

T.C. KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İZMİR İLİ KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GÜNEY SEKRETERLİĞİ  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

**DİKLOFENAK SODYUMUN  
ROTATOR MANŞET ÜZERİNE ETKİSİ  
( RATLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA )**

**DR. HALUK ÇABUK  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
DR. HÜSEYİN DURMAZ**

İZMİR 2013



## ÖNSÖZ

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini en iyi şekilde bize aktaran, her konuda yol gösterici olan Ortopedi ve Travmatoloji Klinik Şefi Prof. Dr. Muhittin Şener'e,

Klinik bilgi ve birikimlerini bize aktaran tüm ortopedi klinik uzmanlarına,

Tez çalışmamda büyük emekleri olan Doç.Dr. Arzu Avcı Uçarsoy'a ,

Bu zorlu süreç boyunca beraber çalıştığım ve iş yükünü paylaştığım tüm ortopedi kliniği asistan arkadaşlarıma ,

Bana olan desteğini her zaman hissettiğim değerli ailem ve sevgili eşime

Teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>1) GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2) GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Rotator Manşet Problemlerinin Çözümünde Tarihsel Seyir</b>	<b>2</b>
<b>2.2. Rotator Manşet Embriyolojisi</b>	<b>3</b>
<b>2.3. Rotator Manşet Anatomisi</b>	<b>4</b>
<b>2.4. Rotator Manşet Biyomekaniği</b>	<b>9</b>
<b>2.5. Rotator Manşet Yırtıklarının Etiyolojisi ve Patogenezi</b>	<b>13</b>
<b>2.6. Rotator manşet yırtıklarında histolojik değişiklikler</b>	<b>16</b>
<b>2.7. Rotator manşet yırtıklarında hayvan modelleri</b>	<b>21</b>
<b>3) GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Çalışma Grupları</b>	<b>23</b>
<b>3.2.Cerrahi işlem</b>	<b>24</b>
<b>3.3.Biyomekanik çalışma</b>	<b>25</b>
<b>3.4. Patolojik çalışma</b>	<b>28</b>
<b>3.5. İstatiksel değerlendirme</b>	<b>31</b>
<b>4. SONUÇLAR</b>	<b>32</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>45</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>50</b>

## Kısaltmalar

MMP:	Matriks metalloproteinazları
NSAİ:	Non steroid antiinflamatuvar
COX:	Siklooksijenaz
IMS:	Intercontinal medical statistics
SSS:	Subakromiyal Sıkışma Sendromu
ESM:	Ekstraselüler matriks
GAG:	Glikozaminoglikanlar
TIMMP:	Doku metalloproteinaz inhibitorü
TGF- $\beta$ :	Doku büyüme faktörü beta
IL:	İnterlökin
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu

## TABLO DİZİNİ

<i>Tablo 1: Birinci hafta çalışma ve kontrol grupları maksimum yük</i>	32
<i>Tablo 2: 3. Hafta çalışma ve kontrol grupları maksimum yük miktarı</i>	33
<i>Tablo 3: 6. Hafta çalışma ve kontrol grupları maksimum yük miktarı</i>	34
<i>Tablo 4: 1.Hafta çalışma ve kontrol Grupları MMP3 boyanma</i>	35
<i>Tablo5: 1. ve 6. haftadaki çalışma grupları arasında MMP13 boyanma miktarları</i>	37
<i>Tablo 6: 1. ve 6. haftadaki kontrol grupları arasında MMP13 boyanma miktarları</i>	38
<i>Tablo 7: 1. ve 6. Haftalık çalışma gruplarında MMP 2 boyanması</i>	39
<i>Tablo 8: 1.ve 6. Haftalık kontrol gruplarında MMP2 boyanması</i>	40
<i>Tablo 9: 1. ve 3. Hafta kontrol gruplarında MMP3 boyanması</i>	41
<i>Tablo 10: 1. ve 3. hafta çalışma grubu selülarite miktarı</i>	42
<i>Tablo 11: 3. ve 6. Hafta kontrol grubu</i>	42
<i>Tablo 12 : Birinci hafta çalışma ve kontrol grubu vasküler proliferasyon miktarı</i>	43
<i>Tablo 13: Maksimum yük ve MMP3, MMP13 ve MMP2 ile sellülarite, vasküler proliferasyon sonuçları</i>	43

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Omuz eklemi vücutta en geniş hareket yeteneğine sahip olan ve bu nedenle travmalara da en açık eklemlerden biridir. Günlük yaşamsal aktivitelerin çoğu normal omuz eklem hareket açıklığını gerektirir. Omuz ağrıları sık görülen, omuz hareketlerini ve fonksiyonunu kısıtlayan bir klinik tablodur. Omuz ağrısının en yaygın nedeni ise “Subakromiyal Sıkışma Sendromu” (SSS) dur. Subakromial sıkışma sendromu fleksiyon ve rotasyonlarda rotator manşet mekanizmasının akromiyon, korakoakromiyal ligaman, korakoid çıkıntı ve akromiyoklavikuler eklem arasında sıkışması ile oluşur (1, 2). Normal omuz hareketleri için sağlam bir rotator manşete ihtiyaç duyulur. Rotator manşet patolojileri, rotator manşetin korakoakromiyal ark altında sıkışması nedeniyle oluşan sıkışma sendromundan, rotator manşetin tam kat yırtıklarına kadar ilerleyebilen değişik hastalıkları kapsamaktadır (3).

Akut ve kronik tendinopatilerde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımını hala tartışmalıdır. Tendinopatilerin tedavisinde bu ilaçların analjezik etkisi anti inflamatuvar etkilerinden daha ön plandadır (4). Steroid olmayan ilaçlar grubunda, diklofenak sodyum en güçlü analjezik etkiye sahip narkotik olmayan ağrı kesicidir. Gastrointestinal sistem üzerine yan etkileri diğer steroid olmayan antiinflamatuvarlar göre daha azdır(5). IMS (Intercontinental medical statistics) verilerine göre dünyada en çok kullanılan NSAİİ grubudur (89).

Matriks metalloproteinazları (MMP); ekstrasellüler matriks ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren homolog bir enzim ailesidir. Bu enzimler dokunun yeniden yapılması, morfogenez, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik durumlarda önemli rol oynar. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, MMP türleri üzerinde farklı etkilere sahiptir (6). Pirosikamın MMP9 üzerine arttırıcı etkisi varken düşük dozlarda MMP1 ve MMP3’ün azaltıcı etkisi gösterilmiştir (76). Benzer şekilde non selektif bir COX inhibitörü olan indemethazin MMP9, MMP1 ve MMP3’ü azaltıcı etkisi saptanmıştır (76). Sinoviyal sıvı kültürlerinde diklofenak sodyumun MMP2 ve MMP9 seviyelerini azaltıcı etkisi gösterilmiştir (81).

Bu çalışmada amacımız; rotator manşet yırtığı nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan ratların ameliyat sonrası dönemdeki ağrı kontrolünü sağlama aşamasında, steroid olmayan antiinflamatuvarların, uyguladığımız tamir üzerine etkisini patolojik ve biyomekanik olarak incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Rotator Manşet Problemlerinin Çözümünde Tarihsel Seyir

Rotator manşet sorunlarına öncelikli olarak 18. yüzyılda yazılı kaynaklarda rastlanmaya başlanmış olup güncel yaklaşım ise ancak 20. yüzyılda geliştirilmiştir. Rotator manşet ile ilgili ilk resimli anatomik çalışmalar, Monro'nun 1788'deki "İnsan Vücudunun Tüm Bursaları" isimli tezinde yer almıştır. Rotator manşet yırtıkları ile ilgili ilk tanımlamayı, Smith, 1834'de İngiltere'de yayımlanan, London Medical Gazette'de, "omuz travmasından sonra gelişen tendon yırtıkları" adlı makalesinde yapmıştır (7).

Subakromiyal bursadaki patolojik değişiklikler hakkındaki ilk araştırmayı ise 1860'larda Jarjavay yaparak, subakromiyal bursa enflamasyonunun genel tanımını yapmıştır; ardından Jarjavay'ın araştırmalarını Heinke ve Vogt modifiye edip detaylandırmışlardır. Fransa'da, Duplay 1872'de omuzda travma sonrası ağrı ve hareket kısıtlılığı ile seyreden tabloyu, "periartritis humeroskapularis" olarak tanımlamıştır ve bu tablonun oluşumunun patolojik temelini subdeltoid ve subakromiyal bursadaki tahribat ve yapışıklıklardan kaynaklandığına inanmıştır.

Duplay'ın karşısı Gosselin, periartritin romatizmal bir hastalık ya da noritis vb. olarak kabul edilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Röntgen ışınlarının kullanılmaya başlanmasıyla kromiyon ve humerus büyük tüberkülü arasındaki yumuşak dokuda kalsifikasyonlar gözlenmeye başlanmıştır. Bu yeni bulgular gelişigüzel olarak "bursitis calcarea subacromiyalis" veya "bursitis calcarea subdeltoidea" olarak adlandırılmıştır. Daha sonra bu bulgular çok güçlü bir benzerlik gösterdikleri "periartritis humeroskapularis" ile özdeşleşmiştir (2).

Codman rotator manşet lezyonlarına modern yaklaşımın öncüsüdür ve 1934'de subakromiyal bursit kliniğinde supraspinatus tendonundaki değişikliklere dikkati çeken ilk araştırmacı olmuştur. Codman'ın bulguları ile humeroskapular periartritin, omuz eklemi tendonlarındaki patolojik değişikliklerle de alakalı olduğu kanıtlanmıştır. Bu teori daha sonraları, omuz röntgenlerinde humerus büyük tüberkülünde kalsiyum birikimleri görülen birkaç vakada, kalsiyum birikimlerinin supraspinatus tendonu içinde olduğunu gösteren Wrede tarafından da desteklenmiştir (2). Dünyada ilk rotator manşet tamirini 1909 yılında Codman gerçekleştirmiştir (8).



Takip eden yıllarda akromiyonun, rotator manşeti sıkıştıran en önemli anatomik yapı olduğu; total veya lateral akromiyonektomi ile rotator manşet yırtıklarının engellenebileceği öne sürülmüştür. McLaughlin 1944'deki yazısında total akromiyonektominin sonuçlarının iyi olduğunu ve herhangi bir hareket kısıtlılığına yol açmadığını belirtmiştir. Aynı yıllarda İngiltere'de Moseley, yayınladığı "Shoulder Lesions" adlı kitabında, rotator manşet yırtıklarını sınıflamış, cerrahi tedaviyi ayrıntılı olarak anlatmıştır (7).

Sıkışma sendromu terimi 1972 yılında Neer tarafından popülerize edilmiştir. Neer, anatomik çalışmalarında, omuz hareket arkı içinde rotator kılıfın ve bisipital oluğun, korakoakromiyal ark altında sıkıştığını sonrasında kronik bursit ardından supraspinatus tendonunda parsiyel yırtıkla başlayan bu sürecin tam kat yırtığa neden olacağını ve rotator manşetin diğer parçalarında da yırtıkla devam edeceğini işaret etmiştir. Daha sonra bu gözlemlerine dayanarak geliştirdiği anterior akromiyoplasti ile başarılı sonuçlar elde etmiştir (9).

Teknolojinin ve ameliyat tekniklerinin gelişmesiyle 1980'li yıllardan sonra akromiyoplasti, artroskopik yöntemlerle yapılabilir hale gelmiştir (10). 1990'lı yıllarda rotator manşeti mini açık teknikle tamir, 2000'li yıllarda ise tam artroskopik teknik ile tamir yaygınlaşmıştır. Rotator manşet tamir tekniklerinin biyomekanik açıdan karşılaştırılmasını ilk kez 1989'da France ve arkadaşları yayınlamıştır. Daha sonra Sward 1992'de ve Gerber 1994'de yaptıkları çalışmalarda, transosseoz tamir tekniklerini karşılaştırılmıştır(11). Artroskopik tekniklerde daha sıklıkla kullanılan dikiş kancaları ile transosseoz dikişi karşılaştıran değişik çalışmalar 1996'dan itibaren yayınlanmaya başlamıştır (12).

## **2.2. Rotator Manşet Embriyolojisi**

Omuz, üst ekstremitte tomurcuğundan köken alır. Kol tomurukları, gövdenin ventrolateralinde, ilk kez dördüncü gestasyonel haftada görülür. Bu safhada kol taslağı 3 mm uzunluğunda, mezoderm ile dolu ektodermal kesedir. Mezenkimal hücreler fibroblastlara, kondroblastlara ve osteoblastlara dönüşebilme yeteneğinde hücrelerdir. Kemikler, blastema adı verilen longitudinal çekirdeği oluşturan, yoğun şekilde bir araya gelmiş mezenkim hücrelerinden gelişir. Gelişme ve büyümeyi sağlayacak indüktif etkiyi, tomurcuğun en distal ucundaki apikal ektodermal çıkıntı sağlar. Besinci haftada; periferik sinirler brakial pleksustan gelişerek tomurcuk içerisindeki mezenkim içine dağılır. Bu olay, kas dokusu gelişimini

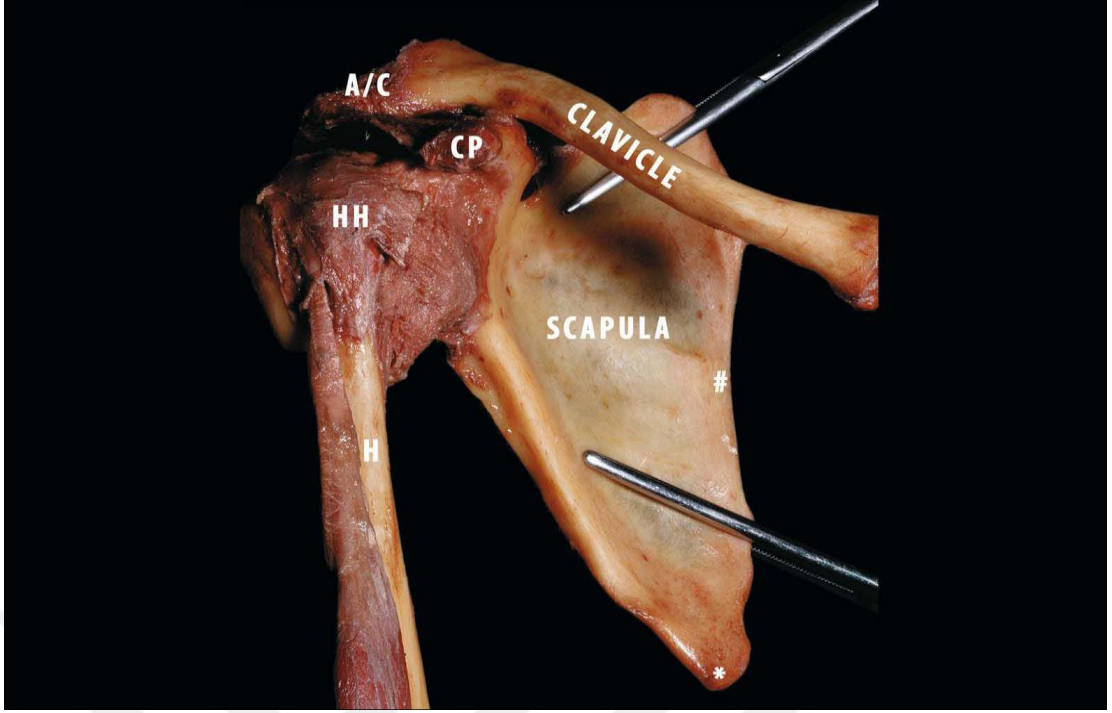
uyarır. Kasları oluşturacak myoblastlar mezodermden farklılaşır. Eş zamanlı olarak humerus merkezinde kıkırdak oluşumu başlar. Humerus ve skapula arasında omuz eklemine öncüsü olan "interzonal mezenkim" bulunur (13). Altıncı haftada kas grupları dorsal ve ventral olarak ikiye ayrılır. Omuz bölgesinde "interzon", iki kıkırdak tabaka arasında gevşek bir tabaka olmak üzere 3 tabakalı bir görünüme sahiptir. Glenoid labrum görünür hale gelir. Yedinci haftada; ekstremiteler ventrale hareket eder, üst ekstremiteler uzun eksenine boyunca 90 derece laterale rotasyon yapar. Böylece dirsek posteriora, ekstensör adaleler posterolaterale bakar. Omuz ekleminde kavite oluşmasıyla interzon orta tabakasının dansitesi giderek azalır. Korakobrakiyal bursa, infraspinatus, supraspinatus ve biceps membranını oluşturur. İnterzon orta bölümü kaybolurken ortaya çıkan boşluk, eklem boşluğunu oluşturur. Zamanla eklem yüzeyindeki mezankimal hücreler kaybolur. Sekizinci haftada ise kaslar artık belirgindir. Glenohumeral eklem erişkindeki görünümünü almıştır ve glenohumeral ligamanlar, kapsüldeki kalınlaşmalar olarak izlenebilir. Gelişmekte olan kemiklerin arasındaki "interzonal mezenkim" periferde ligamanlara farklılaşır, kapsül ve eklem yüzeyini kapladığı yerlerde ise sinoviyal membranı oluşturur (14).

### **2.3. Rotator Manşet Anatomisi**

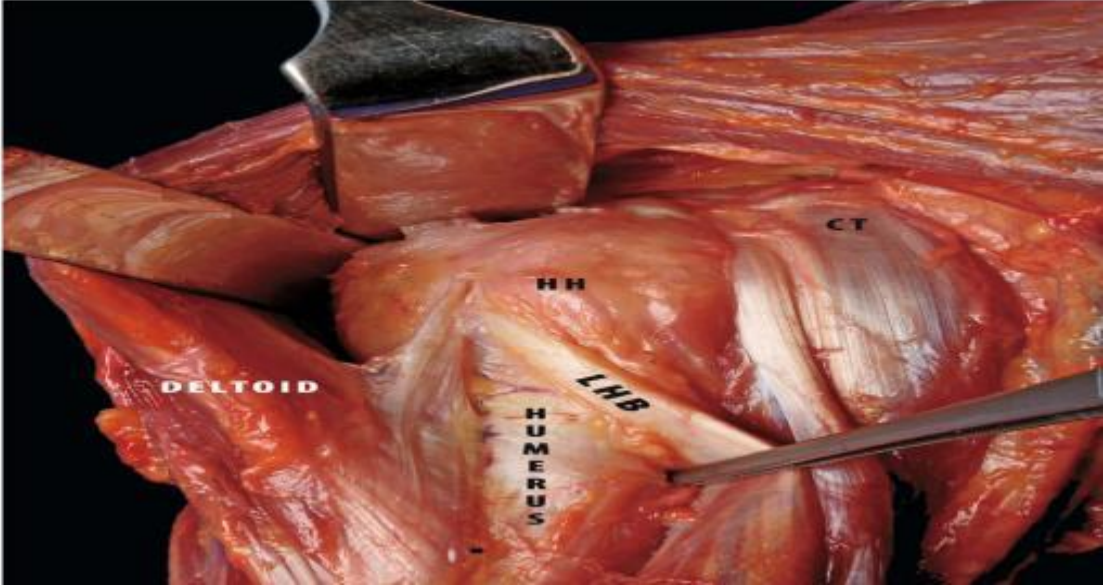
Rotator manşet, skapuladan köken alan ve humerusun büyük ve küçük tuberkülüne yapışan dört kasın tendonlarından oluşan bir komplekstir. Tendinöz kılıf ya da muskulotendinöz manşet olarak da bilinir (Şekil 1, Şekil 2)

Subskapularis kası, skapulanın önyüzünde fossa subskapularisten köken alır ve humerusun küçük tuberkülüne yapışır. Kola iç rotasyon yaptırır; C5-C8 köklerinden çıkan subskapular sinir tarafından inerve edilir. Beslenmesi ise aksiller ve subskapular arterler ile olur.

Supraspinatus kası, spina skapulanın üzerindeki fossada, supraspinal aponevrozdan köken alır; eklem kapsülünün üzerinden, akromiyon ve korakoakromiyal bağın (korakoakromiyal ark) altından geçerek büyük tuberkülün üst kısmına yapışır. C4-C6 köklerinden çıkan supraskapüler sinir tarafından inerve edilir. Ana arteriyel beslenmesi supraskapüler arter tarafından sağlanır. Humerus başının glenoid kavitede durmasını, aynı zamanda da abduksiyonun ve öne elevasyonun başlamasını sağlar.



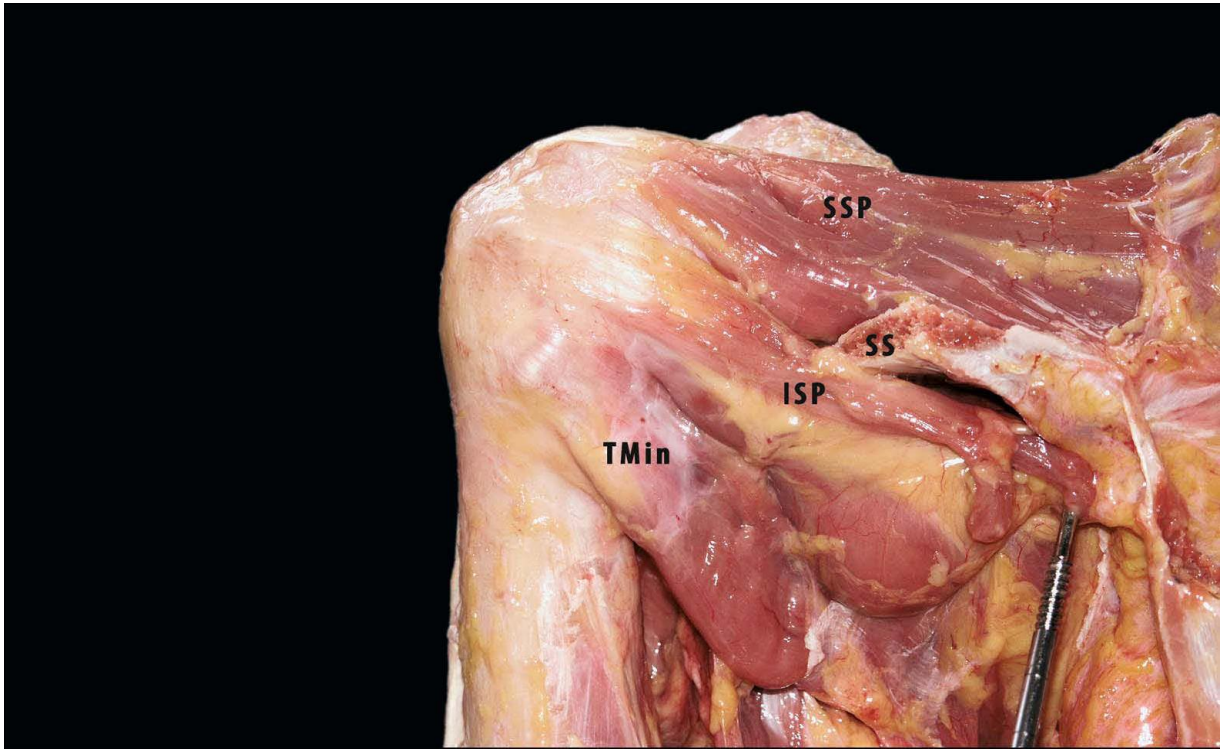
Şekil 1: Rotator manşet ve çevresini oluşturan anatomik yapıların makroskopik görünümü.(A/C: Akromioklaviküler eklem, CP: Korokoid çıkıntı, HH: Humerus başı)



Şekil 2: Omuz eklemi anatomisi. Eklem kalın bir kas tabakasıyla çevrelenmiştir. (HH: Humerus başı, CT: Konjoint tendon, LHB: Biceps tendonunun uzun başı)

Supraskapular sinir tarafından inerve edilen infraspinatus kası infraspinöz fossadan köken alıp, büyük tüberkülün posterolateralinde orta 1/3'lük bölümüne yapışır. Kola dış rotasyon yaptırır ve skapulohumeral eklem kapsülünü arkadan destekler. Beslenmesi iki ana kol halinde supraskapüler arterden gelir.

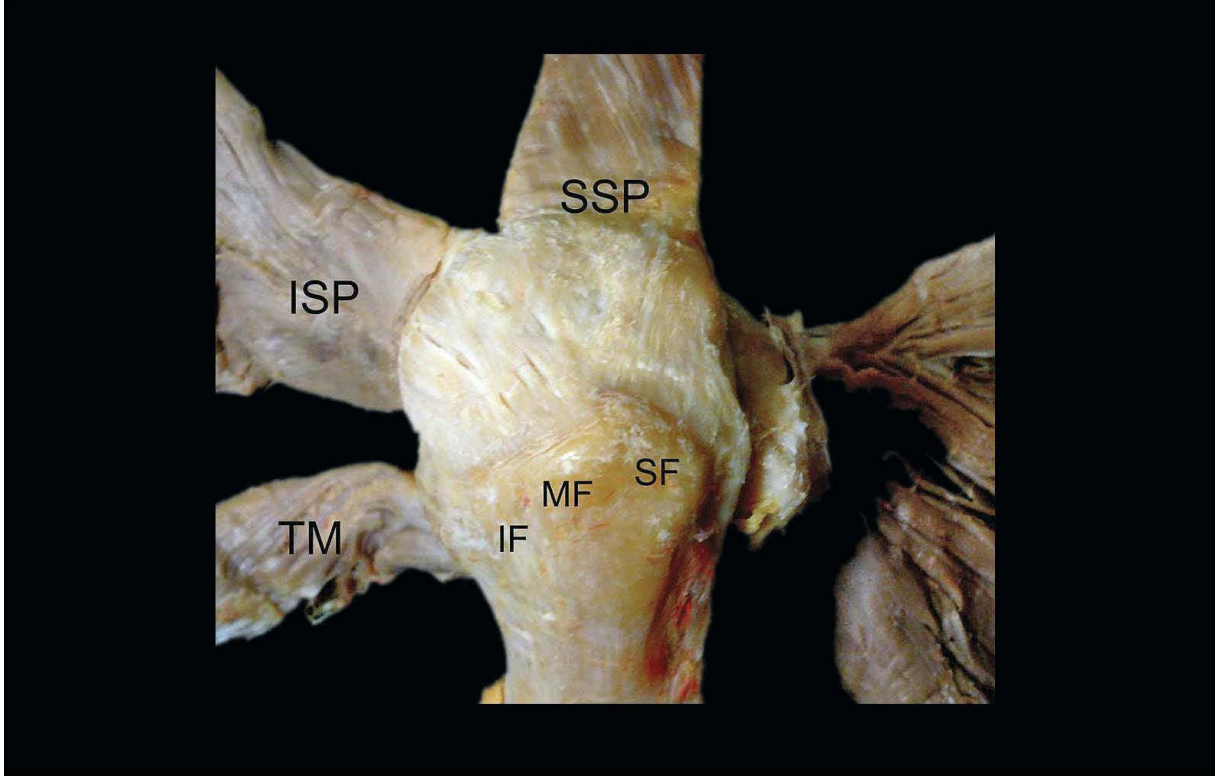
Dördüncü kas, teres minör ise, skapulanın dış kenarından köken alıp, büyük tüberkülün alt 1/3'lük kısmına yapışır. Zayıf bir dış rotatordur. C5-C6 köklerinden çıkan aksiller sinir tarafından inerve edilir. Beslenmesi ise birkaç yoldan olmakla birlikte en önemlisi skapular sirkumfleks arterin posterior humeral dallarıdır.



Şekil 3: Rotator manşet tendonları (SSP: Supraspinatus, SS: subskapularis ISP: İnfraspinatus TMin: Teres minör)

Bu dört kasın tendonları, humerus yapışma yerlerinin hemen yakınında, 1,5-2 cm önce birleşir. Kola yaptırdıkları iç ve dış rotasyon hareketleri dışında asıl önemli görevleri, deltoid ve pektoralis majör kaslarının fonksiyonları sırasında humerus başını glenoid fossada tutmak, abduksiyonun (öne elevasyonun) ilk 15-20 derecesini sağlayarak deltoid kasının moment koluna destek olmaktır; bu ikinci görevi, supraspinatus kası tek başına üstlenmektedir. Clark ve Harryman normal rotator manşetler üzerinde yaptıkları kadavra çalışmasında, hem makroskobik, hem de mikroskobik anatomi açısından önemli saptamalarda bulunmuşlardır. Sağlam bir rotator manşete makroskobik olarak bakıldığında, supraspinatus ve infraspinatus

tendonlarının humerus büyük tüberkülüne yapışmadan 1,5 cm kadar önce birleştikleri görülür; her iki tendon lifini bu seviyeden itibaren diseke ederek ayırmak mümkün değildir. Teres minör ve infraspinatus kasları arasında ise, füzyon daha erken seviyede başlar; musküler kısımda her ikisini birbirinden ayıracak bir aralık olsa da, muskulotendinöz bölgeye geldiğinde kasların ayrılamayacak şekilde birleştikleri görülür.



Şekil 4: Rotator manşet kaslarının humerus başına yapışma noktaları

Subskapularis ve supraspinatus tendonları, bisipital oluğun üzerinde, bicepsin uzun başı için bir tendon kılıfı oluşturacak şekilde birleşirler. Bu birleşik tendon derinleştikçe, fibrokartilaj bir yapı kazanarak bisipital oluğa yapışır. Bu oluşumun hemen üzerinden geçen transvers humeral bağ ise, kolun hareketleri sırasında biceps tendonunun oluk içinde kalmasını sağlar. Biceps tendonu ise gerildiğinde humerus başını glenoide doğru bastırarak, rotator manşetin fonksiyonuna yardımcı olur. Bu nedenle, biceps tendonunun uzun başını da rotator manşetin fonksiyonel bir parçası olarak görmek gerekir.

Mikroskopik olarak bakıldığında ise infraspinatus ve supraspinatus tendonlarının humerus yapışma yerinin hemen yakınında, rotator kılıf ve kapsül kompleksinin beş değişik tabakadan oluştuğu gözlenir. Birinci tabaka korakohumeral bağın yüzeyel bantlarından oluşur. Tendonun orta kısmını oluşturan ikinci tabaka, kas liflerinden doğrudan çıkıp humerusa



yapışma yerine uzanan, kümeleşmiş, paralel tendon liflerinden oluşmaktadır. Üçüncü tabaka, kalın bir tendinöz yapı olarak dikkati çekmektedir; ancak ikinci tabaka kadar düzenli değildir. Kalın kollajen liflerden oluşmuş, daha gevşek bir bağ dokusu yapısındaki dördüncü tabaka, kılıfın esas lifleri olan ikinci ve üçüncü tabakaya dik olarak ilerler. Korakohumeral bağın derin bir uzantısı olan bu tabakaya transvers bant, perikapsüler bant ya da “rotator cable” isimleri de verilir. Bu tabaka, tendon yapışma yerinden güçlerin dağıtımında rol oynuyor olabilir ve bazı rotator manşet yırtıklarının klinik olarak asemptomatik olmasını açıklayabilir. Beşinci tabaka ise glenoidden humerusa uzanan, kesintisiz kapsüler bir tabakadır. Eklem kapsülü ve rotator kılıf liflerinin humerus yapışma yeri yakınlarında birleştikleri ve tendon liflerinin muskulotendinöz bölgede paralel seyrederken, yapışma yerine yaklaştıklarında 45 derecelik açıyla birbirlerine girip kaynaştıkları gösterilmiştir. Tendon liflerinin değişik yönelimlerinin ve superior kapsüler kompleksle oluşturduğu farklı tabakaların, tendon üzerinde belirgin makaslama güçleri doğurduğu ve bu durumun rotator manşet yırtıklarında rol oynayabileceği bildirilmiştir.



*Şekil 5: Rotator manşetin makroskopik yapısı*

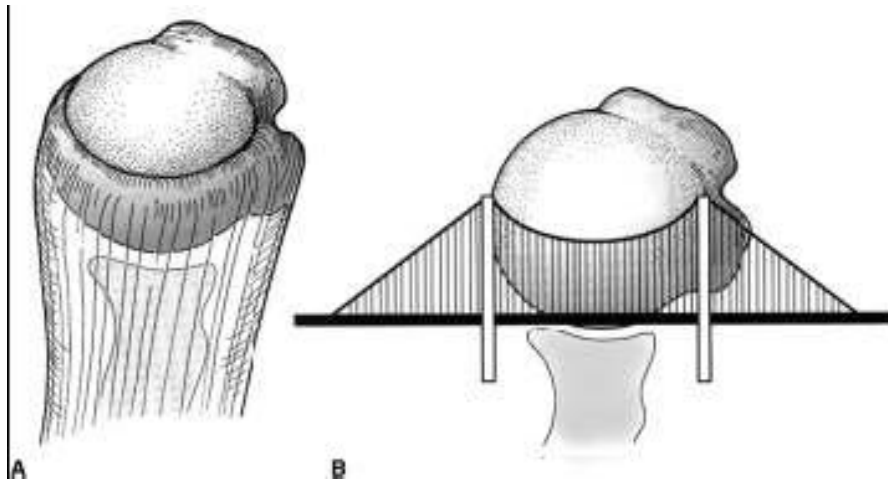
## 2.4. Rotator Manşet Biyomekaniği

Rotator manşet kaslarının kasılması sonucu humerusta oluşan tork, moment kolu (humerus başı merkezi ile bu kuvvetin etkili uygulama noktası arasındaki uzaklık) ile buna dik olan kas kuvvetinin bileşkesine bağlıdır (15). Rotator manşetin, hareket ve stabilite ile ilgili görevlerini yerine getirebilmesi için birbiriyle denge halinde “kuvvet eşleri” ne ihtiyacı vardır. Kuvvet eşleri, birbirlerinin bir nokta üzerine uyguladıkları momenti, karşılıklı olarak dengelerler. Omuzda moment uygulanan nokta humerus başının dönme merkezidir. Bu nokta üzerine uygulanan kuvvetlerin oluşturduğu momentin, hem koronal hem de transvers planda birbirlerini dengelemesi gerekir. Koronal planda, deltoid kuvveti ile rotator manşetin bileşke kuvvetlerinin momentleri eşit olmalıdır. Transvers planda ise, manşetin ön kısmının (subskapularis), manşetin arka kısmı (infraspinatus / teres minor) ile olan dengesi, rotator manşet biyomekaniğinin temelini oluşturur (16). Rotator manşet kaslarının üç fonksiyonu vardır. Birincisi humerusun skapulaya göre rotasyonunu, ikincisi omuz ekleminin stabilitesini sağlamaktır. Rotator manşet konkavite kompresyonu olarak bilinen mekanizma ile humerus başını glenoid fossaya bastırır (17,18). Üçüncü fonksiyonu ise kas dengesini sağlamaktır. Diğer birçok eklem aksine, omuz çok değişik eksenlerde ve geniş sınırlar içinde hareket eder. Bu hareketi sağlayan kaslar tek tek ele alındıklarında omuz eklemine değişik hareketler yaptırırlar. Ancak fonksiyonel hareketler hep bu hareketlerin kombinasyonu şeklindedir ve her hareket bir grup kasın değişik miktarda kasılmasıyla gerçekleşir. Belirli bir pozisyonda kas aktivasyonu, tek bir rotasyon momenti yaratır. Örnek olarak; deltoidin ön kısmı tek başına omuza, öne fleksiyon, adduksiyon ve iç rotasyon yaptırır. Sadece öne fleksiyon yapmak istendiği zaman adduksiyon ve iç rotasyon momentlerini dengelemek için posterior deltoid ve infraspinatus kasları da kasılmalıdır. Bir başka durumda ise, saf internal rotasyon için latissimus dorsi kullanılacaksa, adduksiyon momenti bu kez superior manşet ve deltoid tarafından etkisizleştirilmelidir. Tam tersine, latissimus dorsi sadece adduksiyon yaptırmak üzere kullanılacaksa, bu durumda internal rotasyon momentini etkisizleştirecek olan posterior manşet ve posterior deltoid kaslarıdır (17). Kolu hareketsiz olarak başın üzerinde tutmak için, omuz kaslarının her birinin yarattığı kuvvet ve torkun toplamı sıfır olmalıdır. Sonuç olarak, rotator manşet kaslarının görevi, belirli bir kas grubu içinde birbiriyle bağlantılı ve eş zamanlı çalışarak belirli bir hareketi yaptırmaktır. İstenen bir hareketi yaparken birbirine karşı ters görev yapan kaslar, bir kasın istenmeyen hareketini etkisizleştirerek net bir hareket torku oluşturur (19). Manşet kaslarının omuz hareketlerinin kuvvetindeki payını anlamak için seçici sinir blokları ile yapılan çalışmalarda, supraspinatus ve infraspinatus kaslarının abduksiyon

kuvvetinin %45'ini, eksternal rotasyon kuvvetinin %90'ını sağladığı gözlenmiştir (20). Supraspinatus ve deltoid kaslarının fleksiyon ve elevasyon sırasında yarattıkları tork ölçülmüş, omuz hareketlerinin fonksiyonel düzlemlerinde, her ikisinin de eşit miktarda tork oluşturduğu gözlenmiştir (21).

Supraspinatus tendonunun eklem bölgesindeki kısmı ön, orta ve arka olmak üzere longitudinal olarak üç eşit parçaya bölündüğünde, tendonun arka kesitinin daha ince olduğu, ön kısma binen yüklerin daha fazla olduğu, ayrıca ön kısmın esnekliğinin diğer kısımlara göre fazla olduğu gözlenir. Buradan, supraspinatus tendonunun ön parçasının mekanik olarak daha kuvvetli olduğu ve tendonun asıl fonksiyonunun önemli bir kısmını üstlendiği anlaşılmaktadır (22, 23). Yaşla birlikte, tendon kuvvetinde azalma olmaktadır (23). Bir başka çalışmada ise, supraspinatus tendonunun kompresif dayanıklılığının, bursal yüzde anteriorda, eklem yüzünde ise tuberkulum majusun 10 mm proksimalinde fazla olduğu bulunmuş; tendondaki farklı sertlik derecelerinin yırtık oluşmasında bir faktör olabileceği ve rotator manşet sorunlarında dejeneratif ve mekanik faktörlerin rol oynadığı öne sürülmüştür (24).

Mekanik sıkışmanın önemini, normal ve anormal rotator manşetin yapısını gösteren birçok biyomekanik omuz modeli yapılmıştır. Bunlardan "asma köprü modeli", rotator manşet yırtığını tanımlamaya çalışır (Şekil 6). Bu modelde, yırtığın serbest kenarı köprünün gerilmiş halatlarına, ön ve arka bağlantı bölgeleri ise köprünün ayaklarına benzetilmektedir. Halat ile humerus arasındaki alan, rotator hilal olarak adlandırılır (25).



*Şekil 6: A, Rotator manşet yırtıkları asma köprü modeli ile tanımlanabilir. B, Yırtığın serbest kenarı köprünün halatlarına karşılık gelirken, yırtığın ön ve arka bağlantıları ise köprünün ayaklarına karşılık gelir.*



Sağlam bir rotator manşet kol abduksiyonunun başlangıcı sırasında deltoid kasının harcaması gereken kuvveti azaltmaktadır. Supraspinatus kası çalışmadığında, deltoid kası orta liflerinin kol abduksiyonunu başlatması için gerekli kuvvet belirgin olarak artmaktadır. Bu durum abduksiyon başlangıcında supraspinatus kasının önemini göstermektedir (26). Normal fonksiyon gören bir infraspinatus kası varlığında, supraspinatus kası çalışmasa bile veya rotator manşette yırtık olsa bile humerusun yukarı translasyonunda normale göre değişiklik olmamaktadır (26).

Rotator manşet patolojilerinde, rotator manşetin transvers kuvvet çiftleri (subskapularis, infraspinatus ve teres minor tendonları) sağlam kaldıkça, glenohumeral eklem hareketleri etkilenmemektedir. Ayrıca, birçok çalışma rotator manşetin glenohumeral eklem stabilite sağladığını göstermiştir (27). Omuzun kapsuloligamentöz yapıları (statik faktörler) omuz hareket genişliğinin sonunda stabilite sağlarken, glenoidin sağlam olduğu omuzlarda rotator manşet, hareketin hem orta hem de son evresinde omuza güçlü bir stabilite sağlamaktadır (28).

### ***Korakoakromiyal Ark***

Subakromiyal temas ve bası noktalarını araştıran çalışmalarda korakoakromiyal arkin yapısı, rotator manşet ile olan ilişkisi ve dolayısıyla mekanik bası noktaları ortaya konmuştur. Kadavra çalışmalarında, rotator manşet dejenerasyonu olan omuzlarda korakoakromiyal bağın lateral ve medial bantları kısa bulunmuş, histolojik yapısında bozukluklara rastlanmıştır; bu durum, rotator manşet sorunlarını hazırlayıcı yapısal farklılıkların bulunduğunu düşündürmektedir.

Korakoakromiyal arkta en yüksek basınç, akromiyonun anterolateral kenarında oluşur. Korakoidde de, bu oluşumun sıkışma sendromunun bir parçası olduğunu düşündürecek ölçülerde basınç oluşur. Subskapularis, infraspinatus ve teres minörün hiçbirinin olmadığı durumlarda, bu basınç %61 oranında artar. Deltoidin yukarı sıkıştırıcı kuvveti subskapularis, infraspinatus ve teres minör tarafından dengelenir ve deltoid kası supraspinatus ile sinerjistik çalışır. Dejeneratif bulguların olmadığı omuzlarda, akromiyoplasti ve korakoakromiyal bağın kesilmesi basınçta değişiklik yapmamaktadır. Subakromiyal bölgeye en fazla temas 60-120 derecede olmakta; tip III akromiyon varlığında, akromiyon çıkıntısındaki temas bölgesi artmaktadır. Akromiyoplasti uygulanmış omuz modellerinin yarısında, sadece akromiyonun

anterior inferior çıkıntılarının alınması, supraspinatus insersiyosundaki subakromiyal basıncı yok eder; akromiyonun ön 1/3'ünün düzleştirilmesi sıkışmayı giderirken, “cutting block” tekniği ile tüm akromiyonu düzleştirmek sıkışmayı gidermede ek yarar sağlamadığı gibi, subakromiyal temas bölgelerini değiştirip diğer manşet tendonları ve humerusa zarar verebilmektedir. İnfraspinatus, teres minör ve subskapularis kasları, deltoid ve supraspinatus tarafından yukarıya doğru oluşturulan makaslama kuvvetlerini etkisizleştirmektedir.

Önceleri, tüm korakoakromiyal arkın altındaki humerus ve rotator manşet temasının, rotator manşeti potansiyel olarak tehdit ettiği düşünülürdü. Bugün, humerusun yukarı subluksasyonunda korakoakromiyal arkın pasif stabilizatör rolünü üstlendiği bilinmektedir. Rotator manşet sağlam olmadığında, humerus başını glenoid içine tespit etmede geri kalan tek oluşum korakoakromiyal arktır (29).

## **2.5. Rotator Manşet Yırtıklarının Etiyolojisi ve Patogenezi**

Rotator manşet yırtıklarının patogenezi multi faktörelidir. Ekstrinsik mekanizma olarak rotator manşetin etrafını saran yapılara bağlı sıkışmanın yanı sıra, intrinsik mekanizma olarak tendon dejenerasyona bağlı oluşur (30). Rotator manşetteki tendon anormallikleri, kollajen fibril yapısında, tenositlerde, hücresellikte ve damar ağ yapısında değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Kopan tendonlarda kollajen dejenrasyonu ve kollajen fibrillerinde düzensizleşme belirgin olarak görülür. Yırtığın büyüklüğü arttıkça fibroblast sayısı azalır (31).

### ***Normal Tendonun Anatomisi***

Sağlam tendonlar parlak beyaz renkte ve fibroelastik bir yapıdadır. Toplam ağırlıklarının %70'i sudur. Tendon yapısındaki başlıca bileşenler, kollajen lifleri, hücreler ve ekstraselüler matrikstir. Kuru ağırlığın %65-80'i tipI kollajen, %2'si elastindir. Tenositler ve tenoblastlar tendonun uzun eksenini boyunca kolojen fibrillerinin arasına yerleşmiştir (32).

Kollajen, tendonun tensil gücünü sağlar. Triple heliks yapısındaki tropokolojenler birleşerek fibrilleri oluşturur. Fibriller fasikülleri, fasiküller de tersiyer demetleri ve son olarak tendonun kendisini oluşturur (33). Normal bir tendonda en çok tipI kollajen bulunur. TipIII kollajen eser miktarda görülür. Yaşlanmayla, dejenrasyonla ve rotator manşet yırtıklarında tipIII kolojen miktarı artar. TipIII kollajen esas olarak endotenonda bulunur (34).

Ekstraselüler matriks (ESM) kollajen fibrillerine yapısal destek sağlar ve prokollajenin olgunlaşarak kollajen haline gelmesini düzenler. ESM, proteoglikanlar, glikozaminoglikanlar (GAG), glikoproteinler, ve birçok küçük molekülden oluşur. Proteoglikanlar güçlü hidrofilik özelliklerindne dolayı suyun hızlı diffüzyonunu ve hücre göçünü sağlar. Bir kor proteinin etrafında en az bir polisakkarit zinciri içeren negatif yüklü makromoleküllerdir. Bu polisakkarit zincir glikozaminoglikan olarak bilinir. Tendon yapısında en çok bulunan GAG dermatan sülfattır. Tendonlar genel olarak dekorin ve biglikan olarak adlandırılan 1 veya 2 GAG yan zincir bulundurulur (35). Proteoglikanlar kollajen fibrilleri arasındaki kayma stresini azaltırlar. Artmış GAG ve büyük proteoglikan seviyeleri rotator manşet tendonlarının diğer tendonlara göre adaptasyonlarıdır. Fibronektin ve tromospondin gibi adhezif glikoproteinler tendonun iyileşme ve rejenrasyonunda görev alır (36).

Normal tendon dokusunda sürekli bir yapım ve yıkım vardır. Bu remodelizasyon süreci MMP'ler tarafından yürütülmektedir. MMP'ler başlıca ESM'yi ve kolojeni yıkmakla görevlidirler. MMP aktivitesi 4 farklı doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMMP) tarafından kontrol edilmektedir (37). MMP3'ün tendon iyileşmesi ve remodalizasyonunda baskın rol oynadığı düşünülmektedir. Rotator manşet yırtıklarında MMP3, TIMMP2 ve TIMMP3 seviyesi azalır (38).

ESM içinde tenositler ve tenoblastlar toplam hücre popülasyonunun %90-95 ini oluşturur. Tenositler kolojeni ve diğer ESM moleküllerini sentezler.

### ***Ekstrinsik mekanizma***

Ekstrinsik faktörler rotator manşeti sıkıştıran kemik çıkıntıları veya manşeti çevreleyen yumuşak dokunun direk basıdır (39). En iyi belirlenmiş anatomik faktör akromiyonun morfolojik karakteristikleridir. Özellikle kanca şekilli ve yana eğimli akromiyonlar mekanik traksiyon hasarı ile rotator manşete zarar verebilir. Aksine düz akromiyon şekli ile rotator manşet patolojileri arasında daha az bağlantı vardır (40). Neer ve Poppen, 400'den fazla vaka üzerinde intraoperatif yaptıkları gözlemler sonucunda, rotator manşet yırtıklarının %95'inin, manşetin korakoakromiyal arkın altında mekanik olarak sıkışması ile başladığı sonucuna varmışlardır (40). Subakromiyal sıkışma sendromu adını verilen bu mekanizma ile akromiyon alt yüzeyinin üçte bir ön kısmında, korakoakromiyal bağda ve bazen de akromiyoklavikuler eklemde oluşan değişiklikler rotator manşette

lezyonlara neden olmaktadır (41). Os akromiyale olarak adlandırılan kemikleşme probleminde, distal akromiyal parça deltoid kasılmaları sırasında aşağıya doğru hareket ederek supraspinatus geçiş noktasını daraltır ve sürtünmeye bağlı yırtık oranını artırır (42). Morrison ve Bigliani'nin yaptıkları morfolojik çalışmada, akromiyon şeklindeki değişikliklerin yırtıklarla olan ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada tip I (düz), tip II (eğri), ve tip III (çengel) olmak üzere üç akromiyon şekli tanımlanmıştır. Ortalama yaşı 74 olan 71 kadavranın 140 omzu incelenmiş; omuzların %33'ünde tam kat yırtık olduğu görülmüş; yırtığı olan omuzların %73'ünde tipIII, %24'ünde tipII, %3'ünde tipI akromiyon olduğu belirlenmiştir (43). Aynı araştırmacıların yaptığı diğer bir kadavra çalışmasında rotator manşet yırtıkları ile ilişkili olarak tipI akromiyon %17 oranında, tipII akromiyon % 43 oranında, tipIII akromiyon %39 oranında görülmüştür (44). Shah ve arkadaşları histolojik ve radyolojik kanıtlara dayandırdıkları çalışmalarında, akromiyon şeklinin konjenital olmaktan çok akromiyona traksiyon uygulayan kuvvetler nedeni ile edinsel olarak belirlendiğini savunmuşlardır (45). Putz ve Reichelt ameliyat ettikleri 133 hastanın korakoakromiyal bağından akromiyona yapışma yeri yakınından doku örnekleri almışlar, incelenen bu materyallerin %85'inde orta ve ileri derecede dejenerasyon bulgularına, %67-85 oranında kondroid metaplaziye rastlamışlardır. Bu kondroid metaplastik değişiklikler korakoakromiyal ligamanın akromiyona yapışma yeri yakınlarında aralıklı olarak bölgesel basınca maruz kalmasına bağlanmıştır. Bu metaplastik bölge, enkontral kemik formasyonu ile daha sonra akromiyal çengel haline dönüşebilir (46). Riley ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, normal supraspinatus tendonunun, tendon fibrokartilajındaki proteoglikan/glikozaminoglikan oranına sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu morfolojik özelliklerin, kompresyon, gerilim ve makaslama gibi mekanik kuvvetlere karşı bir adaptasyon sonucu geliştiğini ileri sürmüşlerdir (47). Tüm bu bulgular rotator manşet yırtıklarının etyolojisinde ekstresek faktörlerin olduğunu desteklemektedir. Ancak akromiyon şeklindeki varyasyonların gerçekten doğumsal mı, edinsel mi olduğu tartışması günümüzde halen devam etmektedir (40).

### ***İntrensek Faktörler***

İntrensek faktörler tendonun iç yapısına etki eden faktörlerdir. Tensil yüklenmeler, yaşlanma, mikrotravmalar ve mikrovasküler yapının bozulması rotator manşet hastalıklarının patogenezinde rol oynar.

Yaşlanmanın rotator manşet üzerindeki etkisi epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir. 70 yaş üzerindeki hastaların %31’de rotator manşet yırtığı görülmüştür (48). Histolojik olarak yaş ilerledikçe tendon yapısında incelme, kollojen fibrillerinde oryantasyon bozukluğu, miksoid dejenerasyon, hiyalin dejenerasyon, kondroid metaplazi, kalsifikasyon, vasküler proliferasyon, ve yağlı infiltrasyon görülür (49).

Mikrotravma hipotezine göre, tekrarlanan stresler arasında süre küçük yaralanmaların iyileşme süresinden daha kısa olması sonucu yeterli iyileşme sağlanmaması ve kalan fibrillere daha çok yüklenme olmasına yol açar (50). Eklem yüzündeki fibriller, bursal yüzdeki fibrillerle kıyaslandığında daha çok mekanik strese maruz kalır (31). Bu nedenle parsiyel yırtıklar eklem tarafındaki yüzde daha çok görülür.

Yağlı infiltrasyon özellikle tam kat yırtıklarda sık görülür. Yağlı infiltrasyon miktarı yırtığın türüne, hastanın yaşına ve manşet yırtığı oluşuktan sonra geçen süre ile doğru orantılıdır. Yağlı infiltrasyon miktarı cerrahi tamir sonuçlarını ve fonksiyonel sonuçları etkiler. Oluşan bu yağlı infiltrasyon geri dönüşümsüzdür.(51)

## **2.6. Rotator manşet yırtıklarında histolojik değişiklikler**

### ***Fiber Yapısındaki Değişiklikler***

Kopmuş tendonlardaki kollajen fibril organizasyonu bozulmuştur. Dejeneratif değişiklikler kollojen fibrillerinin yıkımı ve dezoryantasyonu ile beraberdir. Fibrillerin birbirine paralel ve yakın yerleşimi bozulmuştur. TipIII kolojen miktarı artmıştır. TipIII kollojen daha az torpokollojen içeriğinden dolayı daha az yan çapraz bağ yapabilir bu da tendonun gücünün azalmasına neden olur (52).

### ***Tenositler***

Kopmuş tendonlarda tenosit sayısı azalır ve patolojik süreç devam ettikçe çekirdekleri yuvarlak bir hal alır. Yırtık boyutu küçükse aktif tamir sürecinde rol oynayan fibroblast sayısı artar. Masif yırtıklarda fibroblast sayısı azalar ve daha fazla kondroid metaplazi görülür (53).

Tendon iyileşmesi epitenon ve endotenon tenositlerinin proliferasyonu sayesinde interensek olarak ve sinoviyal kılıftaki hücrelerin göçüyle ekstrensik olarak olabilir. İnternal tenositler interensek tamir mekanizmasında, daha fazla olgun kollojen sentezi yaparak, epitenon hücrelerinden daha aktif rol alır (54).

### ***İnflamatuar hücreler***

İnflamatuar hücreler tendinopati etiyolojisinde rol alır. İnsan doku örneklerinde yapılan çalışmalarda rotator manşet yırtığının büyüklüğü ile inflammatuar hücre sayısının ters orantılı olduğu gösterilmiştir (53). Mast hücreleri inflammatuar süreçte rol alır ve neoangiogenez ile ilişkilidir. Mast hücreleri stres sonucu oluşan tendinopati patogenezinde triptaz ve diğer vazoaaktif ve anjiogenik mediatörleri regüle ederek yapım ve yıkım süreci arasında dengeyi sağlar (53).

### ***Vasküler Değişiklikler***

Rotator manşet yırtıklarının patogenezinde vasküler çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Parsiyel yırtıklarda kritik zonda, daha proksimaldeki dokuya göre hiperperfüzyon gösterilmiştir. Yırtık uçlarından alınan örneklerde CD34 (+) damarlar ve fibroblastlar artmış olarak gösterilmiştir. Tendondaki dejenerasyon arttıkça vasküler yapı sayısı atmaktadır. Ancak yırtık büyüklüğü arttıkça vasküler yapı sayısı azalmaktadır. Bu çalışmalar masif yırtıkların daha az iyileşme kapasitesi olduğunu ortaya koymuştur (55).

### ***Spontan İyileşme***

Tendon iyileşmesi birbirini takip eden 3 aşamada oluşur. İnflamatuar evrede eritrositler ve nötrofil ağırlıklı inflammatuar hücreler yaralanma sahasına göç eder. İlk 24 saatte monositler ve makrofajlar nekrotik debrileri temizler. Vazoaaktif ve kemotaktik faktörler salınarak vasküler geçirgenlik artar, angiogenez başlar ve tenositler çoğalmaya başlar. Tenositler yaralanma bölgesine göç ederek tipIII kolojen sentezlemeye başlar. Birkaç gün sonra proliferatif evre başlar. TipIII kolojen sentezi bu evrede pik yapar ve birkaç hafta devam eder. Bu evrede su ve GAG içeriği halen yüksektir. Yaklaşık 6. haftada remodelizasyon evresine geçilerek kolojen ve GAG sentezi azalır (56). Remodelizasyon evresi konsolidasyon ve maturasyon fazlarına ayrılabilir. Konsolidasyon evresi 6 haftada başlar, 10. haftaya kadar devam eder. Bu sürede iyileşme dokusu sellüler yapıdan fibröz yapıya döner. Tenosit aktivitesi yüksektir ve kollojenler stres yönü doğrultusunda düzenlenir. Bu fazda bol miktarda tipI kollojen sentezlenir. 10. haftadan sonra maturasyon fazına geçilir. Bu evrede fibröz doku skar dokusuna dönüşür. Bu faz yaklaşık 1 yıla kadar devam eder (57).

Tendon iyileşmesi epitenon ve endotenon tenositlerinin proliferasyonu sayesinde internal mekanizmayla ve sinoviyumdaki hücrelerin göçüyle ekstrinsik mekanizmayla olabilir. İnterensik iyileşmenin biyomekanik sonuçları daha iyidir ve komplikasyonları daha azdır. Tendon kılıfındaki kayma mekanizması korunur. Ekstremsik iyileşmede skar dokusu yapışıklıklara neden olur ve tendonun kayganlığına engel olur.

### ***Apoptozis***

Programlanmış hücre ölümüne apoptozis denir. Apoptosisin tendinopatide rolü önemlidir. Özellikle yırtık rotator manşet uçlarında, patellar tendinopatide ve tibialis anterior tendinitinde normal tendonlara göre iki kat daha fazla apoptatik hücre görülmüşdür (51). Stres aktive protein kinazlar, serbest oksijen radikalleri ve apoptotik mediatörler tendon üzerinde tekrarlayan stresler sonucu oldukça artmakta ve tendon hücrelerinin apoptosizine neden olmaktadır (51).

### ***Sitokinler***

Sitokinler matriks yıkımında moleküler mesajcı görevi yaparak tendinopatide rol oynar (58). İnflamatuar sitokinlerle apoptosiz arasında sıkı bir ilişki vardır. İnsan ve ratlar üzerinde yapılan rotator manşet çalışmalarında proinflamatuar sitokinler ve apoptotik genler artmış olarak izlenmiştir. Tenositler üzerine siklik yüklenme ile sitokin yapımı artmakta, bu da apoptotik hücre ölümünü arttırmakta sonuç olarak parsiyel hasarlanmış olan tenositlerin ortadan kaldırılmasına ve tendon yırtığına sebep olmaktadır (51).

### ***Metalloproteinazlar***

MMP'ler; ESM ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren homolog bir enzim ailesidir. Bu enzimler doku yeniden yapılanması, morfogenezis, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik durumlarda önemli bir rol oynadıkları gibi tümör hücresi invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de yer alırlar (6).

ESM sentez, parçalanma ve yapılanma süreçlerindeki hücre regülasyonu, dönüşüm gibi etkilerini MMP'ler aracılığı ile ortaya koyar (6).

Klonlanmış MMPLarın primer yapısı incelendiğinde bu proteinlerin birkaç farklı bölge içerdiği görülür (59).

Predomain: Molekölü sekresyon için hedefleyen, ancak daha sonra uzaklaştırılan ve latent enzim üretiminde yer almayan sinyal peptid dizisidir.

Prodomain: Yapısında bulunan sistein rezidülerinin enzimin latent formunun korunmasında rol oynadığına inanılır. Prodomainin çıkarılması, inaktif proenzimin aktif forma dönüşmesini sağlar

Katalitik bölge: Histidin rezidüleri ve stabilitenin korunması için gerekli çinko iyonunu içeren bölgedir.

Prolinden zengin bölge: Katalitik bölge ve son bölge arasında yer alır.

Hemopeksin benzeri bölge: Bu bölge substrat spesifitesini sağlama ya da aktivatör ürokinaz sistemine analog olma özelliği ile hücre yüzey reseptör alanını tanıma fonksiyonu gösterdiği bölgedir.

MMP'ler 4 ana grupta sınıflandırılır.

- I- Kollajenazlar: MMP1, MMP8, MMP13
- II- Gelatinazlar: MMP2, MMP9
- III- Stromelysinler: MMP3, MMP10, MMP11
- IV- Membran tip metalloproteinazlar: MT-MMPs

MMP1 doğal kollojen yıkımından sorumludur. Normal tendonda da çok az miktarda bulunurken hasarlanmış tendonda miktarı artar. Yapılan çalışmalarda yırtık rotator manşet uçlarındaki granülasyon dokusundaki artmış MMP1 miktarının, tendon matriks yıkımını arttırdığı ve tendonu biyomekanik olarak zayıflattığı görülmüştür (52).

MMP8 tipI, II, III interstisyel kollojeni yıkar. Nötrofillerce üretilir ve artmış glikozilasyondan sorumludur.

MMP13 tipI kollojeni yıkar.



MMP2 tip IV kollojeni , jelatini, ek olarak tipV, VII, X kollojeni, elastin ve fibronektini, laminini parçalar.

MMP9 jelatin ve tipIV bazal membran kollojeni için spesifiktir.

MMP3 proteoglikanlar, laminin fibronektin, tipIII, IV, V, IX kollojen ve jelatini yıkar. Stromelysin (MMP3) üretimi fibroblast ve kondrositlerde büyüme faktörleri, sitokinler ve tümör promoterleri ile indüklenir.

MMP10 fibronektin, jelatinler, tipIII, IV, V kollojeni parçalar.

MMP11  $\alpha$ 1- proteaz inhibitörüdür.

MMP regülasyonu transkripsiyonel seviyede ve metalloproteinaz aktivitesinin regülasyonu ile sağlanır. Transkripsiyonel düzeyde mRNA'ların büyüme faktörü, sitokinler, tümör promoterleri, onkojenik ürünler gibi çeşitli ajanlarla indüklenebildiği bilinmektedir. MMP gen ekspresyonunun pozitif regülasyonu transkripsiyonel aktivasyon düzeyinde ortaya çıkmaktadır. MMP, mRNA'sı kodlandıktan sonra translasyon gerçekleşir ve enzim proenzim formunda sekrete edilir. Latent formda bulunan MMP; organik civa bileşenleri şelasyon yapıcı ajanlar ve proteazlar gibi bazı invivo ajanlarla aktive edilebilir. Aktive enzim proteolitik reaksiyona girerek çalışır. Plazmin MMP'lerin endojen aktivatörüdür. Plazmin ve MMP birlikte sinerjik etki ile ESM'nin tamamen parçalanmasına neden olur (60).

MMP'leri inhibe eden bazı faktörler de tanımlanmıştır.  $\alpha$ 2 makroglobilin ve C-reaktif protein bunlardandır. İnvivo koşullarda, MMP aktivasyonunun regülasyonunda TIMP'ler önemli rol oynar. TIMP, MMP aktivitesini hem proenzim aktivasyonu aşamasında hem de substrat parçalanması sırasında regüle eder (61).

Eklem hasarının mediyatörü özellikle kollojenazdır. Romatoid artrit gibi inflamatuvar eklem hastalıklarında sinoviya, polimorfonükleer lökositlerle doludur ve proteazlar bu hücrelerden ve makrofajlardan salınır. İnflamasyon yokluğunda ise eklem kondrosit ve sinoviyosit gibi mezenkimal hücrelerden, eklem komponentlerini parçalayan proteinazlar salınmaktadır. Osteoartitte eklem hasarı lokal olarak sentezlenen protolitik enzimlerin aktivitesi ile ortaya konmaktadır. TGF- $\beta$ , IL-12'ye karşı MMP üretim kapasitesini azaltarak, deksometazon ve diğer steroidlerde MMP üretimi inhibe ederek osteoartitte ve diğer romatizmal eklem hastalıklarında kullanılabilirler (6).

Rotator manşet yırtıklarında proteinaz aktivitesinin dengelenmemesi tendonun viskoelastik özelliklerini değiştirir. Artmış proteolitik aktivite ESM'te dejenerasyona ve güçsüzlüğe neden olur. Basit olarak tendonun ECM'i, MMP'lerin ve TIMP proteinelinin arasındaki dengeye bağlıdır. MMP inhibitörleri mekanik yüklenmelere bağlı tendon dejenrasyonunu azaltır. MMP1 seviyesi tam kat supraspinatus yırtıklarında artmıştır. Rotator manşet yırtığının büyüklüğü arttıkça sinoviyal sıvıdaki MMP2 ve MMP9 seviyeleri artar. Rotator manşet yırtıklarında MMP13 seviyesi hem protein düzeyinde hem de mRNA düzeyinde artışa neden olur.

MMP'lerin genel inhibisyonu tendon iyileşmesini geciktirir ve seçici inhibisyonu olumlu etki gösterebilir. Rat fleksör tendonlarında yapılan çalışmada MMP9 ve MMP13'ün sadece kollajen yıkımında görev yaparken MMP2, MMP3 ve MMP14 ün hem yapım hemde remodalizasyonda görev aldığı saptanmıştır (62). Spesifik MMP inhibitörleri tendon iyileşmesinde gelecekte kullanılabilir. MMP7 ve MMP13 hedef olarak seçilebilecek proteinazlardır. MMP7 düzeyi ile iyileşmede olan tendonun mekanik gücü arasında ters orantı vardır (63). MMP13 düzeyinin rotator manşet yırtıklarında arttığı gösterilmiştir (64).

### ***Genetik***

Tam kat rotator manşet yırtığı gelişmesinde genetik yatkınlığın rolü vardır. Rotator manşet yırtığı olan hastaların yakınlarında yırtık oluşma riski iki kat daha fazla olmakta ve bu hastalar beş kez daha fazla semptom vermektedir. 5 yıllık takiplerde rotator manşet yırtığı yakını olan hastaların yırtıklarının normal popülasyona göre daha hızlı ilerledikleri görülmüştür (65).

Yapılan çalışmalara rağmen kesin bir gen grubu rotator manşet hastalığı için bulunamamıştır. Muhtemeldir ki, rotator manşet hastalığı genetiğin ve çevresel koşulların etkisinde gelişen kompleks multifaktöriyel bir hastalıktır (51).

### ***Lipitler***

Çalışmalarda tendon rüptürleri ile serum lipid seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur. Yapılan gözlemlere göre vücut kitle indeksi rotator manşet yırtığı için olası bir risk faktörüdür. Obesite, kolesterol seviyesinin artmasına atherosikleroza, diyabete, hipertansiyona, ve fiziksel aktivitenin azalması ile vaskülaritenin azalmasına neden olur (66).

## 2.7. Rotator Manşet Yırtıklarında Hayvan Modelleri

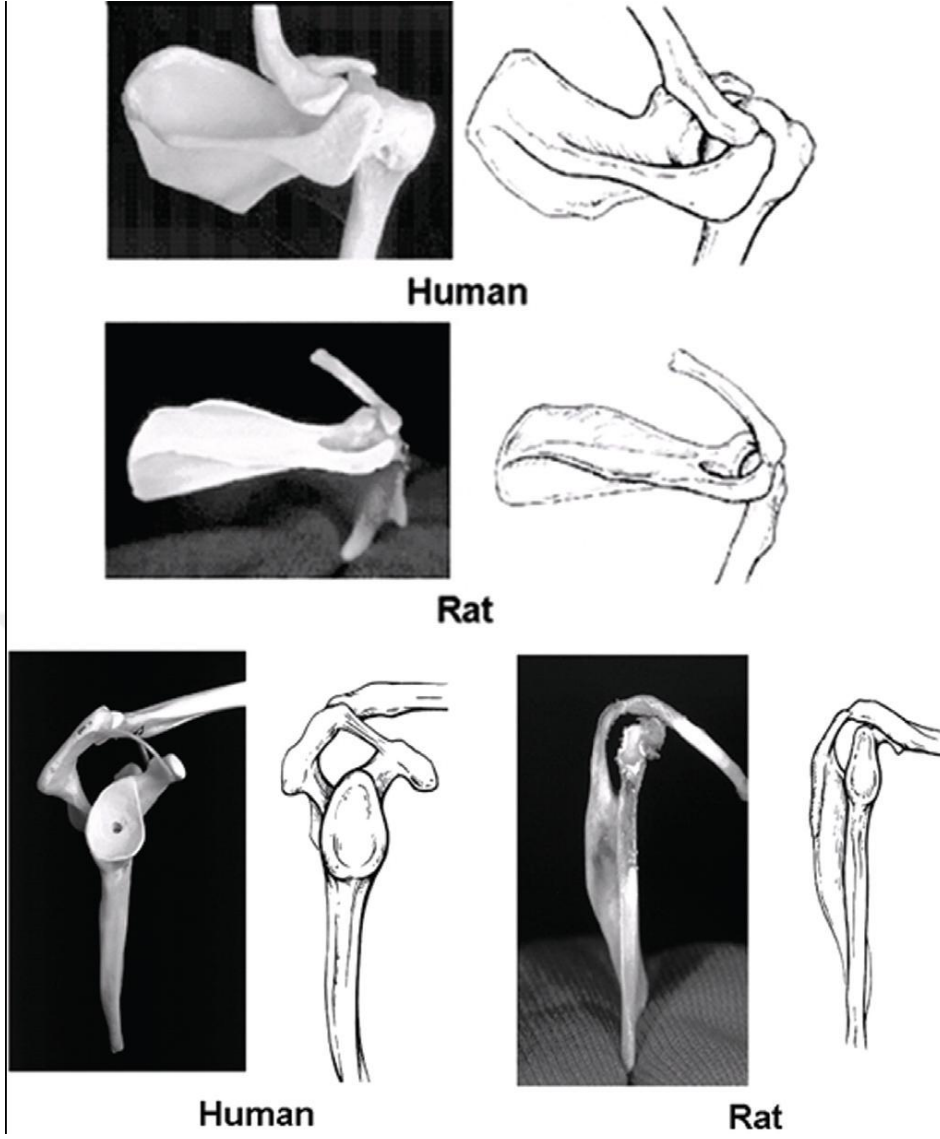
Birçok hayvan modeli, rotator manşet yırtıklarının yaralanma mekanizmasını, iyileşmeyi ve rejenerasyonu anlamamızda bize yardımcıdır. Otuzu aşkın hayvan üzerinde yapılan çalışmalarda ratların rotator manşet çalışmaları için en uygun hayvan olduğu saptanmıştır. Sadece ratlarda bir ark altından geçen belirgin bir supraspinatus tendonu mevcuttur (Şekil 7) (67).

Tendonun doğal yapısının incelenmesinde biyomekanik ve biyolojik olarak rat modelleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. İnterensik ve ekstrensik mekanizmalar rat modellerinde çalışılmıştır. Kortikosteroidlerin yapısal hasara yol açarak olumsuz etkisi olduğu kanıtlanmıştır.

Subakromial sıkışma akromionun altına kemik transtplantları uygulanarak rat modellerinde çalışılmış ve bursal yırtıklar elde edilmiştir.

Aşırı kullanma yaralanması da ratlarda modellenmiş, supraspinatus tendonun mekanik özelliklerinin zayıfladığı ve histolojik olarak belirgin dejenerasyon olduğu gösterilmiştir. Supraspinatus tendonunda aşırı kullanma yaralanması sonrası inflamatuvar ve anjiyojenik belirteçler artmıştır (68)

Rat modellerinde yapılan çalışmalarda yırtılmış olan tendonlarda birçok ESM proteininin miktarının arttığı gösterilmiştir. Artan kollojen1,2,3,12, agrekan, GAGs, IL-1 $\beta$ , COX2, MMP13, MMP3 ve TIMP2 gibi proteinler kalan tendonda devam eden bir yıkım süreci olduğunu göstermiştir (69).



Şekil 7: İnsan ve rat omuzunun kemik antaomisinin posterosuperior ve outlet görüntülerinin kıyaslanması. Her iki yapıda da supraspinatus tendonun altından geçtiği kapalı bir ark vardır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Biyomekanik Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Komitesi'nden onay alındı (onay no: 68/2012). Çalışmamıza ağırlıkları 200 ile 300 gram arasında değişen Winstar cinsi 84 adet erkek rat dahil edildi. Hayvanlara 1 hafta işlem uygulanmadı, ortama ve çalışmacılara uyumu sağlandı. Hayvanlar gece gündüz döngüsüne maruz bırakıldı. Sınırsız standart yiyecek (kuru pellet) ve içme suyu sağlandı. Çalışma sırasında hayvan kaybı yaşanmadı.

#### 3.1 Çalışma Grupları

Çalışmamızda 1, 3 ve 6. hafta takipli 3 adet çalışma grubu ve 3 adet kontrol grubu oluşturuldu. Her grupta 14 adet rat mevcuttu.

Grup I (1 haftalık çalışma grubu (n=14)): Bu gruptaki tüm ratlara cerrahi işlem uygulanarak supraspinatus tendonları humerusa yapışma yerinden kesilerek tekrar kemiğe yapışma noktasına dikildi. Bir hafta boyunca hergün tüm ratlara subkütan olarak 1mg/kg diklofenak sodyum enjekte edildi. Birinci hafta sonunda bu gruptaki ratlar sakrifiye edilerek hepsinin supraspinatus tendonları humerus ile beraber kemik tendon ünitesi olacak şekilde disseke edildi. 7 tanesi biyomekanik çalışmada kullanıldı. 7 tanesi patolojik inceleme için formaldehit solusyonuna alındı.

Grup II (1 haftalık kontrol grubu (n=14)) : Bu gruptaki tüm ratlara cerrahi işlem uygulanarak supraspinatus tendonları humerusa yapışma yerinden kesilerek tekrar kemiğe yapışma noktasına dikildi. Birinci hafta sonunda bu gruptaki ratlar sakrifiye edilerek hepsinin supraspinatus tendonları humerus ile beraber kemik tendon ünitesi olacak şekilde disseke edildi. 7 tanesi biyomekanik çalışmada kullanıldı. 7 tanesi patolojik inceleme için formaldehit solusyonuna alındı.

Grup III (3 haftalık çalışma grubu (n=14)) : Bu gruptaki ratlara bir haftalık çalışma grubundaki ratlarla aynı işlem uygulandı. Üç hafta boyunca hergün 1mg/kg diklofenak sodyum verildi. Üçüncü hafta sonunda sakrifiye edilerek 7 tanesi biyomekanik çalışmaya 7 tanesi patolojik çalışma için formaldehite alındı.

Grup IV (3 haftalık kontrol grubu (n=14)): Bu ratlara cerrahi işlem uygulandıktan sonra üç hafta beklenerek ratlar sakrifiye edilerek biyomekanik ve patolojik çalışmaya dahil edildi.

Grup V (6 haftalık çalışma grubu (n=14)): Bu gruptaki ratlara diğer çalışma grubundaki ratlarla aynı işlemler uygulandı ve altı hafta süre ile hergün subkutan ilaç uygulaması yapıldı. Altı hafta sonunda ratlar sakrifiye edilerek biyomekanik ve patolojik çalışmalara alındı.

Grup VI (6 haftalık kontrol grubu (n=14)): Bu gruptaki ratlara cerrahi işlem uygulandıktan sonra 6 hafta beklenerek sakrifiye edilerek doku örnekleri biyomekanik ve patolojik çalışma için alındı.

### **3.2.Cerrahi İşlem**

Cerrahi işlemler 50mg/kg Ketamine-HCl (Alfamine, Alfasan, TR) ve 10mg/kg Ksilazin HCl (Alfazyne, Alfasan,TR) karışımı ile intraperitoneal anestezi altında gerçekleştirildi. Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Ratların beslenme alışkanlıklarını bozmamak için sadece sağ ön ekstremitelerine cerrahi işlem uygulandı.

Cerrahi öncesi cerrahi alan temizliği yapıldı. Cilt povidon iyot ile temizlenerek antisepsi sağlandı. Cerrahi öncesi 8mg/kg gentamisin yapılarak proflaksi sağlandı. Cerrahi işlemler aseptik koşullarda gerçekleştirildi. Akromionun lateralinden 1 cm'lik transvers cilt insizyonu uygulandı. Spinodeltoid kasının bir kısmı akromiondan ayrılarak skapular spine palpe edildi. Akromion nazikçe çekilerek suprapinatus tendonu ortaya konuldu (Şekil 8) ve askı sütürü konulduktan sonra akromionun altında tüberkulum majusa yapışma yerinden 15 bisturi ucuyla kaldırıldı. Daha sonra orijinal yerine 4/0 polyester sütür ile dikilerek spinodeltoid kası onarıldı. Cerrahi sonrası dönemde ratlara hiçbir hareket kısıtlaması getirilmedi.

Çalışma bitiminde ratların sakrifikasyon işlemi servikal dislokasyon yöntemi ile gerçekleştirildi.

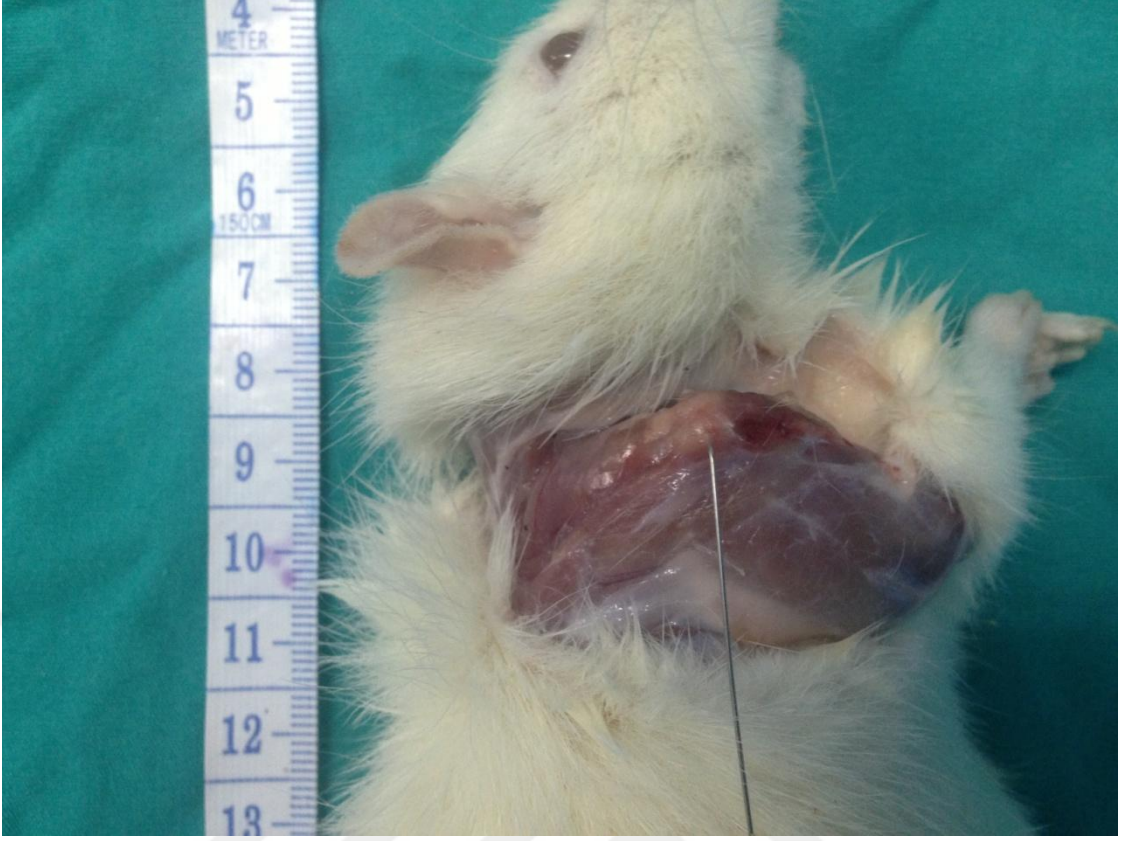


*Şekil 8: Akromionun lateralinden 1 cmlik kesi sonrası supraspinatus kasının ortaya konması*

### **3.3.Biyomekanik Çalışma**

Her gruptan 7'şer rat 1., 3. ve 6. haftalarda sakrifiye edilerek biyomekanik çalışma için hazırlandı. Sakrifiye edilen ratların supraspinatus tendonu ile humerusu disseke edilerek tendon- kemik ünitesi oluşturuldu. Bunun için tüm skapula üzerindeki kaslar ve humerus ile beraber ratın vücudundan serbestleştirildikten sonra supraspinatus tendonu skapuladan disseke edildi. Humerus üzerindeki kaslar disseke edildi. Akromial ark açılarak tendonun iyileşme bölgesine zarar verilmeden supraspinatus tendon humerus ünitesi haline getirildi (Şekil 9, Şekil 10) .





*Şekil 9 : Rat diseksiyonu. İğne ucu tüberkülem majustaki tamir bölgesini gösteriyor*



*Şekil 10: Tendon kemik ünitesi sağ taraf humerus sol taraf supraspinatus kası*

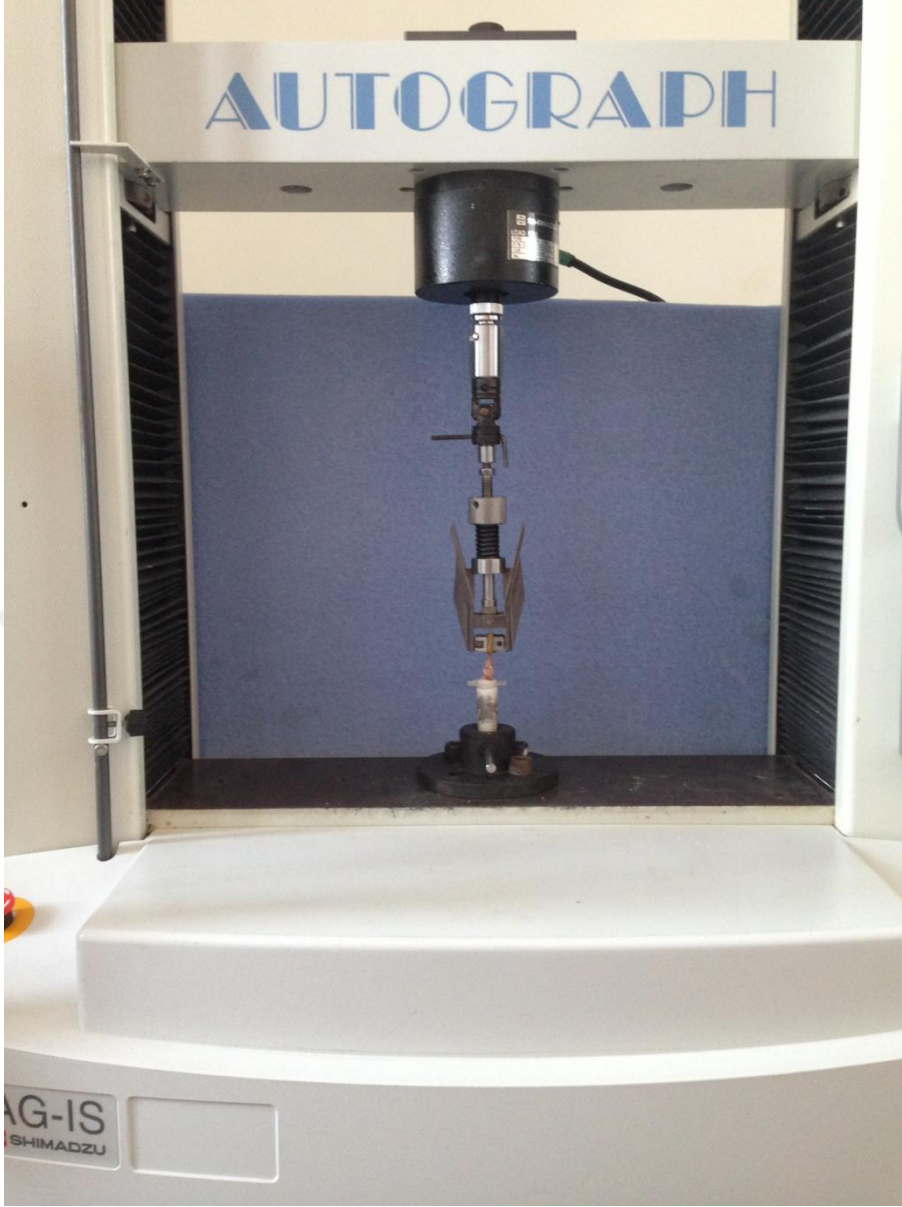


Humerus 5 cc'lik enjektörlerdeki akrilik kemik çimentosunun içine gömüldü. Bu sürede tendonun zarar görmemesi için serum fizyolojik emdirilmiş tampona sarıldı (Şekil 11). Hazırlanan enjektör özel bir metal bloğa yerleştirildi. Suprapinatus tendonu bir parça zımpara kağıdına sarılarak özel yapılmış bir yumuşak doku klempine tutturuldu.



*Şekil 11: Akrilik çimentoya gömülerek biyomekanik çalışma için hazırlanmış tendon kemik ünitesi*

Enjektör ile hazırlanan kemik tendon ünitesi makinaya bağlanabilmesi için sadece çimento olan bölgeden matkapla delinerek düzeneğe yerleştirildi. Hazırlanan düzeneğe 0.2 N ön yükleme yapıldıktan sonra dijital kumpas ile tendon iyileşme bölgesindeki çap iki planda ölçüldü. Daha sonra 6mm/dk hızda maksimum yüklenme ve uzama ölçüldü. Uzama miktarı olarak makinenin parçaları arasındaki açılma miktarı baz alındı. Alınan sonuçlar bilgisayar programı sayesinde değerlendirilerek tendon iyileşme bölgesindeki maksimum stres, maksimum yüklenme ve deplasman miktarları elde edildi (Şekil 12).



*Şekil 12: Hazırlanmış olan tendon kemik ünitesinin test makinesine yüklenmesi*

### **3.4. Patolojik Çalışma**

Patolojik çalışma 1., 3., 6., haftada sakrifiye edilen çalışma ve kontrol grubundaki ratların (n=7) tendon-kemik birleşme bölgelerinde yapıldı. Tendon kemik ünitesi olarak hazırlanan tüm spesmenler %10'luk formaldehit solusyonunda fiske edildikten sonra 1 gün %20 lik formik asitte (%80 formaldehit, %20 formik asit) dekalsifiye edildi. Tüm spesmen koronal planda ortalama 3'er mm kalınlıkta olacak şekilde iki dilim halinde incelemeye alınarak parafine gömüldü (Şekil 13). 5 mikrometre kalınlıkta kesitler elde edilerek hematoxilen – eosin (HE) ile boyandı. Humerus başı, tendon iyileşme bölgesi ve tendon orta

hattına kadar ışık mikroskobu (Olympus BX53 Japan) ile 20X büyütmede incelendi. Digital görüntüler Spot kamera (Olympus DP72,Japan) ile elde edildi.



*Şekil 13: Deklasifiye edilmiş tendon kemik ünitesinin patolojik çalışma için hazırlanması*

Histolojik olarak vasküler proliferasyona, çizgili kaslarda çizgilenme kaybına ve sellülariteye bakıldı. Tendon-kemik birleşme bölgesinde en çok vaskülarite gösteren 30.000 mikrometrekarelik tek bir alan temel alınarak vasküler proliferasyon, damar sayısı 0-5 arası 1, 6-20 arası 2, 21 ve üstü 3 olarak sınıflandırıldı. Selülarite az veya çok olacak şekilde sınıflandırıldı. İmmünohistokimyasal çalışmada ise 5 mikrometre kalınlıkta alınan kesiler MMP2 (Mouse monoclonal antibody NCL-MMP2-507 Leica biosystems UK), MMP3 ( Mouse monoclonal antiMMP3 antibody ab77962 ABCAM, UK) , MMP 13 (Mouse monoclonal antiMMP13 antibody ab75606 ABCAM, UK) ile boyandı. Boyama işlemleri için MMP3 antikoru 1/1000, MMP13 1/100-150, MMP2 1/80 dilüsyonda hazırlanarak sitrat ile ön işleme tabii tutuldu. Boyama işlemi tam otomatik Leica Bond-Max IHC-ISH cihazında yapıldı. Boyama işlemleri şu sırayla gerçekleştirildi.

- 1- 60°C'de 30 dakika ısıtma işlemi

- 2- 72° C’de deparafinazasyon solüsyonu işlemleri (2 sefer)
- 3- 25° C’de deparafinazasyon solüsyonu işlemleri
- 4- Oda sıcaklığında alkol işlemleri (%96lık) (3 sefer)
- 5- 25° C’de yıkama solüsyonu işlemleri (2 sefer yıkama, 1 sefer 5 dakika bekletme)
- 6- 25° C’de sitrat antijen geri kazanım işlemleri ( 2 sefer yıkama, 1 sefer 20 dakika 100° C’de bekletme, 1 sefer 25° C’de 12 dakika bekletme)
- 7- 25° C’de yıkama solüsyonu işlemleri (3 sefer )
- 8- 25° C’de peroksit blok işlemleri (8 dakika)
- 9- 25° C’de 15 dakika Antikor işlemleri
- 10- 25° C’de yıkama işlemleri
- 11- 25° C’de 8 dakika post primer işlemleri
- 12- 25° C’de yıkama solüsyonu işlemleri
- 13- 25° C’de polimer işlemleri (8 dakika)

Boyama DAB ile yapıldığı için kahverengi kromajinite de sitoplazma olması pozitif kabul edildi. Boyanma sonuçları tendon-kemik birleşme bölgesindeki kas komşuluğuna en yakın iyileşme dokusunda 40X büyütmede sayılan 100 hücre baz alınarak %5’e kadar boyanma 1(+), %5’in üstü boyanma 2(+) olarak değerlendirildi (70).

Hayvanlardan elde edilen tendon-kemik üniteleri 1., 3., 6., haftalarda çalışma ve kontrol gruplarındaki vasküler proliferasyon, sellülarite, çizgili kaslarda çizgilenme kaybı, iyileşme bölgesindeki MMP2, MMP3 ve MMP13 boyanma yoğunluğu ve ünitelerin maksimum yüklenme ve sertlik değerleri kendi arasında kıyaslandı.

Normal tendon iyileşmesinde MMP’lerin rolünü saptamak ve iyileşmenin farklı evrelerindeki değişimlerini gözlemlemek için de kontrol grupları (grup II, grup IV, ve grup VI) vasküler proliferasyon, selülarite, çizgili kaslardaki çizgilenme kaybı, iyileşme bölgesindeki MMP2, MMP3 ve MMP13 boyanma yoğunluğu kıyaslandı.

Bunun yanı sıra verilen ilacın süre bağımlı olarak tendon iyileşmesine etkisi olup olmadığını kıyaslamak amacıyla, NSAİİ verilen çalışma grupları ( GrupI, grupIII ve grupV) kendi aralarında vasküler proliferasyon, selülarite, çizgili kaslarda çizgilenme kaybı, iyileşme bölgesindeki MMP2, MMP3 ve MMP13 boyanma yoğunluğu açısından kıyaslandı.

### 3.5. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için SSPS 15 programı kullanıldı. Histolojik, immünohistolojik ve biyomekanik incelemeler için bağımsız örnekler t testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.





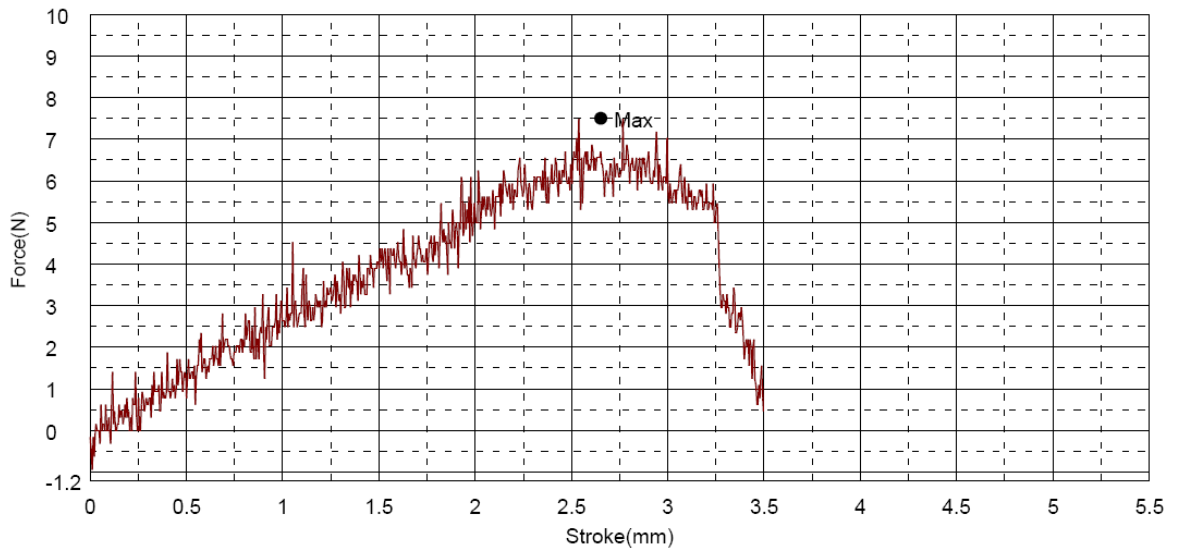
## 4. SONUÇLAR

Çalışmamızda kullanılan bütün farelerin ağırlıkları 200 ile 300gr (ortalama 232gr) arasındaydı.

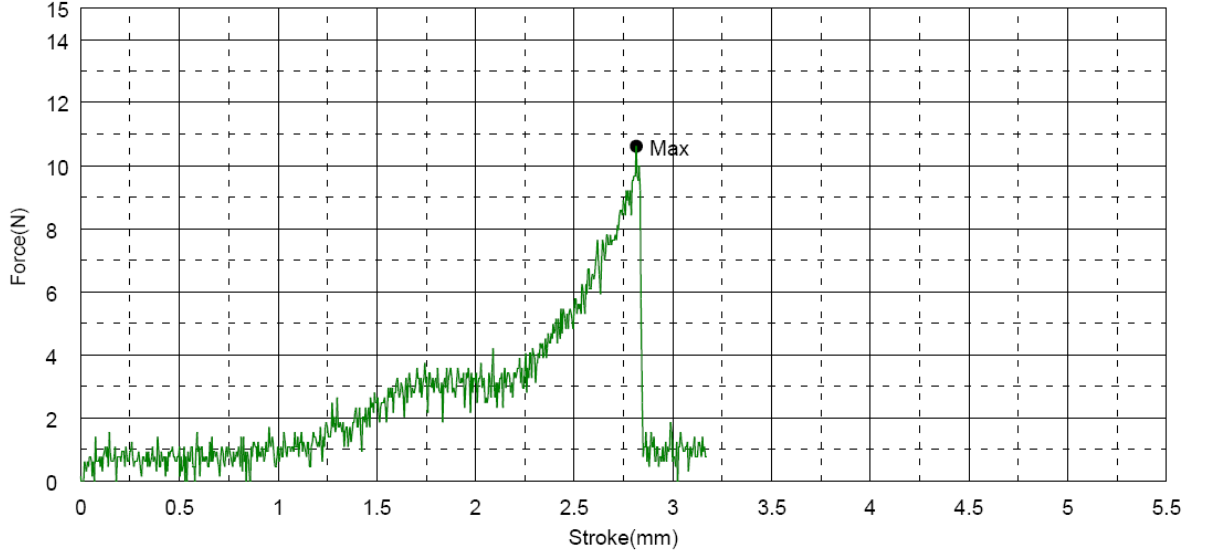
Biomekanik çalışmada 1. hafta sonunda ilaç verilen grubun dayanabildiği maksimum yük miktarı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmış bulundu (Tablo 1), (Şekil 14, 15). 3. ve 6. haftada da çalışma gruplarındaki maksimum yük azalmış olarak bulunsa da bunlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Özellikle 6. hafta çalışma grubundaki maksimum yükte azalma trendi belirgin olarak saptandı ( $p=0.06$ ) (Tablo 2, 3) (Şekil 16-19).

Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
Maksimum yük grupI	7	5,2871	1,33681
grupII	7	8,7671	2,71464

Tablo 1: Birinci hafta çalışma ve kontrol grupları maksimum yük miktarı  $p=0.01$



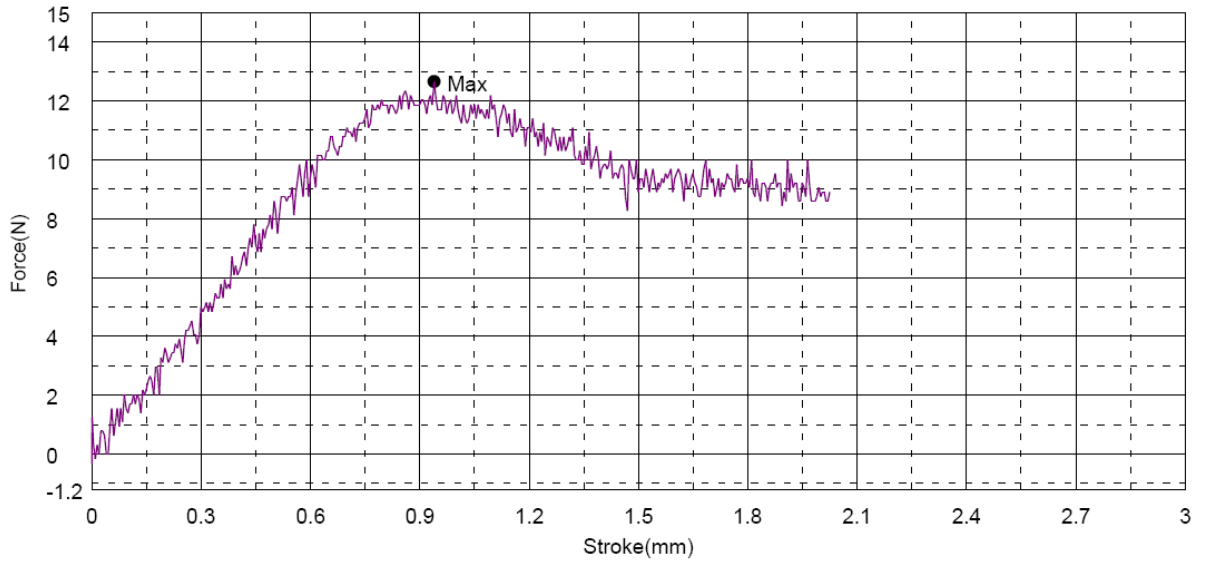
Şekil 14: Grup I kuvvet/uzama eğrisine örnek



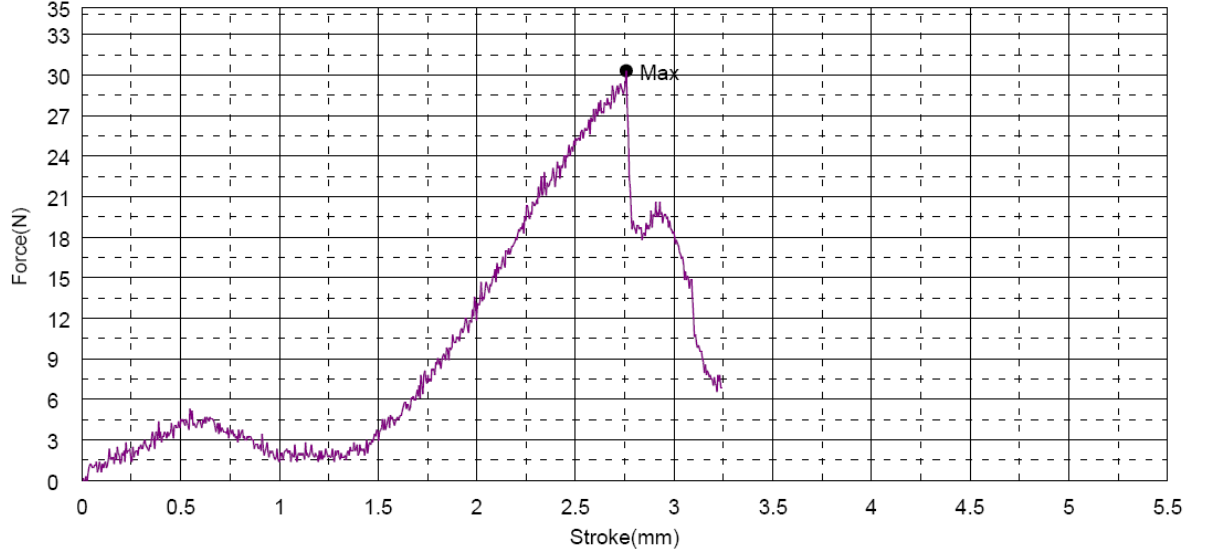
Şekil 15: Grup II kuvvet/uzama eğrisine örnek

	Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
Maksimum yük	grup III	7	14,7571	4,05537
	grup IV	7	17,6686	5,71432

Tablo 2: 3. Hafta çalışma ve kontrol grupları maksimum yük miktarı ( $p=0.293$ )



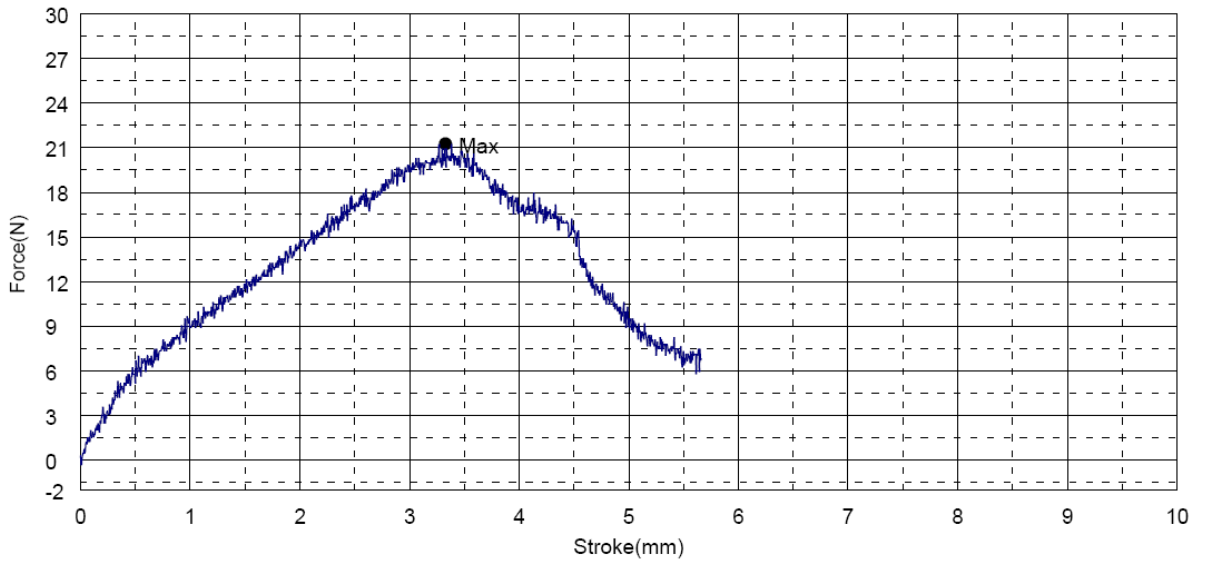
Şekil 16: Grup III kuvvet/uzama eğrisine örnek



Şekil 17: Grup IV kuvvet/uzama eğrisine örnek

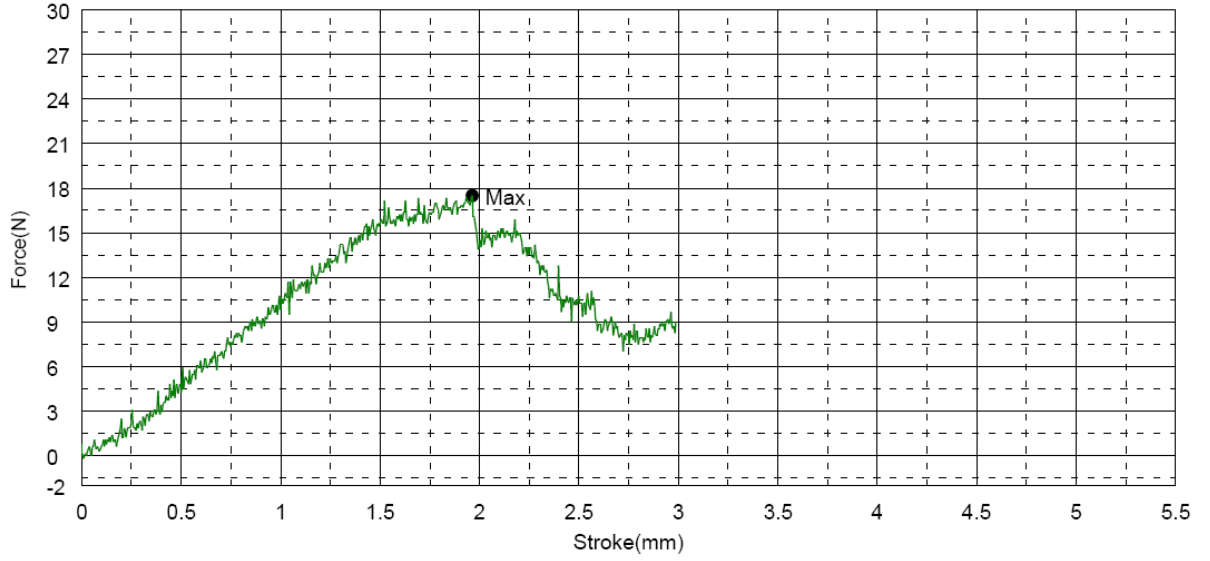
	Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
Maksimum yük	grup V	7	9,4157	7,38464
	grup VI	7	16,1557	6,78916

Tablo 3: 6. Hafta çalışma ve kontrol grupları maksimum yük miktarı (  $p=0.06$  )



Şekil 18: Grup V kuvvet/uzama eğrisine örnek



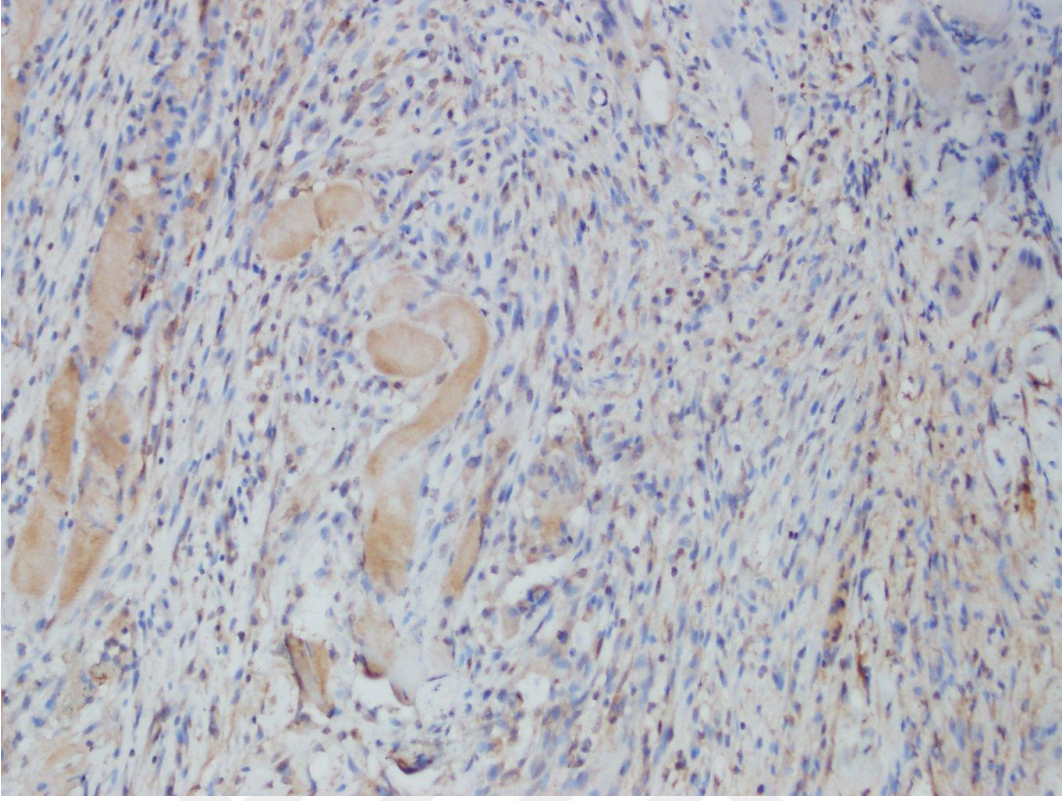


Şekil 19: Grup VI kuvvet/uzama eğrisine örnek

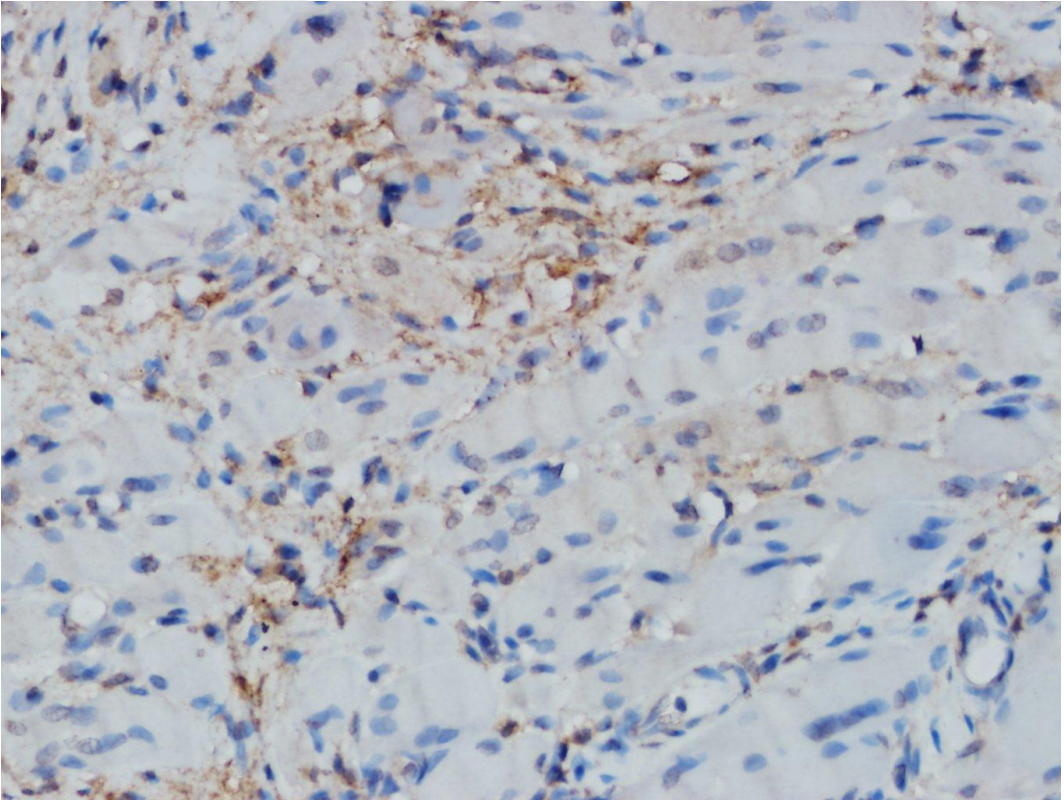
Değerlendirme sonuçlarına göre birinci hafta sonunda sakrifiye edilen çalışma ve kontrol grupları arasında MMP3'ün kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamı bir şekilde yüksek olduğu görüldü (Tablo 4), (Şekil 20, 21).

Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
MMP 3 grupI	7	1,4286	0,53452
grupII	7	2,0000	0,0

Tablo 4: 1.Hafta çalışma ve kontrol Grupları MMP3 boyanma  $p=0.01$

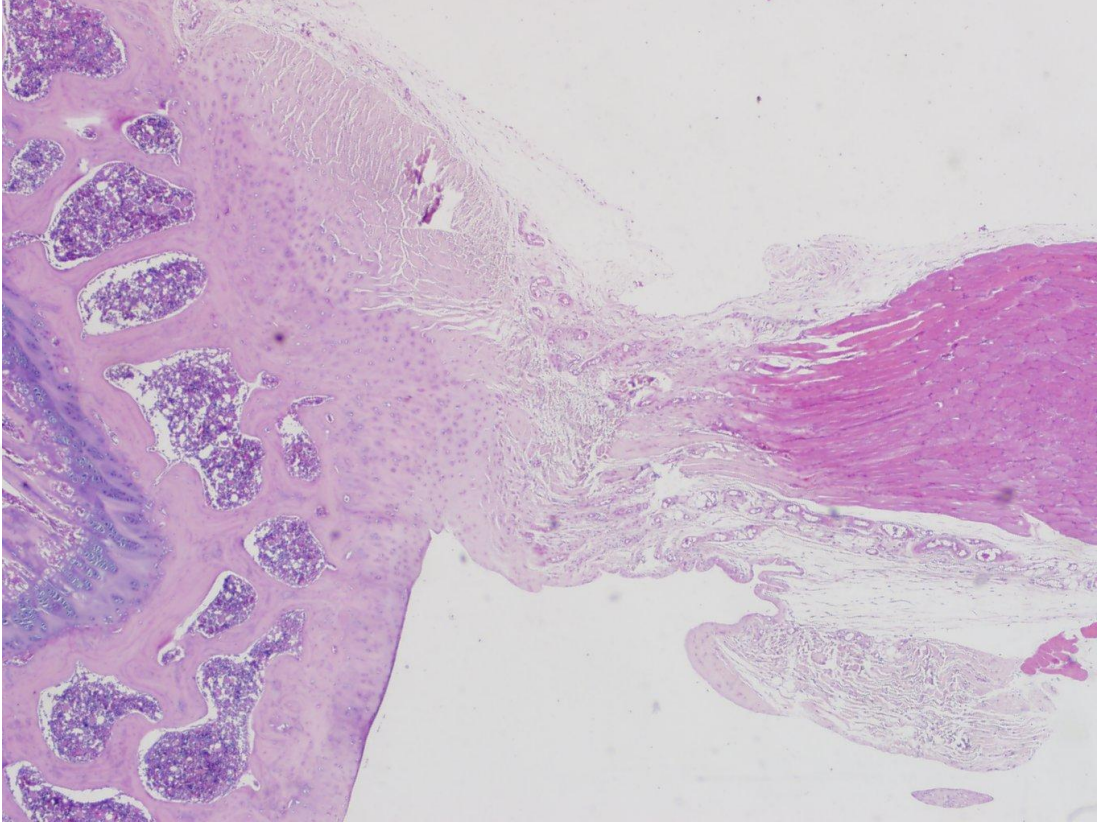


*Şekil 20: GrupI MMP3 boyanma yoğunluğu 1(+)*



*Şekil 21: GrupII MMP3 boyanma yoğunluğu 2(+)*

3. ve 6. hafta çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında MMP2, MMP3 ve MMP13 açısından istatistiksel olarak anlamlı immünohistolojik bulgu saptanmadı (Şekil 22).



Şekil 22: Üçüncü haftada kontrol grubunda iyileşme bölgesi; sol taraf humerus başı, sağ taraf supraspinatus tendonu

Çalışma grubunda MMP13 seviyeleri birinci haftadan altıncı haftaya doğru azaldığı gözlenirken kontrol grubunda bu azalma saptanmadı ( Tablo 5, 6), (Şekil 24, 25).

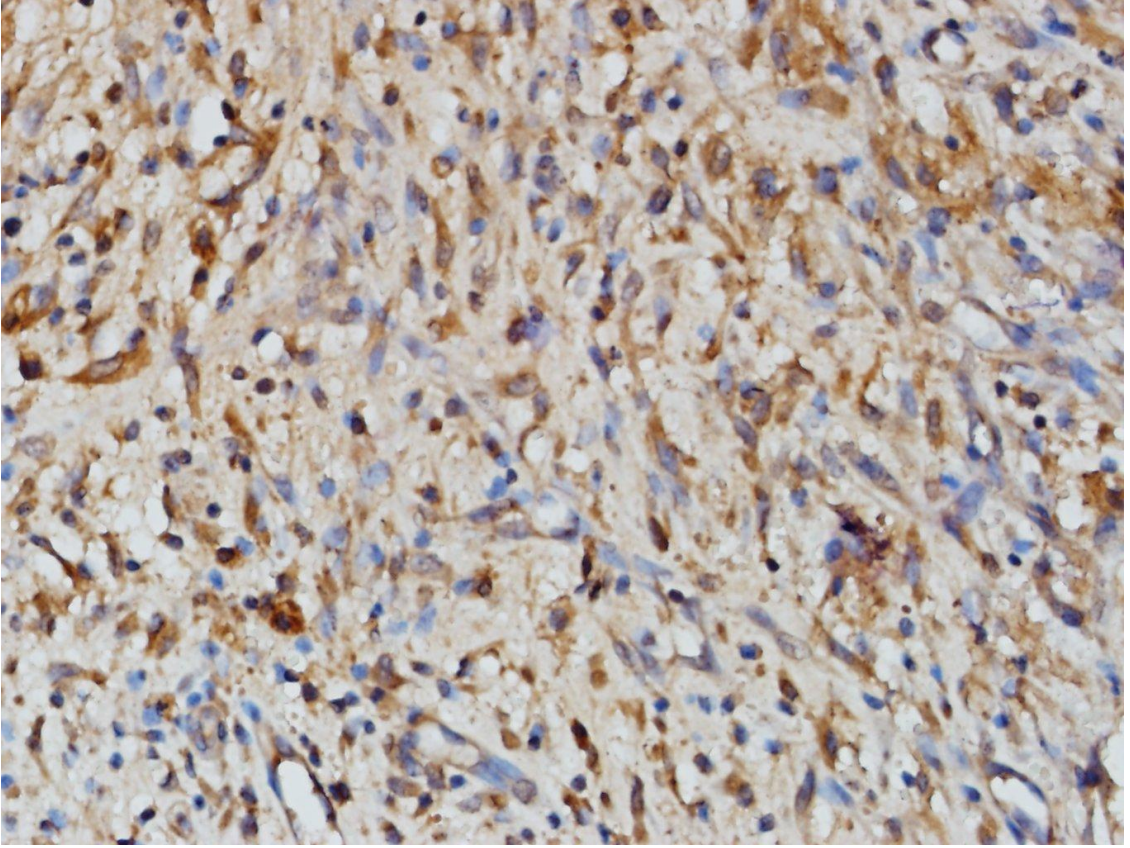
Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
MMP 13 grupI	7	2,1429	0,37796
grupV	7	1,2857	0,48795

Tablo5: 1. ve 6. haftadaki çalışma grupları arasında MMP13 boyanma miktarları ( $p=0.003$ )

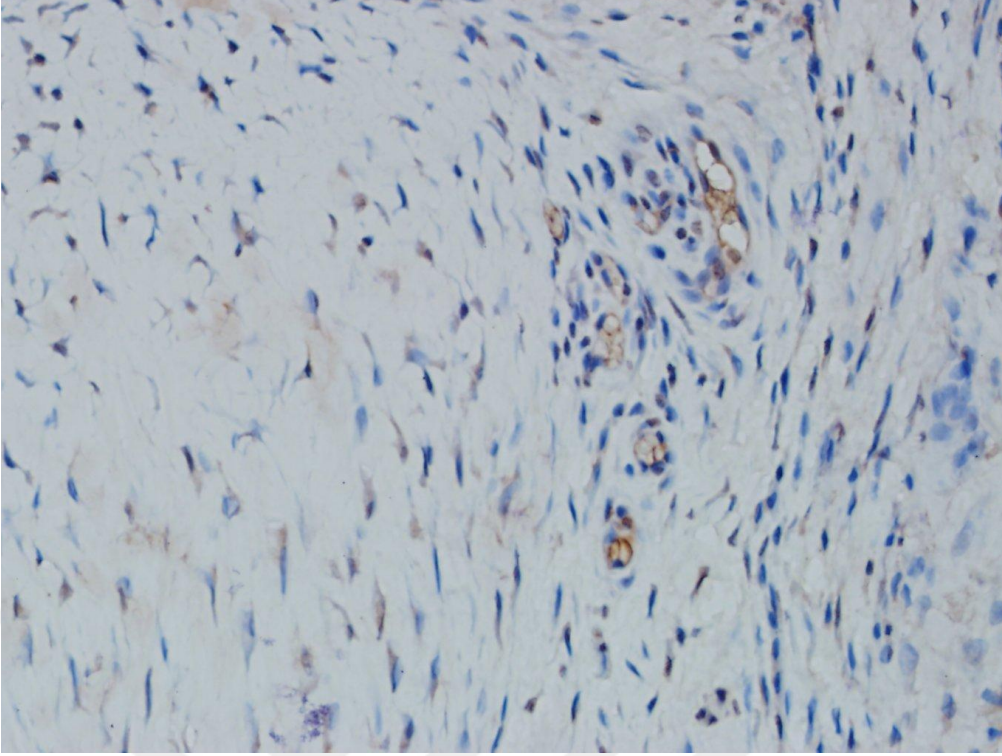


Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
MMP 13 grupII	7	1,8571	,37796
grup VI	7	1,7143	,48795

*Tablo 6: 1. ve 6. haftadaki kontrol grupları arasında MMP13 boyanma miktarları ( $p>0.05$ )*



*Şekil 23: GrupI MMP13 boyanma yoğunluğu 2(+)*



Şekil 24: GrupV MMP13 boyanma yoğunluğu 1(+)

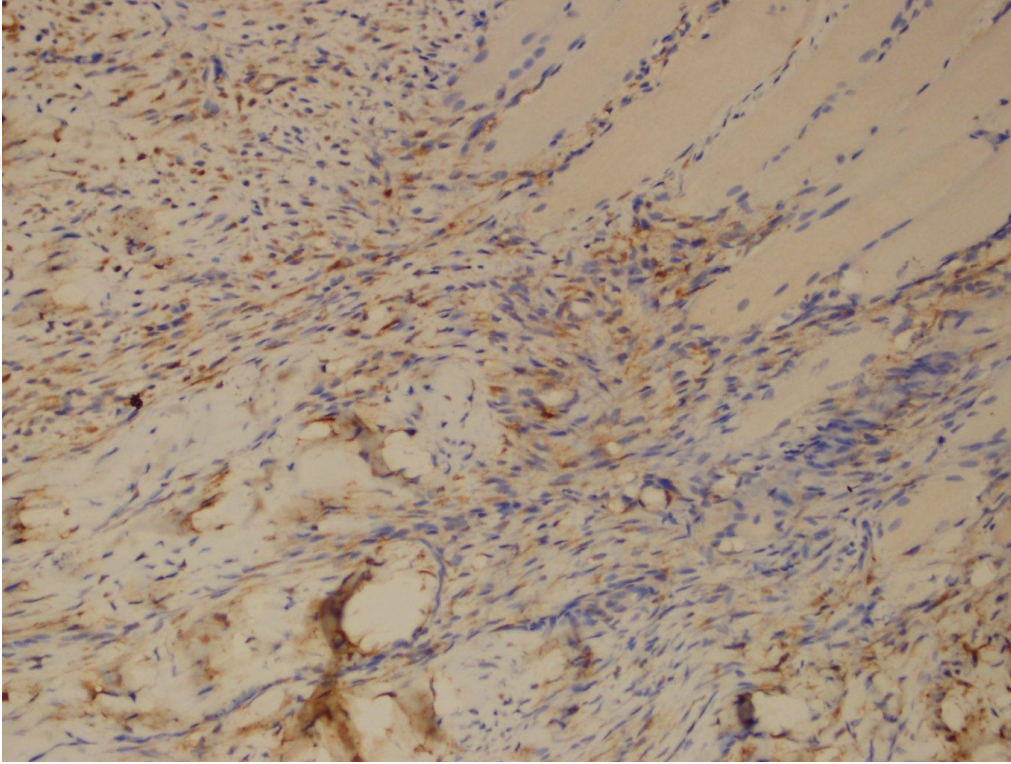
Çalışma gruplarında MMP 2 seviyesi birinci haftadan altıncı haftaya doğru anlamlı olarak değişmezken kontrol gruplarında azaldığı saptandı (Tablo 7, 8), (Şekil 26,27).

Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
MMP 2 grup I	7	1,7143	0,48795
grup V	7	1,2857	0,48795

Tablo 7: 1. ve 6. Haftalık çalışma gruplarında MMP 2 boyanması(  $p>0.05$ )

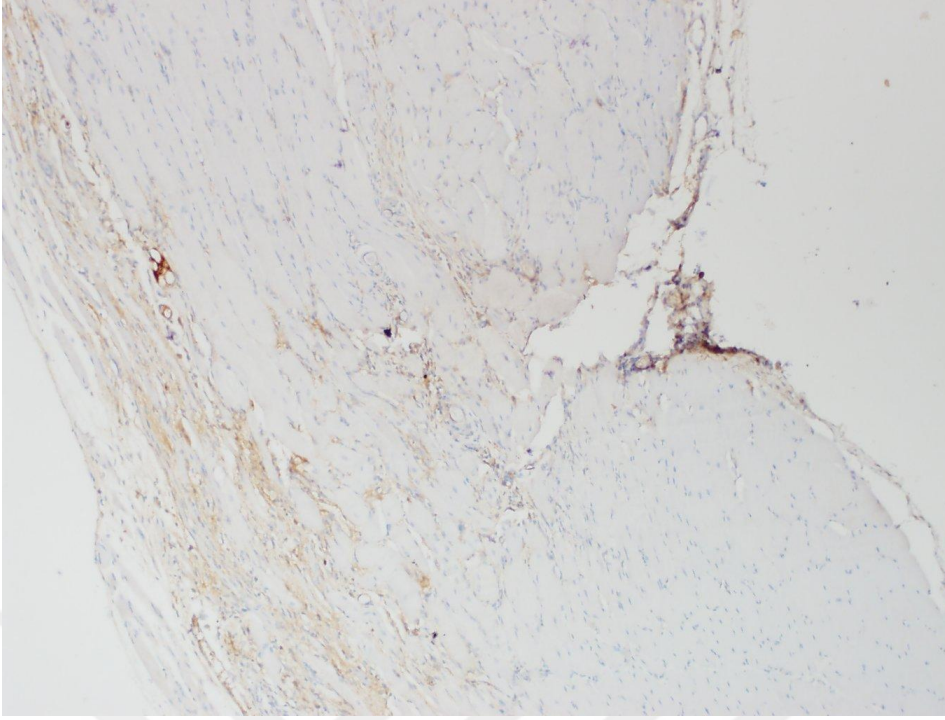
	Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
MMP 2	grup II	7	1,8571	0,37796
	grup VI	7	1,1429	0,37796

*Tablo 8: 1.ve 6. Haftalık kontrol gruplarında MMP2 boyanması (p= 0.004)*



*Şekil 25: Grup II MMP2 boyanma yoğunluğu 2(+)*





*Şekil 27: Grup VI MMP2 boyanma yoğunluğu 1(+)*

MMP3 seviyesi, çalışma grupları arasında anlamlı fark saptanmasa da kontrol gruplarında birinci hafta ile üçüncü hafta arasında azaldığı saptandı (Tablo 9).

Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
MMP 3 grup II	7	2,1429	0,37796
grup IV	7	1,4286	0,53452

*Tablo 9: 1. ve 3. Hafta kontrol gruplarında MMP3 boyanması (p=0.014)*

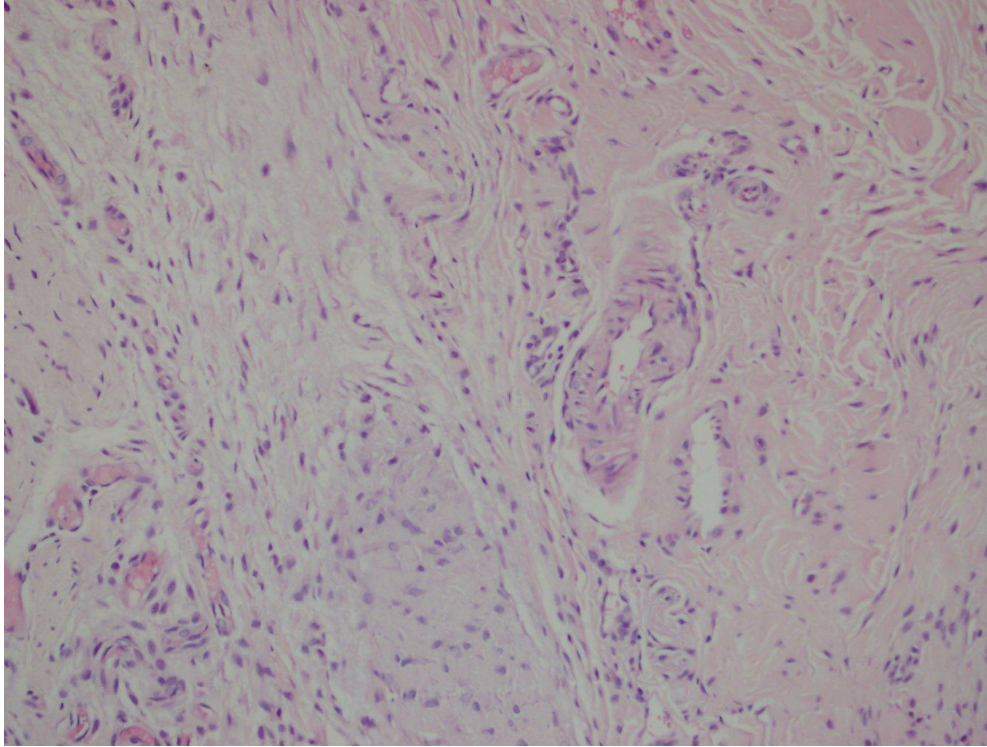
Sellülerite açısından veriler incelendiğinde, çalışma gruplarında birinci haftadan üçüncü haftaya doğru sellüleritede anlamlı bir azalma saptanırken, kontrol grubunda bu azalmanın birinci hafta ile üçüncü hafta arasında değil, üçüncü hafta ile altıncı haftalar arasında olduğu gözlemlendi (Tablo10, 11), (Şekil 28).

gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
sellülarite grupI	7	2,0000	0,00000
grupIII	7	1,4286	0,53452

Tablo 10: 1. ve 3. hafta çalışma grubu selülarite miktarı(  $p=0.015$ )

gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
sellülarite grup IV	7	1,7143	0,48795
grup VI	7	1,1429	0,37796

Tablo 11: 3. ve 6. Hafta kontrol grubu (  $p =0.03$ )



Şekil 27: İyileşme dokusunda hiposellülariteye örnek

Vasküler proliferasyon açısından çalışma ve kontrol grupları değerlendirildiğinde 1. haftada çalışma grubunda kontrol grubuna göre artış izlendi. (Tablo 9 )



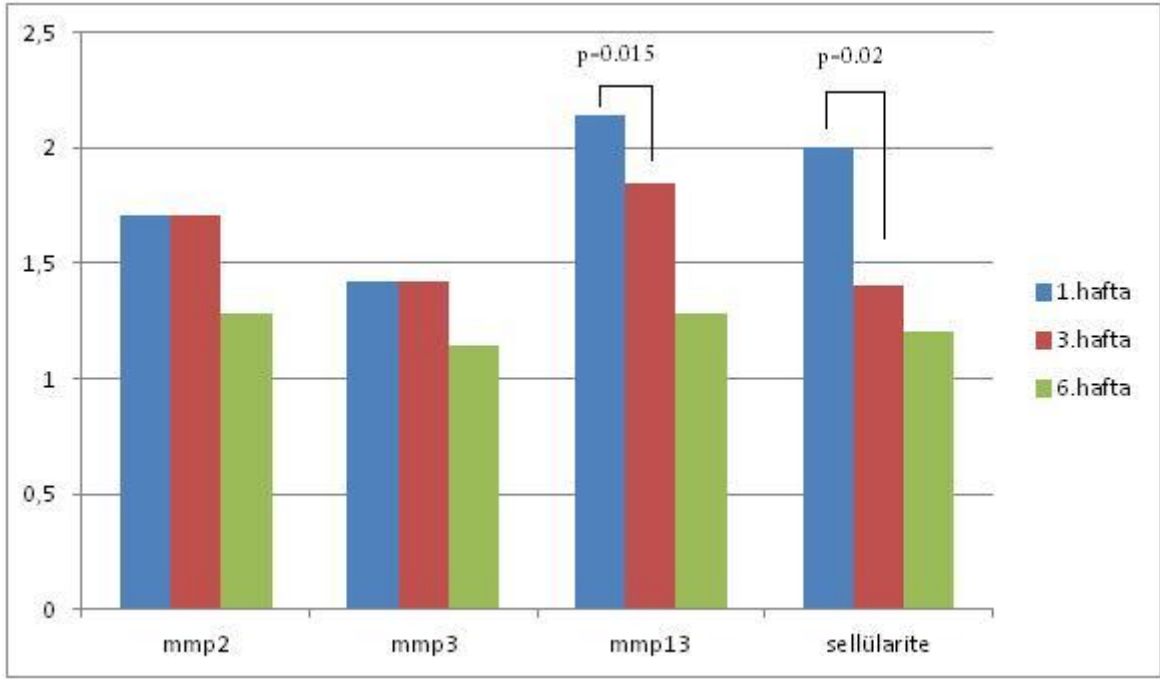
Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma
Vasküler grup1	7	2,8571	0,37796
proliferasyon grup2	7	2,1429	0,69007

Tablo 12 : Birinci hafta çalışma ve kontrol grubu vasküler proliferasyon miktarı (p=0.03)

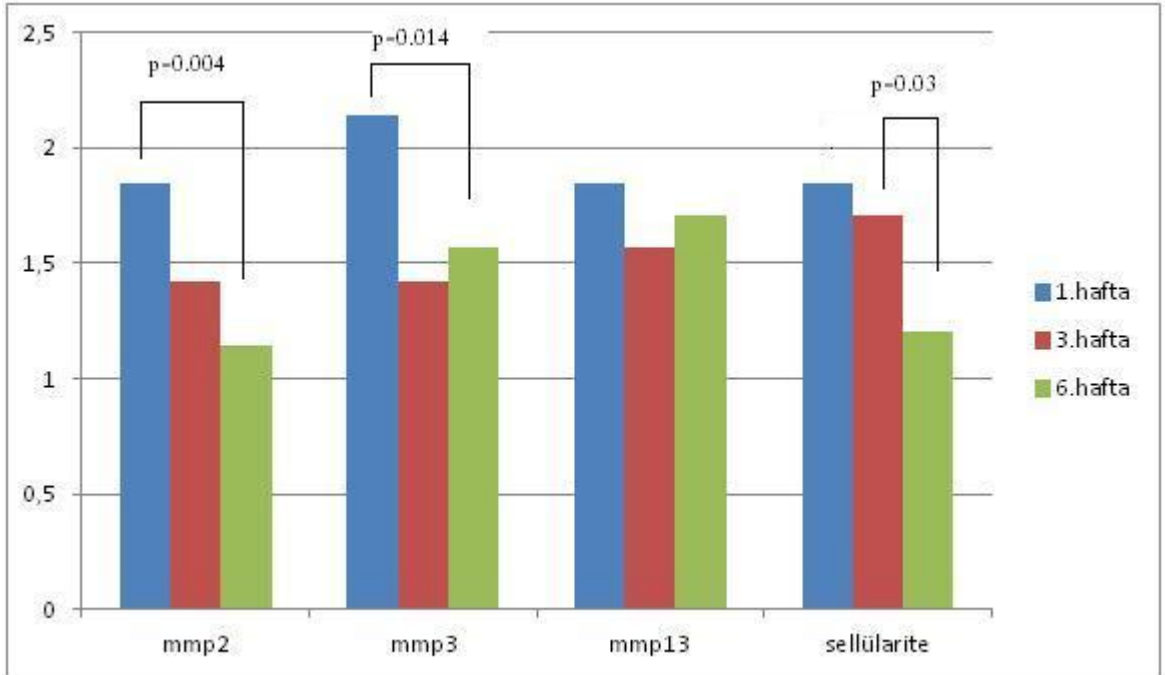
Tüm istatistiksel veriler halinde özetlenmiştir. (tablo 13) (grafik 1,2)

Haftalar	Grup	Diklofenak	Maksimum yük	MMP 3	MMP 13	MMP 2	sellülarite	Vasküler proliferasyon
1	1	+	<b>p=0.01</b>	<b>p=0.01</b>	p=0.183	p=0.552	p=0.337	<b>p=0.03</b>
	2	-						
3	3	+	p=0.293	p=1.0	p=0.271	p=1.0	p=0.317	p=0.682
	4	-						
6	5	+	p=0.06	p= 0.109	p=0.126	p=0.552	p=0.552	p=0.730
	6	-						

Tablo 13: Maksimum yük ve MMP3, MMP13 ve MMP2 ile sellülarite, vasküler proliferasyon sonuçları



Grafik 1: Çalışma gruplarında MMP13'ün ve sellularitenin 1. haftadan 3. Haftaya doğru belirgin azalması



Grafik 2: Kontrol gruplarında MMP2 ve MMP3seviyelerini 1. haftadan 3. haftaya doğru, sellularitenin ise 3. ile 6. Hafta arası belirgin azalması

## 5. TARTIŞMA

Rotator manşet yırtıkları omuz ağrısının ve disfonksiyonun en önemli nedenidir. Cerrahi tedavilere rağmen tekrarlayan yırtık oranları çok yüksektir. MMP ve TIMP aktivilerinin iyi anlaşılması ve bunlar arasındaki dengenin sağlanması, rotator manşet yırtıklarının tedavisinde daha iyi stratejiler belirlememize yardımcı olacak ve daha iyi sonuçlar almamızı sağlayacaktır (71).

Yapılan çalışmalarda MMP ve TIMP arasındaki dengenin tendon dejenrasyonun patogenzinde rol aldığı ve bunların seviyelerinin tanı ve prognoz için kullanılabileceği belirtilmiştir (82, 71, 72, 73). Buono ve arkadaşları yayımladıkları çalışmada, rotator manşet yırtığı olan hastaların ameliyat öncesi MMP seviyeri ile ameliyattan 6 ay sonra tekrarlayan yırtıkları karşılaştırmışlardır. Ameliyat öncesi MMP seviyeri yüksek olan hastalarda tekrarlayan yırtıkların daha sık olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak MMP aktivitesinin bazal seviyede olmasının doku remodelizasyonu ve iyileşmesi için gerekli olduğunu bildirmişlerdir. MMP miktarlarının ameliyat öncesi dönemde düzenlendiğinde rotator manşet tamiri sonrasında tekrarlayan yırtık oluşma riskini azaltabileceğini söylemişlerdir (72). 30 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ameliyat sırasında alınan doku örneklerindeki sitokin miktarı ve MMP seviyeleri ameliyat sonrası 6 ayda tekrarlayan yırtıkları olan hastalar ve yırtığı iyileşen hastalar kıyaslanmıştır. IL-1 $\beta$  seviyesinin yırtık olan grupta 7.5 kat artmış olduğu, MMP1 ve 9 seviyesinin 2.5 ve 5.2 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak MMP1 ve MMP9 seviyelerinin artması, ameliyat sonrası yırtıkların tekrarlama riski için önemli bir parametre olduğu vurgulanmıştır (73).

NSAİİ'ler sitokin üretimini baskılayarak ve eklem kıkırdağına koruyucu etki göstererek eklem ağrılarının tedavisinde kullanılmaktadır (76). NSAİİ'ler rotator manşet hastalarında da temel olarak analjezik amaçlı kullanılmaktadır (5). Yapılan çalışmalarda NSAİİ'lerin prostoglandin sentezini azaltarak doku iyileşmesi üzerine negatif etkileri olduğu gösterilse de, MMP'ler üzerine yaptıkları farklı etkilerle tendon dejenrasyonu ve iyileşmesi üzerine farklı basamaklarda rol oynadıkları düşünülmektedir (76, 81). Tüm NSAİİ'lerin tüm MMP seviyelerini arttırmaması, doz ve süre bağımlı farklı etkiler gösteriyor olması bu konuda daha çok çalışma yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır (76, 81).

Çalışmamızda bir nonselektif COX inhibitörü olan diklofenak sodyumun rotator manşet tamiri yapılan 84 ratın supraspinatus tendonlarının iyileşmesi üzerine etkilerini inceledik. Bu amaçla supraspinatus tendonundaki biyomekanik olarak maksimum

yüklenmeye; immünohistokimyasal olarak MMP2, 3, 13 seviyelerine; histopatolojik olarak sellülerite ve vasküler proliferasyona bakıldı. Literatürde bazı çalışmalarda NSAİİ'lerin tendon iyileşmesinin biyomekanik sonuçları üzerine etkisine bakılmıştır (74, 75). Bazılarında ise MMP'lerin tendon iyileşmesinin evrelerindeki rolüne bakılmıştır (64, 71, 72, 73, 79, 80). Biz çalışmamızda diklofenakın tendonun iyileşme evrelerindeki MMP seviyeleri ve biyomekanik sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirdik.

Çalışmamızda birinci hafta sonunda diklofenak sodyum verilen grup, kontrol grubuna kıyasla, maksimum yük kapasitesi açısından anlamlı olarak zayıf bulundu. Bu diklofenakın tendon iyileşmesi üzerinde erken dönemde negatif yönde etki ettiği şeklinde yorumlanabilir. Aynı şekilde üçüncü ve altıncı haftalarda da maksimum yüklenmenin çalışma gruplarında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, azalma trendinde olması diklofenakın iyileşmenin her evresinde negatif etkili olduğunu desteklemektedir. Literatürde de ratların aşıl tendolarında yapılan bir çalışmada indomethazin ve celocoxibin tendon iyileşme kesit alanını azaltırken tendonun gücüne etki etmedikleri belirtilmiştir (74). Literatürde genel MMP inhibitörlerinin (doksisinil, iliomastat, tetrasiklin, vb.) tendon iyileşmesinin biyomekanik olarak güçlendirdikleri gösterilmiştir (85, 86).

Çalışmamızda birinci haftada diklofenak verilen grupta MMP3 seviyesi kontrol grubuna kıyasla düşerken, tendon gücünün azaldığını saptadık. Diklofenakın erken iyileşme döneminde MMP3'ü baskıladığı, MMP2 ve MMP13 üzerinde ise verilen 1/mg/kg dozunda etkisi olmadığı sonucuna vardık. Tsai ve arkadaşlarının ibuprofen (nonselektif COX inhibitörü) ile rat tendonları üzerinde yaptıkları çalışmada, ibuprofenin MMP 1, 8, 9, 13 seviyelerini arttırırken; MMP2 seviyesini değiştirmediğini göstermiştir. Sonuç olarak NSAİİ'lerin tendon iyileşmesini baskılama mekanizmasının MMP aktivitesiyle ilişkili olduğunu belirtmiştir (75). Literatürde de Syggelos ve arkadaşları aseptik gevşemiş total kalça ve total diz protezleri üzerinde NSAİİ'lerin etkilerini incelemişlerdir (76). Çalışmalarında özellikle indomethazinin (non selektif COX inhibitörü) MMP2 üzerinde daha çok baskılayıcı bir etki yaptığını ortaya koymuştur. Proksikamın, MMP9 seviyesini arttırıcı bir etkisi varken, MMP1 seviyesine düşük konsantrasyonlarda arttırıcı, yüksek konsantrasyonlarda azaltıcı etkisini göstermişlerdir. Tenoksikam da benzer bir etki profiliyle düşük konsantrasyonlarda MMP1 ve MMP3 seviyelerini azaltıcı etki gösterirken, yüksek konsantrasyonlarda arttırıcı etki göstermiştir. Çalışmada kullanılan hiçbir NSAİİ'in MMP13 üzerine etkisi olmadığı söylemişlerdir. Çalışmalarında sonuç olarak NSAİİ'lerin genel olarak MMP1 ve MMP3 üzerine baskılayıcı etki gösterdiğine inanılsa da bu etkinin net olmadığı ve

doza bağımlı olarak arttırıcı veya baskılayıcı bir etki olabileceğini ve diğer MMP'lerin bu kaideye uymadıkları söylemişlerdir (76). Başka bir çalışmada MMP3, TIMP2 ve TIMP3 seviyesinin rotator manşet yırtıklarında azaldığı gösterilmiştir. MMP3 ün normal tendon yapısının korunmasında ve remodelizasyonunda major rol oynadığı saptanmış ve MMP 3'ün azalmasının tendon dejenerasyonuna neden olduğu söylenmiştir (37). Ian K. ve arkadaşları rotator manşet yırtığı olan hastaların supraspinatus tendonlarından aldıkları örneklerde MMP3 seviyelerinin azalmış olduğunu göstermişler ve bunun sonucunda MMP3'ün normal tendon yapısının korunmasında rol aldığını, MMP3 seviyesinin azalmasının normal tendon iyileşmesinin gecikmesinde önemli olduğunu vurgulamışlardır (77). Gotoh ve arkadaşlarının 24 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ameliyat sırasında alınan örneklerde MMP3 seviyesi yüksek olan hastalarda 1 yıl sonraki tekrarlayan yırtık oranı diğer hastalara göre artmıştır. Bu çalışmada MMP bazal seviyesinin tendon dejenrasyonu azaltarak remodelizasyon sağladığını ancak artmış MMP3 seviyesinin ameliyat sonrası tekrarlayan yırtıklara yol açtığını söylemişlerdir. MMP3 proteinini hedefleyen ilaçların rotator manşetin tekrarlayan yırtıklarını önlemede kullanılabileceği söylenmiştir (78). Biz de çalışmamızda diklofenak verilen grupta MMP 3 seviyelerinde azalma olduğunu saptadık. Bu da Ian ve arkadaşlarının çalışmasını destekler niteliktedir (77). Bu baskılanma sonucunda çalışma grubunda erken evrede maksimum yükte azalma olduğu görüldü. Sonuç olarak diklofenakin MMP3'ün bazal seviyesini baskılayarak normal tendon yapısını bozduğunu ve iyileşmeyi geciktirdiğini saptadık.

Çalışmamızda diklofenak verilen ratlar arasında MMP13 seviyelerinin birinci haftadan altıncı haftaya doğru azaldığı gözlenirken kontrol grubunda bu azalma saptanmadı. Literatürde tavşanın derin fleksör tendonun iyileşme evrelerindeki MMP seviyelerini karşılaştıran çalışmada; yaralanma sonrasında MMP3'ün 9 kat, MMP13'ün ise 30 kat arttığı gösterilmiştir. MMP13 seviyesi 42 günlük çalışma süresince yüksek kalırken MMP3 seviyesi birinci haftada yaralanma öncesi seviyelerine dönmüştür. (79). Berglund ve arkadaşları bu sonuçlar doğrultusunda MMP3'ün erken iyileşme döneminde rol alırken, MMP13'ün remodelizasyonda görev yaptığını vurgulamışlardır (79). Bizim çalışmamızda MMP13 seviyelerinin ilaç verilmeyen kontrol gruplarında benzer düzeylerde seyrederken, diklofenak verilen çalışma gruplarında altıncı haftaya doğru giderek azalmıştır. Bunun sonucunda diklofenakin MMP13'ü azaltarak tendon iyileşmesinin remodelizasyon fazını negatif etkilediği sonucuna vardık. Altıncı haftadaki maksimum yüklenmede olan azalma trendi de düşüncemizi desteklemektedir.

Choi'nin tavşan supraspinatus tendonu üzerinde yaptığı çalışmada MMP2 aktivitesi akut supraspinatus yırtıklarında ilk iki haftada maksimuma ulaşırken, ikinci haftadan sonra azaldığını göstermiştir (80). Bulguları doğrultusunda MMP2 ve TIMP dengesinin tendon iyileşmesinde önemli olduğu ve bu yönde yapılacak çalışmaların rotator manşet iyileşmesinin patofizyolojisini anlamak için gerekli olduğunu belirtmişlerdir (80). Bu çalışmaya benzer şekilde biz de kontrol grubunda MMP2 seviyesinin birinci haftadan altıncı haftaya doğru azaldığını saptadık. Bulgularımız doğrultusunda MMP2'nin tendon iyileşmesinin erken dönemlerinde daha fazla görev aldığını düşünmekteyiz. Diklofenak verilen çalışma gruplarında, MMP 2 seviyelerindeki azalma kontrol gruplarındaki kadar belirgin olmadığı için diklofenakın normal tendon iyileşmesini bozduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda sellülerite açısından veriler incelendiğinde, çalışma grubunda birinci haftadan üçüncü haftaya doğru anlamı bir şekilde azalma saptanırken; kontrol grubunda bu azalmanın birinci hafta ile üçüncü hafta arasında değil, üçüncü hafta ile altıncı haftalar arasında olduğu gözlemlendi. Normal tendon iyileşmesinde erken dönemde neoanjiogenez ve sellülerite artar. Konsolidasyon evresinde ise selülarite ve angiogenez azalır (56, 57). Çalışmamızda diklofenakın fibroblast artışına neden olan sitokinleri salgılayan yangısal cevap hücrelerini azaltarak, normal tendon iyileşmesini oldukça geçiktirdiği ve erken dönemde daha zayıf bir iyileşmeye neden olduğunu saptadık. Erken evrede maksimum yükte olan azalma da bu düşüncemizi desteklemektedir.

Rotator manşet yırtıklarının patogenezinde vasküler çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Parsiyel yırtıklarda kritik zonda, daha proksimaldeki dokuya göre hiperperfüzyon gösterilmiştir. Yırtık uçlarından alınan örneklerde CD34 (+) damarlar ve fibroblastlar artmış olarak gösterilmiştir. Tendondaki dejenerasyon arttıkça vasküler yapı sayısı atmaktadır. Ancak yırtık büyüklüğü arttıkça vasküler yapı sayısı azalmaktadır. Bu çalışmalar masif yırtıkların daha az iyileşme kapasitesi olduğunu ortaya koymuştur (55). İyileşmenin erken döneminde vazoaktif ve kemotaktik faktörler salınarak vasküler geçirgenlik artar, angiogenez başlar ve tenositler çoğalmaya başlar (56, 57). Literatürde diklofenak'ın kanser dokusundaki, bazı dermatolojik lezyonlardaki ve kornea üzerindeki vasküler proliferasyonu azalttığı gösterilirken, ratlarda yara kapanması üzerine yapılan bir çalışmada iyileşme dokusunda histolojik etkisi olmadığı gösterilmiştir (83, 84, 88). Çalışmamızda birinci haftada diklofenak verilen grupta vasküler proliferasyonu artmış olarak saptadık. Bu genel literatürle çelişmekle birlikte değerlendirmeye alınan alanına bağlı farklı sonuçlar ortaya çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Yaptığımız çalışmanın zayıf yönleride mevcuttur. İlk olarak çalışmamızda MMP seviyeleri sadece ameliyat edilen ratlarda bakıldığı için normal sağlıklı supraspinatus dokusundaki bazal MMP seviyeleri bilinmemektedir. Bazal MMP seviyelerinin tamir edilen ve diklofenak ile tedavi edilen gruplar ile karşılaştırılması da bir başka çalışma konusu olabilir. MMP immünohistokimyasal çalışması tam otomatik cihazda dilüsyonu standardize edilerek yapılsa da, MMP'ların boyanma yüzdeleri değişik dilüsyon ve alan seçimine göre değerlendirme farklılıkları gösterebilir. Farklı çalışmalarda MMP seviyelerinin, PCR yöntemiyle mRNA miktarlarına veya proenzim miktarlarına bakılarak daha objektif sonuçlar elde edilebileceği düşünülebilir (75, 77, 78,80). Ancak bu çalışma yöntemlerinin rutin uygulanımının olmayışı ve standardizasyonun zorluğu ile sonuçlarının hassasiyetle değerlendirilmesi gerekliliği açıktır.

Sonuç olarak diklofenak'ın 1. haftada MMP3 seviyesini azaltarak tendon kemik iyileşmesi üzerine biyomekanik açıdan olumsuz etkisi olduğu görüldü. Benzer şekilde diklofenak verilen gruplarda MMP13 seviyelerinin ve maksimum yüklenmenin birinci haftadan altıncı haftaya doğru azaldığı görüldü. Bu çalışma sonucunda diklofenakın normal tendon iyileşmesini hem erken evrede hemde remodelizasyon evresinde negatif etkilediğini bulduk. Tamir uygulanan rotator manşet hastalarında ameliyat sonrası analjezik etki için diklofenakın kullanılmasının iyi bir tercih olmadığı ve ameliyat sonrası erken dönem rerüptürlere neden olabileceği kanaatine varıldı. Ek olarak MMP2'nin tendon iyileşmesinin erken evrelerinde yüksek olduğunu saptadık. MMP2 ve MMP3 seviyelerinin erken iyileşme evresinde, MMP13'ün ise remodelizasyonda önemli olduğu saptadık. Bunlar üzerinde yapılacak çalışmalar rotator manşet tamiri yapılan hastaların prognozunu belirlemede kullanılabileceği kanaatindeyiz.

## KAYNAKLAR

- 1- Akman Ş., Demirhan M.: Subakromial sıkışma sendromunda konservatif tedavi metodu ve sonuçlarımız. Acta Orthop.Traumatol. Turc. Cilt 27:239-242, 1993.
- 2- Matsen F.A., Arntz C.T.: Subacromial Impingement. In: Rockwood C.A.,Matsen F.A. (Ed),The Shoulder W.B. Saunders Company Philadelphia, 1990. Volume 2,Chap.15
- 3- Chhabra A. Katolik L. : Spor hekimliği. Miller'ın Ortopedi Kitabı, 4. Edition Adya yayınevi, 238-239, 2006
- 4- J.D. Rees, A.M. Wilson, R.L.Wolman. : current concepts in the management of tendon disorders. Rheumatology 2006;45: 508-521
- 5- Oğuz Kayaalp : Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar . Tıbbi Farmakoloji, 10. Baskı, Hacettepe-Taş 2002, 960-994
- 6- Aksun S. Özmen D. Bayındır O,: Metalloproteinazlar, inhibitiörleri ve ilişkili fizyolojik ve patolojik durumlar. T. Klin. Tıp Bilimleri 2001,21:332-342
- 7- Akalın Y, Atalar A C, Rotator manset sorunlarının tedavisinde tarihsel gelişim seyri. AOTT 2003; 37(1):1-3
- 8- Codman EA. : Complete rupture of the supraspinatus tendon. Operative treatment with report of two successful cases. J Shoulder Elbow Surg (2011) 20, 347-349
- 9- Neer C.S. Cuff Tears Biceps lesions and Impingement. In: Shoulder reconstruction. 2 nd Ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1990; 63-70
- 10- 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
- 11- Cofield R.H. Rotator cuff disease of the shoulder. J Bone joint Surg 'Am' 1985;67:974-9
- 12- Atalar A.C, Demirhan M. Bozdağ E, Akalın Y, Arpacı A. Transosseoz dikis ve dikisankorlar ile rotator manset tamirlerinin karşılaştırılması: biyomekanik deneysel çalışma.Acta Orthop Traumatol Turc 2001;35:169-174
- 13- Sadler TW. Lanhsman's Medical Embriology 6. Ed.: 134-140
- 14- Pansky B. Review Medical embryology. New York: Macmillan 1982; 412-32
- 15- Wuelker N, Wirth C.J, Plitz W, Roetman B. A dynamic shoulder model: reliability testing and muscle force study. J Biomech. 1995;28:489-99



- 16- Burkhart S.S. A stepwise approach to arthroscopic treatment rotator cuff repair based on biomechanical principles. *Arthroscopy* 2000; 16:82-90
- 17- Sharkey N.A, Marder R.A, Hanson P.B. The entire rotator cuff contributes to elevation of the arm. *J Orthop Res* 1994; 12:699-708
- 18- Wuelker N, Roetman B, Plitz W, Knop C. Function of the supraspinatus muscle in a dynamic shoulder model. [Article in German] *Unfallchirurg* 1994;97:308-13
- 19- 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
- 20- Colachis S.C. Jr, Strohm B.R. Effect of suprascapular and axillary nerve blocks on muscle force in upper extremity. *Arc Phys Med Rehabil* 1971;52:22-9
- 21- Howell S.M, Imobersteg A.M, Seger D.H, Marone P.J. Clarification of the role of the supraspinatus muscle in shoulder function. *J Bone Joint Surg [Am]* 1986;68:398-404
- 22- Itoi E, Berglund L.J, Grabowski J.J, Schultz F.M, Growney E.S, Morrey B.F, et al. Tensile properties of the supraspinatus tendon. *J Orthop Res.* 1995;13:578-84.
- 23- Rickert M, Georgousis H, Witzel U. Tensile strength of the tendon of the supraspinatus muscle in the human. A biomechanical study. [Article in German] *Unfallchirurg* 1998;101:265-70
- 24- Lee S.B, Nakajima T, Luo Z.P, Zobitz M.E, Chang Y.W, An K.N. The bursal and articular sides of the supraspinatus tendon have a different compressive stiffness. *Clin Biomech* 2000;15:241-7
- 25- Burkhart SS. Reconciling the paradox of rotator cuff repair versus debridement: a unified biomechanical rationale for the treatment of rotator cuff tears. *Arthroscopy* 1994;10:4-19
- 26- Thompson W.O, Debski R.E, Boardman N.D. , Taskiran E, Warner J.J, Fu F.H, et al. Abiomechanical analysis of rotator cuff deficiency in a cadaveric model. *Am J Sports Med* 1996;24:286-92
- 27- Soslowsky L.J, Malicky D.M, Blasier R.B. Active and passive factors in inferior glenohumeral stabilization: a biomechanical model. *J Shoulder Elbow Surg.* 1997;6:371-9
- 28- Lee S.B, Kim K.J, O'Driscoll S.W, Morrey B.F, An K.N. Dynamic glenohumeral stability provided by the rotator cuff muscles in the mid range and end range of motion. A study in cadavera. *J Bone Joint Surg [Am]* 2000;82:849-57

- 29- Bigliani LU, Morrison DS, April EW. The morphology of the acromion and its relationship to rotator cuff tears. *Orthop Trans* 1986;10:228.
- 30- Fukuda H, Hamada K, Nakajima T, et al. Pathology and pathogenesis of the intratendinous tearing of the rotator cuff viewed from en bloc histologic sections. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;304:60–67.
- 31- Berton A., Khan W., Maffulli N., Denaro V., Histopathology of rotator cuff tears. *Sports med arthrosc rev* 2011;19:227-236
- 32- O'Brien M. Structure and metabolism of tendons. *Scand J Med Sci Sports.* 1997;7:55–61.
- 33- Jozsa L, Kannus P. *Human Tendons: Anatomy, Physiology, and Pathology.* Champaign, IL: Human Kinetics; 1997.
- 34- Kumagai J, Sarkar K, Uthoff HK. The collagen types in the attachment zone of rotator cuff tendons in the elderly: an immunohistochemical study. *J Rheumatol.* 1994;21:2096–2100.
- 35- Berenson MC, Blevins FT, Plaas AH, et al. Proteoglycans of human rotator cuff tendons. *J Orthop Res.* 1996;14:518–525.
- 36- Lawler J. The structural and functional properties of thrombospondin. *Blood.* 1986;67:1197–1209.
- 37- Riley GP, Curry V, DeGroot J, et al. Matrix metalloproteinase activities and their relationship with collagen remodelling in tendon pathology. *Matrix Biol.* 2002;21:185–195.
- 38- Lo IK, Marchuk LL, Hollinshead R, et al. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase mRNA levels are specifically altered in torn rotator cuff tendons. *Am J Sports Med.* 2004;32:1223–1229.
- 39- Matthews TJ, Hand GC, Rees JL, et al. Pathology of the torn rotator cuff tendon. Reduction in potential for repair as tear size increases. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88:489–495.
- 40- 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
- 41- Gazielly DF, Gleyze P, Montagnon C. Functional and anatomical results after rotator cuff repair. *Clin Orthop Relat Res* 1994;(304):43-53
- 42- Akpınar S, Demirhan M, Akman S, Atalar A.C. Os acromiale: anatomi ve cerrahi endikasyonlar. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 1998: 32:69-72

- 43- Morrison D.S, Bigliani L.U. The clinical significance of variations in acromial morphology. *Orthop Trans* 1987;11:234
- 44- Bigliani L, Morrison D, April E. The morphology of the acromion and rotator cuff impingement. *Orthop Trans.* 1986;10:228
- 45- Shah N.N, Bayliss N.C, Malcolm A. Shape of the acromion: congenital or acquired a macroscopic, radiographic, and microscopic study of acromion. *J Shoulder Elbow Surg.*2001;10(4):309-316
- 46- Putz R, Reichelt A. Structural findings of the coracoacromial ligament in rotator cuff rupture, tendinosis calcarea and supraspinatus syndrome. [Article in German] *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1990;128:46-50
- 47- Riley G.P, Harrall R.L, Constant C.R, Chard M.D, Cawston T.E, Hazleman B.L. Glycosaminoglycans of human rotator cuff tendons: changes with age and in chronic rotator cuff tendinitis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:367-76
- 48- Burkhart SS, Esch JC, Jolson RS. The rotator crescent and rotator cable: an anatomic description of the shoulder's "suspension bridge". *Arthroscopy.* 1993;9:611–616.
- 49- Hashimoto T, Nobuhara K, Hamada T. Pathologic evidence of degeneration as a primary cause of rotator cuff tear. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;415:111–120.
- 50- Matsen F. Rotator cuff. In: Rockwood CA Jr, Matsen FA III, eds. *The Shoulder.* Philadelphia, PA: W B Saunders.1998:755–839.
- 51- Maffuli N., Berton A., biological factors in the pathogenesis of rotator cuff tears. *Sport Med Artrosc Rev.* 2011;19:194-203
- 52- Maffulli N, Ewen SW, Waterston 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.
- 53- Millar NL, Hueber AJ, Reilly JH, et al. Inflammation is present in early human tendinopathy. *Am J Sports Med.* 2010;38:2085–2091.
- 54- Fujita M, Hukuda S, Doida Y. Experimental study of intrinsic healing of the flexor tendon: collagen synthesis of the cultured flexor tendon cells of the canine. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* 1992;66:326–333.
- 55- Lewis JS. Rotator cuff tendinopathy. *Br J Sports Med.* 2009;43:236–241.

- 56- Oakes B. Tissue healing and repair: tendons and ligaments. In: Frontera WR, ed. *Rehabilitation of Sports Injuries: Scientific Basis*. Boston: Blackwell Science; 2003:56–98.
- 57- Tillman L, Chasan N. Properties of dense connective tissue and wound healing. In: Hertling D, Kessler RM, eds. *Management of Common Musculoskeletal Disorders: Physical Therapy Principles and Methods*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 1996:8–21.
- 58- Riley GP. Gene expression and matrix turnover in overused and damaged tendons. *Scand J Med Sci Sports*. 2005;15:241–251
- 59- Sethi CS, Bailey TA, Luthert PJ, Chong NHV. Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:654-64
- 60- Matrisian LM. Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. *Tig* April 1990; vol.6 no.4.
- 61- Murphy G. The regulation of connective tissue Metalloproteinases by natural inhibitors. *Progress in Inflammation Research and Therapy* 1991.
- 62- Oshiro W, Lou J, Xing X, et al. Flexor tendon healing in the rat: a histologic and gene expression study. *J Hand Surg Am*. 2003;28:814–823.
- 63- Pasternak B, Aspenberg P. Metalloproteinases and their inhibitors”: diagnostic and therapeutic opportunities in orthopedics. *Acta Orthop*. 2009;80(693–703):693.
- 64- Lo IK, Marchuk LL, Hollinshead R, et al. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase mRNA levels are specifically altered in torn rotator cuff tendons. *Am J Sports Med*. 2004;32:1223–1229.
- 65- Gwilym SE, Watkins B, Cooper CD, et al. Genetic influences in the progression of tears of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91:915–917.
- 66- Wendelboe AM, Hegmann KT, Gren LH, et al. Associations between body-mass index and surgery for rotator cuff tendinitis. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A:743–747.
- 67- Soslowsky LJ, Carpenter JE, DeBano CM, Banerji I, Moalli MR. Development and use of an animal model for investigations on rotator cuff disease. *J Shoulder Elbow Surg* 1996;5:383-92
- 68- Perry SM, McIlhenny SE, Hoffman MC, Soslowsky LJ. Inflammatory and angiogenic mRNA levels are altered in a supraspinatus tendon overuse animal model. *J Shoulder Elbow Surg* 2005;14:79S-83S.

- 69- Edelstein L., Thomas S.J., Soslowsky L.J., rotator cuff tears: what we have learned from animal models? *J musculoskelet neuronal interact* 2011; 11(2) :150-162
- 70- Matsui Y , Maeda M, Nakagami W, Iwata H. The involvement of matrix metalloproteinases and inflammation in lumbar disc herniation. *Spine* 1998;15:863-8.
- 71- Garafalo R., Cesari E. Role of metalloproteinases in rotator cuff tear. *Sports med arthrosc rev.* 2011;19-3 :207-212
- 72- Buono A., Oliva F., Longo U.G., Metalloproteases and rotator cuff disease. *J Shoulder Elbow Surg* 2012, 21: 200-208
- 73- Catherine M. Robertson, Christopher T. Chen, Michael K. Shindle, Failed Healing of Rotator Cuff Repair Correlates With Altered Collagenase and Gelatinase in Supraspinatus and Subscapularis Tendons. *The American Journal of Sports Medicine*,2012, 40:1993-2001
- 74- Forslund C.,Bylander B., Aspenberg P, Indomethacin and celecoxib improve tendon healing in rats. *Acta Orthop Scand* 2003; 74 (4): 465–469
- 75- Tsai WC, Hsu CC, Chang HN, Lin YC, Lin MS, Pang JH. Ibuprofen upregulates expressions of matrix metalloproteinase-1, -8, -9, and -13 without affecting expressions of types I and III collagen in tendon cells. *J Orthop Res.* 2010 Apr;28(4):487-91
- 76- Syggelos S. A., Giannopoulou E., Gouvousis P. A. In vitro effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cytokine, prostanoid and matrix metalloproteinase production by interface membranes from loose hip or knee endoprostheses.
- 77- Ian K. Y. Lo, Linda L., Robert Hollinshead, Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase mRNA Levels Are Specifically Altered in Torn Rotator Cuff Tendons. *Am J Sports Med.* 2004,32: 1223-1229.
- 78-
- 79- Gotoh M., Mitsui Y., Shibata H., Increased matrix metalloprotease-3 gene expression in ruptured rotator cuff tendons is associated with postoperative tendon retear. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012
- 80- Berglund ME, Hart DA, Reno C, Wiig M. Growth factor and protease expression during different phases of healing after rabbit deep flexor tendon repair. *J Orthop Res.* 2011 Jun;29(6):886-92.

- 81- Choi HR, Kondo S, Hirose K, et al. Expression and enzymatic activity of MMP-2 during healing process of the acute supraspinatus tendon tear in rabbits. *J Orthop Res.* 2002;20:927–933.
- 82- Yang S., Hsieh Y., Lue K.. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the expression of urokinase plasminogen activator and inhibitor and gelatinases in the early osteoarthritic knee of humans. *Clinical Biochemistry* 41 (2008) 109–116
- 83- Hallgren H., Eliasson P., Aspenberg P., Adolfsson L., Elevated plasma levels of TIMP-1 in patients with rotator cuff tear. *Acta Orthopaedica* 2012; 83 (5): 523–528
- 84- Martin GM, Stockfleth E. Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol.* 2012 May;11(5):600-8.
- 85- Kaur J, Sanyal SN. Diclofenac, a selective COX-2 inhibitor, inhibits DMH-induced colon tumorigenesis through suppression of MCP-1, MIP-1 $\alpha$  and VEGF. *Mol Carcinog.* 2011 Sep;50(9):707-18
- 86- Arnoczky SP, Lavagnino M, Egerbacher M, Caballero O, Gardner K. Matrix metalloproteinase inhibitors prevent a decrease in the mechanical properties of stress-deprived tendons: an in vitro experimental study. *Am J Sports Med* 2007;35:763-9. doi:10.1177/0363546506296043
- 87- Bedi A, Fox AJ, Kovacevic D, Deng XH, Warren RF, Rodeo SA. Doxycycline mediated inhibition of matrix metalloproteinases improves healing after rotator cuff repair. *Am J Sports Med.* 2010 Feb;38(2):308-17.
- 88- Krischak GD, Augat P, Claes L, Kinzl L, Beck A. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drug application on incisional wound healing in rats. *J Wound Care.* 2007 Feb;16(2):76-8.
- 89- McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high income countries. *PLoS Med.* 2013;10(2)