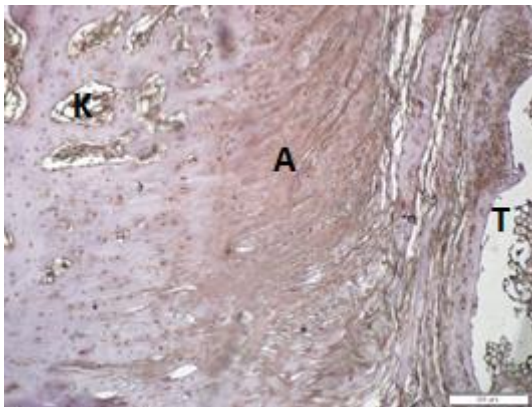
20x Histolojik Görüntüleri



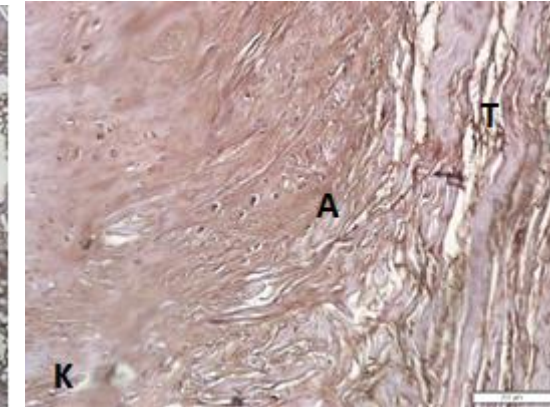
Resim 20 Tideglusib Grubu AB 10x



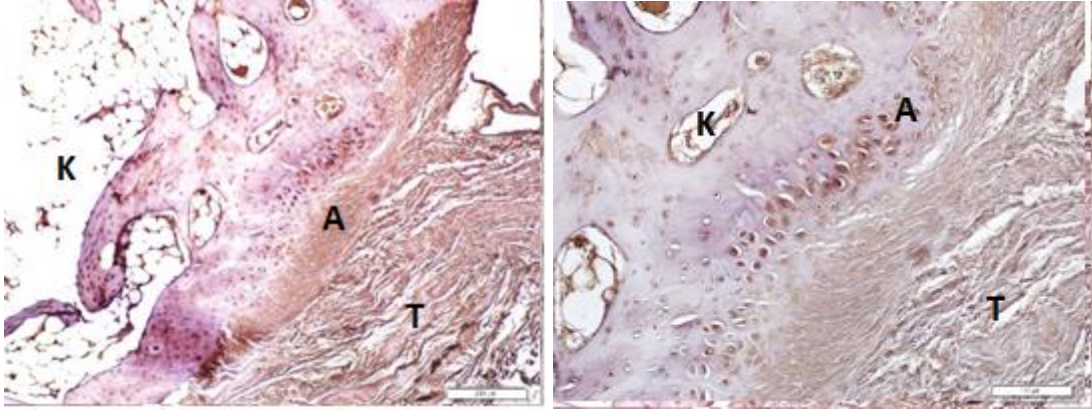
20x Histolojik Görüntüleri



Resim 21 Kontrol Grubu IM 10x



20x Histolojik Görüntüleri



Resim 22 Tideglusib Grubu IM 10x

20x Histolojik Görüntüleri

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada kronik deneysel rotator manşet yırtığı oluşturulmuş 14 adet Yeni Zelanda tavşanında tideglusibin biyomekanik ve histolojik olarak etkilerini kontrol grubu ile karşılaştırmayı hedefledik.

Çalışmamızın biyomekanik değerlendirmesinde hasar yükünde istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen uzama miktarlarında istatistiksel farklılık gösterilememiştir.

Çalışmamızın histolojik değerlendirmesinde ise tideglusib(ilaç) ve kontrol grupları arasında histopatolojik olarak kullandığımız skorlama sisteminde tendon kemikteki hücre miktarı artmış, immunohistokimyasal boyanan kollajen tip 2 miktarı artmış ve gag içeriği skoru artmış olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Kollajen organizasyonu ve kondrosit organizasyonunda ise klinik olarak daha iyi görünüme rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Rotator manşet hastalıkları ortopedi ve travmatoloji polikliniklerinde en sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Son yılların en fazla yapılan cerrahilerinden biri olan rotator manşet tamirlerinde amaç fizyolojiye en yakın kemik-tendon birleşimini sağlamaktır.

Erken tanı ve tedavi uygulanmasına rağmen KT bileşkede fizyolojik iyileşmede birtakım sorunlarla karşılaşılmaktadır. Bu bölgedeki dejenere olmamış ya da yırtık oluşmamış normal KT bileşkesi ile, yırtık sonrası tamiri yapılmış dokunun özellikleri birbirinden farklıdır (105). Uhthoff ve ark. 21 tavşan ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada, supraspinatus tamiri ardından histopatolojik olarak normal KT bileşkesinin elde edilemediğini belirtmişlerdir (106). Newsham ve ark. gerçekleştirdikleri bir çalışmada, patellar tendon-patella birleşim yeri onarımı sonrası koyunlarda 2 yıllık takip gerçekleştirmiş ve makroskopik olarak normal bir iyileşme gerçekleşmesine rağmen mikroskobik olarak hipersellülarite, ekstrasellüler matrikste organizasyon bozukluğu olduğunu ve fibrokartilaj tabakada eksiklik olduğunu belirtmişlerdir (107).

Bu yüzden rotator manşet tamirinde KT birleşkede normale en yakın fizyolojiyi elde edebilmek birçok çalışmaya konu olmuştur. KT bileşkesinde iyileşmeyi arttırmaya yönelik olarak sütür sayısı, fiksasyon yöntemi gibi yöntemlerin yanında biyolojik olarak iyileşmeyi arttırıcı yöntemler üzerinede yoğunlaşmıştır. Ayrıca KT

bileşkede hasar sonrası altta yatan kemikte yeni kemik oluşumu ve vaskülarite de artış saptanmıştır. İyileşme sürecinde görevli hücreler ve vaskülarizasyonun alttaki kemik dokusundan destek aldığı ve tendon güdüğünde yeterli dolaşım olmadığından iyileşmede daha az etkili olduğu gösterilmiştir (92). Bizde çalışmamızda altta yatan kemik dokuyu desteklemek için osteoblastik aktiviteye sahip tideglusibi kullandık.

KT bileşkesinde kemik yapımının bileşkenin biyomekanik gücünü arttırdığı bilinmektedir. Normal KT iyileşmesi ile ilgili kapsamlı çalışmalardan biri de Rodeo ve ark. tarafından yapılmıştır (95). Köpekler üzerinde ekstraartiküler kemik tünel içerisindeki KT iyileşmesi histolojik ve biyomekanik olarak incelenmiştir. Bu çalışmada; implantasyonun erken dönemlerinde kemik-tendon ara yüzeyinde öncelikle sellüler fibröz iyileşme dokusu görüldüğü, iyileşme dokusu içerisinde dördüncü haftadan itibaren kollajen fibrillerin bulunduğu, ilerleyen haftalarda kollajen fibrillerin sayıları ve matürasyonlarının artarak KT arasında sağlam bir bağlantı kurduğu belirtilmiştir. Oluşan kollajen fibriller histolojik olarak Sharpey fibrilleri ile yakın benzerlik gösterdiği ve zamanla mineralize oldukları tespit edilmiştir. Aynı süreçte tendon etrafında kemiğe komşu alanda yeni bir trabeküler tabaka oluştuğu ve bu tabakanın zamanla mineralize olarak yeniden şekillendiği (remodelizasyon) histolojik incelemelerde saptanmıştır. Biyomekanik çekme testlerinde ölçümlerde ilk sekiz haftalık tendonların KT bileşkesinden ayrıldığı, oniki haftadan itibaren ise tendon veya muskulotendinöz bileşkeden koptuğu ve özellikle ikinci ile onikinci haftalar arasında KT bileşkesinin dayanıklılığının hızla arttığı belirtilmiştir. KT bileşkesinin dayanıklılığı yeni kemik doku oluşumu, iyileşme dokusunun maturasyonu ve mineralizasyonu ile doğru orantılı artmaktadır şeklinde sonuç yorumu yapılmıştır.

Bu nedenle kemikte mineralizasyon oranının artması yoluyla yeni kemik oluşumunu arttıran tideglusibin kemik-tendon iyileşmesini indükleyebileceği hipotezi ile çalışmamızı gerçekleştirdik

Tideglusib, öncelikle Alzheimer hastalığı ve progresif supranükleer palsinin tedavisi için geliştirilmiş bir ilaçtır (108). Etki ettiği mekanizma ile GSK-3 inhibisyonu yaptığı bilindiğinden doku iyileşmesindeki rolü yeni araştırılmaktadır. Literatür taraması yapıldığında yapılan ilk çalışma dentin dokusu üzerinedir. Neves ve ark. yaptıkları çalışmalarda tideglusibin deney farelerinde pulpa hasarında reperatif dentin oluşturduğu ve osteoblast proliferasyonunda artış gerçekleştirdiğini bildirilmişlerdir

(9). Bu çalışmada tideglusibin bu etkisini çeşitli mekanizmalarla gerçekleştirdiği gösterilmekte ve Wnt/ β katenin yolağının bu mekanizmalardan bir tanesi olduğu rapor edilmektedir. Özellikle Wnt/ β katenin yolağı iskelet formasyonu ve gelişimi için gerekli bir yolaktır (109).

Embriyolojik olarak kemik ve diş nöral krestten köken alıp benzer inorganik ve organik içeriğe sahiptirler. Kemikte de olduğu gibi dentinin organik matriksi de %90 Tip I kollajen içerir. Tip I kollajen osteojenik aktiviteyi indükleyerek, kemik oluşumu ve mineralizasyonunda önemli bir rol alır (110). Bu benzerlikten yola çıkarak biz de tideglusibin aynı etki mekanizmasıyla kemik dokusuna etki edebileceğini ve böylece kemik-tendon bileşkesinde fizyolojik iyileşmeye yakın bir iyileşme yapabileceğini düşündük.

Ayrıca literatürde osteogenezis ve dental kök hücre oluşum mekanizmasında Wnt/ β katenin yolağı ve BMP yolaklarının eş zamanlı olarak görev yaptığını belirten çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde 40 rat aşıl kemik-tendon iyileşmesi üzerine çalışılmış ve Wnt/ β katenin sinyal yolağının BMP-9 aracılığıyla indüklenen osteojenik indüksiyonda kritik öneme sahip olduğu rapor edilmiştir (111).

Rotator manşetin kemiğe yapışma sahasında (entezis) iyileşme süreci kırık iyileşmesi ile benzerlik göstermektedir (112) . Bu nedenle kırık iyileşmesini etkileyen faktörlerin entezis iyileşmesini de etkileyeceği düşünülmektedir.

Gauthier ve ark. bir grup ortopedist olarak yaptıkları çalışma da deneysel femur kırığı oluşturulan 72 adet farede lokal tideglusib kullanımının osteoblastik farklılaşma ve mineralizasyon oranının artması yoluyla yeni kemik oluşumunu teşvik ettiğini göstermişlerdir (103). Oluşturulan deneysel kırık modelinde 7, 14, 28. günler hayvanlar kurban edilmiş dinamik histomorfometri, micro ct ve histolojik olarak incelenmişler. Çalışma sonucunda, tideglusibin, cerrahi fiksasyon sırasında lokal olarak uygulandığında kırığın biyolojik ortamını destekleyebileceğini ve kemik kırıklarının tedavisinde doz ve tedavi süresi optimize edilerek kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Lektemur ve ark. yaptıkları çalışmada, 40 adet farede karvalyal defektlerde uyguladıkları lokal tideglusib uygulamasında immunohistokimyasal ve micro CT görüntüleme sonuçlarına göre, 4 haftada apoptozda azalma ve defektlerde osteoblast sayılarında ve kemik mineral yoğunluğunda artış olduğu sonucuna varmışlardır (113).

Literatür taraması yapıldığında tideglusibin kemik oluşumu üzerine yukarıdaki örneklerde görüldüğü gibi etkisi bilinmektedir fakat kemik-tendon bileşkesi etkisi üzerine çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamız bu konu üzerine yapılmış ilk çalışma özelliği göstermektedir.

Tideglusibin mevcut etkisini Wnt/ β katenin yolağında β kateninin sitoplazmik fosforillenmesinden sorumlu komplekste yer alan GSK-3 ün aktivitesini suprese ederek gösterdiği bilinmektedir. Bu yolağı kullanan ilaçlarla ilgili literatürde KT bileşkesi üzerine çeşitli yayınlar mevcuttur.

Xingguo Tian ve ark. yaptıkları çalışmada 40 rat aşıl tendonu üzerinde KT bileşkesinde Wnt/ β katenin sinyal yolunu kullanan baicalein adlı maddeyi kullanmışlardır. Biyomekanik test, hücre kültürü ve PCR incelemesi sonunda baicaleinin, KT iyileşmesini hızlandırmak için Wnt/ β katenin sinyal yolu ile TDSC'lerin osteojenik farklılaşmasını uyarabileceğini göstermişlerdir (114). Bizde çalışmamızda tideglusibin etki ettiği yolak olan Wnt/ β katenin yolağının tendon kaynaklı kök hücreleri aktive ederek kemik tendon iyileşme sürecini hızlandırdığı düşünmekteyiz. Bizim biyomekanik test sonuçlarımız bu durumu desteklemektedir.

Liang Hao ve ark. yaptıkları çalışmada rat rotator manşet yırtığı sonrası gerçekleştirdikleri simvastatin faktör yüklü ipek proteini ile tamir uygulamasında β -catenin signali yoluyla rotator manşet tamirinde iyileşmenin arttığı sonucuna varmışlardır (115).

Wada ve ark. yaptıkları çalışmada 48 kemirgen üzerinde cerrahi sonrası koşu bandı yükleme deneyi uygulamışlardır. Çalışmada supraspinatus tendonları histolojik olarak incelenmiş ve operasyon sonrası aşırı tendon aktivitesinin Wnt/ β -Catenin yolaklarının aktivitesini etkileyerek tendon iyileşme sürecini geciktirebileceği sonucuna varılmıştır (116).

Yunjiao Wang ve ark. 24 fare üzerinde yaptıkları çalışmada ise gavaj yoluyla hayvanlara aspirin verilmiş ve sakrifiye edildikten sonra aşıl tendonları incelenmiş. Hücre kültürü, western blot ve immunohistokimya boyanarak bakılan verilerde aspirinin özellikle Wnt/ β -Catenin yolağını inhibe ederek TSC lerde apoptoza yol açtığı ve tendon iyileşmesinde negatif etkiye yol açabileceği sonucuna varılmıştır (117).

Miyabara ve ark. yaptıkları hücre kültürü çalışmasında tenomodulin geni regülasyonu ile yapılacak Wnt/ β -katenin sinyal yolu aktivasyonunun BMSC'lerin tendon hücrelerine farklılaşmasını indüklediği sonucuna varmıştır (118).

Gigliotti ve arkadaşlarının omuz artroskopisi sırasında yırtık ve sağlam rotator cuff tendonlarından aldıkları biyopsilerinin histolojik incelemeleri sonucunda kronik süreçlerin vaskülariteyi azalttığı saptanmıştır (119). Çalışmamızda bu nedenle tavşanlarda kronik rotator manşet modeli oluşturulmak üzere supraspinatus tendon kesisi sonrası araya pernoz dren uygulaması yapılmıştır.

Rotator manşet yırtıklarının kronik dejeneratif zeminde geliştiği bilindiğinden asıl önemli olanın kronik yırtık modeli oluşturma olduğu düşünülerek tavşan modeli tercih edilmiştir.

Denek sayılarının belirlenmesinde deneye başlamadan önce istatistiksel güç analizi yapılmıştır. Denek sayısı hesaplanan örneklem sonucuna göre belirlenmiştir. Tüm deneklerin eşit yaş, ağırlık ve aynı cinsiyette olmalarını sağlayarak denekler standardize edilmiştir. Ayrıca aynı oda içerisinde ve benzer şartlar altında bakım ve beslenmelerini sağlayarak iyileşme üzerine etki edebilecek dış faktörlerin önüne geçilmiştir.

Çalışmamızda tendonların dikilen bölgelerinde kemikte drill uygulaması yapılmıştır. Bilsel ve ark. yaptıkları çalışmada (120) 20 adet tavşanda mikrokırık yönteminin KT iyileşmesini biyomekanik ve histolojik olarak arttırdığını bulmuşlardır. Bu çalışmada hem kontrol hem ilaç grubunda benzer şekilde dikiş iğnesinin geçebileceği şekilde delikler açılarak drillemenin kemik tendon iyileşmesine olan etkisi her iki grupta eşitlenmiştir.

Çalışmamızda tideglusib dozu literatürde kullanıldığı gibi uygulanmıştır (9) (104) (114). Mevcut uygulamalarda tideglusib, sınırları belirli kemik defektlerine uygulanmıştır. Fakat çalışmamızda tendonun kemiğe yapıştığı bölge mevcut çalışmalarda gibi belirli sınırlarda değildir. Uygulama dozu yaklaşık olarak hesaplanmıştır. Uyguladığımız dozlarda tavşanlarda herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Bizce tideglusibin uygulama dozu optimizasyonu için farklı çalışmalara ihtiyaç vardır

Çalışmamızda uygulanan biyomekanik testlerde dikkat edilen noktalardan biri de, tendonda kopmanın muskulotendinoz bileşkeden değil tendonun kemiğe yapıştığı

bölgede olmasını sağlamaktı. Bunun için muskulotendinoz bileşkeye zımpara kâğıdı dikilerek bu bölgeden hasarın olmamasına özen gösterilmiştir. Ancak bu testler uygulayıcının tecrübesi, çekme cihazının teknik özellikleri, KT ünitesinin tespit şekli gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Her çalışmada sonuçların kendi içerisinde karşılaştırılması daha doğrudur.

Histopatolojik değerlendirme, kas iskelet sistemi alanında uzman iki histolog tarafından yapıldı. Çalışmamıza standart Hematoksilen-Eosin ve Masson's Trikrom boyamalarına ek olarak Alcian blue boyaması dahil edildi. Böylece skorlama sistemlerimizin parametrelerinden olan GAG komponentinin değerlendirilmesi sağlanmış oldu. Ayrıca immunohistokimyasal boyama dahil edilerek kollajen-2 miktarı ölçülmüş oldu.

Literatür incelendiğinde tendon-kemik birleşkesi histopatolojik değerlendirmesinde ortak kabul gören bir skorlama sistemi yoktur. Biz çalışmamızda Nourissat ve ark. 2010 yılında yapmış oldukları bir deneysel çalışmada, yeni oluşan entezis dokusunun histolojik skalasını belirttikleri skalayı kullandık (105). Çalışmamızda immünohistokimyasal inceleme ve kollajen alt tiplendirmesi yapılarak çalışmamızın güvenilirliğini arttırdığımızı düşünmekteyiz.

Çalışmamız bir hayvan deneyiydi. Hayvan çalışmalarında kanıt düzeyi yüksek olmasına rağmen klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekir. Bu nedenle klinik çalışmalarla desteklenmeli ve gerçek kanıt düzeyi, bu çalışmalardan sonra ortaya çıkmalıdır.

Çalışmamız Tideglusib'in KT bileşkesi üzerine etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarının literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu sonuçlara göre tideglusibin olumsuz bir etkisinin olmadığı, aksine lokal olarak uygulandığında KT iyileşmesine katkı sağlayabileceğini söyleyebiliriz. Fakat kemik tendon iyileşmesine ait olası etkilerinin inceleneceği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. İlerleyen çalışmalarda KT üzerine farklı hücreler veya belirteçlerin incelenmesi tideglusib'in etkisi hakkında daha net bir görüş elde edilmesini sağlayacaktır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1.Çalışmamızda, tideglusib(ilaç) ve kontrol grupları arasında biyomekanik değerlendirmede hasar yükünde anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. Uzama miktarlarında ise saptanmamıştır.

2. Çalışmamızda, tideglusib(ilaç) ve kontrol grupları arasında histopatolojik olarak kullandığımız skora sisteminde tendon kemikteki hücre miktarı artmış, İmmunohistokimyasal boyanan kollajen tip 2 miktarı artmış ve gag içeriği skoru artmış olarak bulunmuş, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Kollajen organizasyonu ve kontrosit organizasyonunda ise klinik olarak daha iyi görünüme rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

3. Çalışmamız bir hayvan deneyi uygulamasıdır. Deneysel olarak biz tideglusibin kemik-tendon birleşim yerine olumlu katkı yapabileceğini düşünmekteyiz.

4. Çalışmamızın ışığında tideglusibin kemik-tendon birleşim yeri iyileşmesine olan yararlılığının, yeni deneysel ve immünohistokimyasal incelemeleri de içeren farklı deneysel çalışmalarla araştırılması faydalı olacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Matsen FA 3rd, Fehringner EV, Lippitt SB, Wirth MA, Rockwood CA Jr. Rotator cuff. In: Rockwood CA Jr, Matsen FA 3rd, Wirth MA, Lippitt SB (eds). The Shoulder. Saunders Elsevier. Philadelphia, USA, 4th ed., 2009; pp 771-889.
2. Bishop J, Klepps S, Lo IK, Bird J, Gladstone JN, Flatow EL. Cuff integrity after arthroscopic versus open rotator cuff repair: a prospective study. *J Shoulder Elbow Surg* 2006;15(3):290-9.
3. Galatz LM, Ball CM, Teefey SA, Middleton WD, Yamaguchi K. The outcome and repair integrity of completely arthroscopically repaired large and massive rotator cuff tears. *J Bone joint Surg Am* 2004; 86-A: 219-224.
4. Ko SH, Friedman D, Seo DK, Jun HM, Warner JJ. prospective therapeutic comparison of simple suture repairs to massive cuff stitch repairs for treatment of small- and medium-sized rotator cuff tears. *Arthroscopy* 2009; 25: 583-589.
5. Cipolletta E, Mashadi Mirza R, Di Matteo A, Di Carlo M, Grassi W, Filippucci E. Clinical efficacy of ultrasound-guided hyaluronic acid injections in patients with supraspinatus tendon tear. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Jul-Aug;39(4):769-774. Epub 2020 Sep 4. .
6. Cinone N, Letizia S Intra-articular injection of botulinum toxin type A for shoulder pain in glenohumeral osteoarthritis: a case series summary and review of the literature. *J Pain Res*. 2018 Jun 25;11:1239-1245.
7. Meijer L, Flajolet M, Greengard P. Pharmacological inhibitors of glycogen synthase kinase 3. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(9):471-480.
8. Tolosa E, Litvan I, Hoglinger GU, Burn D, Lees A, Andres MV, Gomez-Carrillo B, Leon T, Del Ser T, Investigators T. A phase 2 trial of the GSK-3 inhibitor tideglusib in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2014;29(4):470-478.
9. Neves VC, Babb R, Chandrasekaran D, Sharpe PT. Promotion of natural tooth repair by small molecule GSK3 antagonists. *Scientific reports*. 2017;7:39654.
10. Moseley HF. Shoulder lesions. 2nd ed. New York: Paul Hoeber Inc; 1953.
11. Akalın Y, Atalar A C, Rotator manset sorunlarının tedavisinde tarihsel gelism seyri. *AOTT* 2003; 37(1):1-3 .

12. Codman EA. : Complete rupture of the supraspinatus tendon. Operative treatment with report of two successful cases. *J Shoulder Elbow Surg* (2011) 20, 347-349.
13. Neer CS 2nd. Impingement lesions. *Clin Orthop* 1983; (173): 70-7.
14. Ellman H, Kay SP, Wirth M. Arthroscopic treatment of full thickness rotator cuff tears:2 to 7 year followup study. *Arthroscopy* 1993;9:195-200 .
15. Gerber C, Schneeberger AG, Beck M, Schlegel U. Mechanical strength of repairs of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg [Br]* 1994; 76: 371-80.
16. Edwards S, Galatz L, Orthopaedic Knowledge (çev. Atilla B, Alpaslan M), 11. Baskı, Ankara: Pelim Ofset Tipo Matbaacılık, 2015: 357-37. .
17. Boileau P, Walch G. The three-dimensional geometry of the proximal humerus. Implications for surgical technique and prosthetic design. *J Bone Joint Surg Br.* 1997 Sep;79(5):857-65. PubMed PMID: 9331050.
18. Matsen FA, Fehringner EV, Lippitt SB. Rotator cuff. Rockwood CA, Matsen FA III, editors. *The shoulder.* 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2009: 771-880. .
19. Carbonel, Ignacio, et al. Single-row versus double-row arthroscopic repair in the treatment of rotator cuff tears: a prospective randomized clinical study. *International orthopaedics*, 2012, 36.9: 1877-1883.
20. Demirhan M, Göksan MA. Biomechanics of the shoulder joint and muscular control. *Acta Orthop Traumatol Turc* 1993; 27: 212-217.
21. Soslowsky LJ, Carpenter JE, Bucchieri JS, Flatow EL. Biomechanics of the rotator cuff. *Orthop Clin North Am* 1997; 28 : 17-30. .
22. Rowlands L.K, Wertsch J.J, Primack S.J, Spreitzer A.M, Roberts M.M. Kinesiology of the empty can test. *Am J Phys Med Rehabil.* 1995;74:302-4.
23. Bigliani LU, Morrison DS, April EW. The morphology of the acromion and its relationship to rotator cuff tears. *Orthop Trans* 1986;10:228.
24. Milgrom, C., Schaffler, M., Gilbert, S., van Holsbeeck, M., 1995. Rotator-cuff changes in asymptomatic adults. The effect of age, hand dominance and gender. *J. Bone Joint Surg. Br.* 77, 296–298.

25. Nho S.J, Yadav H, Shindle M.K, MacGillivray J.D, Rotator Cuff Degeneration Etiology and Pathogenesis, *The American Journal of Sports Medicine*, 2008;36(5):987-93.
26. Neer CS 2nd. Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder: a preliminary report. *J Bone Joint Surg [Am]* 1972;54:41-50.
27. Bigliani LU, D'Alessandro DF, Duralde XA, McIlveen SJ. Anterior acromioplasty for subacromial impingement in patients younger than 40 years of age. *ClinOrthop Relat Res* 1989(246):111-6.
28. Vanarathos WJ, Monu JU. Type 4 acromion: a new classification. *Contemp Orthop* 1995;30(3):227-9.
29. Hurst SA, Gregory TM, Reilly P. Os acromiale: a review of its incidence, pathophysiology, and clinical management. *EFORT open Rev.* 2019 Aug;4(8):525–32.
30. Soslowsky LJ, An CH, Johnston SP, Carpenter JE. Geometric and mechanical properties of the coracoacromial ligament and their relationship to rotator cuff disease. *Clin Orthop Relat Res* 1994(304):10-7.
31. Voloshin I, Gelinis J, Maloney MD, O'Keefe RJ, Bigliani LU, Blaine TA. Proinflammatory cytokines and metalloproteases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy.* 2005 Sep;21(9):1076.e1-1076.e9.
32. Tillander B, Franzén LE, Karlsson MH, Norlin R. Effect of steroid injections on the rotator cuff: an experimental study in rats. *J Shoulder Elbow Surg* 1999; 8: 271-4.
33. Park HB, Gwark JY, Im JH, Jung J, Na JB, Yoon CH. Factors associated with atraumatic posterolateral rotator cuff tears. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(16):1397-1405.
34. Svendsen SW, Bonde JP, Mathiassen SE, Stengaard-Pedersen K, Frich L. Work related shoulder disorders: quantitative exposure-response relations with reference to arm posture. *Occupational and environmental medicine.* 2004;61(10):844-53.

35. Tashjian RZ. Epidemiology, natural history, and indications for treatment of rotator cuff tears. *Clinics in sports medicine*. 2012;31(4):589-604.
36. Moulton SG, Greenspoon JA, Millett PJ, Petri M. Risk factors, pathobiomechanics and physical examination of rotator cuff tears. *Open Orthop J*. 2016;10: 277-85.
37. S, Candela V, Passaretti D, Latino G, Venditto T, Mariani L, et al. The association between body fat and rotator cuff tear: the influence on rotator cuff tear sizes. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2014;23(11):1669-74.
38. Uthoff HK, Sarkar K, Maynard JA. Calcifying tendinitis: a new concept of its pathogenesis. *Clin Orthop Relat Res* 1976; 118:164-168.
39. Lindblom K. Arthrography and roentgenography in ruptures of the tendons of the shoulder joint. *Acta radiol*. 1939;20(6):548–62.
40. Rudzki JR, Adler RS, Warren RF, Contrast-enhanced ultrasound characterization of the vascularity of the rotator cuff tendon: age-and activity-related changes in the intact asymptomatic rotator cuff. *J shoulder Elb Surg*. 2008;17(1):S96–100.
41. Codman EA. *The Shoulder: Rupture of the Supraspinatus Tendon and Other Lesions in or About the Subacromial*. Boston: Thomas Todd Co, 1934.
42. Fukuda H, Mikasa M, Ogawa K, Yamanaka K, Hamada K. The partial thickness tear of the rotator cuff. *Orthop Trans* 1983;7:137.
43. Ellmann H. Rotator cuff disorders. In: Ellmann H, Garstman GM, editors. *Arthroscopic shoulder surgery and related disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 98-119.
44. Snyder SJ, Pachelli AF, Del Pizzo W, Friedman MJ, Ferkel RD, Pattee G. Partial thickness rotator cuff tears: results of arthroscopic treatment. *Arthroscopy*. 1991;7(1):1-7. PubMed PMID: 2009105.
45. Interobserver Agreement in the Classification of Partial-Thickness Rotator Cuff Tears Using the Snyder Classification System Christopher S. Lee, MD, Shane M. Davis, BA, Brittany Doremus, *Orthop J Sports Med*. 2016 Sep; 4(9): 2325967116667058.
46. DeOrto JK, Cofield RH. Results of a second attempt at surgical repair of a failed initial. *J Bone Jt Surg Am*. 1984;66:563–7.

47. Gerber C, Fuchs B, Hodler J. The results of repair of massive tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82(4):505-15.
48. Harryman DT, 2nd, Mack LA, Wang KY, Jackins SE, Richardson ML, Matsen FA, 3rd. Repairs of the rotator cuff. Correlation of functional results with integrity of the cuff. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73(7):982-9. .
49. Collin P, Matsumura N, Lädemann A, Denard PJ, Walch G. Relationship between massive chronic rotator cuff tear pattern and loss of active shoulder range of motion. *J shoulder Elb Surg.* 2014;23(8):1195–202.
50. Wolfgang GL. Surgical repair of tears of the rotator cuff of the shoulder. Factors influencing the result. *J Bone Joint Surg Am.* 1974 Jan;56(1):14-26. PubMed PMID:4812158.
51. Harryman D, Mack L, Wang K, Jackins S, Richardson M, Matsen F. Repairs of the rotator cuff. Correlation of functional results with. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 982-989. .
52. Patte D. Classification of rotator cuff lesions. *Clin Orthop Relat Res.* 1990 May;(254):81-6. PubMed PMID: 2323151.
53. Lafosse L, Jost B, Reiland Y, Audebert S, Toussaint B, Gobezie R. Structural integrity and clinical outcomes after arthroscopic repair of isolated subscapularis tears. *JBJS.* 2007;89(6):1184–93.
54. Gomoll AH, Katz JN, Warner JJP, Millett PJ. Rotator cuff disorders: recognition and management among patients with shoulder pain. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3751–61.
55. Moosmayer S, Smith H-J, Tariq R, Larmo A. Prevalence and characteristics of asymptomatic tears of the rotator cuff: an ultrasonographic and clinical study. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91(2):196–200. .
56. Dunn WR, Kuhn JE, Sanders R, An Q, Baumgarten KM, Bishop JY, et al. Symptoms of pain do not correlate with rotator cuff tear severity . *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(10):793.
57. Hsu JE, Gee AO, Lippitt SB, Matsen FA. The Rotator Cuff. In: Rockwood Jr CA, Matsen FA, Wirth MA, Lippitt SB, Fehring E V., Sperling JW, editors. *Rockwood and Matsen’s The Shoulder.* Fifth Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 651–721.

58. Tennent TD, Beach WR, Meyers JF. A review of the special tests associated with shoulder examination. Part I: the rotator cuff tests. *Am J Sports Med.* 2003 Jan-Feb;31(1):154-60 Review. PubMed PMID: 12531773.
59. Gerber C, Krushell RJ. Isolated rupture of the tendon of the subscapularis muscle. Clinical features in 16 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1991 May;73(3):389-94. PubMed PMID:1670434.
60. Hawkins RJ, Kennedy JC. Impingement syndrome in athletes. *Am J Sports Med.*
61. Bolukbası S, Kanatlı U. Rotator Manşet Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Algoritması TOTBİD dergisi 2003;2(1-2):1-16.
62. Simon WH: Soft tissue disorders of the shoulder. *Orthop Clin North Am* 6:521,1995.
63. Ellman, H., Hanker, G., Bayer, M., 1986. Repair of the rotator cuff. End-result study of factors influencing reconstruction. *J. Bone Joint Surg. Am.* 68, 1136–1144.
64. Hsu JE, Gee AO, Lippitt SB, Matsen FA. The Rotator Cuff. In: Rockwood Jr CA, Matsen FA, Wirth MA, Lippitt SB, Fehring E V., Sperling JW, editors. *Rockwood and Matsen's The Shoulder. Fifth.* Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 651–721.
65. Bunker T. Rotator cuff disease. *Current Orthopaedics* 2002; 16: 223-233.
66. Kaneko K, DeMony EH, Brunet ME. Massive rotator cuff tears: Screening by routine radiographs. *Clin Imaging* 1995; 19: 8-11.
67. Matsen FA, Fehring EV, Lippitt SB. Radiographic Evaluation of Shoulder Problems. In: Rockwood CA, Matsen FA III, editors. *The shoulder. Vol. 1, 4th ed.* Philadelphia: W. B. Saunders; 2009. p. 177-212.
68. Rafii M. Shoulder. In: Firooznia HF, Golimbu C, Rafii M, Rauschnig W, Weinreb J, editors. *MRI and CT of the musculoskeletal system. 1st ed.* St. Louis: Mosby-Year Book; 1992. p. 465-547.
69. Fuchs B, Weishaupt D, Zanetti M, Hodler J. Fatty degeneration of the muscles of the rotator cuff: assessment by computed tomography versus magnetic resonance imaging. *J Shoulder Elbow Surg.* 1999 Nov-Dec;8(6):599-605.

70. Tirman PF, Steinbach LS, Belzer JP, Bost FW. A practical approach to imaging of the shoulder with emphasis on MR imaging. *Orthop Clin North Am.* 1997 Oct;28(4):483-515. Review. PubMed PMID: 9257962.
71. Vahlensieck M. MRI of the shoulder. *Eur Radiol* 2000; 10: 242-249.
72. Seibold CJ, Mallisee TA, Erickson SJ, Boynton MD, Raasch WG, Timins ME. Rotator cuff: evaluation with US and MR imaging. *Radiographics* 1999; 19: 685-705.
73. Fukuda H, Hamada K, Nakajima T, Tomonaga A. Pathology and pathogenesis of the intratendinous tearing of the rotator cuff viewed from en bloc histologic sections. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;(304):60–7.
74. Kijima H, Minagawa H, Nishi T, Kikuchi K, Shimada Y. Long-term follow-up of cases of rotator cuff tear treated conservatively. *J Shoulder Elbow Surg* 2012; 21: 491–494. .
75. Maman E, Harris C, White L, Tomlinson G, Shashank M, Boynton E. Outcome of nonoperative treatment of symptomatic rotator cuff tears monitored by magnetic resonance imaging. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91-: 1898–906. .
76. Lahteenmaki HE, Virolainen P, Hiltunen A, Heikkila J, Nelimarkka OI. Results of early operative treatment of rotator cuff tears with acute symptoms. *J shoulder Elb Surg.* 2006;15(2):148–53.
77. Hsu JE, Horneff JG, Gee AO. Immobilization After Rotator Cuff Repair: What Evidence Do We Have Now? *Orthop Clin North Am.* 2016 Jan;47(1):169-77 Doi:10.1016/j.ocl.2015.08.017. Review. PubMed PMID: 26614931.
78. Warner JJ, Greis PE. The treatment of stiffness of the shoulder after repair of the rotator cuff. *Instr Course Lect.* 1998;47:67-75. Review. PubMed PMID:9571404.
79. Cofield RH. Rotator cuff disease of the shoulder. *J Bone Joint Surg Am.* 1985 Jul;67(6):974-9. PubMed PMID: 4019548.
80. Burman MS. Arthroscopy of direct visualization of joints. An experimental cadaveric study. *J Bone Joint Surg* 1931;13:669-96.
81. Johnson LL. Rotator cuff. In: Johnson LL, editor. *Diagnostic and surgical arthroscopy of the shoulder.* St. Louis: Mosby; 1993. p. 365-405.

82. Demirhan M, Esenyel CZ. All arthroscopic treatment of rotator cuff tears. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2003;37:93–104. .
83. Yamaguchi K, Levine WN, Marra G, Galatz LM, Klepps S, Flatow E. Transitioning to arthroscopic rotator cuff repair: the pros and cons. *JBJS.* 2003;85(1):144–55.
84. Gerber C, Schneeberger AG, Beck M, Schlegel U. Mechanical strength of repairs of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg [Br]* 1994; 76: 371-80.
85. Soslowsky, L. J., Carpenter, J. E., Bucchieri, J. S., Flatow, E. L. Biomechanics of the Rotator Cuff. *Orthop Clinic of North America.*, 1997;28(1): 17-30.
86. Blevins FT, Djurasovic M, Flatow EL, Vogel KG. Biology of the rotator cuff tendon. *Orthop Clin North Am.* 1997 Jan;28(1):1–16.
87. Scott, J. E. O., C. R.; Hughes, E. W., (1981). "Proteoglycan-collagen arrangements in developing rat tail tendon. An electron microscopical and biochemical investigation". *Biochemical Journal* 195 (3): 573–581.
88. Thomopoulos S, Williams GR, Gimbel JA, Favata M, Soslowsky LJ. Variation of biomechanical, structural, and compositional properties along the tendon to bone insertion site. *J Orthop Res.* 2003;21(3):413-9 .
89. Maffulli N, Ewen SW et al. Tenocytes from ruptured and tendinopathic Achilles tendons produce greater quantities of type III collagen than tenocytes from normal Achilles tendons: an in vitro model of human tendon healing. *Am J Sports Med.* 2000;28:499–505.
90. Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, et al. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med.* 2010;38:2085–2091.
91. Lewis JS. Rotator cuff tendinopathy. *Br J Sports Med.* 2009;43:236–241.
92. K. Uthoff H, Sano H, Trudel G, Ishii H. Early Reactions after Reimplantation of the Tendon of Supraspinatus into Bone. Vol 82.; 2000. doi:10.1302/0301-620X.82B7.9986.
93. Galatz LM, Sandell LJ, Rothermich SY, Das R, Mastny A, Havlioglu N, Silva MJ Characteristics of the rat supraspinatus tendon during tendon-to-bone healing after acute injury. *J Orthop Res* 2006; 24: 541-550. .

94. Sharma P, Maffulli N. Tendon Injury and Tendinopathy: Healing and Repair. *JBJS*. 2005;87(1) doi:10.2106/JBJS.D.01850.
95. Rodeo SA, Arnoczky SP, Torzilli PA, Hidaka C, Warren RF. Tendon-healing in a bone tunnel. A biomechanical and histological study in the dog. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 1795-803. .
96. He S, Lu Y, Liu X, et al. Wnt3a: functions and implications in cancer. *Chin J Cancer* 2015;34:1-9.
97. Stadel R, Hoffmans R, Basler K. (2006). Transcription under the control of nuclear Arm/beta-catenin. *Curr Biol*, 16:R378-R385.
98. Deal C.(2009). Potential new drugs for osteoporosis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 5(1):20-7.
99. Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene*. 2004;341:19-39.
100. Albers J, Keller J, Baranowsky A, Beil FT, Catala-Lehnen P, Schulze J, Amling M, Schinke T. Canonical Wnt signaling inhibits osteoclastogenesis independent of osteoprotegerin. *J Cell Biol* 2013; 200(4):537–49.
101. Tian X, Jiang H, Chen Y, Ao X, Chen C, Zhang W, He F, Liao X, Jiang X, Li T, Zhang Z, Zhang X. Baicalein Accelerates Tendon-Bone Healing via Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Rats. *Biomed Res Int*. 2018 Mar 6;2018:3849760. doi: 10.1155/2018/.
102. Duan P, Bonewald LF. The role of the wnt/ β -catenin signaling pathway in formation and maintenance of bone and teeth. *Int J Biochem Cell Biol* 2016; 77:23–29.
103. Comeau-Gauthier M, Tarchala M, Luna JLR, Harvey E, Merle G. Unleashing β -catenin with a new anti-Alzheimer drug for bone tissue regeneration. *Injury*. 2020 Nov;51(11):2449-2459. doi: 10.1016/j.injury.2020.07.035. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32829895.
104. Nourissat G, Diop A, Maurel N, Salvat C, Dumont S, Pigenet A, Gosset M, Houard X, Berenbaum F. Mesenchymal Stem Cell Therapy Regenerates the Native Bone-Tendon Junction after Surgical Repair in a Degenerative Rat Model. *Plos One* 2010; 18(5):e12248.

105. Wopenka B, Kent A, Pasteris JD, Yoon Y The tendon-to-bone transition of the rotator cuff: a preliminary Raman spectroscopic study documenting the gradual mineralization across the insertion in rat tissue samples. *Appl Spectrosc* 2008;62(12):1285-94.
106. Uthoff HK, Seki M, Backman DS, Trudel G, Himori K, SANO H. Tensile strength of the supraspinatus after reimplantation into a bony trough: an experimental study in rabbits. *J Shoulder Elbow Surg* 2002; 11:504-509.
107. Newsham-West R, Nicholson H, Walton M, Milburn P. Longterm morphology of a healing bone tendon interface: a histological observation in the sheep model. *J Anat* 2007; 210:318-327.
108. Martinez A, Gil C, Perez DI. Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors in the Next Horizon for Alzheimer's Disease Treatment. *Res Int J Alzheimer's Dis* 2011; 2011:280502.
109. Jin Y, Xu L, Hu X, Liao S, Pathak JL, Liu J. Lithium chloride enhances bone regeneration and implant osseointegration in osteoporotic conditions. *J Bone Miner Metab* 2017; 35(5):497–503.
110. Nanci A, Ten Cate AR Ten Cate's oral histology : development, structure, and function. Elsevier 2017.
111. Zhang F, Song J, Zhang H, Huang E, Song D, Tollemar V, Wang Jing, Wang Jinhua, Mohammed M, Wei Q. Wnt and BMP signaling crosstalk in regulating dental stem cells: Implications in dental tissue engineering. *Genes Dis*; 2016; 3(4):263–276.
112. Wen CY, Qin L, Lee KM, Wong MW, Chan KM. Grafted tendon healing in tibial tunnel is inferior to healing in femoral tunnel after anterior cruciate ligament reconstruction: a histomorphometric study in rabbits. *Arthroscopy* 2010; 26: 58-66.
113. Lektemur Alpan A, Çalışır M, Kizildağ A, Özdede M, Özmen Ö. Effects of a Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitor Tideglusib on Bone Regeneration With Calvarial Defects. *J Craniofac Surg*. 2020 Jul-Aug;31(5):1477-1482. doi: 10.1097/SCS.0000000000006326.
114. Tian X, Jiang H, Chen Y, Ao X, Chen C, Zhang W, He F, Liao X, Jiang X, Li T, Zhang Z, Zhang X. Baicalein Accelerates Tendon-Bone Healing via

Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Rats. *Biomed Res Int.* 2018 Mar 6;2018:3849760.

115. Hao L, Chen J, Shang X, Chen S. Surface modification of the simvastatin factor-loaded silk fibroin promotes the healing of rotator cuff injury through β -catenin signaling. *J Biomater Appl.* 2021 Mar 28:885328221995926. doi: 10.1177/0885328221995926.

116. Wada S, Lebaschi AH, Nakagawa Y Postoperative Tendon Loading With Treadmill Running Delays Tendon-to-Bone Healing: Immunohistochemical Evaluation in a Murine Rotator Cuff Repair Model. *J Orthop Res.* 2019 Jul;37(7):1628-1637. doi: 10.1002/jor.24300. Epub 2.

117. Wang Y, Tang H, He G, Shi Y, Kang X High Concentration of Aspirin Induces Apoptosis in Rat Tendon Stem Cells via Inhibition of the Wnt/ β -Catenin Pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2018;50(6):2046-2059. doi: 10.1159/000495050. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30415260.

118. Miyabara S, Yuda Y, Kasashima Y, Kuwano A, Arai K. Regulation of Tenomodulin Expression Via Wnt/ β -catenin Signaling in Equine Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells. *J Equine Sci.* 2014;25(1):7-13. doi:10.1294/jes.25.7.

119. Gigliotti D, Xu MC, Davidson MJ, Macdonald PB low vascularity, and fewer slow fibers after rotator-cuff injury. *Muscle Nerve.* 2016. 10.1002/mus.25388.

120. Bilsel K, Yildiz F, Kapicioglu M, Uzer G, Elmadag M, Pulatkan A, Esrefoglu M, Bozdag E, Milano G. Efficacy of bone marrow-stimulating technique in rotator cuff repair. *J Shoulder Elbow Surg.* 2017 Aug;26(8):1360-1366. doi: 10.1016/j.jse.2017.02.014. Epub 2.

121. Krischak G, Gebhard F, Reichel H, Friemert B, Schneider F, Fisser C, et al. A prospective randomized controlled trial comparing occupational therapy with home-based exercises in conservative treatment of rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg* 2013; 22:.


122. Krischak G, Gebhard F, Reichel H, Friemert B, A prospective randomized controlled trial comparing occupational therapy with home-based exercises in conservative treatment of rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg* 2013; 22: 1173–1179. .

123. Lerner UH, Ohlsson C. The WNT system: background and its role in bone. *J Intern Med.* 2015;277(6):630-649.

8. EKLER

Ek-1 Etik Kurul Onayı

* B E N U L P 3 8

 T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Etik Kurulu

Sayı :60758568-020/48167
Konu :Başvurunuz hk.

17/08/2020

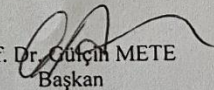
Sayın Doç. Dr. Ali Çağdaş YÖRÜKOĞLU

İlgi :11/05/2020 tarihli dilekçeniz

"Tavşan Rotator Cuff Yırtığı Modelinde Gsk-3 İnhibitörü Tideglusib İn Kemik-Tendon İyileşmesine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi" konulu (PAUHADYEK-2020/15) no'lu çalışmanız 26.06.2020 tarih ve 2020/03 sayılı toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın **Hayvan Deneyleri Etiği** açısından uygun olduğuna ve 14 adet tavşan kullanılarak yapılmasına oy birliği ile karar verildi.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.


Prof. Dr. Gülcin METE
Başkan

Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kınıklı/Denizli
Tel: 0 (025) 8
E-Posta: hadek@pau.edu.tr

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Selda BAKIR
Faks: 0 (258) 296 17 65
Elektronik Ağ: <http://www.pau.edu.tr>