

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



TIPTA UZMANLIK TEZİ

SIÇANLARDA KRONİK ROTATOR MANŞET YIRTIĞI ONARIMI SONRASI
KERSETİN MADDESİNİN KULLANIMININ KEMİK-TENDON İYİLEŞMESİNE
ETKİSİNİN BİYOMEKANİK ve HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARI

Dr. Muhammed Oğuzhan ALBAYRAK

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali ERŞEN

İSTANBUL-2024

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen asistan abilerime, arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşire ve personeline, bize aile olma bilincini aşıl原因 ve yaşatan anabilim dalı başkanımız saygıdeğer Prof. Dr. Hayati Durmaz hocam şahsında İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ailesinin her üyesine teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık hayatım boyunca hem mesleğe dair hem de hayata dair bilgi ve becerilerini esirgemeyen, kuruma, hocaya, arkadaşlara, aileye vefayı öğreten, desteğini hep yanımda hissettiğim, beni hep motive eden Prof. Dr. Mehmet Aşık hocama teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım esnasında bilgi, beceri ve deneyimlerini esirgemeyen kendisiyle çalışmaya başladığım ilk günden itibaren desteğini her zaman arkamda hissettiğim, mesleğini, akademik kariyerini, insan ilişkilerini daima örnek aldığım, kendisinden çok şey öğrendiğim, bana ortopediyi sevdiren tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Erşen'e teşekkür ederim.

Mesleki kariyeri ve akademik hayatını daima örnek aldığımız, artroplasti ve deformite konusunda bize ayrı bir bakış açısı kazandıran Prof. Dr. Cengiz Şen hocama teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince, deformite başta olmak üzere ortopedinin temelini anlamamız için çaba sarfeden ve tecrübeleriyle bize daima katkı sağlayan Prof. Dr. Halil İbrahim Balcı hocama teşekkür ederim.

Pediyatrik ortopedi ve yürüme analizi alanında tecrübelerini daima bizimle paylaşan değerli Prof. Dr. Fuat Bilgili hocama teşekkür ederim.

Cerrahi tecrübesiyle ve akademik bilgisiyle her zaman bize destek olan değerli hocam Prof. Dr. Turgut Akgül'e teşekkür ederim.

Hiçbir konuda tecrübelerini esirgemeyen, asistan eğitimi için çok çaba sarf eden, cerrahi başarısını ve bilgisini daima örnek aldığımız değerli hocam Prof. Dr. Gökhan Polat'a teşekkür ederim.

Başta onkolojik ortopedi konusunda olmak üzere bilgi ve deneyimlerinden daima faydalandığımız Doç. Dr. Ahmet Salduz hocama teşekkür ederim.

Üzerimde çok emeği olan, en zor vakaları bile neşesi ve sakinliğiyle çok keyifli geçirdiğimiz, bize daima fırsat tanıyıp özgüven aşıl原因 saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ömer Naci Ergin'e teşekkür ederim.

Asistan eğitimi için çaba sarf eden, pratik zekası, cerrahlığı, akademik bilgi ve becerisiyle daima bize örnek olan Doç. Dr. Yavuz Sağlam hocama teşekkür ederim.

Bana daima kol kanat geren, desteğini hep arkamda hissettiğim, zor zamanlarımda hep yanımda olan çok değerli abim Op. Dr. Taha Kızılkurt'a teşekkür ederim.

Kişiliği, karakteri, bilgi ve tecrübesiyle daima yanımda olan saygıdeğer abim Op. Dr. Murat Korkmaz'a teşekkür ederim.

Asistanlık süremi büyük bir kısmını beraber geçirdiğim, akademik ve cerrahi olarak bana çok şey katan, anlayışı ve sakinliğiyle bize örnek olan çok değerli abim Op. Dr. Serkan Bayram'a teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, çalışkanlığıyla bizlere örnek olan saygıdeğer abim Op. Dr. Mehmet Demirel'e teşekkür ederim.

El cerrahisi konusunda engin bilgi ve deneyimlerini bizle paylaşan, desteğini daima hissettiğimiz Op. Dr. Ömer Ayık abime teşekkür ederim.

Kliniğe geldiğimiz ilk günden itibaren bize aile olma bilincini aşıl原因an, her problemimize çözüm üreten, kişiliği ve insan ilişkileriyle daima örnek aldığım, tezimi yazma süresince daima yanımda olan çok değerli abim Op. Dr. Alper Şükrü Kendirci'ye teşekkürlerimi sunarım.

Berber asistanlığa başladığım zor zamanları beraber atlattığımız tez sürecimde de bana desteğini esirgemeyen değerli kardeşim Dr. Mustafa Özkaya'ya teşekkürü borç bilirim.

Berber çalışma fırsatı bulduğum, daima zor zamanlarımda yanımda olan kardeşim Dr. Yekta Furkan Altın başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin deneysel aşamasında desteklerini esirgemeyen çok değerli Prof. Dr. Kerem Bilsel'e teşekkür ederim

Tezimin histolojik değerlendirmesinde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli Prof. Dr. Bilge Bilgiç'e teşekkür ederim.

Tezimin biyomekanik değerlendirilmesinde bilgi ve becerilerinden faydalandığım Makine Mühendisi Dr. Ergün Bozdağ'a ve Enis Yaman'a teşekkür ederim.

Tezimin deney aşamasında yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak çalışmamıza çokça katkıda bulunan Vet. Hek. Merve Nur Geçin'e ve tüm Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği andan itibaren bana hep destek olan hayat arkadaşım Deniz Albayrak'a bu süreçte bana karşı gösterdiği sabır ve özveri için sonsuz teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini hiç esirgemeyen bu günlere gelmemde sonsuz destek olan babam Tarık Albayrak'a, annem Nevin Albayrak'a ve kız kardeşim Nida Albayrak'a teşekkür ederim

BEYAN

Bu tez çalışmasının tamamı şahsıma aittir. Tezin planlanması, yapım aşaması ve uygulamalarında etik dışı hiçbir uygulama bulunmamaktadır. Tez yazımı sırasında yararlanılan tüm kaynaklar “Referanslar” bölümünde eksiksiz olarak şahsım tarafından belirtilmiştir. Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: 40817). Yazım sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın bulunmadığını beyan ederim.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Rotator Manşet Anatomisi ve Histolojisi	3
2.1.1.Glenohumeral Eklem ve Bağlar	6
2.1.2.Vasküler Anatomi ve Komşulukları	7
2.1.3.Rotator Manşet Histolojik İncelemesi	8
2.2.Rotator Manşet Biyomekaniği.....	9
2.2.1.Anterior-Posterior Kuvvet Dengesi	10
2.3. Rotator Manşet Yırtıkları	11
2.3.1. Epidemiyolojisi	11
2.3.2. Etiyopatogenez	11
2.3.3. Rotator Manşet Yırtıklarının Sınıflandırması.....	13
2.3.4. Rotator manşet yağlı dejenerasyonu.....	15
2.3.5. Tanı.....	17
2.3.6. Tedavi Seçenekleri	17
2.4. Kronik Rotator Manşet Yırtığı Sıçan Modeli.....	19
2.4.1. Kronik model ve yağlı dejenerasyon:.....	21
2.5. Kersetin Nedir	22
2.5.1. Kersetin molekül yapısı ve formülasyonu.....	22
2.5.2. Kersetin'in insanda ve hayvanda etkileri.....	23
2.5.3. Kersetin içeren besinler	24
2.5.4. Lipozom Teknolojisi nedir?	25
2.6. Kemik Tendon İyileşmesi	25
2.6.1. Histolojik değerlendirmeler	25
2.6.2. Biyomekanik değerlendirmeler:	26
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	27
3.1. Çalışma Dizaynı	27
3.1.1. Kronik Rotator Manşet Modeli Oluşturma.....	28
3.1.2. Kronik Rotator Manşet Modeli Sonrasında Transosseöz Tendon Onarımı.....	30
3.1.2. Sıçanların 12. Haftada Sakrifiye Edilmesi ve Supraspinatusun Disseksiyonu.....	32

3.2. Biyomekanik Değerlendirme.....	34
3.3. Histolojik Değerlendirme	37
3.4. İstatiksel Analiz.....	38
4. BULGULAR	39
4.1. Biyomekanik Bulgular	39
4.2. Histolojik Bulgular	42
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ	50



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Rotator manşet kasları ön ve arkadan görünüş

Şekil-2: Omuz kaslarının ön (A) ve arka (B) görünüşleri ve sinir innervasyonları

Şekil-3: Akromiyon çıkarıldıktan sonra, sağ omuzun üst tarafının fotoğrafları

Şekil-4: Sağ omuzun üst tarafının fotoğrafları,

Şekil-5: Rotator manşet ve çevresini oluşturan anatomik yapıların makroskopik görünümü

Şekil-6: Supraspinatus ve infraspinatus tendonları ile omuz kapsülünün histolojik katmanları

Şekil-7: (A) Sağlıklı bir omuzda (solda) kuvvet yönleri, (B) Rotator manşet kaslarının yokluğunda kuvvet yönleri

Şekil-8: Enine düzlem kuvvet çifti

Şekil-9: Ellmann, kısmi yırtıkları artiküler ve bursal taraflarına göre ve derinliklerine göre sınıflandırması

Şekil-10: Collin tarafından yapılan sınıflandırma

Şekil-11: Manyetik rezonans görüntülemeye uyarlanmış Goutallier sınıflandırması

Şekil-12: Tavşanlarda rotator manşet yaralanması yağlı dejenerasyonu modelinde, kas yağ içeriğini gösteren histolojik kesitler

Şekil-13: Sıçan rotator manşet onarımındaki cerrahi prosedür

Şekil-14: Supraspinatus tendonu ve humerus sakrifiye edilmiş

Şekil-15: Uç kısmına penroz dren dikilmiş supraspinatus tendonu – Kronik model

Şekil-16: Kersetin moleül yapısı

Şekil-17: Kersetin'in insanda etkileri

Şekil-18: Deney planı

Şekil-19: A. Sprague-Dawley sıçan işlem öncesi hazırlanmış hali, B. Lateral insizyon sonrası sonrası deltoid kasının görünümü

Şekil-20: A. Supraspinatus kası ve tendonunun ayak izinden tenotomize edilmiş ve serbestlenmiş hali, B. Supraspinatus tendonu uç kısmına penroz dren dikilmiş hali

Şekil-21: A. Penroz drenin supraspinatus tendonuna dikildikten 6 hafta sonraki ikinci cerrahideki tendon ucundaki görüntüsü, B. Dejenere olmuş tendondan drenin çıkarılması

Şekil-22: Supraspinatus tendonunun onarım öncesi sütur geçirilmiş halinin görünümü

Şekil-23: A. Humerus ayak izi ve tendondan geçirilen süturun ayak izine tespit öncesi hali, B. Tendonun tekrar tamir edilmiş hali

Şekil-24: Kersetin maddesinin oral gavage yoluyla sıçana uygulanması

Şekil-25: Supraspinatus ve iyileşmiş ayak izinin sakrifikasyon sırasındaki görüntüsü

Şekil-26: Sakrifiye edilmiş sıçan supraspinatus tendonu ve diğer yapılarının görüntüsü ve tendonun humerus ayak izindeki görüntüsü

Şekil-27: Deneyde kullanılan biyomekanik test cihazı

Şekil-28: Deney cihazında supraspinatus tendonunun kuvvet uygulama anındaki görüntüsü

Şekil-29: Deneyde muskulotendinöz bileşkeden uzamış ve kopmuş supraspinatus tendonu ve kasının görüntüsü

Şekil-30: Biyomekanik deneyde intratendinöz bölgeden kopmuş olan örneğin görüntüsü

Şekil-31: Histolojik inceleme yapılmak üzere alınmış kesit görüntüsü- Humerus yapışma yeri görünmekte

Şekil-32: Load to Faliure/Maksimum kopma kuvveti (N) değerlerinin karşılaştırmalı grafiği

Şekil-33: Stifness/Sertlik değerlerinin karşılaştırmalı grafiği

Şekil-34: Deplasman miktarının karşılaştırmalı grafiği

Şekil-35: A: Kontrol grubu ve kersetin verilen gruptan alınan histolojik kesitler B. İyileşmiş kemik tendon bileşkesi kersetin grubundan alınan kesit görüntüleri

Şekil-36: Kersetin verilen grupta kemiğe daha dik yerleşim göstermiş sharpey fibrilleri

Şekil-37: Kronik modele bağlı olduğu düşünülen yağlı doku infiltrasyonu

TABLolar LİSTESİ

Tablo-1: Yırtık şekline göre sınıflandırma

Tablo-2: Büyüklüğe göre sınıflandırma

Tablo-3: Yırtığın süresine göre sınıflandırma

Tablo-4: Goutallier evrelemesi

Tablo-5: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

Tablo-6: Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması



KISALTMALAR LİSTESİ

TM: Teres minor

SSk: Subskapularis

Bo: Bisipital oluk

GT: Büyük tüberkül

SSp: Supraspinatus

Ant: Anterior

Med: Medial.

KP: Korakoid proçes

İSp: İnfraspinatus,

PMi: Pektoralis minör

Ss: Skapular spine

GH: Glenohumeral

AK: Akromiyoklavikuler

KK: Korakoklavikuler

KH: Korakohumeral

KA: Korakoakromiyal

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı kronik rotator manşet yırtıklarında onarım sonrası oral kersetin flavonoidinin kullanımının kemik-tendon iyileşmesine etkisini histolojik ve biyomekanik olarak incelemektir.

Materyal & Metod: 24 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanın 48 adet omuz eklemi çalışmada kullanıldı. Omuz eklemi lateralinden yapılan kesi ile girildi. Deltoid kası lifleri split geçildi. Supraspinatus tendonu tutunma yerinden kaldırıldı. Tendonun yapışıklığını ve tekrar iyileşmesini engellemek için ucuna penröz dren sarıldı. 6 hafta beklenerek kronik rotator manşet yırtığı modeli oluşturuldu. Her iki omuz eklemindeki kronik supraspinatus tendonu yırtıkları 2.0 PDS sütürlerle büyük tüberküldeki ayak izi bölgesine transosseöz yöntemle tamir edildi. Deney grubunda bulunan 12 sıçan günlük 25mg/kg doz kersetin ile oral gavage yoluyla beslendi. Diğer 12 sıçan ise kontrol grubunu oluşturdu. Onarım sonrası 12. haftada 24 sıçanın tamamı sakrifiye edildi. İki gruptan da 4 sıçan histolojik, 8 sıçan biyomekanik deneyler için kullanıldı. Kontrol grubu “Grup A” ve kersetin verilen deney grubu ise “Grup B” olarak adlandırıldı.

Bulgular: Biyomekanik incelemede maksimum kopma kuvveti grup A için 10,8 N (6,2-23), grup B için ise 10,7 N (5,6-20) olarak kaydedildi. Sertlik grup A için 1,3 N/mm (0,9-1,8), grup B için ise 1,4 N/mm (0,5-3,5) olarak kaydedildi. Grup A’da 8 örnek intratendinöz bölgeden, 1 örnek musküler bölgeden, 2 örnek ise muskületendinöz bölgeden koptu. Grup B’de 7 örnek intratendinöz bölgeden, 1 örnek musküler bölgeden, 6 örnek ise muskületendinöz bölgeden koptu. Grup A’da deplasman miktarı 0,9 mm (0,4-2,1), grup B’de 0,9 mm (0,4-1,9) olarak kaydedildi. Gruplar karşılaştırıldığında biyomekanik olarak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Histolojik incelemede gruplar kollajen organizasyonu, tenosit miktarı ve rejeneratif bağ doku yoğunluğu, sharpey fibrillerinin miktarı ve yağlı doku infiltrasyonu açısından benzerdi. Her iki grupta kemik-tendon iyileşmesi yeterliydi ancak grup B’de 3 histolojik incelemede sharpey fibrilleri daha dikey yerleşimliydi.

Sonuç: Kronik rotator manşet yırtığı sıçan modelinde onarım sonrası 12. haftada oral kersetin flavonoidinin kemik-tendon ara yüzündeki iyileşmeye histopatolojik ve biyomekanik olarak etkisi görülmedi.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to histologically and biomechanically investigate the effect of the oral administration of quercetin flavonoid on bone-tendon healing after repair in chronic rotator cuff tears.

Materials & Methods: Forty-eight shoulder joints of 24 male Sprague-Dawley rats were used in the study. An incision was made from the lateral side of the shoulder joint. The deltoid muscle fibers were split. The supraspinatus tendon was detached from its insertion site. To prevent adhesion and reattachment of the tendon, a penrose drain was wrapped around its end. A chronic rotator cuff tear model was created by waiting for 6 weeks. Chronic supraspinatus tendon tears in both shoulder joints were repaired using 2.0 PDS sutures via a transosseous method at the footprint area of the greater tubercle. The experimental group of 12 rats was fed daily with 25 mg/kg dose of quercetin through oral gavage. The other 12 rats formed the control group. At the 12th week after the repair, all 24 rats were sacrificed. Four rats from each group were used for histological, and 8 rats for biomechanical experiments. The control group was designated as "Group A" and the quercetin-fed experimental group as "Group B".

Results: In biomechanical analysis, the maximum breaking force was recorded as 10.8 N (6.2-23) for Group A and 10.7 N (5.6-20) for Group B. Stiffness was recorded as 1.3 N/mm (0.9-1.8) for Group A and 1.4 N/mm (0.5-3.5) for Group B. In Group A, 8 samples ruptured from the intratendinous region, 1 from the muscular region, and 2 from the musculotendinous region. In Group B, 7 samples ruptured from the intratendinous region, 1 from the muscular region, and 6 from the musculotendinous region. The displacement amount was recorded as 0.9 mm (0.4-2.1) for Group A and 0.9 mm (0.4-1.9) for Group B. No statistically significant difference was found biomechanically when the groups were compared. Histologically, the groups were similar in terms of collagen organization, tenocyte quantity and regenerative connective tissue density, amount of Sharpey's fibers, and fatty tissue infiltration. Bone-tendon healing was sufficient in both groups, but in Group B, Sharpey's fibers were more vertically oriented in 3 histological examinations.

Conclusion: In a rat model of chronic rotator cuff tear, no histopathological or biomechanical effect of oral quercetin flavonoid on bone-tendon interface healing was observed at the 12th week post-repair.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Rotator manşet yaralanmaları, ciddi ağrı, fonksiyonel bozukluk ve morbidite sebebidir. Rotator manşet yırtığının sebep olduğu ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık tedaviye yönelik araştırma metodolojilerinin hızla geliştirilmesini sağlamıştır. İnsan rotator manşetinin anatomik, biyomekanik, hücresel ve moleküler özelliklerini modelleme yeteneklerini düşündüğümüzde, hayvan modelleri uzun süredir bu yaralanmaların önlenmesi ve tedavisinde yeni yöntemlerin geliştirilebilmesinde önemli rol oynamıştır. Kas-iskelet sistemi araştırmalarında hayvan modellerinin geliştirilmesi, diğer alanlardan farklı olarak makro yapıların ve işlevlerin benzerliği kadar hücresel ve moleküler işlevlerin de kopyalanması gerekliliği nedeniyle benzersizdir [1]. Rotator manşet, supraspinatus (SSp), infraspinatus (İSp), teres minor (TM) ve subskapularis (SSk) kasları ile tendonlarını içeren, skapulayı humerusa bağlayan dört tendon ve tendinöz insersiyon grubunu içeren bir terimdir [1, 2].

Rotator manşet dejenerasyonu, oldukça yaygın görülen ilerleyici bir ortopedik durumdur ve sıklıkla tam kat rotator manşet yırtığıyla sonuçlanır. Bu duruma sebep olan ve eşlik eden birçok faktör bulunmaktadır. Literatürde bu nedenler ekstrinsik ve intrinsik faktörler olarak tanımlanmıştır. Ekstrinsik faktörler, rotator manşet hasarına katkıda bulunan demografik ve anatomik değişkenler gibi önceden belirlenmiş faktörleri içerirken, intrinsik faktörler genellikle rotator manşetin kendi içerisinde meydana gelen patolojik değişikliklerdir. İntrinsik hastalık sürecindeki kritik nokta, genellikle dejeneratif bir sürece sahip olmasıdır ve bu dejeneratif sürece katkıda bulunabilecek potansiyel faktörleri vurgulayan birçok teori ortaya konmuştur. Birçok olguda, patolojinin hem intrinsik hem de ekstrinsik faktörlerin ortak bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Rotator manşet yırtıklarının gelecekteki tedavisi, muhtemelen dejeneratif sürecin biyolojik modülasyonunu değiştirecektir. Lokal adjuvanların kullanımıyla tendon onarımının optimize edilmesi, temel hastalık sürecinin anlaşılmasını sağlayacak ve yırtığın olası tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini kolaylaştıracaktır [3, 4].

Rotator manşet tendon yaralanmaları, tekrarlayıcı kol aktivitesi yapan sporcular ve ileri yaşta yetişkinler arasında geniş bir popülasyona yayılmaktadır. Kadavra çalışmaları, rotator manşet tendon patolojilerinin görülme sıklığının %5 ile %40 arasında olduğunu ve olguların %17'sinde kadarında tam kat yırtıkların meydana geldiğini göstermiştir [1].

Kronik, küçük–orta boyutta yırtıklarda yaklaşık %25, büyük veya masif yırtıklarda ise %90'a varan iyileşmeme veya rerüptür oranı bildirilmiştir. Literatür, onarım başarısızlığını çeşitli faktörlerle ilişkilendirmiştir. Bunlar kronikleşme düzeyi, hasta özellikleri, cerrahi teknik ve/veya rotator manşet yırtığının doğal seyri gibi faktörlerdir [5]. Rotator manşet yırtıklarının "ideal" tedavisi hakkında birçok tartışma ve farklı görüş bulunmaktadır. Başarısızlık oranları incelendiğinde, cerrahi onarım sonrası omuz kuşağının mekanik özelliklerini iyileştirmeye yönelik birçok araştırma bulunmaktadır. Ayrıca, kemik-tendon iyileşmesini inceleyen hayvan çalışmaları, iyileşme dokusunun doğal kemik-tendon ara yüzünden önemli ölçüde farklı olduğunu ve bu farklılığın onarım başarısızlıklarına neden olabileceğini göstermiştir. İyileşen tendonun kemiğe başarılı bir şekilde yeniden entegre olabilmesi için uygun koşulları sağlamak amaçlanmaktadır. Biyomekanik doku özelliklerinin restore edilmesi, kemik-tendon iyileşmesini hızlandırmayı ve iyileşme sürecini skar oluşumundan doğal kemik-tendon arayüzüne doğru yönlendirmeyi amaçlamaktadır. Bunun yanı sıra tendon hücre aktivitesini ve metabolizmasını da arttırmak diğer bir hedeftir [6-9].

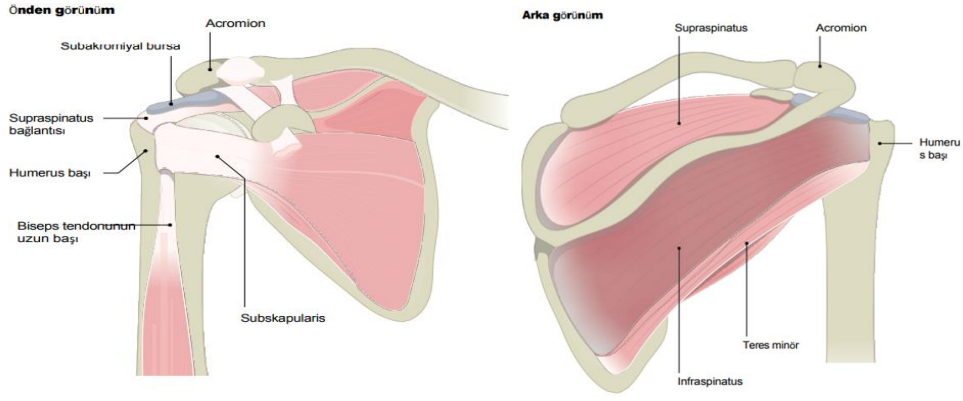
Kersetin adı verilen bir flavonoid madde, meyve ve sebzelerde çeşitli oranlarda bulunmaktadır. Zihinsel ve fiziksel performansı artırabilecek ve enfeksiyon riskini azaltabilecek özel biyolojik etkilere sahip olduğu literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir. Anti-kanserojenik, anti-enflamatuar, antiviral, antioksidan ve psikostimülan aktivitelerin yanı sıra genel sağlık ve hastalık direncine potansiyel faydalar sağlayan kersetin; lipid peroksidasyonunu, trombosit agregasyonunu ve kapiller geçirgenliği inhibe edici ve mitokondriyal aktiviteyi düzenleyici bir molekül olarak karşımıza çıkmaktadır [10-12].

Bu tez ve çalışmadaki amaç sıçanlarda kronik rotator manşet yırtığı modelinde kronik supraspinatus yırtığı onarımı sonrası kersetin kullanımının tendon iyileşmesine etkisini histolojik ve biyomekanik sonuçlarını incelemek ve bundan yola çıkarak insanda rotator manşet onarımı sonrası kullanılacak kersetin flavonoidinin hastanın rotator manşet iyileşmesine etkisini göstermektir.

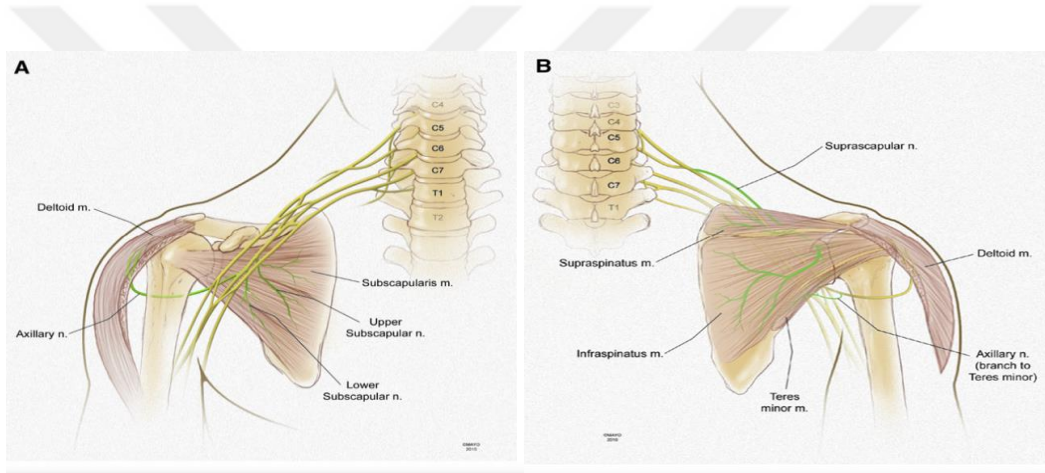
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rotator Manşet Anatomisi ve Histolojisi

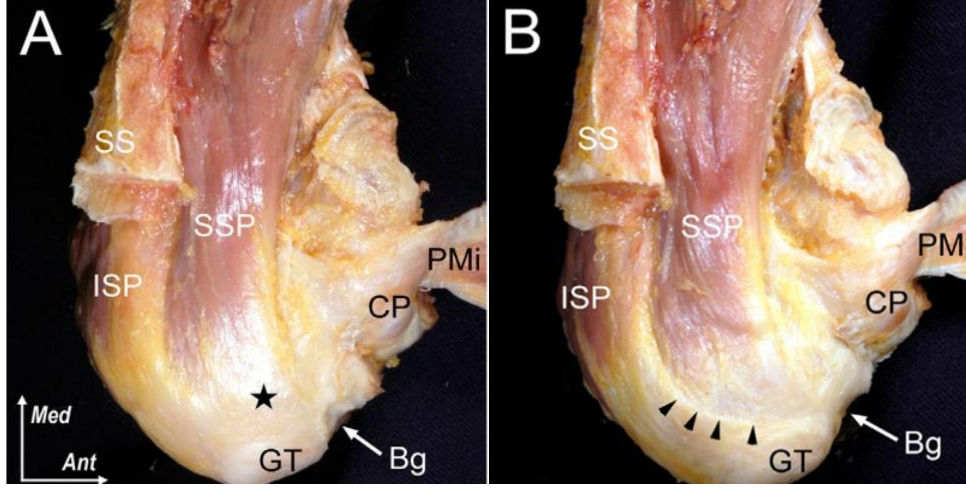
Rotator manşet, skapuladan köken alan ve humerusun büyük ve küçük tuberküllerine bağlanan dört kas ve bu kasların tendonlarından oluşan bir yapıdır (Şekil-1). Subskapularis kası, skapulanın ön yüzündeki subskapular fossadan köken alarak humerusun küçük tuberkülüne tutunur. Subskapular kası kolun iç rotasyonunu sağlar; C5-C8 köklerinden çıkan subskapular sinir tarafından innerve edilir. Supraspinatus kası, skapulada supraspinöz aponevrozdan köken alarak eklem kapsülün üzerinden ve akromiyon ile korakoakromiyal bağın (korakoakromiyal kemer) altından geçerek büyük tuberkülün üst kısmına yapışır (Şekil-3,4). C4-C6 köklerinden çıkan supraskapular sinir tarafından innervasyonu sağlanır. Humerus başının glenoid fossada stabilizasyonuna katkıda bulunan supraspinatus kası, kolun abduksiyon ve öne elevasyonunun başlamasını sağlar. İnfraspinatus kası, supraskapular sinir tarafından innerve edilir. İnfraspinöz fossadan köken alır ve büyük tuberkülün posterolateralindeki orta 1/3'lük bölüme yapışır (Şekil-3,4). Kolun dış rotasyonunu sağlar ve skapulohumeral eklem kapsülünü arkadan destekler. Dördüncü kas olan teres minör ise skapulanın dış kenarından köken alır ve büyük tuberkülün alt 1/3'lük kısmına yapışır. Zayıf bir dış rotatör olan teres minör kası, C5-C6 köklerinden çıkan aksiller sinir tarafından innerve edilir [13-15] (Şekil-2). Bu dört kasın tendonu, humerusa yapışma noktasına genellikle 1.5-2 cm kala birleşir ve rotator kablo denilen elastofibröz yapı ile bir arada tutulur. Omuzun rotasyon hareketlerini gerçekleştirmenin yanı sıra, asıl önemli görevleri, deltoid ve pektoralis major kaslarının fonksiyonları sırasında humerus başını glenoid fossada sabit tutmaktır. Ayrıca, diğer bir görevi ilk 15-20° abduksiyonu sağlayarak deltoid kasının moment koluna destek olmaktır [13, 15].



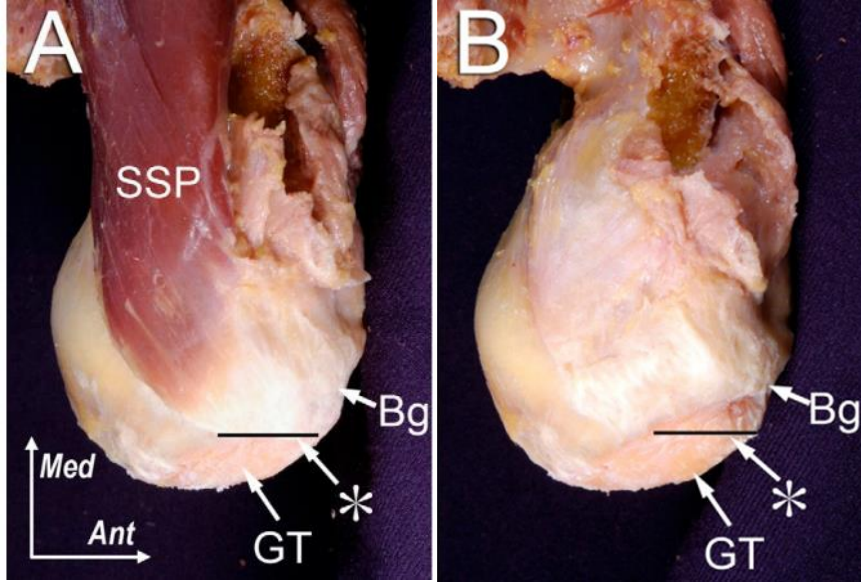
Şekil-1: Rotator manşet kasları ön ve arkadan görünüşü [20]



Şekil-2 : Omuz kaslarının ön (A) ve arka (B) görünüşleri ve sinir inervasyonları (<https://www.semanticscholar.org> site-sinden alınmıştır.)



Şekil -3 : Akromiyon çıkarıldıktan sonra, sağ omuzun yukarıdan görünüşü. **A:** Bağ dokuları, supraspinatus ve infraspinatusun insersiyonlarının yakınında yer alır (yıldızla gösterilmiştir). Bu dokular, infraspinatusun supraspinatustan ayrılmasını zorlaştırır. **B:** Üstteki bağ dokuları çıkarıldıktan sonra, infraspinatusun ön kenarı (ok başlarıyla işaretlenmiştir) net bir şekilde görülür. Bg=bisipital oluk, CP=korakoid proçes, GT=büyük tüberkül, ISP=infraspinatus, PMi=pektoralis minör, SS=skapular spine, SSP=supraspinatus, Ant=anterior ve Med=medial[16]

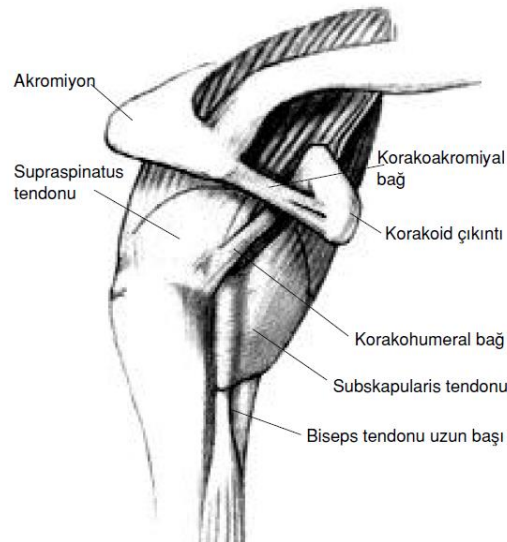


Şekil-4: Sağ omuzun yukarıdan görünüşü, supraspinatus ve infraspinatusun tendinöz insersiyoları. **A:** İnfraspinatus tamamen humerustan çıkarılmış, ancak supraspinatus korunmuştur. İnfraspinatusun büyük tüberküle yapışma alanı net bir şekilde görülmektedir. Siyah çizgi (yıldız işareti) infraspinatus ve supraspinatusun insersiyon alanı arasındaki sınırı göstermektedir. **B:** Supraspinatus humerustan çıkarılmış ve supraspinatusun insersiyon alanı gözlemlenebilir hale gelmiştir. Bg=bisipital oluk, GT=büyük tüberozite, SSP=supraspinatus, Ant=anterior ve Med=medial [16]

2.1.1. Glenohumeral Eklem ve Bağlar

Glenohumeral (GH) eklem, humerus başı ve glenoidden oluşur. Humerus başı, glenoid fossadan daha büyük olmasına rağmen, eğrilikleri genellikle %1 gibi küçük bir fark gösterir. Glenoid fossanın şekli ve içbükeyliği bireyler arasında değişkenlik göstermekle birlikte sıklıkla skapulanın mediolateral eksenine göre 5-7° retroversiyona sahiptir. Süperior ve inferior akromiyoklaviküler (AK) ligamentler; korakoklaviküler (KK) ligament, korakohumeral (KH) ligament, korakoakromiyal (KA) ligament ve süperior, orta ve inferior GH ligamentler dahil olmak üzere çeşitli ligamentler omuz eklemi stabilizasyonuna destek sağlar (Şekil-5). KA ligament subskapular fossanın çatısı olarak görev yapar ve akromiyon ile korakoid çıkıntı arasında KA kemeri oluşturur. Labrum, glenoid boşluğun kenarına tutunan fibrokartilajinöz dokudan oluşan bir yapıdır. GH eklem kapsülü labruma, skapula boynuna ve humerusun anatomik boynuna yapışarak eklemi boylu boyunca sarar. Anteriorda GH ligamentler ve superiorde KH ligament, ayrıca KA ve AK ligamentler tarafından stabilize edilmektedir [17-19].

Korakoakromiyal ark, akromiyonun ön kısmı, korakoid çıkıntı ve bu ikisi arasında uzanan korakoakromiyal bursadan oluşur. Bu yapı altında rotator manşet, biceps tendonu, subakromiyal bursa ve humerus başı bulunur. Anatomik çalışmalarda bu bant, fibröz kollajen bir tabaka olarak kuadrangüler, lateral ve medial bantlardan oluşan Y şeklinde geniş bir yapı olarak tanımlanmıştır [20-22].

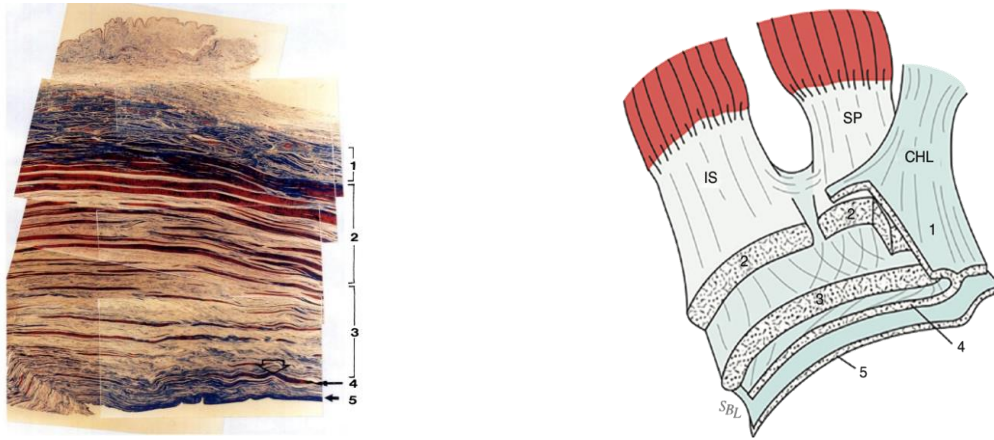


Şekil-5: Rotator manşet ve çevresini oluşturan anatomik yapıların makroskopik görünümü[13]

2.1.2.Vasküler Anatomi ve Komşulukları

Rotator manşetin ana vasküler beslenmesi, anterior humeral sirkumfleks arterin çıkan dalından, torakoakromiyal arterin akromiyal dalından, supraskapular arterden ve posterior humeral sirkumfleks arterden kaynaklanır. Rotator manşet yırtıklarının patogenezinde rotator manşet tendonlarının mikrovasküler beslenmesinin etkilendiği düşünülmektedir. Çoğu kadavra çalışması supraspinatus tendonunun önemli bir bölgesinde hipovasküler bir alan olduğunu göstermiştir. Bu hipovasküler alanının yaşlanan tendonun yıpratıcı dejenerasyonunda önemli bir rolü olduğu öne sürülmüştür [23]. Sıkışma sendromu olan semptomatik hastalarda supraspinatus tendonunun mikrovasküler beslenmesi üzerine yapılan daha yeni çalışmalar en büyük sıkışma alanında (supraspinatus tendonunun insersiyonunun 8 mm proksimalinde), vaskülaritenin arttığını göstermektedir. Kadavra araştırmalarının aksine, bu çalışmalar hipervaskülarite veya neovaskülarizasyonun mekanik bir sıkışmaya bağlı olarak semptomatik rotator manşet hastalığı ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir [24, 25].

2.1.3. Rotator Manşet Histolojik İncelemesi



Şekil-6: Supraspinatus ve infraspinatus tendonları ile omuz kapsülünün histolojik katmanları[26] (Clark JM, Harryman DT, 2nd. *Tendons, ligaments, and capsule of the rotator cuff. Gross and microscopic anatomy. J Bone Joint Surg Am. 1992;74[5]:713-725.*)

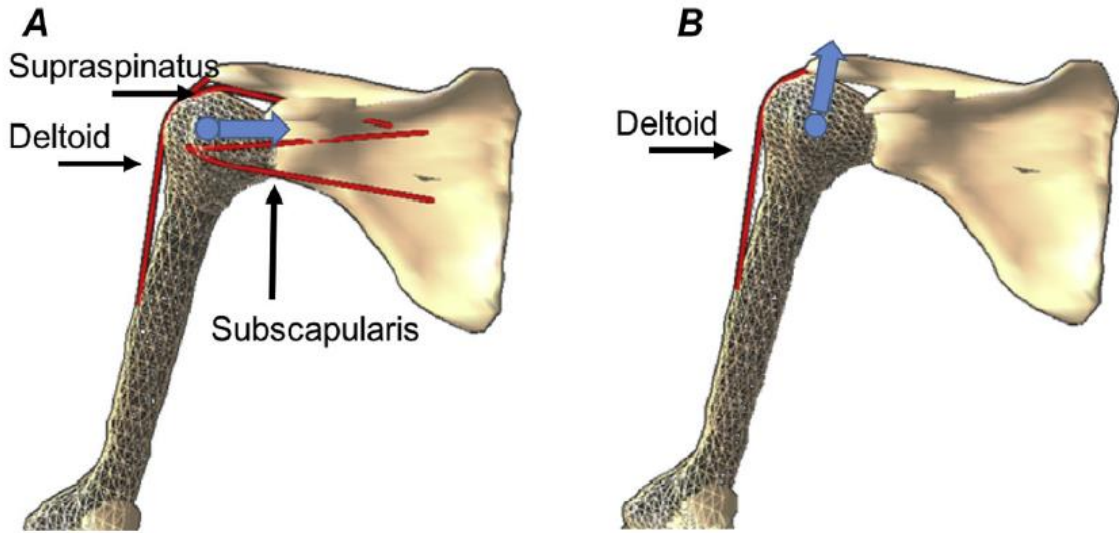
Clark ve ark. rotator manşet ve omuz kapsülünün çeşitli yerlerinden dikey olarak alınan histolojik kesitleri incelemiş ve beş farklı katmandan oluştuğunu göstermişlerdir. 1. katman her bir kasin eksenine göre eğik olarak yönlendirilmiş korakohumeral ligament liflerinden meydana gelir. Bu katmanda büyük arteriyoller sıkça bulunur. 2. katman birbirine yakın paralel tendon liflerinden oluşan büyük demetler halinde gösterilmiştir. Arteriyoller, birinci katmandan gelen fasiküller arasında ikinci katmana geçer. 3. katman tendinöz bir yapıya sahip olup, fasiküllerinin boyutları ikinci katmanda olanlardan daha küçüktür. Ancak, tek tip bir yönelime sahip değildir. Fasiküller, ikinci katmandakilerden daha gevşek bir şekilde paketlenmiştir. Vasküler yapılar bu tabakada da bulunur ancak 1. ve 2. katmandakilerden daha küçük boyuttadır. Daha büyük arterler, birinci ve ikinci katmandan geçtikten sonra dönerek ikinci ve üçüncü katmanlar arasındaki aralıkta ilerlerler. 4. katman gevşek bağ dokusundan oluşur ve kalın kolajen lif bantları içerir. Bu katmandaki tek vasküler yapı kılcal damarlardır ve rotator kablo bu katmanda gösterilmiştir. 5. katman omuz kapsülüne bitişik ve eklem komşu yüzeyde bulunur. Humerusa yerleşen iç içe geçmiş kolajen fibrillerinden oluşan ince ve devamlı bir tabakadır [26-28] (Şekil-6).

2.2. Rotator Manşet Biyomekaniği

Rotator manşetin yapısı ve humerusa olan anatomik ilişkisi hakkında yeterli bilgiye sahibiz ancak mekanik özellikleriyle ilgili bilgimiz sınırlıdır. Tendonu oluşturan liflerin tek tek izlenmesi durumunda, rotator manşeti oluşturan tendonların humerusa ayrı ayrı bağlanmadığı, komşu tendon lifleriyle karıştığı gözlemlenir. Tendon liflerinin bu düzeni nedeniyle, rotator manşet kaslarından birinin kasılması anında, sadece o kasın tendonunun humerusa bağlanma noktasını değil, yanındaki tendonların bağlanma yerini de etkiler. Tek bir tendonu ayırıp fonksiyonlarını belirleme zorluğundan dolayı, mekanik özelliklerle ilgili bilgilerimiz yetersizdir [29].

Rotator manşet biyomekaniği komplekstir. Kasların kasılmasıyla humerusta oluşan tork, moment kolu (humerus başı merkezi ile bu kuvvetin etkili uygulama noktası arasındaki uzaklık) ile buna dik olan kas kuvvetinin bileşkesine bağlıdır. Manşet kasları tarafından oluşturulan kuvvetin büyüklüğü, kasın kütlesi ve pozisyonu ile eklem pozisyonuna bağlıdır. Bir kasın omuz kuvveti üzerindeki etkisini değiştiren birkaç faktör gösterilmiştir [20]. Bu dengeleyici kas kuvvetlerinin zamanlaması ve büyüklüğü, istenmeyen yükler altında humerus hareketinin önlenmesi için dengede olmalıdır. Kolu hareketsiz olarak başın üstünde tutabilmek için omuz kaslarının her birinin oluşturduğu kuvvet ve torkun toplamı nötr olmalıdır. Sonuç olarak, rotator manşet kaslarının görevi, belirli bir kas grubu içinde birbirleriyle uyumlu ve eş zamanlı çalışarak hareketi gerçekleştirmektir. Belirli bir hareket sırasında antagonist görev yapan kaslar, istenmeyen hareketleri engelleyecek net bir tork oluştururlar[20].

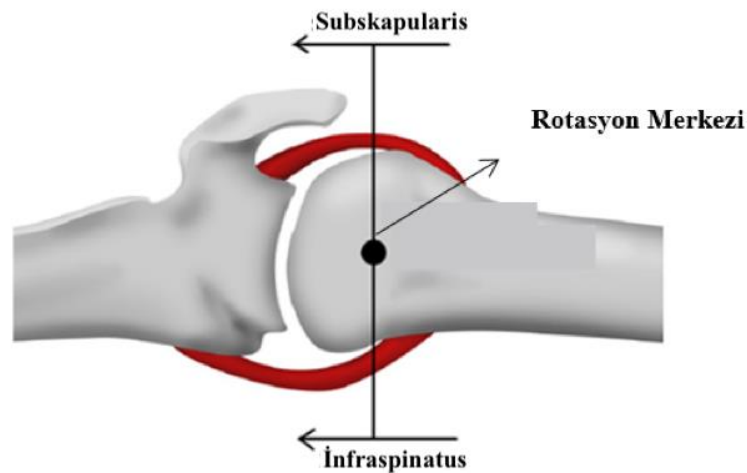
Rotator manşetin rolü, humerus başını ve eklemi stabilize etmektir. Supraspinatus kası kasılarak abduksiyon yapar ve 30° ile 60° arasında küçük bir dış rotasyon torku oluşturur. Rotator manşet patolojilerinde, değişmiş kinematik ve kas aktivitesi gözlenmektedir. Patolojiye bağlı meydana gelen defisit neticesinde humerus başının süperior translasyonu artarken, subakromiyal boşluk ise azalır. Buna bağlı olarak rotator manşet kaslarındaki hasar sıklığının etkisiyle daha da artar [25, 30, 31] (Şekil-7).



Şekil-7: Deltoid kuvvet çiftleri(A) Sağlıklı bir omuzda (solda), deltoid ve supraspinatus yükü paylaşır; deltoidin etkisi, ortaya çıkan kuvvetin humerus başını deltoide doğru sıkıştırmasına yardımcı olur (mavi ok). (B) Rotator manşet kaslarının yokluğunda, karşı koyulmayan deltoid kuvveti yön değiştirir ve humerusun süperiora kaymasına neden olan süperior kuvveti artırır (mavi ok)[30].

2.2.1. Anterior-Posterior Kuvvet Dengesi

Rotator manşet, omuz ekleminde agonist ve antagonist kasların uyumlu aktivasyonu ve inaktivasyonu ile birlikte bir kuvvet çifti oluşturur. Ön-arka kuvvet dengesi, ön tarafta subskapularis kası ve arka tarafta infraspinatus ile teres minor kasları tarafından sağlanır (Şekil-8). Kantitatif analizler, eklem reaksiyon kuvvetlerinin yönü ve büyüklüğünün özellikle anterior-posterior kuvvet dengesinin bütünlüğünden etkilendiğini ortaya koymuştur [17].



Şekil-8: Enine düzlem kuvvet çifti. İnfraspinatus tendonu posteriordan subskapularis tendonu ise anteriordan kuvvet çiftlerini oluşturarak glenohumeral eklem dengesine katkıda bulunur [17].

2.3. Rotator Manşet Yırtıkları

2.3.1. Epidemiyolojisi

Rotator manşet yırtığı olan hastalarda omuz ağrısı, yırtık sonrası herhangi bir anda gelişebilir. Ancak rotator manşet yırtığı olan çoğu hastada ağrı veya güçsüzlük belirtileri görülmez ve hasta hekime başvurmaz. Bu nedenle, rotator manşet yırtığının kesin oranı hakkında net bir görüş bulunmamaktadır [32]. Rotator manşet hasar oluşum mekanizmaları temelde ekstrinsik ve intrinsik faktörler olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Ekstrinsik faktörler, rotator manşet hasarına katkıda bulunan demografik ve anatomik değişkenleri içerirken, intrinsik faktörler ise patolojik değişikliklerin rotator manşet kasının kendi yapısından kaynaklanan durumlardır. İntrinsik hastalıktaki kritik süreç genellikle dejeneratiftir ve bu dejeneratif süreçte katkıda bulunabilecek potansiyel faktörler bulunmaktadır [3, 33]. Rotator manşet hastalığının etiyolojisi muhtemelen multifaktöriyeldir ve yaşla ilişkili dejenerasyon, mikrotravma ve makrotravmaları içermektedir. Rotator manşet yırtıklarının insidansı yaşlanma ile artmaktadır ve 80 üzeri yaşlarda olan bireylerin yarısından fazlasında rotator manşet yırtığı bulunmaktadır. Sigara kullanımı, hiperkolesterolemi ve genetik faktörlerin rotator manşet patolojilerinin gelişimini etkilediği gösterilmiştir [34].

2.3.2. Etiyopatogenez

Rotator manşet yırtıkları sıkışma, tendinopati, kısmi yırtıklar ve çeşitli boyutlarda tam kat yırtıkları içeren bir spektrumu temsil eder. Yırtık oluşumunda etkili olan faktörler ekstrinsik ve intrinsik olarak ayrılmıştır:

Ekstrinsik Faktörler: Bu faktörler genellikle anatomik ve çevreseldir. Anatomik faktörler arasında, akromiyon morfolojisi önemlidir. Kancalı, kavisli ve lateral olarak eğimli akromiyonlar, rotator manşet yırtıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu hastalar genellikle subakromiyal dekompresyondan fayda görürler. Düz akromiyonların rotator manşet hasarıyla ilişkisi daha azdır. Çevresel faktörler arasında yaş, ağır aktivite ile omuz kullanımı, sigara öyküsü ve diyabet gibi durumlar yer alır. Ancak rotator manşet dejenerasyonu sıklıkla multifaktöriyeldir [3, 35, 36].

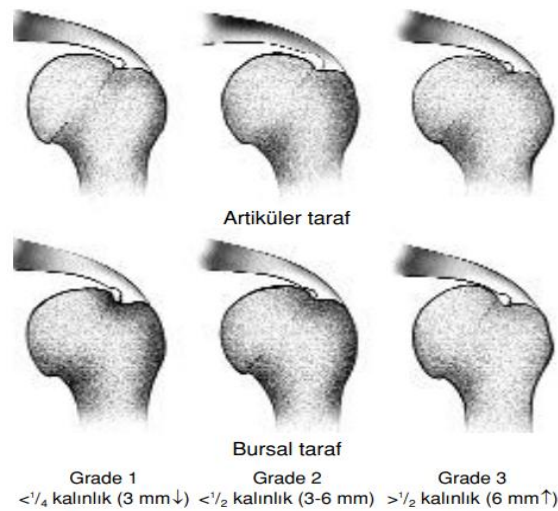
İntrinsik faktörler: Rotator manşetin yapısında meydana gelen çeşitli mekanizmaları kapsar. Yaşa bağlı tendon hasarının kronik mikrotravmalarla birleşmesi ve bunun sonucunda kısmi tendon yırtıklarına yol açmasıyla sonuçlanan dejeneratif mikrotravma modeli ortaya çıkmıştır. Tekrarlayan mikro travmanın bir sonucu olarak dejeneratif rotator manşet tendonunda, enflamatuar araçlar lokal ortamı etkiler ve oksidatif stres tenosit apoptozuna sebep olur, bu da rotator manşet tendonunda daha fazla dejenerasyona yol açar. Yaşa bağlı dejenerasyonun bir diğer teorisi, reaktif oksijen radikallerinin birikmesi, buna bağlı olarak oksidatif stresin artmasına ve hücre apoptozunda artışa neden olduğunu söyler [3, 37]. Rotator manşet hastalığının risk faktörleri arasında yaş, aile öyküsü, genetik faktörler gibi değiştirilemeyen riskler ve diyabet, sigara öyküsü, hiperlipidemi gibi değiştirilebilen risk faktörleri yer alır. Tendonlarda oluşan patolojilerin çoğunlukla inflamasyon ve anormal oksidatif stres kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, bu yolları düzenleyen veya baskılayan anti-oksidatif ve anti-inflamatuar tedaviler, tendinopatilerin ve yırtıkların seyrini değiştirerek terapötik fayda sağlayabilir [32, 38, 39]. Ayrıca, rotator manşet yırtıklarının oluşumunda rotator manşet tendonlarının mikrovasküler beslenmesinin etkilendiği düşünülmektedir. Çoğu kadavra çalışması supraspinatus tendonunun distal bölgesinde hipovasküler bir alan olduğunu göstermiştir. Bu hipovasküleri alanının yaşlanan tendonun yıpratıcı dejenerasyonunda önemli bir rolü olduğu öne sürülmüştür. Sıkışma sendromu olan semptomatik hastalarda supraspinatus tendonunun mikrovasküler beslenmesi üzerine yapılan daha yeni çalışmalar en büyük sıkışma alanında (supraspinatus tendonunun insersiyonunun 8 mm proksimalinde), aslında hipervaskülarite olduğunu göstermektedir. Kadavra araştırmalarının aksine, bu çalışmalar hipervaskülarite veya neovaskülarizasyonun mekanik sıkışmaya bağlı semptomatik rotator manşet hastalığı ile ilişkili olabileceğini akla getirmektedir [24].

2.3.3. Rotator Manşet Yırtıklarının Sınıflandırması

Rotator manşet yırtıklarının sınıflandırılması, klinik uygulamada yırtığın tanımlanması, tanı, tedavi ve prognoz konularında yardımcı olmayı amaçlar. Bu sınıflamalar çeşitli tedavi seçeneklerinin karşılaştırılması ve üstünlüklerinin bilimsel olarak değerlendirilmesine olanak sağlar [40] (Tablo-1,2,3) (Şekil-9,10).

Tablo-1: Yırtık şekline göre sınıflandırma [40]

Şekil	Yeri
Transvers lineer	Supraspinatus insersiyosunda
Hilal şeklinde	Transvers lineer yırtıkların supraspinatus ve infraspinatus tendonlarının çekmesiyle
L-şeklinde	Transvers yırtık ile birlikte infraspinatus ve supraspinatus arasından longitudinal yırtığın bulunması
Ters L şeklinde	Rotatora intervale uzanan
Dörtgen	Supraspinatus ve infraspinatus uzantıları olan retrakte transvers yırtık
Masif	Teres minör ve/veya subskapularis tendonlarında katılır



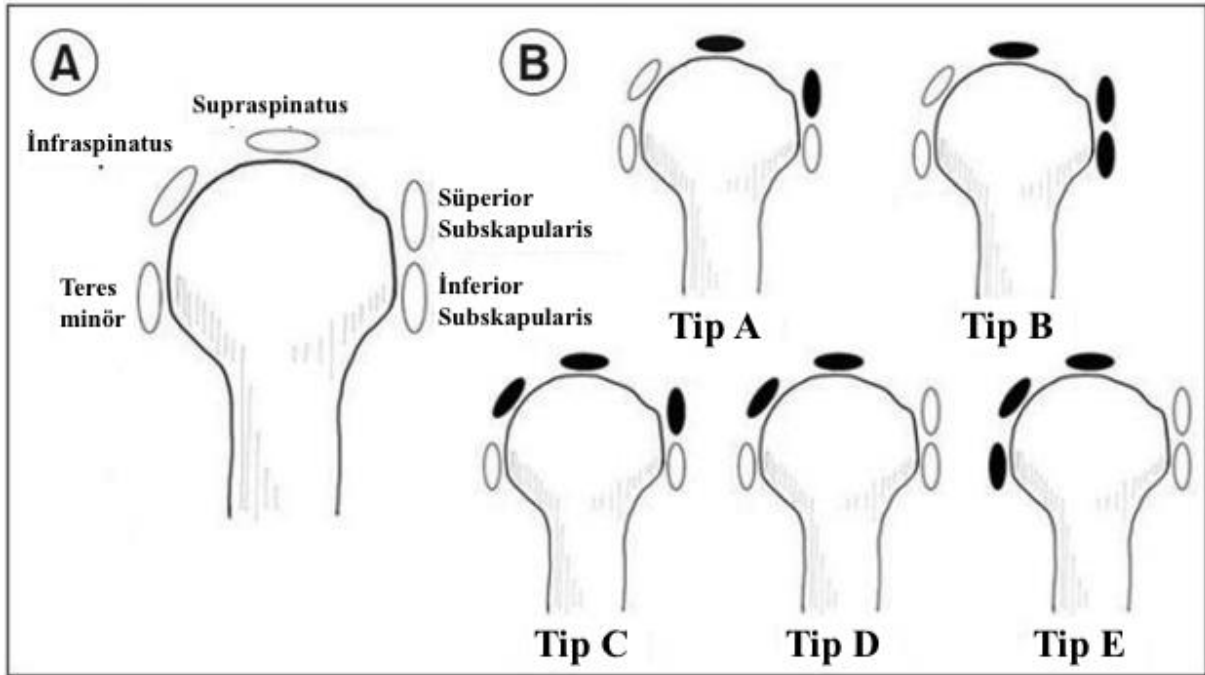
Şekil -9: Ellmann sınıflaması, kısmi yırtıkları artiküler ve bursal taraflarına göre ve derinliklerine göre sınıflar.[40]

Tablo-2: Yırtığın büyüklüğüne göre sınıflandırma [40]

Şekil	Büyüklik
Küçük	1 cm' den az
Orta	1-3 cm
Büyük	3-5 cm
Masif	5 cm' den büyük

Tablo-3: Yırtığın süresine göre sınıflandırma [40]

	Geçen Süre
Akut	6 haftadan kısa
Subakut	6 hafta-6 ay
Kronik	6 ay-1 yıl
Eski	1 yıldan uzun



Şekil-10: Collin sınıflaması. A: rotator manşet kasları, B: yırtık tipleri.

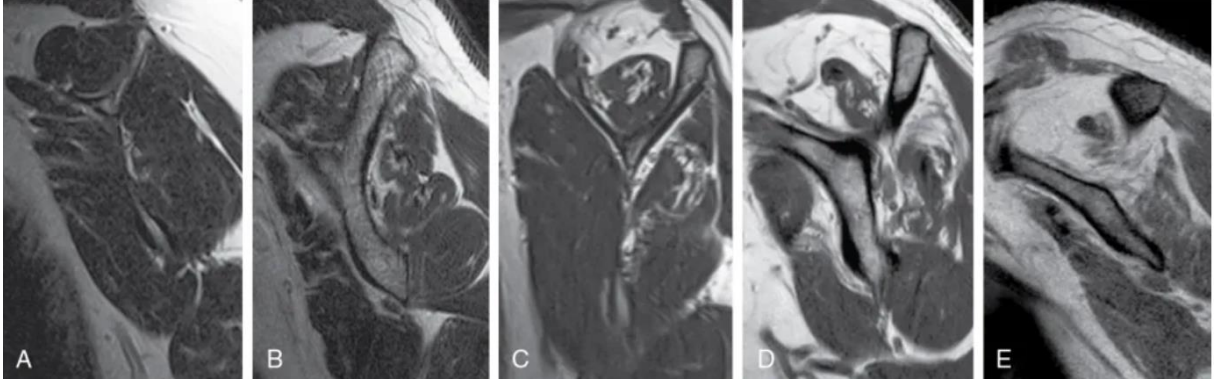
2.3.4. Rotator manşet yağlı dejenerasyonu

Tendonun kemik bağlantısının kopması kas fizyolojisini, kasın yapısını ve işlevini önemli ölçüde değiştirmektedir. Tendon çekme kuvvetlerinin azalması kasın atrofisine yol açar. Yapısal değişiklikler arasında sarkomer sayılarında ve uzunluklarında azalma, miyofibriller düzensizlik ve dejenerasyonu takiben kas kütlesi ve hacminde azalma meydana gelir. Zamanla kasın retraksiyonu, ilerleyici fibrotik değişiklikler ve artan yağ içeriği ile birlikte atrofi meydana gelir. Morfolojik çalışmalar yağın kas içinde intrafasiküler, ektrafasiküler ve intra-tendinöz bölgelerde biriktiğini göstermektedir. Büyük rotator manşet yırtıklarından sonra, bu değişikliklere literatürde "yağlı dejenerasyon", "yağlı infiltrasyon" ve "yağlı değişim" gibi tanımlamalar yapılmıştır. Ancak Meyer ve arkadaşları "yağ infiltrasyonu" teriminin daha uygun olabileceğini öne sürmüşlerdir çünkü histolojik analizde adiposit infiltrasyonu ile birlikte normal görünümlü kas liflerinin görüldüğünü ancak dejenerasyon yönünde bir kanıt bulunmadığını iddia etmişlerdir [41, 42].

Rotator manşet yırtığı mevcut hastaların değerlendirilmesinde Goutallier ve ark. bilgisayarlı tomografi kullanarak etkilenen kasın yağ değişim oranına dayalı bir evreleme sistemi geliştirmiştir (Tablo-4). Onarımdan sonra rotator manşetin yağ dejenerasyonunun derecesinin klinik sonuçları etkileyebileceğini ileri sürmüşlerdir. Daha sonra Fuchs ve ekibi, manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yağlı dejenerasyonun şiddetini değerlendirmek ve evrelemek için tekrarlanabilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (Şekil-11). Son çalışmalar, ultrasonografinin yağ infiltrasyonunu değerlendirmede MRG'ye alternatif olduğunu da göstermektedir [43, 44].

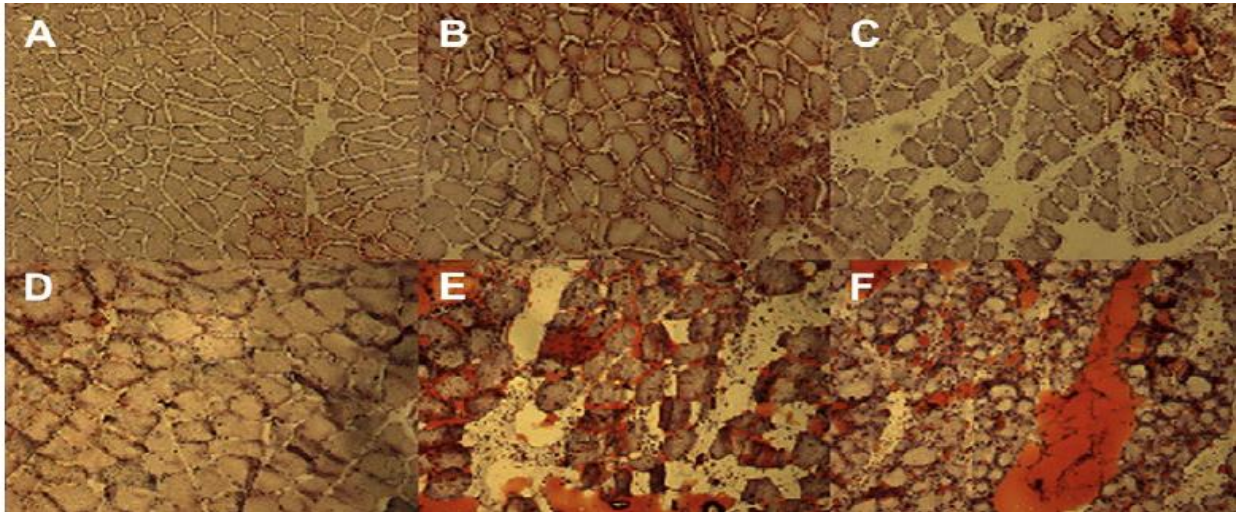
Tablo-4: Goutallier evrelemesi

Goutallier Evrelemesi	Yağlı Dejenerasyon Derecesi
0	Normal Kas Yapısı (Yağlı birikim yok)
I	Yağlı değişiklikler
II	Kas Kütlesi > Yağ Kütlesi
III	Yağ Kütlesi = Kas Kütlesi
IV	Yağ Kütlesi > Kas Kütlesi



Şekil-11: Manyetik rezonans görüntülemeye uyarlanmış Goutallier sınıflandırması (A) Normal. (B) Yağ çizgileri. (C) Yağdan çok kas. (D) Eşit kas ve yağ. (E) Kasta daha fazla yağ

Büyük rotator manşet yaralanmalarında hayvan modellerinin geliştirilmesi, yağlı dejenerasyon araştırmalarında önemli bir yol gösterici olmuştur. İlk denemelerde, sıçanlarda tendon iyileşme oranındaki hızlı artış nedeniyle sınırlı bir yağlı infiltrasyon gözlemlenmiştir. Son sıçan modelleri ise, kas atrofisini ve yaralı kasın yağ infiltrasyonunu başarılı bir şekilde göstermek için 5 mm'lik bir tendon defekti modeli kullanmıştır. Supraskapular sinir hasarıyla birlikte yapılan çalışmalar, yağ infiltrasyonu ve kas atrofisi miktarlarını önemli ölçüde artırmıştır. Tavşanlarda yapılan bir çalışma, izole nörolojik hasarın masif rotator manşet yaralanmaları geçirenlerle benzer yağ infiltrasyonu oluşturduğunu göstermiştir. Ancak sıçan çalışmaları, supraskapular sinirin, kasta hasara yol açmadan, izole nöral hasarının etkilerini inceleyememiştir (Şekil-12) [41, 45].



Şekil-12: Tavşanlarda rotator manşet yaralanması yağlı dejenerasyonu modelinde, kas yağ içeriğini gösteren histolojik kesitler. Kesitler, kontrol grubunda (A, 2 hafta; D, 6 hafta), tam tenotomi grubunda (B, 2 hafta; E, 6 hafta) ve sinir kesimi grubunda (C, 2 hafta; F, 6 hafta) oil red O boyası ve hematoksilin ile boyanmıştır [41]

Masif rotator manşet yırtıkları günümüzde tedavi seçenekleri kısıtlı olan ciddi yaralanmalardır. Yağlı dejenerasyon başladığında, modern cerrahi teknikler ile hastalığın ilerlemesi durdurulamaz veya geri çevrilemez. Bu nedenle rotator manşet yırtığı olan olgularda daha iyi sonuçlar elde etmek için ek tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Son yıllarda yeni oluşturulan hayvan modelleri aracılığıyla hücresel ve gen ekspresyonunda meydana gelen değişikliklere odaklanılmıştır. Bu modellemeler gelecekte adipojenik kök hücrelerin farklılaşmasını engelleyen ve dejenere olmuş kasların rejeneratif kapasitesini arttıran tedavilerin ortaya çıkmasını ve iyileşmeye katkı yapmasını sağlayacaktır [41, 46].

2.3.5. Tanı

Yapılan geniş kapsamlı araştırmalarda tam kat yırtıkların görülme sıklığı %8 ile %28 arasında değişmektedir ve yaşla birlikte yüzdesi artmaktadır. Kısmi yırtıkların sıklığı ise %15 ile %36 arasında değişmektedir. Artiküler yüzdeki yırtıklar, bursal yüzdeki yırtıklara göre daha fazla görülür. Anamnez, fizik muayene, direkt radyografi ve MRG hastanın değerlendirilmesi ve cerrahi tedavi kararı için gereklidir [47-49]. Ultrasonografi, rotator manşet hastalığının teşhisinde kullanılabilir ancak kullanıcı bağımlılığı yüksektir. Bununla birlikte MRG ile rotator manşetin yapısal bütünlüğü daha iyi değerlendirilebilir ve MRG yırtığın boyutunu, yerini, tendon kalitesini ve kronikliğini belirlemede daha etkilidir. Sagittal T1 ağırlıklı görüntüler, ilgili kas sisteminde atrofi veya yağ infiltrasyonunu göstererek prognostik bilgi sağlayabilir. Aksiyel görüntüler, subskapularis bütünlüğünün yanı sıra ilişkili biceps tendinitini veya statik instabilitesini göstermede yardımcı olabilir [50, 51].

2.3.6. Tedavi Seçenekleri

2.3.6.1. Ameliyat gerektirmeyen tedaviler

Masif yırtıkları olan ve buna bağlı aktivite sırasında ağrı yaşayan hastalarda psödoparalizi mevcut değilse ve iyi dengelenmiş bir kuvvet çifti varsa konservatif tedavi denenebilir. Bu tip tedaviler genellikle aktivite modifikasyonu, kortikosteroid enjeksiyonları ve deltoid ile periskapular kasların fizik tedavi ile güçlendirilmesini içermektedir. Tedavi süreci rotator manşetin sağlam kısmını güçlendirmek ve ilerleyici rotator manşet artritini önlemek için fizik tedaviyle başlar. Subakromiyal kortikosteroid enjeksiyonları, fizik tedavi sürecindeki inflamasyonu azaltmaya yardımcı olup fizik tedavinin kalitesini artırabilir. Masif rotator manşet

yırtıklarında ameliyatsız tedavi bazı hastalarda etkili olabilirken, yırtığın ilerlemesi ve rotator manşet yırtığı artropatisi riski, bu tedavi seçeneğini genellikle tercih edilmeyen veya ameliyatta uygun olmayan hastalarla sınırlar. Bu durum tıbbi açıdan ameliyat riski taşıyan veya cerrahi girişimden kaçınmayı tercih eden hastalar için daha çok tercih edilmektedir [50, 52, 53].

2.3.6.2. Cerrahi Tedaviler

Masif rotator manşet yırtıklarının tedavisi için birçok cerrahi seçenek bulunmasına rağmen, onarılabilecek yırtıklar için rotator manşet onarımı klinik sonuçlar ve morbidite yönüyle en iyi olan cerrahi yöntemdir. Subakromial dekompresyon ve biseps tenotomisi/tenodezi, yaşlı ve düşük beklentisi olan hastalarda cerrahi bir seçenek olabilir. Tamir edilemeyen posterosüperior rotator manşet yırtıkları için latissimus dorsi tendon transferleri, hareket açıklığı ve klinik sonuçlarda iyileşmeler açısından umut verici sonuçlar göstermektedir. Ne yazık ki sonuçlar genellikle öngörülemezdir ve glenohumeral artrit ilerlemesi ve humerus başının süperior migrasyonu ile sonuçlanabilmektedir. Latissimus dorsi tendon transferinden sonra daha kötü sonuçlar tipik olarak efektif fonksiyon göstermeyen subskapularisi mevcut hastalarda, teres minör atrofisi olan hastalarda veya revizyon cerrahisi sonrasında görülmektedir. Onarılamaz posterosüperior rotator manşet yırtıklarının tedavisinde süperior kapsüller rekonstrüksiyon da son yıllarda tercih edilen biyolojik bir tedavi yöntemidir. Yaşlı, rotator manşet artropatisi ve psödoparalizi olan hastalar için, ters total omuz artroplastisi sonuçları açısından tercih edilebilir bir tedavi seçeneğidir. Beltrame ve ark. osteoartrit nedeniyle ters total omuz artroplastisi yapılan hastaların %90,3'ünde memnuniyet açısından iyi veya mükemmel sonuçlar bildirmişlerdir [50, 54, 55].

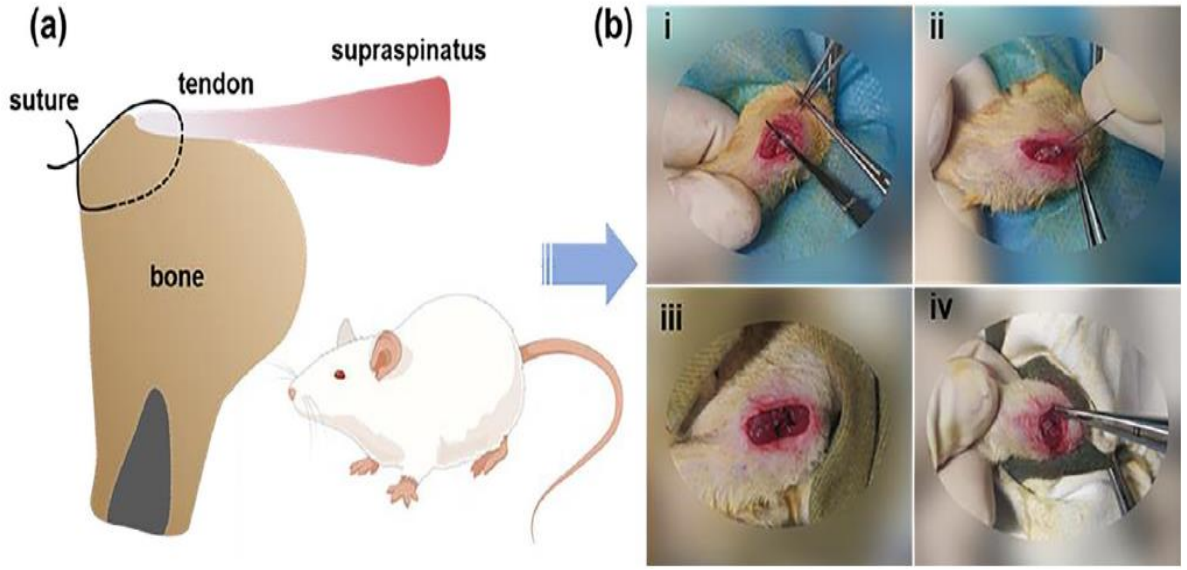
Rotator manşet yırtıklarında debridman prosedürleri genellikle "kurtarma prosedürleri" veya "sınırlı hedef cerrahisi" olarak bilinir. Ameliyatsız tedavinin başarısız olduğu durumlarda, onarılamaz yırtıkları olan ve sınırlı fonksiyonel beklentilere sahip yaşlı hastalara yöneliktir. İdeal olarak, hastada fonksiyonel bir deltoid kası ve sağlam bir korako-akromiyal ark bulunmalıdır. Ayrıca psödoparalizi ve ileri düzey rotator manşet artropatisi olmamalıdır. Ameliyatın temel amaçları arasında ağrıyı azaltmak ve hareket açıklığını arttırmak bulunmaktadır [50, 54, 56].

2.4. Kronik Rotator Manşet Yırtığı Sıçan Modeli

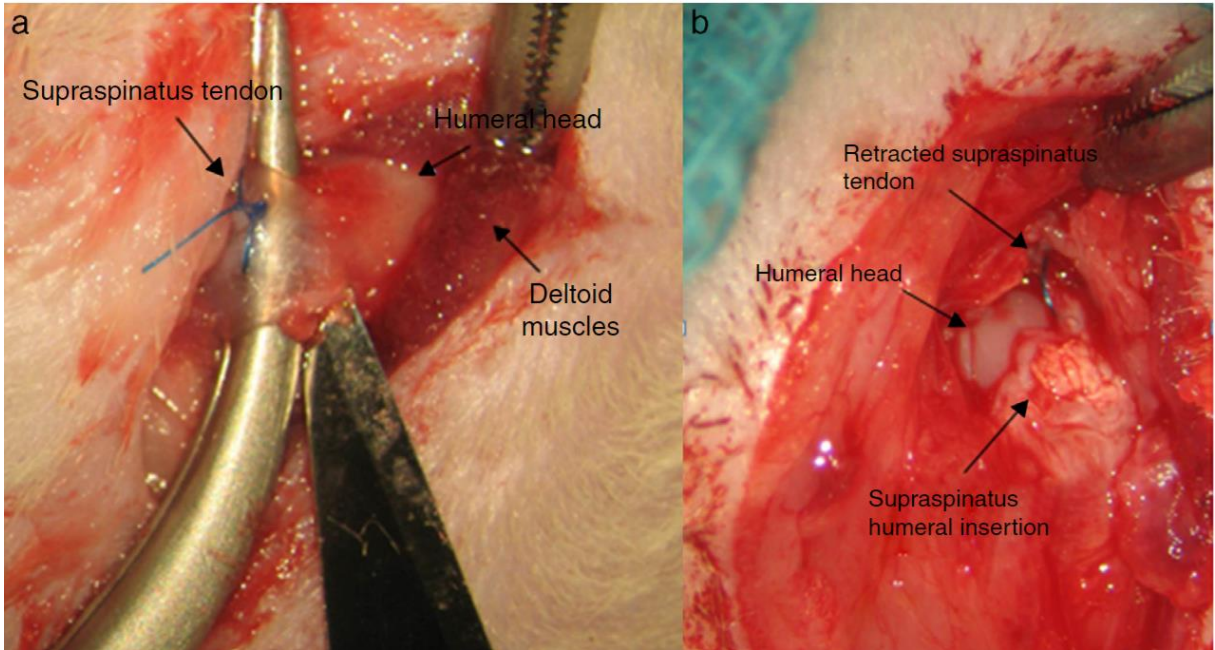
Hayvan modelleri, araştırmacılara hücresel ve doku düzeyindeki prensipleri anlama imkanı sunduğundan, çeşitli alanlarda insan patolojilerini incelemek ve taklit etmek için etkili araçlardır. Ayrıca in vitro çalışmalar ile insan klinik deneyleri arasında bir köprü oluşturarak yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesini de teşvik ederler [1].

İstenen tüm anatomik bölgelerden patolojinin farklı aşamalarında insan dokusu elde etmek zor ve genellikle imkansızdır. İnvaziv prosedürler hastalık belirli bir noktaya ulaştığında gerekli hale gelmektedir. Hayvan modelleri, kontrollü şekilde yaralanmaları modelleyerek, çeşitli lokalizasyonlarda veya çeşitli aşamalarda tekrarlanabilir incelemelere olanak sağlar. Ayrıca, bu hayvan modellerinde yapılan müdahaleler zaman içinde kontrol edilebilir, ölçülebilir ve değerlendirilebilir olması nedeniyle çeşitli tedavi stratejilerinin etkinliği gözlemlenebilir.[1].

İnsan supraspinatus yırtığını taklit etme amacıyla sıçan supraspinatus modeli kronik rotator manşet yırtıklarında sık kullanılmaktadır. Sıçanlar %3 pentobarbital intraperitoneal enjeksiyon (40 mg/kg) ile anestezi altına alınır ve omuz eklemi girişimi için hazırlanır. Ameliyat bölgesi rutin olarak iyodoform ile dezenfekte edilir ve steril cerrahi örtüler yerleştirilir. Omuz eklemi üzerinde lateral bir kesi yapılarak deri ve deri altı dokular kesilir ve deltoid kas kütlesi kaldırılır. Sıçanın omuz eklemi, supraspinatus kasının humerusun büyük tuberkülüne yapışma noktasını açığa çıkarmak için addüksiyon ve iç rotasyon pozisyonuna getirilir. Ardından supraspinatus tendonu tamamen yapışma yerinden kaldırılır. İstenilen cerrahi model oluşturulur. Daha sonra humerusun büyük tuberkülüne doğru bir kemik tüneli oluşturulur ve supraspinatus tendonunun ucuna modifiye bir düğüm atılarak tendon humerusun büyük tuberkülüne ayak izi bölgesindeki yapışma dokuları temizlendikten sonra dikişler kemik tünellerden geçirilerek ayak izine tendon tespit edilir [57] (Şekil-13,14).



Şekil-13: Sıçan rotator manşet onarımındaki cerrahi prosedürü göstermektedir. (a) Osseöz tüneli geçen sütürlerin şematik diyagramını içerir; (b) i: supraspinatus tendonunun diseksiyonu; ii: tendonun sütürlerle kapatılması; iii, iv: emilebilir sütürler [57]



Şekil-14: a. Supraspinatus tendonu ve humerus, b. Tendonun insersiyosundan ayrılmış hali[58]

2.4.1. Kronik model ve yağlı dejenerasyon:

Sıçan supraspinatus tendonu büyük tüberkülden kaldırıldıktan sonra tendon ucuna bir adet steril eldiven parçası dikilmektedir ve dokular kapatılmaktadır. Böylece tendonun tekrar yapışıklık oluşturup iyileşmesi engellenerek kronik rotator manşet yırtığının oluşturulması hedeflenmektedir (Şekil-15). 6 hafta sonunda yağlı dejenere olmuş ve atrofiye uğramış kasın tendonu ikinci operasyonla ortaya konmaktadır. Daha sonra eldiven çıkarılmakta ve ardından tekrar büyük tüberküle tespit edilmektedir [57].



Şekil-15: Uç kısmına penröz dren dikilmiş supraspinatus tendonu, kronik rotator manşet yırtığı model (Deney sırasında kaydedilmiş görüntü)

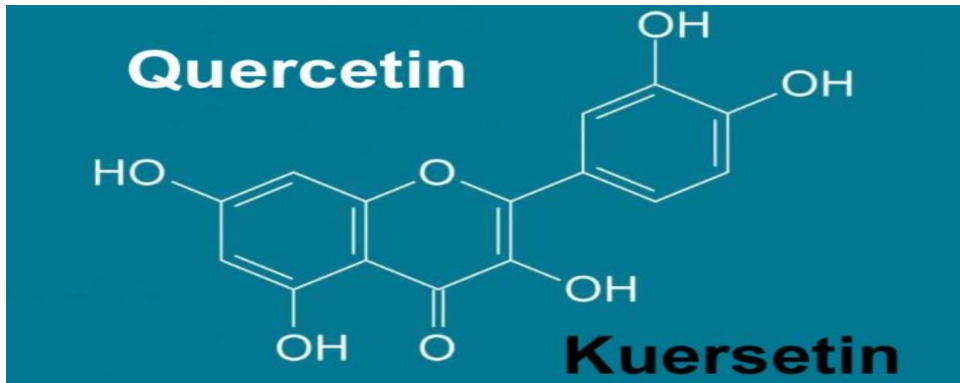
2.5. Kersetin Nedir

Kersetin, flavonoid bileşiklerin altı alt sınıfından biri olan bir flavonol grubunun bir üyesidir. Adı 1857'den beri kullanılmakta olup "quercetum" (meşe ormanı) adından türetilmiştir. Kersetin, meyve ve sebzelerde bulunan bir flavonoiddir. Zihinsel/fiziksel performansı artırabilen ve enfeksiyon riskini azaltan benzersiz biyolojik özelliklere sahip olduğu literatürde gözlenmiştir. Bu özellikler anti-kanserojenik, anti-enflamatuar, antiviral, antioksidan ve psikostimulan aktivitelerin yanı sıra lipid peroksidasyonunu, trombosit agregasyonunu ve kapiller geçirgenliği inhibe etme ve mitokondriyal biyogenezi uyarma yeteneği de dahil olmak üzere genel sağlık ve hastalıklara karşı potansiyel faydalarının olduğu bildirilmiştir.[10, 59].

2.5.1. Kersetin molekül yapısı ve formülasyonu

Doğal olarak oluşmuş bir polar oksin taşıma inhibitörüdür. Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) isimlendirmesi 3, 31, 41, 5, 7-pentahidroksiflvanon (veya Eş anlamlısı 3, 31, 41, 5, 7-pentahidroksi-2-fenilkromen-4-on) şeklindedir. Bu, kersetinin 3, 5, 7, 31 ve 41 pozisyonlarında bir hidroksil grubuna sahip olduğunu belirtir [10].

C₁₅H₁₀O₇ kimyasal formülüne sahip olan ve molekül ağırlığı 302.24 olan kersetin, suda çözünürlüğü 0.1 g/100 mL'in altında olan bir bileşiktir (Şekil-16). Özellikle soğanlarda (her kilogram soğanda 200-600 mg arası) bulunur ve aynı zamanda elma ve üzümde de izole edilmiştir. Gündelik diyetle ortalama günlük flavonoid alımı yaklaşık 23 mg civarındadır ve bunun %60 ila %75'ini kersetin oluşturur [60].



Şekil-16: Kersetin molekül yapısı (<https://supplementansiklopedisi.com>'dan alınmıştır.)

Emilim: Mevcut kanıtlar, kersetin glukozitlerinin (ağırlıklı olarak soğan veya arpacık soğanı yapısında bulunanlar gibi) rutinositlerinden (çaydaki başlıca kuersetin glikoziti) çok daha iyi emildiğini göstermektedir. Kersetin ve türevleri, mide asidinde stabil kalabilir ancak midede emilip emilmediklerine dair kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Araştırmalar kersetinin ince bağırsağın üst segmentinde emildiğini göstermektedir [61]. Kersetin türevleri arasında, özellikle glikozitlerinin konjuge formları, kersetinden daha iyi emilir. Saflaştırılmış kersetin glukozitleri, mukozal epitelde bulunan sodyuma bağlı glukoz taşıma reseptörleri ile etkileşime girebilir ve bu nedenle in vivo olarak ince bağırsak tarafından emilebilmektedir [10, 62, 63].

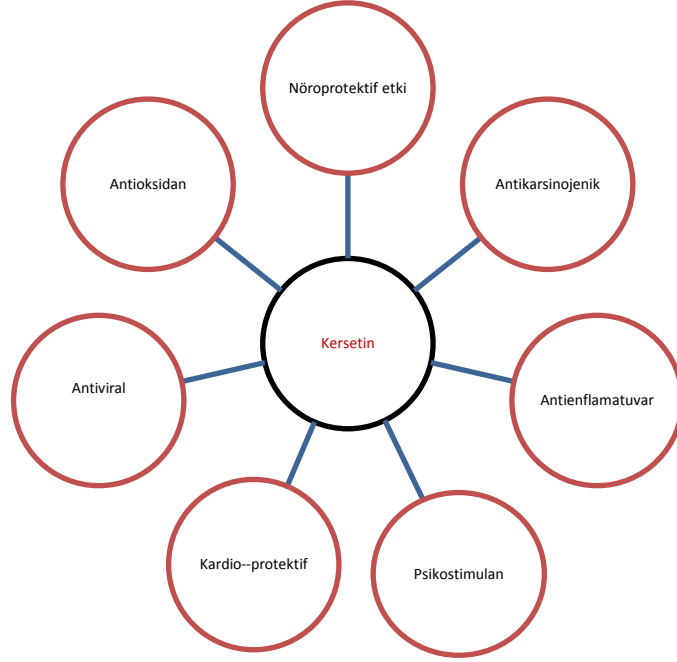
Metabolizma ve Transport: Kersetin, emilim sonrasında çeşitli organlarda, örneğin ince bağırsak, kolon, karaciğer ve böbreklerde metabolize olur. İnce bağırsak ve karaciğerdeki biyotransformasyon enzimleri tarafından üretilen metabolitler, metillenmiş, sülfonlu ve glukuronidlenmiş formları içerebilir [64, 65]. Kersetin ve türevleri, bağırsak mukozal epitel hücrelerinde enterik bakteriler ve enzimler tarafından çeşitli metabolitlere, özellikle fenolik asitlere, dönüştürülür. Bu metabolitler daha sonra emilir, dönüştürülür veya atılır [10].

Atılım: Kersetin glukozitlerinin ince bağırsağın üst segmentinde emildiği, ardından ince bağırsak ve karaciğerdeki biyotransformasyon enzimleri tarafından metillenme, sülfosüstitasyon ve glukuronidasyon süreçlerinden geçtiği ve nihayetinde böbrekler yoluyla idrarla atıldığı gösterilmektedir [10].

2.5.2. Kersetin'in insanda ve hayvanda etkileri

Hayvanlarda etkileri: Kersetinin farelerde radyasyon kaynaklı enflamasyona karşı koruyucu etkileri gösterilmiştir. Ayrıca izoproterenol ile indüklenen miyokardiyal oksidatif hasara ve bağışıklık fonksiyon bozukluğuna karşı etkili olduğu tespit edilmiştir ve antioksidan aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kersetin, akut inflamasyon belirtilerini doza bağlı olarak azaltmış ve kemokin seviyelerini düşürmüştür. Ayrıca deneysel alerjik ensefalomyelit ve otoimmün miyokarditi iyileştirme potansiyeline sahiptir. Kersetin, bağışıklık hücrelerinin birikimini ve aktivasyonunu baskılayarak anti-enflamatuar etkiler gösterebilir. Ayrıca, batı diyetiyle indüklenen obez farelerde mitokondriyal oksidatif fosforilasyonla ilişkili gen ekspresyonunu artırarak kronik enflamasyonu önleyebilir [10, 66, 67].

İnsanda etkileri: Kersetinin fiziksel özellikleri hidrofobik eş düzlemlı yapısından kaynaklanırken, kimyasal özellikleri fenolik hidroksil grubunun elektron verici aktivitesinden gelmektedir. Klinik veriler kersetinin çok sayıda biyolojik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bunlar, antioksidan aktivitesinin yanı sıra antiinflamatuar, antikarsinojenik, antiviral, psikostimulan, kardiyoprotektif ve nöroprotektif özellikleri de içermektedir [10, 59, 68, 69] (Şekil-17).



Şekil-17: Kersetinin insanda etkileri [59]

2.5.3. Kersetin içeren besinler

Flavonollar, insan diyetinde glikozitler olarak yaygın olarak bulunur ve yaban mersini, turunçgiller ve çeşitli diğer meyveler, yapraklı sebzeler, kökler, yumrular ve soğanlar, otlar ve baharatlar, baklagiller ve tahılların yenilebilir kısımlarında geniş bir dağılıma sahiptir ayrıca çay ve kakao içinde de bulunur. Özellikle elma, kıvılcık, yaban mersini ve soğanlar olmak üzere meyve ve sebzeler, tipik batı diyetinin doğal kersetin kaynaklarıdır ve aglikon olarak bulunur. Siyah çay, kırmızı şarap ve çeşitli meyve suları da kersetin açısından zengin besin kaynakları olarak belirtilmiştir [70, 71].

2.5.4. Lipozom Teknolojisi nedir?

Kersetin flavonoidinin düşük biyoyararlanımı ve suda çözünürlüğünün az olması nedeniyle kullanımı zorlaşmış ve çok yüksek dozlar gerektirdiği literatürde gösterilmiştir. Son yıllarda literatürde çeşitli taşıyıcılar vasıtasıyla moleküllerin biyoyaralanım ve hücreye girişi arttırılmak istenmiştir. Lipozomal teknoloji sayesinde moleküllere çift katlı bir fosfolipid tabaka ve çeşitli opsoninler kazandırılmış ve bunun neticesinde hem hidrofilik hem de hidrofobik özellikler kazandırılmıştır. Böylece moleküllerin hücreye alınması ve yararlanımı arttırılmıştır. Kersetin flavonoidini lipozomal teknoloji ile kombine edilmiş ve kullanıma sunulmuştur[72, 73].

2.6. Kemik Tendon İyileşmesi

2.6.1. Histolojik değerlendirmeler

Ortopedik klinik uygulamalarda tendon yaralanmaları oldukça yaygındır ve spor yaparken veya günlük rutin aktiviteler ciddi patolojik durumlar meydana gelebilir. Sık yaralanan yumuşak doku yapıları arasında rotator manşet yaralanmaları da bulunmaktadır. Yaralanmanın ciddiyetine, hastanın aktivite düzeyine, fonksiyonel durumuna veya mesleğine bağlı olarak, rotator manşet yaralanmaları için cerrahi onarım sıklıkla tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Başarılı kemik-tendon iyileşmesi, bu yaralanmaların fonksiyonel cerrahi tedavisi için hayati öneme sahiptir. Tendondan kemiğe iyileşme, kemikten kemiğe iyileşmeye göre daha yavaş ve eksik gerçekleşir.

Tendon kemik arayüzü, farklı dokuların geçiş yaptığı bir alandır. Bunlar; tendon, mineralize olmamış fibrokartilaj doku, mineralize fibrokartilaj doku ve kemiktir [74]. Fibrokartilaj bölgenin az kan damarı içermesi ve yaralanma bölgesinde kemik kaybı olması nedeniyle kemik-tendon birleşiminin iyileşme süreci yavaş olabilir. Doğal kemik-tendon ara yüzünün yapısı ve bileşimi iyileşme sürecinde sağlanamaz ve daha zayıf bir mekanik ve yapısal ara yüzle sonuçlanır. Bu durum, tendonun kemiğe uyumlu bir şekilde entegre olmasını ve dolayısıyla tendon bağlantısının başarısız olma riskini artırabilir [75, 76]. Son on yılda, ortopedik temel bilim araştırmalarında, tendon-kemik iyileşmesini biyolojik olarak hızlandırmak ve geliştirmek için çeşitli stratejiler incelenmiştir. Bu stratejiler genellikle büyüme faktörlerini, hücre tabanlı tedavileri ve kemik-tendon ara yüzünün biyolojik iyileşmesini arttırmayı amaçlayan çeşitli cerrahi ve biyolojik yöntemlerini içermektedir [75-77].

2.6.2. Biyomekanik değerlendirmeler:

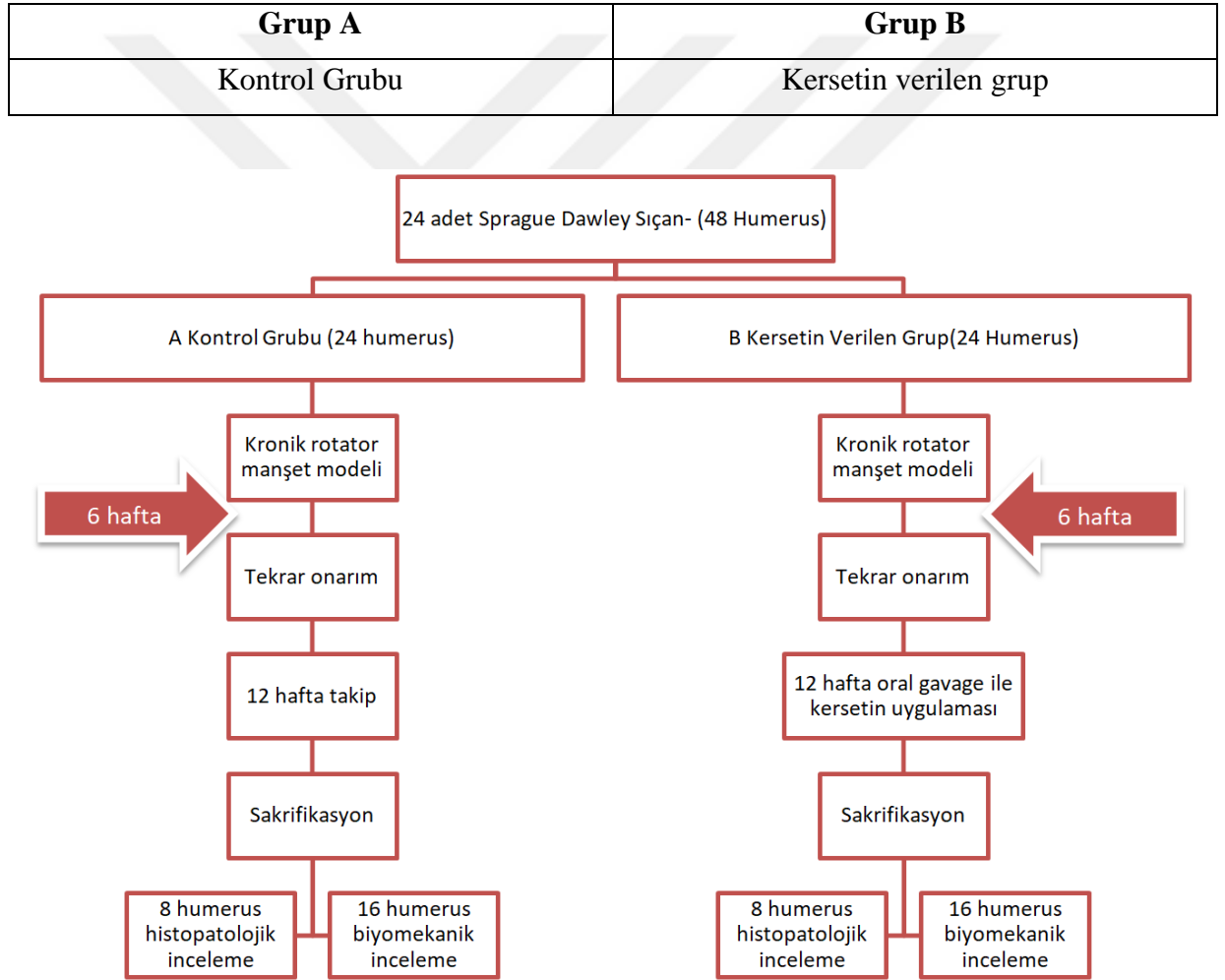
Hayvan ve insan çalışmalarında kemik tendon iyileşmesini değerlendirmek ve gruplar arası farkları saptamak için kullanılır. Biyomekanik ekme uygulamaları tendon üzerinden lineer çekme kuvveti uygulanarak gerçekleştirilir. Çalışmalarda maksimum kopma kuvveti (Newton), elongasyon (mm) ve sertlik değerleri kaydedilir ve karşılaştırılır [78, 79].



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma başlanmadan önce İstanbul Üniversitesi Hayvan Deney Etik Kurulu (HAD-YEK) onayı alındı. 24 adet yaklaşık 300-500 gram ağırlığında Sprague –Dawley cinsi sıçanlar kullanıldı. Menstural siklustan etkilenmemesi erkek sıçanlar tercih edildi. Cerrahi öncesi ve sonrası İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü laboratuvarında tüm sıçanlar deney süresi boyunca ayrı kafeslerde ve eşit şartlarda, 12 saat gündüz 12 saat gece siklusu olacak şekilde tutuldu. Standart laboratuvar diyeti ve su, ad libitum verildi.

3.1. Çalışma Dizayını

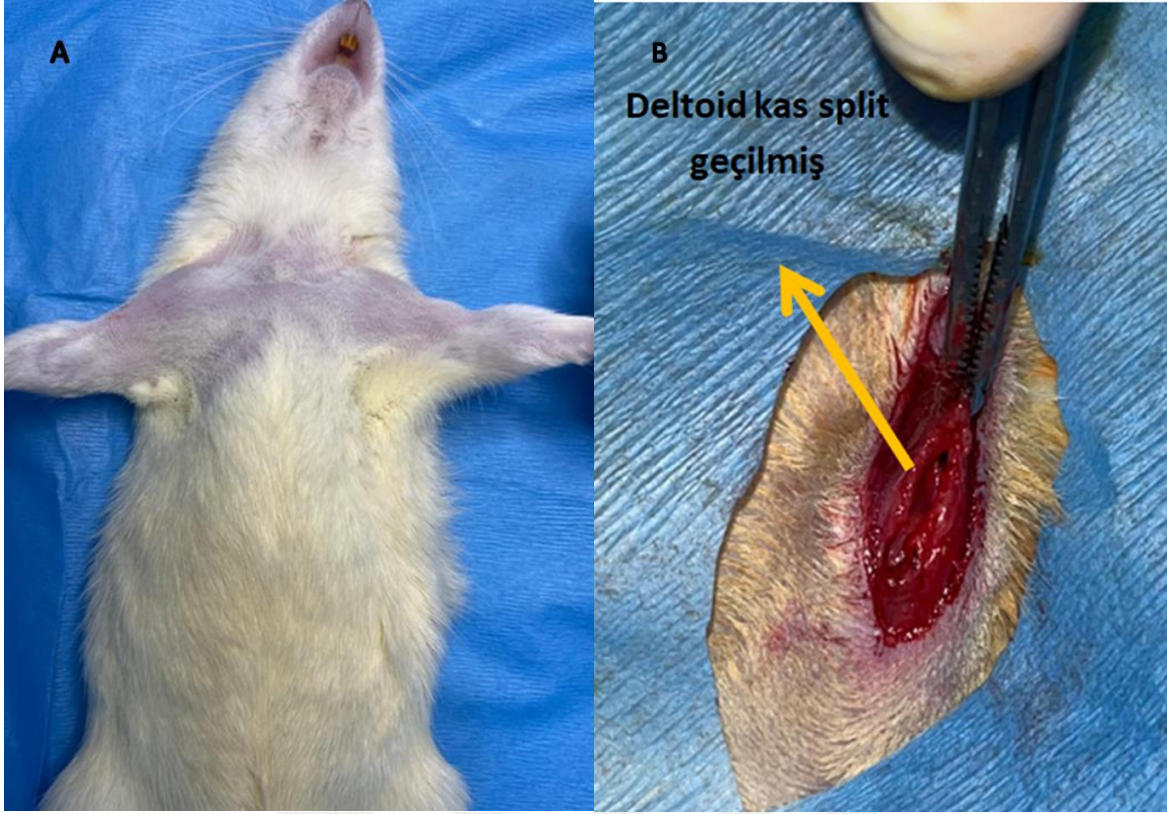


Şekil-18: Deney planı

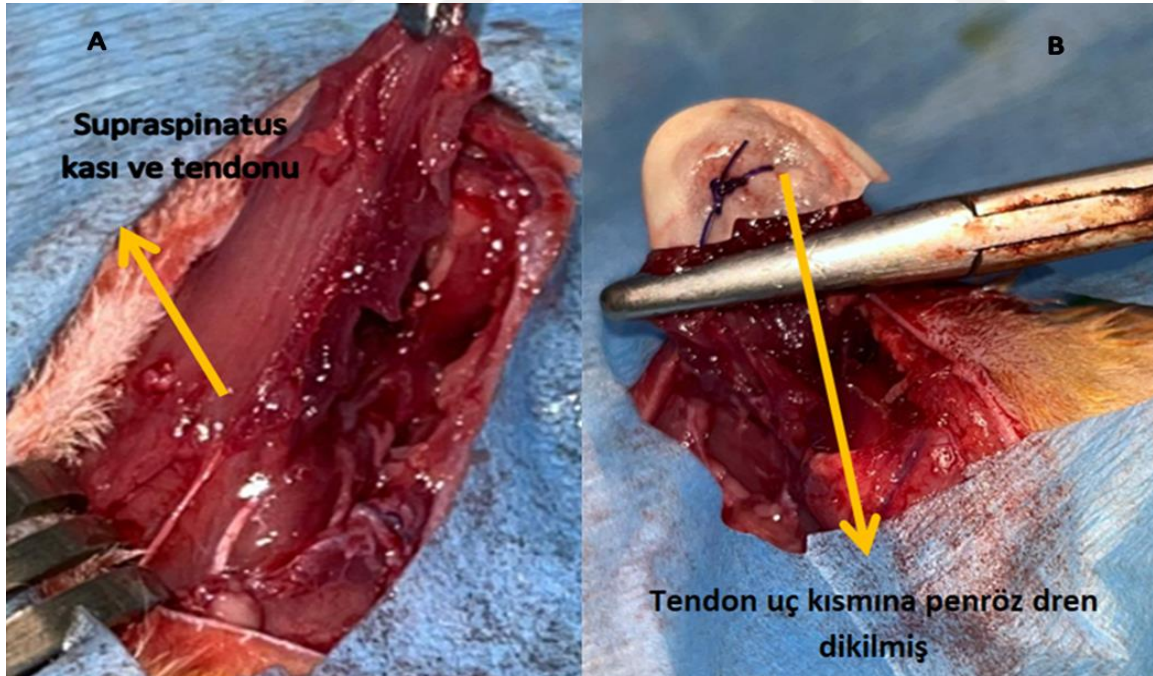
Grup A kontrol grubu olarak tamir öncesi ve sonrası rutin beslenme ve takip protokolü uygulandı. Grup B'ye ise onarım sonrası lipozomal kersetin maddesi 12 hafta süreyle oral gavage yoluyla verildi. 12. Haftada her iki grupta da kemik-tendon iyileşmesi biyomekanik ve histolojik olarak incelendi. Toplam 24 denek kullanıldı ve her iki taraflı SSp tendonu kullanıldı. Toplamda 48 sıçan ekstremitesi subakromial mesafeden humerus başı ve yapışma yeri ortaya çıkarılacak şekilde çevre dokudan disseke edilerek ortaya kondu. SSp tendonu bursal taraftan tam kat kesildi. Kesilen tendon tamir edilmeden, kesilen yerin tekrar iyileşmesi ve çevre dokulara yapışmasının engellenmesi amacıyla tendon çevresi penroz dren ile sarıldı. 6 hafta boyunca yırtığın kronikleşmesi için sıçanlar doğal ortamında beslendi ve bakıldı. Böylece kronik tam kat yırtık modeli oluşturuldu. 6. hafta sonunda her iki humerustan kemikten geçilen tüneller ile transosseöz yöntem kullanılarak tendon onarımı yapıldı. Tamir sonrası 1. gruba herhangi bir madde verilmez iken, 2. gruba kersetin maddesi içeren Lipozomal Kersetin kapsül 125 mg (LIPOZON-INOLIVA™) kapsüller suda çözülerek 25 mg/kg dozda, oral gavage yoluyla her gün verildi. Onarım sonrası 12. haftada her gruptan 4 adet sıçan, histolojik inceleme yapılmak üzere ve 8 sıçan ise biyomekanik inceleme yapılmak üzere sakrifiye edildi (Şekil-18).

3.1.1. Kronik Rotator Manşet Modeli Oluşturma

Deneyde kronik rotator manşet yırtığı modeli oluşturmak için 24 sıçanın bilateral omuz eklemi kullanıldı. Sıçanlar ketamin 50 mg/kg ve ksilazin 10mg/kg intraperitoneal enjeksiyon yolu ile anestezi altına alındıktan sonra ameliyat masasına yerleştirildi cilt hazırlandı. Cilt rutin olarak iyodofor ile dezenfekte edildi ve steril cerrahi örtüler serildi. Omuz ekleminin lateral tarafı boyunca 3 cm'lik bir insizyon yapıldı, ardından cilt ve cilt altı doku insize edildi ve deltoid kası split olarak geçilerek ekarte edildi (Şekil-19). Supraspinatus tendonunun humerus büyük tüberküle yapışma noktasını ortaya çıkarmak için kol addüksiyon, ekstansiyon ve hafif iç rotasyon pozisyonuna getirildi. Supraspinatus tendonu 11 numara bisturi ile tamamen kesildi. Supraspinatus tendonunun ucuna penröz dren yerleştirildi ve bir düğüm ile tespit edilerek tendon iyileşmesinin engellenmesi amaçlandı (Şekil-20). Dokular ve cerrahi alan normal salin ile yıkandı. Kapatma sırasında önce deltoid kası, anatomisine uygun şekilde emilebilir sutürlerle kapatıldı ve ardından cilt Polydioxanone (PDI II) 2.0 sutür ile kapatıldı. Ameliyat sonrası enfeksiyonu önlemek için 3 gün boyunca günde bir kez sefazolin 50mg/kg intraperitoneal enjeksiyon yoluyla yapıldı. Ameliyat sonrası sıçanların genel sağlık durumu, aktivitesi, yara durumu, enflamatuar reaksiyonları ve enfeksiyon durumu 6 hafta boyunca gözlemlendi.



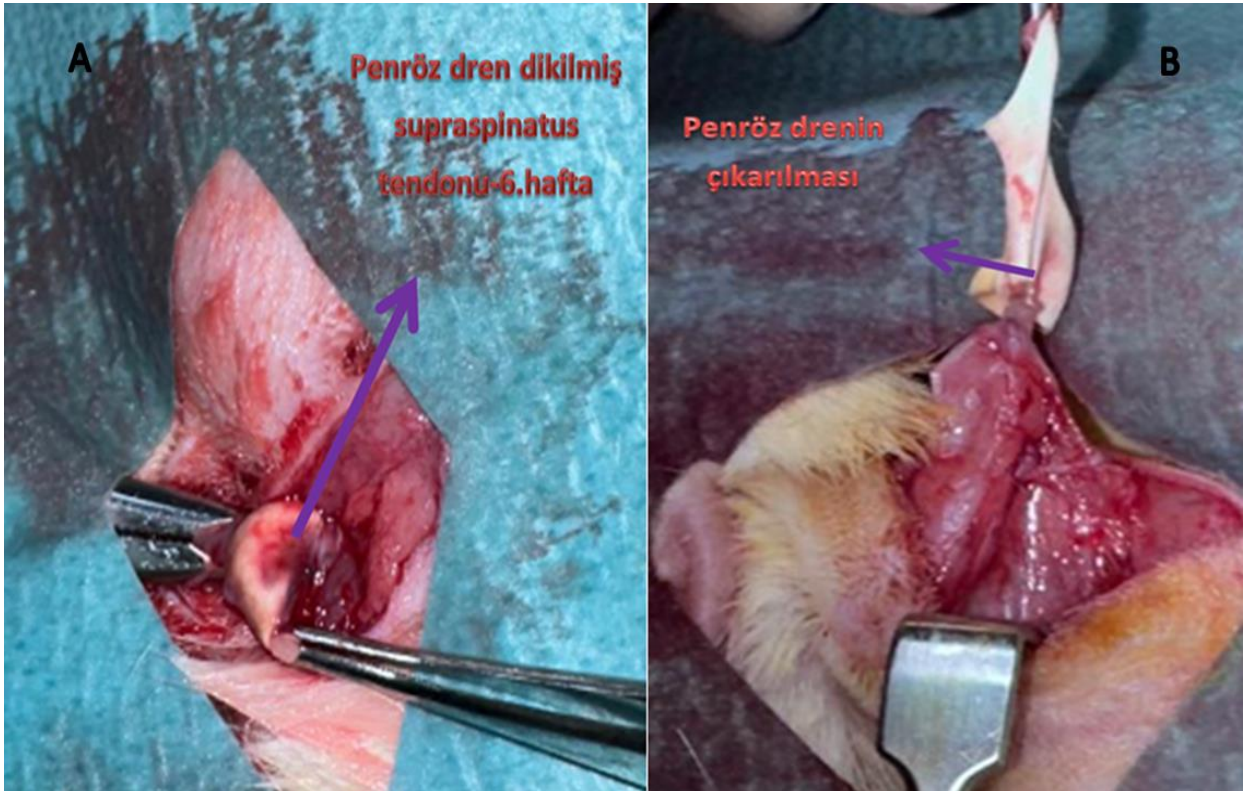
Şekil-19: A: Sprague-Dawley sıçan işlem öncesi hazırlanmış hali, B: Lateral insizyon sonrası sonrası deltoid kasının görünümü



Şekil-20: A: Supraspinatus kası ve tendonunun ayak izinden tenotomize edilmiş ve serbestlenmiş hali, B: Supraspinatus tendonu uç kısmına penroz dren dikilmiş hali

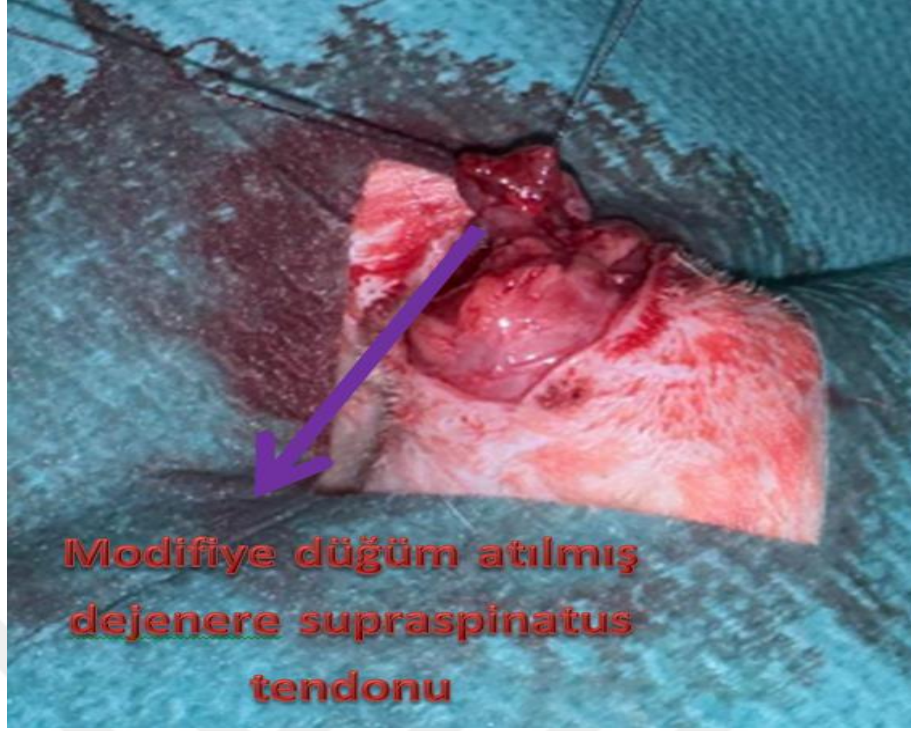
3.1.2. Kronik Rotator Manşet Modeli Sonrasında Transosseöz Tendon Onarımı

Kronik model oluşturduktan 6 hafta sonra ikinci cerrahi prosedürler uygulandı. Sıçanlar ketamin 50 mg/kg ve ksilazin 10mg/kg intraperitoneal enjeksiyon yolu ile anestezi altına alındıktan ameliyat masasına yerleştirildi ve omuz bölgesi cilt hazırlığı yapıldı. Cilt iyodoform ile dezenfekte edildi ve steril cerrahi örtüler serildi. Omuz ekleminin lateral tarafı boyunca eski insizyon bölgesine uyacak şekilde 3 cm'lik bir insizyon yapıldı ve ardından cilt ve cilt altı açıldı ve deltoid kası split olarak tekrar geçildi, yapışıklıklar gevşetildi. Sıçan omuzunda daha önceden penroz dren dikilen supraspinatus tendonu bulundu. Penroz dren çıkarıldı (Şekil-21).

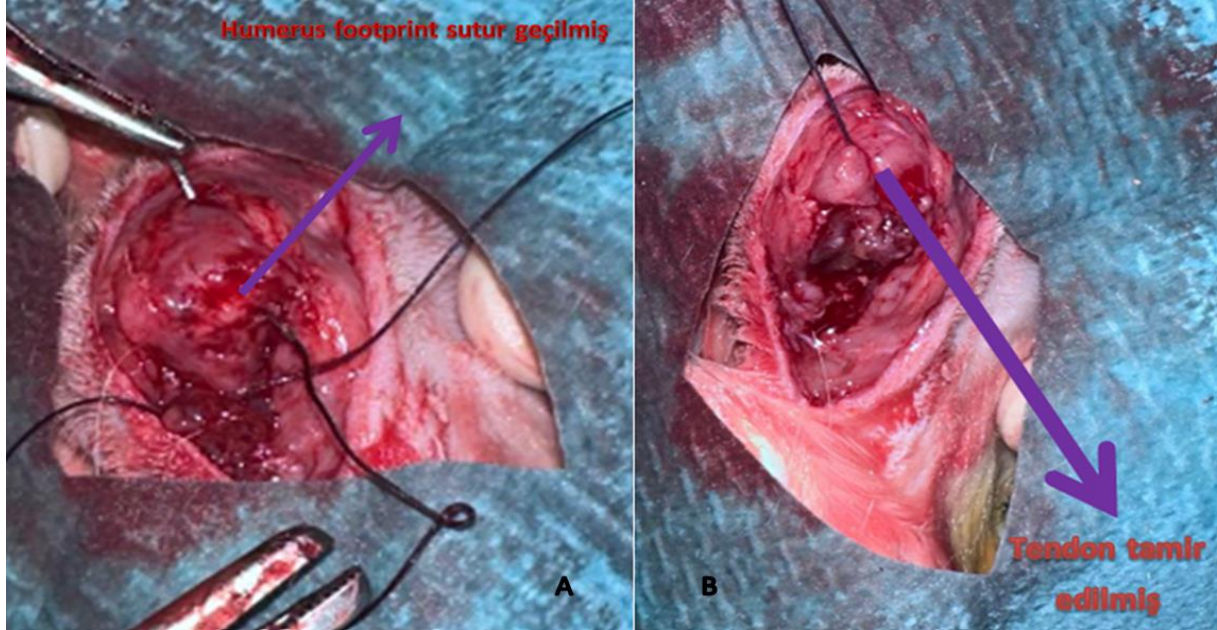


Şekil-21: A. Penroz drenin supraspinatus tendonuna dikildikten 6 hafta sonraki ikinci girişimde tendon distalindeki görüntüsü, B. Dejenere olmuş tendondan drenin çıkarılması

Tendondan penroz dren çıkarıldıktan sonra humerus supraspinatus tendon ayak izi ortaya kondu ve bir adet küret yardımıyla dekortike edilerek spongioz kemik ortaya çıkarıldı. Ardından supraspinatus tendonunun ucuna Mason-Allen benzeri bir düğüm atıldı ve dikişler kemik tünelden geçildi (Şekil-22). Tendon humerusun supraspinatus ayak izine güvenli bir şekilde uygun gerginlikle tamir edildi (Şekil-23). Dokular ve cerrahi alan normal salin ile yıkandı. Kapatma sırasında önce deltoid kası anatomisine uygun emilebilir sutürle kapatıldı ve ardından cilt Polydioxanone (PDI II) 2.0 sutür ile kapatıldı. Ameliyat sonrası enfeksiyonu önlemek için 3 gün boyunca günde bir kez sefazolin 50mg/kg intraperitoneal enjeksiyon yoluyla yapıldı. Ameliyat sonrası hayvanların genel sağlık durumu takip edildi.

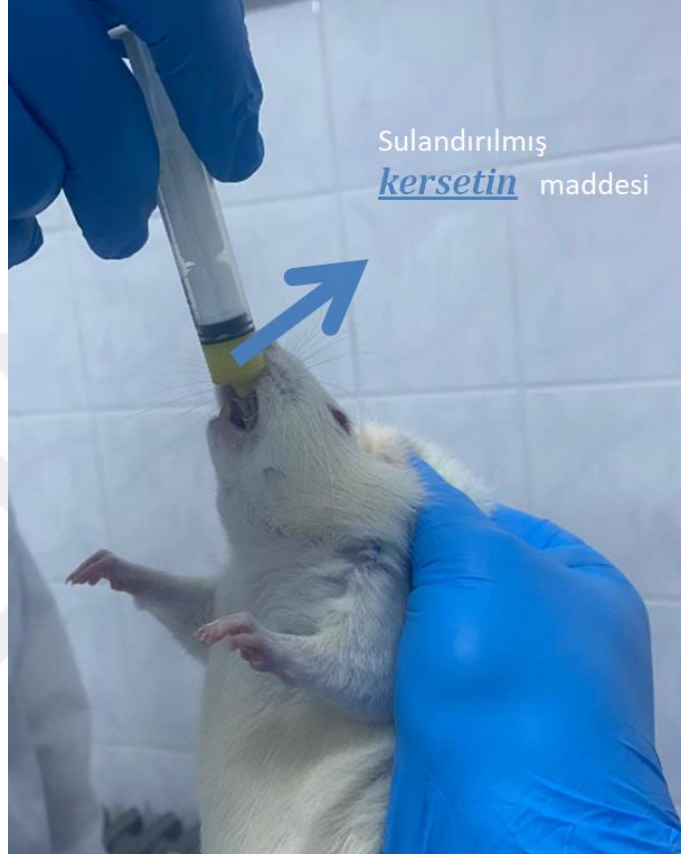


Şekil-22: Supraspinatus tendonun onarım öncesi sutur geçirilmiş halinin görünümü



Şekil-23: A. Humerus ayak izi ve tendondan geçirilen sutürün ayak izine tespit öncesi hali

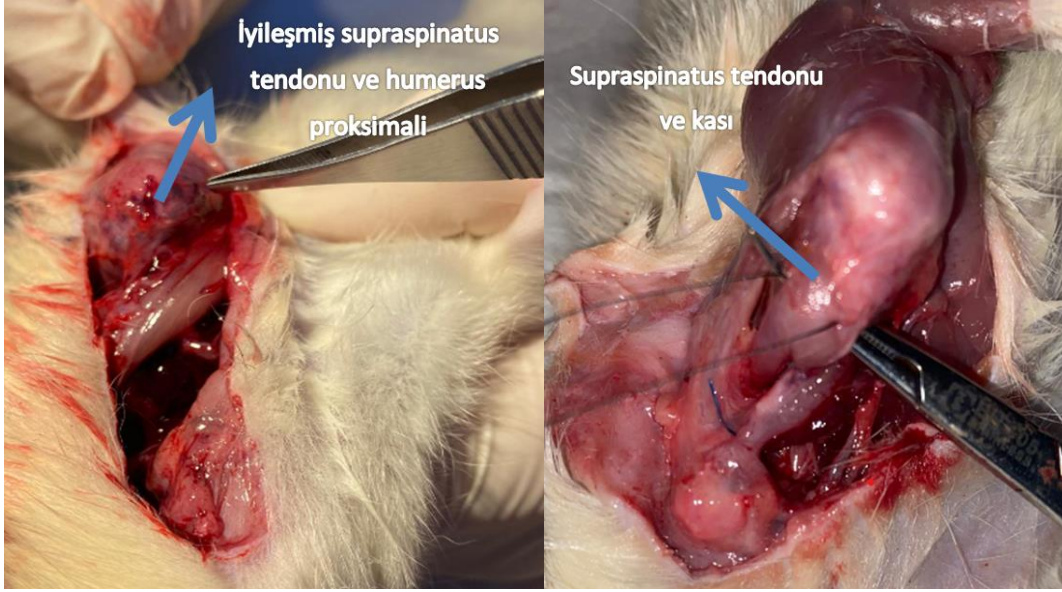
Tendon onarımı sonrası 12 hafta süresince Grup B sıçanlar, oral gavage yoluyla her gün 25mg/kg dozda kersetin flavonoidi ile günün aynı saatinde beslendi (Şekil-24). Oral gavage veteriner hekim tarafından uygulandı. Uygulayıcının deney hayvan kullanım yetkisi mevcuttu.



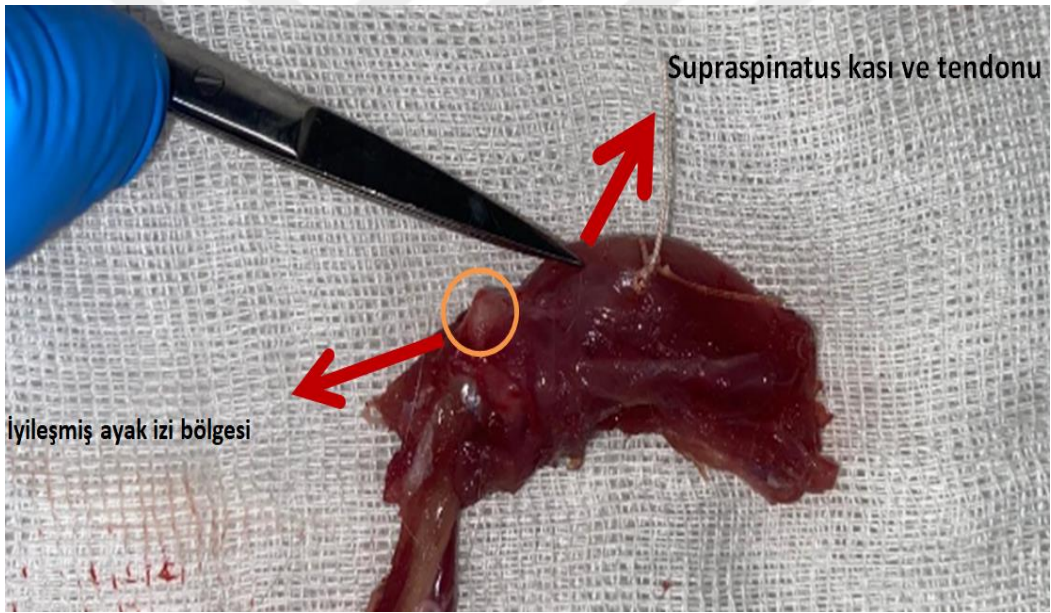
Şekil-24: Kersetin maddesinin oral gavage yoluyla sıçana uygulanması

3.1.2. Sıçanların 12. Haftada Sakrifiye Edilmesi ve Supraspinatusun Disseksiyonu

12. hafta sonunda histopatolojik ve biyomekanik inceleme yapılmak üzere sıçanlar sakrifiye edildi. Sakrifikasyon yöntemi olarak servikal dislokasyon tekniği kullanıldı. Eski insizyon bölgesinden girildi. Supraspinatus tendonu humerus ve skapula bağlantısı korunacak şekilde etraf doku ve kaslardan diseksiyon yoluyla ayrıldı. Tendon ve ayak izi korundu (Şekil-25). Alınan her gruptan 4 sıçana ait toplam 16 adet histopatolojik örnek %10 formol içeren solüsyona yerleştirildi ve histopatolojik inceleme yapılmak üzere ayrıldı. Biyomekanik için ise iki gruptan 8'er sıçana ait 16 adet örnek belirlendi (Şekil-26). Biyomekanik değerlendirme için alınan örnekler serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra -20°C derin dondurucuya alındı. İşlem öncesi örnekler 30°C'de çözüldü ve biyomekanik test cihazına alındı.



Şekil-25: Supraspinatus ve iyileşmiş ayak izinin sakrifikasyon sırasındaki görüntüsü



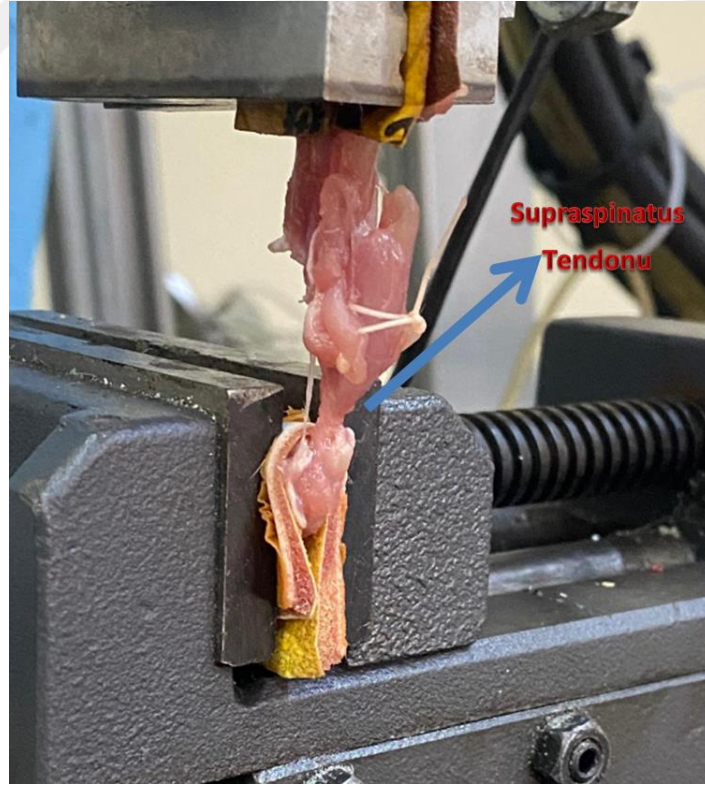
Şekil-26: Sakrifiye edilmiş sıçan supraspinatus tendonu ve diğer yapılarının görüntüsü ve tendonun humerus ayak izinde iyileştiği görülmekte

3.2. Biyomekanik Değerlendirme

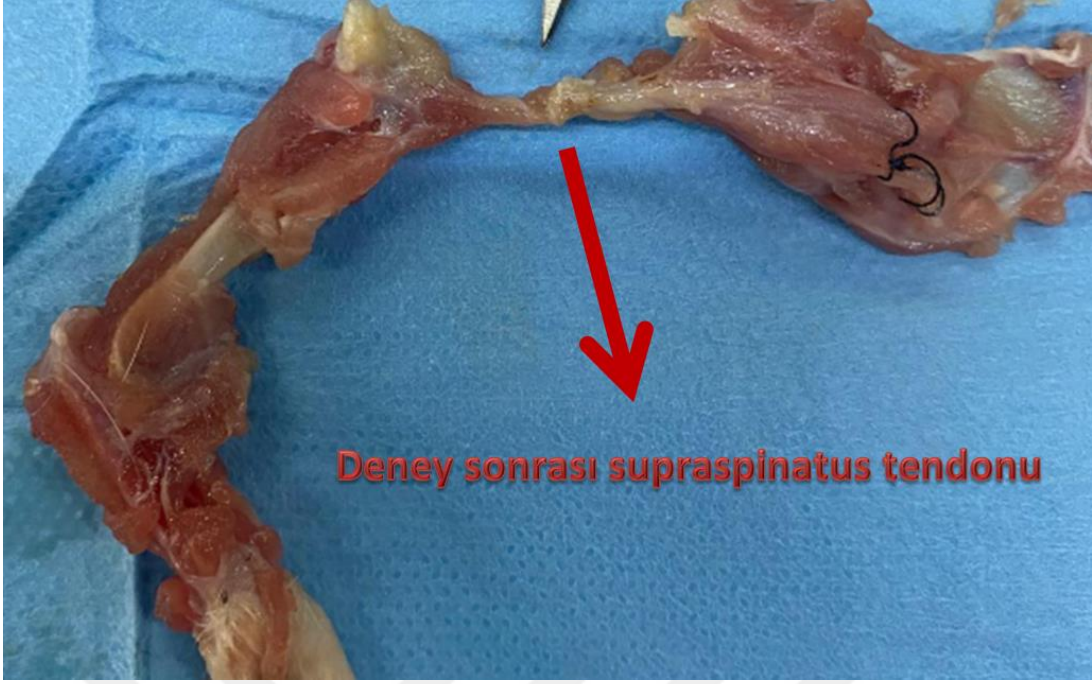
Biyomekanik değerlendirme için 12. haftada sıçanlar sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası alınan her gruptan 16 örnek İstanbul Teknik Üniversitesi Mukavemet ve Biyomekanik Laboratuvarında deneye alındı. Supraspinatus tendonu kasıyla beraber korunacak şekilde dis-seke edildi. Skapula biyomekanik test sırasında çekmede kullanılmak üzere humerus ile beraber korundu. Supraspinatus tendonu, kası ve yapışma yeri korundu. Kapsül dairesel olarak eksize edildi ve sadece tendon kemik bileşkesinin korunması amaçlandı. Supraspinatus tendonuna çekme kuvveti uygulamak için MTS 858 Mini Bionix II (Model No:359.XX Serial No: 10189576) cihazı kullanıldı (Şekil-27). Örnekleri sıkıştırmak için mengene sistemi hazırlandı. İşlem makine mühendisi öğretim üyesi ve lisans öğrencisi kontrolünde uygulandı. Sıkıştırıcı mengene arasına örneklerin kaymaması için humerus ve ön kolu tutacak bir adet zımparalı yastık yerleştirildi. Materyalin ön kol ve humerus kısmı alt mengeneye sıkıştırılırken skapula üst mengene arasına zımpara ile sıkıştırıldı. Sistem yere paralel olacak şekilde ayarlandı (Şekil-28). Testler sırasında kuvvet verisi sürekli olarak yük hücresi (ESIT SPA 10 kg, SN:824) kullanılarak ölçüldü ve uzama verisi MTS LVDT Transducer (Seri No: 10188729) kullanılarak kaydedildi. 0,1 mm/s hızda skapulaya çekme kuvveti uygulandı (Şekil-29-30). Maksimum kopma yükü/failure load (Newton)-deplasman miktarı (mm)-sertlik/stiffness (N/mm) ve kopma yeri kaydedildi.



Şekil-27: Deneyde kullanılan biyomekanik test cihazı



Şekil-28: Deney cihazında supraspinatus tendonunun kuvvet uygulama anındaki görüntüsü



Şekil-29: Deneyde muskulotendinöz bileşkedен uzamış ve kopmuş supraspinatus tendonu ve kasının görüntüsü



Şekil-30: Biyomekanik deneyde intratendinöz bölgeden kopmuş olan örneğin görüntüsü

3.3. Histolojik Değerlendirme

12. haftanın sonunda sakrifiye edilen sıçanlardan her gruptan 8 adet numune histolojik değerlendirme yapılmak üzere İstanbul Üniversitesi Patoloji birimine incelenmek üzere götürüldü. Örnekler %10 formoline koyulup fikse edildi ve saklandı. Ardından 2 gece %10 nitrik asitte dekalsifikasyon için bekletildikten sonra tekrar %10 formoline alınıp 1 gece bekletildi (Şekil-31). Ardından koronal planda 5 um kesitler alındı. Kemik–tendon iyileşmesini değerlendirmek üzere hemotoksilen-eozin ile boyandı ve patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Alınan kesitlerde kollajen dizilim ve organizasyonu, kronik sürece bağlı yağlı doku infiltrasyonu, tenosit rejenerasyonu, sharpey fibrilleri ve dizilimi değerlendirildi. İncelmelerde OLYMPOS™ BX50 ışık mikroskobu kullanıldı.



Şekil-31: Histolojik inceleme yapılmak üzere alınmış kesit görüntüsü- Humerus yapışma yeri görünmekte

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi.

Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Biyomekanik Bulgular

Tablo-5: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Load to Failure (N)	<i>Ort±Ss</i>	11,66±4,28
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	10,65 (5,6-23)
Stifness (N/mm)	<i>Ort±Ss</i>	1,43±0,58
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,4 (0,5-3,5)
Kopma noktası	İnatendinöz	15 (60,0)
	Muskuler	2 (8,0)
	Muskulotendinöz	8 (32,0)
Deplasman miktarı	<i>Ort±Ss</i>	0,97±0,44
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,85 (0,35-2,12)
Grup	Kontrol	12 (46,2)
	Kersetin Flavonoidi	14 (53,8)

Araştırmaya katılan olguların Load to Failure/maksimum kopma kuvvetleri ölçümleri 5,6 ile 23 N arasında değişmekte olup; ortalaması 11,66±4,28 N'dir.

Olguların stifness/sertlik ölçümleri 0,5 ile 3,5 N/mm arasında değişmekte olup; ortalaması 1,43±0,58 N/mm'dir.

Olguların kopma noktaları incelendiğinde; %60'ının (n=15) intratendinöz, %8'inin (n=2) muskuler, %32'sinin (n=8) muskulotendinöz olduğu görülmüştür.

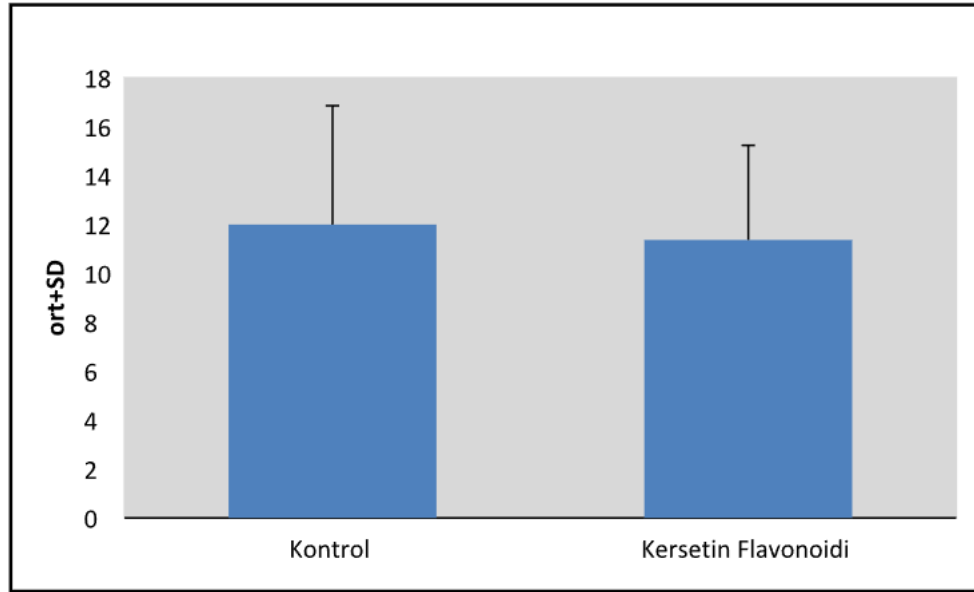
Olguların deplasman miktarları 0,35 ile 2,12 arasında değişmekte olup; ortalaması 0,97±0,44 olarak tespit edilmiştir (Tablo-6).

Tablo -6: Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

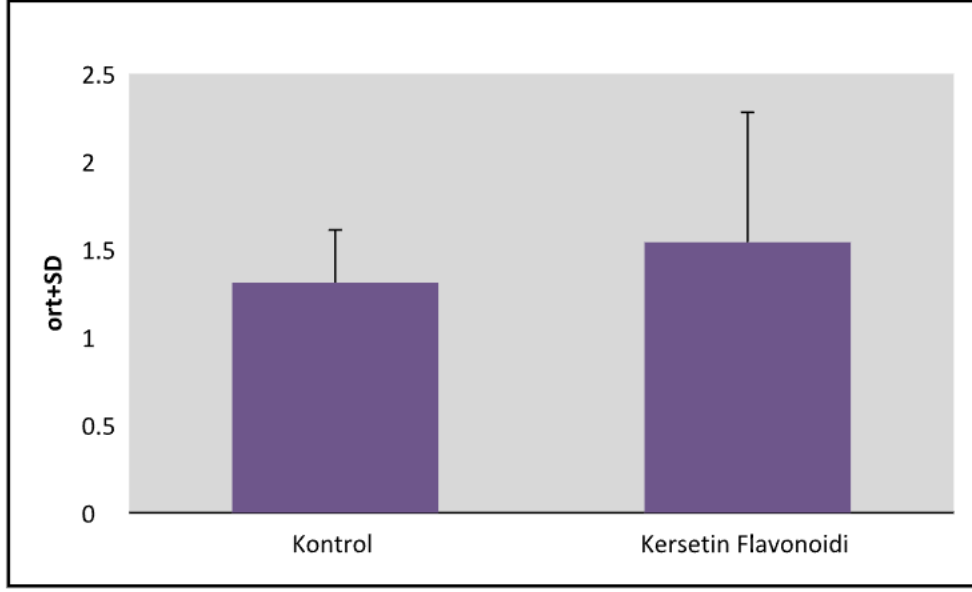
		Kontrol (n=12)	Kersetin Flavonoidi (n=14)	p
Load to Failure (N)	<i>Ort±Ss</i>	12,00±4,86	11,37±3,87	<i>*0,940</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	10,8 (6,2-23)	10,7 (5,6-20)	
Stifness (N/mm)	<i>Ort±Ss</i>	1,31±0,3	1,54±0,74	<i>*0,347</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	1,3 (0,9-1,8)	1,4 (0,5-3,5)	
Kopma noktası	İnatrendinöz	8 (72,7)	7 (50,0)	<i>*0,586</i>
	Muskuler	1 (9,1)	1 (7,1)	
	Muskulotendinöz	2 (18,2)	6 (42,9)	
Deplasman miktarı	<i>Ort±Ss</i>	0,99±0,5	0,95±0,4	<i>*1,000</i>
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,9 (0,4-2,1)	0,9 (0,4-1,9)	

**Mann Whitney-U Test*

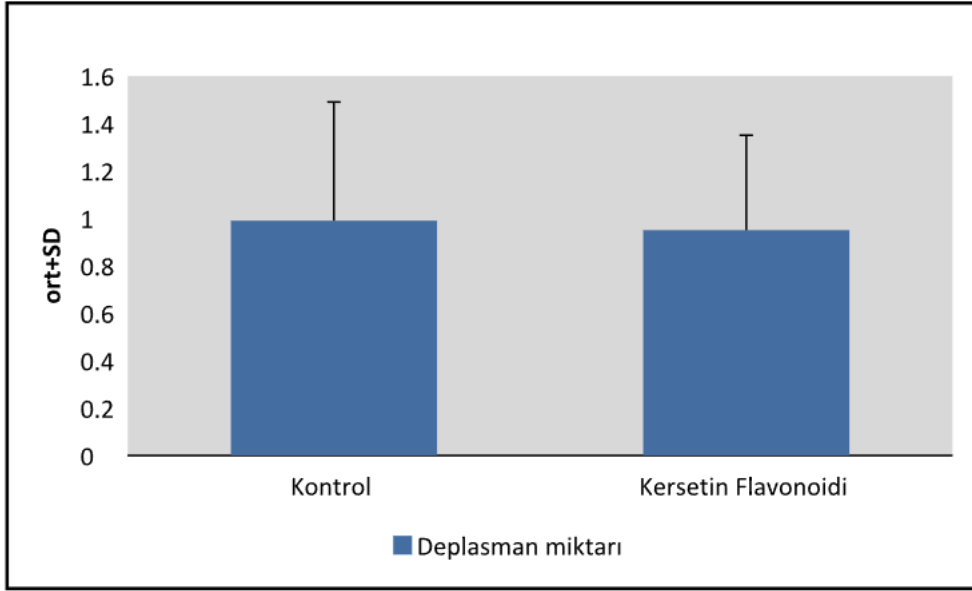
**Fisher Freeman Halton Test*



Şekil-32: Load to Failure/Maksimum kopma kuvveti (N) değerlerinin karşılaştırmalı grafiği



Şekil-33: Stifness değerlerinin karşılaştırmalı grafiği



Şekil-34: Deplasman miktarının karşılaştırmalı grafiği

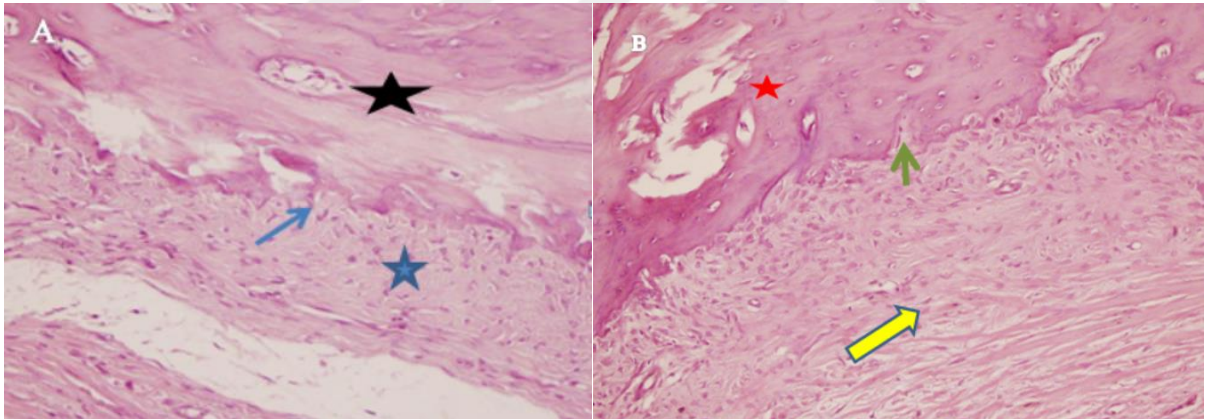
Gruplara göre olguların load to failure, stifness ve deplasman miktarı ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Kersetin grubu örneklerinin muskulotendinöz bileşkeden kopanların sayısı daha fazla olmasına rağmen gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.2. Histolojik Bulgular

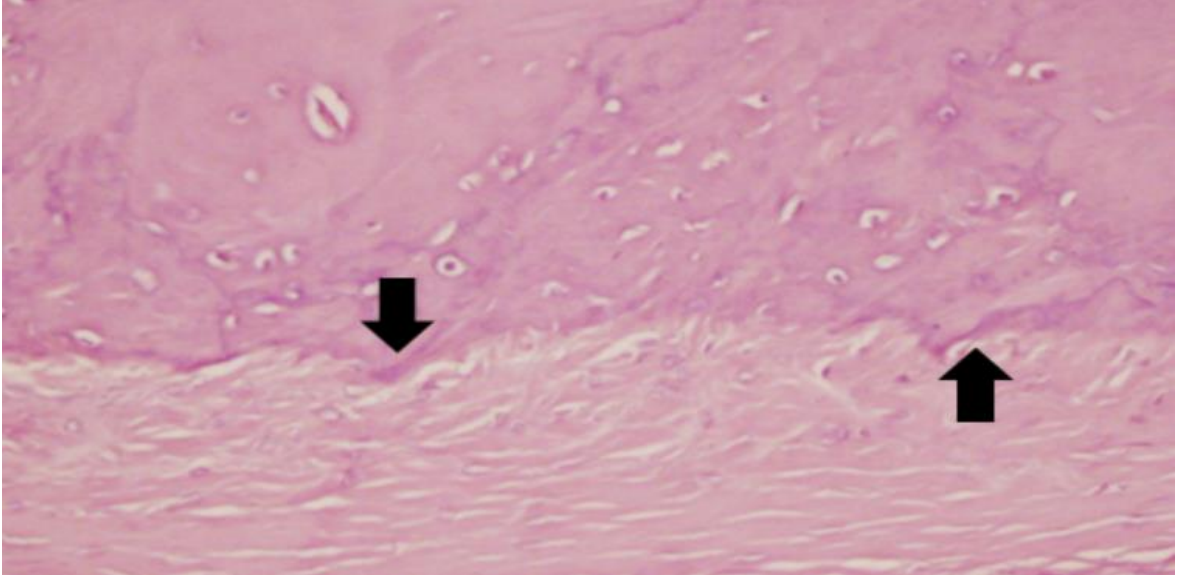
Sıçanlar onarım sonrası 12. haftada sakrifiye edildikten sonra her iki gruptan 8 adet örnek histolojik olarak incelendi. Örneklerde, kollajen organizasyonu, tenosit yoğunluğu, yağlı infiltrasyon ve rejeneratif bağ doku değerlendirildi. Kontrol grubu ile kersetin verilen grup incelendiğinde kollajen organizasyonu, tenosit ve rejeneratif bağ doku yoğunluğu arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Grupların her ikisinde de kemik tendon iyileşmesi tamdı ve tendon kemik bileşkesinde rejenerasyon ve sharpey fibrilleri eşit yoğunlukta idi.(Şekil-35) Hücrelilik iki grupta da kemik-tendon bileşkesinde artmış gözlemlendi fakat önemli bir farklılık gözlemlenmedi.

Her iki grupta da 3 adet kesitte yağ doku infiltrasyonu tendonda gözlemlendi fakat infiltrasyon miktarı iki grup arasında farklı değildi. Bu yağ doku infiltrasyonunun bazı örneklerde görülmesi insandaki kronik rotator manşet yırtığında görülen yağlı doku infiltrasyonu modeline benzer nitelikteydi. Kersetin verilen grupta 3 adet kesitte sharpey fibrilleri kemiğe daha dik yerleşmişti.(Şekil-37)

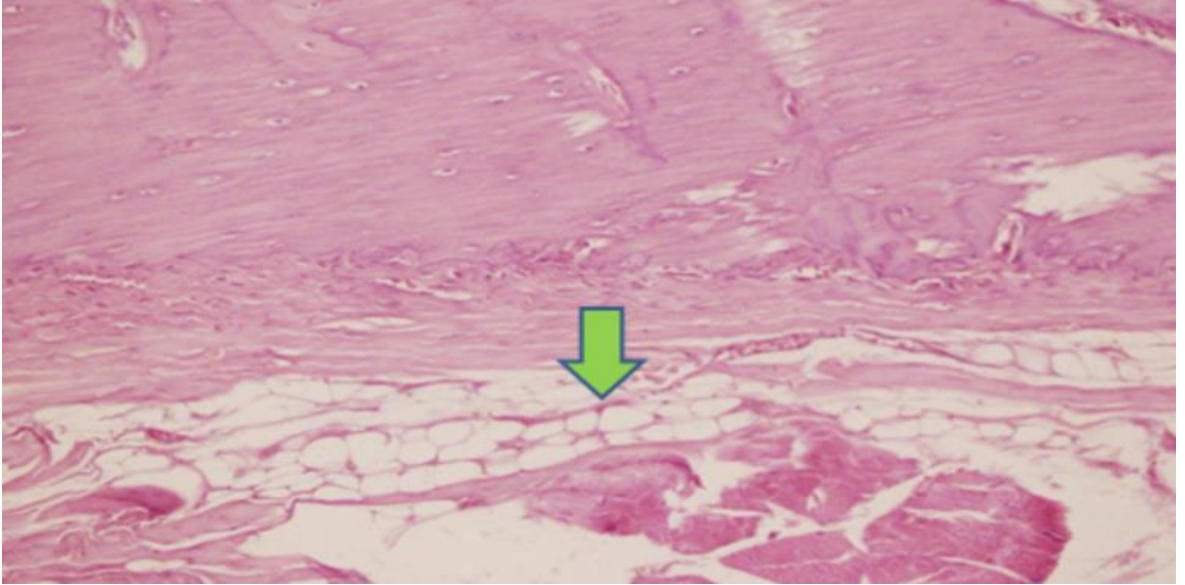


Şekil-35

Şekil-35: Kontrol grubu ve kersetin verilen gruptan alınan histolojik kesitler: **A.** İyileşmiş kemik tendon bileşkesi kontrol grubundan alınan kesit görüntüsü (**mavi yıldız**): Tenositler ve artmış hücrelilik, (**siyah yıldız**): Humerus kemik dokusu, (**mavi ok**): Kemik-tendon bileşkesini göstermektedir.(40 x büyütme) **B.** İyileşmiş kemik tendon bileşkesi kersetin grubundan alınan kesit görüntüsü (**sarı ok**): Tenositler ve artmış hücrelilik, (**kırmızı yıldız**):Humerus kemik dokusu, (**yeşil ok**): Kemik-tendon bileşkesini göstermektedir (x40 büyütme)



Şekil-36: Kersetin verilen grupta kemiğe daha dik yerleşim göstermiş sharpey fibrilleri siyah oklar ile gösterilmiştir.(x40 büyütme)



Şekil-37: Kronik modele bağlı olduğu düşünülen yağlı doku infiltrasyonu, yeşil ok göstermektedir. (x40 büyütme)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada temel amacımız kronik rotator manşet yırtığı onarımı sonrası bir flavonoid olan kersetin maddesinin oral olarak kullanımının kemik-tendon iyileşmesine etkisini göstermektir. Çalışmamızda kronik rotator manşet modeli oluşturup 6. haftanın sonunda tamir uygulandı. 12. hafta sonunda sıçanların supraspinatus tendonunun iyileşmesi biyomekanik ve histolojik olarak değerlendirildi. Çalışmada biyomekanik veriler ve histolojik veriler arasında istatistiksel ve gözlemsel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Kemik-tendon iyileşmesiyle ilgili yapılan hayvan modellemeleri literatürde karşımıza sıkça çıkmaktadır. Literatürde rotator manşet yırtığı sıçan modeli olarak akut ve kronik modellemeler kullanılmıştır. Akut modellemeler ve kronik modellemeler ile kemik tendon iyileşmesinin gösterilmesi ve çeşitli tedavi yöntemi ve süreçleri literatürde gösterilmiştir [80, 81]. Çalışmada kronik rotator manşet modeli kullanılarak insandaki kronik rotator manşet yırtığının modellenmesi hedeflendi. Sıçanda kronik rotator manşet yırtığı modelini tercih etmemizin sebebi sıçanların yüksek rejenerasyon kapasitesine sahip olmalarıydı.

Hashimoto ve ark. kronik model oluşturmak için supraspinatus tendonunun büyük tuberkülden ayırdıktan sonra reçine benzeri bir adet yama ile tuberkülü kapatıp iyileşmeyi geciktirmek ve kronik model elde etmek istemişlerdir [81]. Killian ve ark. kronik model oluşturmak ve akut yırtıkla onarım sonrası iyileşmesini karşılaştırmak için sıçanların supraspinatus ve infraspinatus tendonlarında yırtık oluşturduktan sonra bir tarafa botulinum toksin A verip kronik dejenere model oluşturmuş ve 8. hafta sonunda kronik modelin daha kötü sonuçları olduğunu bildirmişler [82]. Çalışmamızda benzer mantıkla tendonun erken dönemde iyileşmesini engellemek amacıyla tendon ucuna penröz dren sutüre ederek tendonun iyileşmesini engelleyip 6. hafta sonunda kronik rotator manşet yırtığı modeli oluşturduk.

Literatürde supraspinatus yırtığı sonrası kemik-tendon iyileşmesi birçok *invivo* ve *in-vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Kemik tendon iyileşmesi erken-orta-uzun dönem olmak üzere farklı zamanlara incelenmek istenmiştir ancak süreyle ilgili net bir sınır belirtilmemiştir. Mitura ve ark supraspinatus modelinde bursal dokunun iyileşmeye etkisini incelemek için 3. ve 6. haftalarda kemik-tendon iyileşmesini değerlendirmişlerdir [83]. Zhu ve ark ise sentetik kollajenli skafold uygulamasının supraspinatus tendon iyileşmesini arttırdığını göstermeyi amaçlamışlar, 6. ve 12. haftalarda iyileşmeyi değerlendirmişlerdir[84].

Gimbel ve ark. Supraspinatus modeli oluşturup 1., 2., 4., 8. ve 16. haftalarda kemik tendon iyileşmesini değerlendirmişlerdir [85]. Çalışmamızda literatürden yola çıkarak benzer şekilde onarım sonrası 12. haftada gruplar arası iyileşmeyi değerlendirdik.

Literatürde kemik-tendon iyileşmesini değerlendirmek için çeşitli metodolojiler uygulanmıştır. Golman ve ark. IKKb inhibitorünün sıçanlarda kemik-tendon iyileşmesine etkisini incelemişlerdir ve bunu histolojik, biyomekanik ve makroskopik değerlendirme yöntemleri ile incelemişler [86]. Hashimoto ve ark. ise kronik yırtık modelini değerlendirmek için ise sadece makroskopik ve histolojik değerlendirmeyi tercih etmişlerdir [81]. Çalışmamızda ise kemik-tendon arayüzündeki iyileşmeyi karşılaştırmak için histolojik ve biyomekanik değerlendirme yöntemlerini tercih ettik.

Birçok oral ilaç uygulamaları ve lokal işlemlerin supraspinatus tendon iyileşmesinde etkisi gösterilmek istenmiş. Bunlardan biri Gulotta ve ark. kemik iliği kaynaklı kök hücre uygulaması ile sıçanlarda tendon iyileşmesine etkisini göstermeyi amaçladılar. Araştırmacılar kök hücre uygulanan grupta kemik tendon iyileşmesinde anlamlı fark gösterememişlerdir. Çalışmamızda kersetin grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Bunun sebebi olarak sıçanların ileri rejenerasyon kapasiteleri veya kersetin ve kök hücre uygulaması gibi yöntemlerin bir adjuvana ihtiyacı olabileceği düşünüldü [87].

Oral takviyeler ile ilgili geçmiş dönemde yapılan çalışmalardan Jiang ve ark. kurkumin maddesinin patellar tendon iyileşmesini etkilediğini göstermek istemişlerdir. Biyokimyasal, moleküler genetik, biyomekanik ve histopatolojik olarak patellar tendon iyileşmesi incelenmiş ve kurkuminin histopatolojik ve gen düzeyinde iyileşmeye katkısı olduğu gösterilmiş. Çalışmamızdan farklı olarak ise 14. günde örnekler değerlendirmiştir [88]. Çalışmamızda kersetin maddesinin oral kurkumin maddesine benzer şekilde kemik-tendon iyileşmesini etkileyebileceğini düşündük fakat verilerimiz arasında bu hipotezimizi destekleyen istatistiksel anlamlı fark elde edemedik. Jiang ve ark. çalışmasında ise iyileşme 14.günde tamamlanmış, verileri gen ekspresyonu ve biyokimyasal analiz metodları ile değerlendirilmiş, ayrıca çalışmada patellar tendon kullanmışlardır [88]. Çalışmamızın histolojik ve biyomekanik değerlendirme temelli olması neticesinde bu çalışmadan kısmen daha az veri değerlendirilmiştir. Ancak çalışmamızda örneklerin 12. haftada değerlendirilmesi geç dönem iyileşmeyi göstermektedir.

Güleç ve ark. ise aşil tendon yırtığı modeli oluşturmuşlardır. Sıçanlarda aşil tendon yaralanması sonrası 28 gün oral kurkumin verilen ve verilmeyen iki grubu histolojik ve biyomekanik olarak incelemişlerdir. Çalışma planımızda oral beslenme sonrası histolojik ve biyomekanik değerlendirme yapmış olması bizim çalışma metodolojimize benzerdir.

Kersetin flavonoidinin birçok bilimsel makalede insan ve hayvan çalışmalarında etkileri incelenmiştir. Davis ve ark. kersetinin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra mitokondriyal biyogenezi arttırdığından yola çıkarak insanda egzersiz performansına katkı yaptığını gönüllü kişilerde egzersiz kapasitesini karşılaştırarak göstermişlerdir. Kersetin verilen sporcuların VO₂ max düzeyi ve yorgunluğa kadar olan süresi daha uzun bulunmuştur [89]. Alm-Eldeen ve ark. sıçanlarda gastrokinemius kasında yaşa bağlı apoptoz miktarını ve bunlarda kersetinin etkisini göstermek istemişlerdir. 1-5-10-15 aylık erkek sıçanlarda yaş arttıkça gastrokinemius kasında hyalinizasyon ve kas liflerinde azalma görmüşlerdir. Daha yaşlı sıçanlarda katalaz ve malondialdehit seviyelerinde artış, bcl-2 geninin down regülasyonu ve NF-kB ve bax genlerinde de up regülasyon görmüşlerdir. Kersetin verilen grupta 10 ve 15 aylık sıçanlarda malondialdehit seviyesinde azalma, bcl-2 up regülasyonu ve NF-kB ve bax genlerinin down regülasyonunu göstermişlerdir. Bu verilerden yola çıkarak kersetinin yaşlanmayı azalttığını ifade etmişlerdir [89]. Askari ve ark. ise 60 erkek atlet içeren randomize çift kör bir çalışma planlamışlardır. Bu çalışmada kersetinin yağsız vücut kitlesi, vücut su içeriği, bazal metabolizma hızını arttırdığını gözlemlemişlerdir [90]. Vakili ve ark. 64 adet dişi sıçan üzerinde overoktomi sonrası sıçan tibiasında osteoporoz modeli oluşturmuşlardır. Kersetin ve E vitamininin osteoporoz üzerinde etkisini incelemişlerdir. Kersetinin daha fazla olmak üzere hem E vitamini hemde kersetin flavonoidinin osteoporozun tedavisinde etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir [91]. Bundan yola çıkarak kemik yapısındaki iyileşmeye olumlu etki edeceğini düşündürmektedir.

Chen ve ark. farelere yüzme testi içeren bir parkur hazırlamışlardır. 6 hafta boyunca bir gruba kersetin takviyesi vererek yüzme süresi, kaslardaki moleküler değişiklikler ve farelerin kanlarındaki bazı kas yapım yıkım parametrelerini incelemişler. Sonuç olarak kersetin verilen grubun daha uzun yüzme süresine sahip olduğu, kanda LDH (laktat dehidrogenaz) , BUN (kan üre azotu), CK (kreatin kinaz) ve non-ester serbest yağ asitlerinin azaldığı, serbest yağ asidi, kas ve karaciğer glikojeninin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca serumda glutatyon peroksidaz, katalaz seviyesini, kasta ve karaciğerde ise SOD (süperoksit dismutaz) aktivitesini arttırdığı, malondialdehit ve serbest radikalleri ise azalttığını göstermişlerdir. Bununla birlikte kas metabolizmasını, glukoneogenezi, yağ asidi oksidasyonunu etkilediğini aynı çalışmada vurgulamışlardır [92]. Kersetinin yeni kemik oluşturma yeteneğini incelemek isteyen Wong ve ark. tavşan pariyetal kemiğinde 5x10 mm defekt oluşturmuşlardır. Kersetinle güçlendirilmiş kollajen matriks kemik grefti ile normal kemik grefti kullanarak kemik defektinde yeni kemik oluşumunu karşılaştırmışlar ve kersetinle augmented edilen grupta 5,5 kat kemik iyileşmesini daha fazla gözlemlemişler [60].

Askari ve ark. ise kersetin ve C vitaminin kombine etmişler ve 8 hafta boyunca erkek atletler üzerinde yaptıkları çalışmada egzersiz kapasitesini değiştirmediği ancak kas hasarını azalttıklarını bildirdiler [93]. Feng ve ark. kersetinin osteoartrit üzerindeki koruyucu etkilerini ve bu etkilerin altta yatan mekanizmalarını araştırmayı amaçlamışlar. Araştırma kapsamında, tert-butil hidroperoksit (TBHP) ile uyarılmış sıçan kondrositleri ve medial menisküs destabilizasyonu ile oluşturulan osteoartrit sıçan modeli kullanılmış. Sonuçlar, kuersetin tedavisinin oksidatif stresi, endoplazmik retikulum (ER) stresini ve buna bağlı apoptozu azaltabildiğini göstermiştir. Ayrıca, kuersetin, Sirtuin1/adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (SIRT1/AMPK) sinyal yolunu aktive ederek endoplazmik retikulum stresini inhibe etmiştir. Kersetinin kıkırdak dejenerasyonunun azalması ve diz eklemlerinde kondrosit apoptozunun azalmasına sebep olarak diz ekleminde kıkırdak hasarından koruyucu olabileceğini göstermişlerdir [94]. Wong ve ark. kemik yapısını korumada kersetinin etkisini göstermek istedikleri bir derlemede, kemik hemostazı üzerinde etkili olduğunu osteoblast ve osteoklast regülasyonunu düzenlediğini ve bu yönüyle gelecek için umut verici bir ajan olabileceğini belirtmişlerdir [95]. Literatürde kersetinin kas-iskelet metabolizmasına yaptığı etkilerin neticesinde kronik rotator manşet yırtığının iyileşmesini arttıracığını düşünerek çalışmamızı planladık fakat bu sinyal yolaklarının ve hücrel değişikliklerin kemik tendon iyileşmesine etkisi tam bilinmemektedir ve gösterilememiştir. Çalışmamızda tendon iyileşmesine etkisi olduğu gösterilemedi.

Lin ve ark. kas atrofisine kersetinin etkisini literatür taramasıyla değerlendirmişler ve kas kütlesi, fonksiyon ve lif boyutu inceleyen bir meta-analiz rapor etmişlerdir. Bu meta-analizde kersetin flavonoidinin kas kütlesi ve kas fonksiyonu üzerine önemli etkisi görülmesine karşın lif çapı ve lif alanı üzerine koruyucu etkisi olduğu belirtilmiştir [96]. Bu durum kas hasarında kersetinin kullanımının kas iyileşmesine etkisi olabileceğini düşündürmesine rağmen çalışmamızda tendon iyileşmesinde 12. haftada histolojik ve biyomekanik olarak anlamlı fark olmadığı gösterildi.

Kim ve ark. kersetin flavonoidinin insan adipoz kaynaklı kök hücreleri üzerinde etkisini incelemişler ve bu insan kaynaklı adipoz kök hücrelerinde osteojenik farklılaşmaya sebep olduğunu, PCR analizlerinde osteopontin, BMP2, alkalen fosfataz, Runx2 ekspresyonlarında artışa sebep olduğunu gösterdiler [97]. Bu çalışma da bize kersetinin kas iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir fakat çalışmamızda kersetinin iyileşmeye etkili olduğu gözlemlenemedi bu durum kersetinin belkide adipoz kök hücre gibi bir adjuvan ile beraber uygulanmasının iyileşmeye katkısı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda kersetinin kemik-tendon ara yüzünde iyileşmeye etkisini histolojik parametrelerle değerlendirdik. Çalışmamızda kesitler hemotoksilen-eozin yöntemiyle boyandı ve kollajen organizasyonu, sharpey lifleri, tenosit yoğunluğu, tendon çevresi yağ infiltrasyonu ve vaskülarite değerlendirildi. Gruplar arası anlamlı farklılık izlenmedi. Kemik-tendon iyileşmesinde bu parametrelerin değerlendirilmesi literatürde birçok kez gösterilmiştir. Thomopoulos ve ark. fibrinden elde edilmiş bir pıhtının sıçan supraspinatus tendonunun iyileşmesine etkisine bakmak için oluşturduğu sıçan modelinde kemik tendon ara yüzünde histolojik olarak bizim çalışmamıza benzer şekilde kollajen organizasyonu, vaskülarite ve hücreliliği değerlendirdiler ve anlamlı farklılık ortaya koyamamışlardır [98]. Bu çalışma sıçanların yüksek rejeneratif kapasitesi nedeniyle tendon iyileşmesinde anlamlı farklılık ortaya koyamayacağımızı bize düşündürmektedir.

Rotator manşet veya diğer tendonlarda meydana gelen yırtığın iyileşmesini arttırmak son yıllarda ilgi odağı olmaya başlamıştır. Bu iyileşmeyi ve mekanizmasını anlamak, bu tendonların tedavisinde son derece önemli bir yol gösterici olmuştur. Muller ve ark. PRP, gen tedavileri rekombinant hücre teknolojileri, hücre iskelet ve yapı modelleri gibi teknolojilerin iyileşme yönünde umut verici olduğunu ancak etkilerinin tam gösterilemediğini ve tendon iyileşmesinin belirli bir süreç içinde gerçekleştiğini göstermişlerdir [99]. Çalışmamızda bundan yola çıkarak tendon iyileşmesine yiyeceklerde sıkça bulunan kersetin flavonoidi kullanılarak bu iyileşmeyi anlamayı ve katkı sağlamayı amaçladık. Bizde Müller ve ark gibi sıçan tendon iyileşmesinde net bir etkisi olduğunu gösteremedik.

Yoon ve ark. grafen oksit aljinat uygulanmış skafoldun sıçanlarda rotator manşet yırtığının iyileşmeye etkisini incelediklerinde deneyin biyomekanik aşamasında supraspinatus tendonunun kopma yerini değerlendirmişler. Örneklerin kopma yerlerini muskulotendinöz, intratendinöz şeklinde gözlemlemiş ve değerlendirmişler. Grafen oksit –aljinat uygulanan grupta örnekler intratendinöz bölgeden kopmuşken kontrol grubunda bu muskulotendinöz bileşkedeki gerçekleşmiştir[100]. Çalışmamızda bu yöntemden yola çıkarak kopma yerlerini çalışma sırasında kaydettik. Tendon kopma yerine kersetin maddesinin etkisini gözlemlemeyi amaçladık. Her iki grupta toplamda %60 oranında intratendinöz kopmalar fazlaydı fakat kersetinli grupta muskulotendinöz bileşkedeki olan kopmalar kontrol grubuna kıyasla daha fazla görüldü. Kopma yerlerinde sayısal olarak fark olmasına rağmen istatistiksel olarak bu fark anlamlı bulunamadı. Bu nedenle kersetin flavonoidinin tendonun genel elastisitesi, sertliği ve mukavemeti üzerine etkisi olmadığını düşündürdü.

Çalışmamızda kersetin verilen grupta sharpey fibrilleri 3 kesitte kemiğe daha dik yerleşimli görüldü. Her iki grupta iyileşmenin tam olması neticesinde bu farklılığın kersetinin tendon iyileşmesine olumlu etkisinin olduğunu kanıtlar nitelikte değildi.

Litaretürde iyileşmeye olumlu etki yapan birçok çalışmada tendon bölgesine, PRP, skafold, çeşitli maddelerden üretilmiş yamalar gibi lokal işlemler dikkati çekmektedir. Won Chung ve ark. domuz dermal kollajen greft ve PRP ile dört gruptan oluşan bir çalışma yapmış, kemik- tendon iyileşmesini 4. ve 8. haftalarda histolojik ve biyomekanik olarak değerlendirmişlerdir. Dermal kollajen greftin daha az olmak üzere PRP ve kollajen greftin iyileşmeye olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir[101]. Biz çalışmamızı tendon çevresi lokal uygulamalardan farklı olarak oral bir takviyenin etkisi incelemek üzerine kurguladık. Bu nedenle tendona lokal müdahale eden çalışmalardaki gibi kersetinin direkt etkisini değerlendirmek mümkün olmamaktadır.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar mevcuttur. Kemik-tendon iyileşmesinin tam olacağını düşündüğümüz 12. haftada örnekler histolojik ve biyomekanik olarak değerlendirilmiştir. Daha erken dönemlerde olan değişiklikler hakkında herhangi bir değerlendirme yapılamamıştır. Çalışmamızda hematoksilen-eozin ile boyanan kesitlerde her iki grupta da kollajen dizilimi, rejenerasyon miktarı, tenosit yoğunluğu, yağlı infiltrasyon miktarı ve sharpey fibrilleri benzerdi. Çalışmamızda bu kesitler deneyimli bir patolog tarafından yorumlandı ve anlamlı farklılık görülemedi. Kesitler değerlendirilirken histolojik skorlama yapılamaması nedeniyle istatistiksel olarak histolojik verilerin karşılaştırması yapılamadı.

6. SONUÇ

Çalışmamızda kronik rotator manşet yırtığı sıçan modelinde onarım sonrası 12. haftada kersetin flavonoidinin kemik-tendon ara yüzündeki iyileşmeye histolojik ve biyomekanik olarak etkisi gösterilemedi. Kemik-tendon ara yüzünde iyileşmeye etkisini ve beraberinde adjuvan bir molekül kullanma gerekliliğini daha net anlamak için ileri düzeyde deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKÇA

1. Lebaschi, A., et al., *Animal models for rotator cuff repair*. Ann N Y Acad Sci, 2016. **1383**(1): p. 43-57.
2. Fukuda, H., et al., *Partial-thickness tears of the rotator cuff: a clinicopathological review based on 66 surgically verified cases*. International orthopaedics, 1996. **20**: p. 257-265.
3. Nho, S.J., et al., *Rotator cuff degeneration: etiology and pathogenesis*. The American journal of sports medicine, 2008. **36**(5): p. 987-993.
4. Barr, K.P., *Rotator cuff disease*. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics, 2004. **15**(2): p. 475-491.
5. Wu, I.T., et al., *The "Second Hit" of Repair in a Rabbit Model of Chronic Rotator Cuff Tear*. Front Physiol, 2022. **13**: p. 801829.
6. Lorbach, O., et al., *Advances in biology and mechanics of rotator cuff repair*. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 2015. **23**: p. 530-541.
7. Isaac, C., et al., *Biologic approaches to enhance rotator cuff healing after injury*. Journal of Shoulder and Elbow Surgery, 2012. **21**(2): p. 181-190.
8. Cheung, E.V., L. Silverio, and J.W. Sperling, *Strategies in biologic augmentation of rotator cuff repair: a review*. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2010. **468**(6): p. 1476-1484.
9. Kovacevic, D. and S.A. Rodeo, *Biological augmentation of rotator cuff tendon repair*. Clinical orthopaedics and related research, 2008. **466**: p. 622-633.
10. Li, Y., et al., *Quercetin, Inflammation and Immunity*. Nutrients, 2016. **8**(3): p. 167.
11. Read, M.A., *Flavonoids: naturally occurring anti-inflammatory agents*. The American journal of pathology, 1995. **147**(2): p. 235.
12. Oršolić, N., et al., *Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds*. Journal of ethnopharmacology, 2004. **94**(2-3): p. 307-315.
13. Akpınar, S., G. Özkoc, and N. Cesur, *Anatomy, biomechanics, and physiopathology of the rotator cuff*. Acta orthopaedica et traumatologica turcica, 2003. **37**: p. 4-12.
14. Clark, J. and D. Harryman 2nd, *Tendons, ligaments, and capsule of the rotator cuff. Gross and microscopic anatomy*. JBJS, 1992. **74**(5): p. 713-725.
15. Soslowsky, L.J., et al., *Biomechanics of the rotator cuff*. Orthopedic Clinics, 1997. **28**(1): p. 17-30.
16. Mochizuki, T., et al., *Humeral Insertion of the Supraspinatus and Infraspinatus: New Anatomical Findings Regarding the Footprint of the Rotator Cuff*. JBJS, 2008. **90**(5): p. 962-969.
17. Huegel, J., A.A. Williams, and L.J. Soslowsky, *Rotator cuff biology and biomechanics: a review of normal and pathological conditions*. Current rheumatology reports, 2015. **17**: p. 1-9.
18. Llusá, M.P., et al., *Surgical atlas of the musculoskeletal system*. (No Title), 2008.
19. De Maeseneer, M., P. Van Roy, and M. Shahabpour, *Normal MR imaging anatomy of the rotator cuff tendons, glenoid fossa, labrum, and ligaments of the shoulder*. Magnetic Resonance Imaging Clinics, 2004. **12**(1): p. 1-10.
20. Akpınar, S., G. Özkoc, and N. Cesur, *Rotator manşet anatomisi, biyomekaniği ve fizyopatolojisi*. Acta Orthop Traumatol Turc, 2003. **37**(1): p. 4-12.
21. Wuelker, N., B. Roetman, and S. Roessig, *Coracoacromial pressure recordings in a cadaveric model*. Journal of Shoulder and Elbow Surgery, 1995. **4**(6): p. 462-467.
22. Payne, L.Z., et al., *The combined dynamic and static contributions to subacromial impingement: a biomechanical analysis*. The American journal of sports medicine, 1997. **25**(6): p. 801-808.
23. Chansky, H.A. and J.P. Iannotti, *The vascularity of the rotator cuff*. Clinics in sports medicine, 1991. **10**(4): p. 807-822.
24. cuff Muscles, R., *Rotator Cuff Biomechanics*.
25. Rathbun, J.B. and I. Macnab, *The microvascular pattern of the rotator cuff*. The Journal of

- Bone & Joint Surgery British Volume, 1970. **52**(3): p. 540-553.
26. Clark, J.M. and D.T. Harryman, 2nd, *Tendons, ligaments, and capsule of the rotator cuff. Gross and microscopic anatomy*. J Bone Joint Surg Am, 1992. **74**(5): p. 713-25.
 27. Benjamin, M., E.J. Evans, and L. Copp, *The histology of tendon attachments to bone in man*. Journal of anatomy, 1986. **149**: p. 89.
 28. Brewer, B.J., *Aging of the rotator cuff*. The American journal of sports medicine, 1979. **7**(2): p. 102-110.
 29. Schneider, D.J. and T.Q. Lee, *The biomechanics of total shoulder arthroplasty*. Operative Techniques in Orthopaedics, 2002. **12**(1): p. 2-9.
 30. Wolff, A.L. and L. Rosenzweig, *Anatomical and biomechanical framework for shoulder arthroplasty rehabilitation*. Journal of Hand Therapy, 2017. **30**(2): p. 167-174.
 31. Schenkman, M. and V. Rugo de Cartaya, *Kinesiology of the shoulder complex*. Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy, 1987. **8**(9): p. 438-450.
 32. Bedi, A., et al., *Rotator cuff tears*. Nature Reviews Disease Primers, 2024. **10**(1): p. 8.
 33. Yamamoto, A., et al., *Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population*. Journal of shoulder and elbow surgery, 2010. **19**(1): p. 116-120.
 34. Tashjian, R.Z., *Epidemiology, natural history, and indications for treatment of rotator cuff tears*. Clinics in sports medicine, 2012. **31**(4): p. 589-604.
 35. Chen, A.L., et al., *Rotator cuff repair in patients with type I diabetes mellitus*. Journal of shoulder and elbow surgery, 2003. **12**(5): p. 416-421.
 36. Mallon, W.J., et al., *The impact of preoperative smoking habits on the results of rotator cuff repair*. Journal of shoulder and elbow surgery, 2004. **13**(2): p. 129-132.
 37. LJ, S., *Overuse activity injuries of the supraspinatus tendon in an animal model: a histologic and mechanical study*. J Shoulder Elbow Surg, 2000. **9**: p. 79-84.
 38. Liang, Y., et al., *Quercetin reduces tendon adhesion in rat through suppression of oxidative stress*. BMC Musculoskeletal Disorders, 2020. **21**: p. 1-6.
 39. Sajithlal, G., P. Chithra, and G. Chandrakasan, *Effect of curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats*. Biochemical pharmacology, 1998. **56**(12): p. 1607-1614.
 40. Mustafa, Y. and M. Arazi, *Classification of rotator cuff tears*. Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica, 2003. **37**: p. 77-82.
 41. Kang, J.R. and R. Gupta, *Mechanisms of fatty degeneration in massive rotator cuff tears*. Journal of shoulder and elbow surgery, 2012. **21**(2): p. 175-180.
 42. Mallon, W.J., R.J. Wilson, and C.J. Basamania, *The association of suprascapular neuropathy with massive rotator cuff tears: a preliminary report*. Journal of shoulder and elbow surgery, 2006. **15**(4): p. 395-398.
 43. Goutallier, D., et al., *Fatty infiltration of disrupted rotator cuff muscles*. Revue du rhumatisme (English ed.), 1995. **62**(6): p. 415-422.
 44. Goutallier, D., et al., *Fatty muscle degeneration in cuff ruptures: pre-and postoperative evaluation by CT scan*. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 1994. **304**: p. 78-83.
 45. Frey, E., et al., *Adipogenic and myogenic gene expression in rotator cuff muscle of the sheep after tendon tear*. Journal of orthopaedic research, 2009. **27**(4): p. 504-509.
 46. Akimoto, T., et al., *Mechanical stretch inhibits myoblast-to-adipocyte differentiation through Wnt signaling*. Biochemical and biophysical research communications, 2005. **329**(1): p. 381-385.
 47. Ekin, A. and C. Ozcan, *Massive rotator cuff tears: diagnosis and treatment techniques*. Acta orthopaedica et traumatologica turcica, 2003. **37**: p. 87-92.
 48. Ozaki, J., et al., *Tears of the rotator cuff of the shoulder associated with pathological changes in the acromion. A study in cadavera*. JBJS, 1988. **70**(8): p. 1224-1230.
 49. Hijioka, A., et al., *Degenerative change and rotator cuff tears: an anatomical study in 160 shoulders of 80 cadavers*. Archives of orthopaedic and trauma surgery, 1993. **112**: p. 61-64.
 50. Mancuso, F., et al., *Treatment options for massive rotator cuff tears: a narrative review*. Acta Bio Medica: Atenei Parmensis, 2021. **92**(Suppl 3).
 51. Collin, P., et al., *Relationship between massive chronic rotator cuff tear pattern and loss of active shoulder range of motion*. Journal of shoulder and elbow surgery, 2014. **23**(8): p. 1195-

- 1202.
52. Millett, P.J., et al., *Rehabilitation of the rotator cuff: an evaluation-based approach*. JAAOS- Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2006. **14**(11): p. 599-609.
 53. van der Meijden, O.A., et al., *Rehabilitation after arthroscopic rotator cuff repair: current concepts review and evidence-based guidelines*. International journal of sports physical therapy, 2012. **7**(2): p. 197.
 54. Thorsness, R. and A. Romeo, *Massive rotator cuff tears: trends in surgical management*. Orthopedics, 2016. **39**(3): p. 145-151.
 55. Beltrame, A., et al., *The SMR reverse shoulder arthroplasty in rotator cuff arthropathy management*. Acta Bio Medica: Atenei Parmensis, 2017. **88**(Suppl 4): p. 81.
 56. Rockwood Jr, C.A., G.R. Williams Jr, and W.Z. Burkhead Jr, *Débridement of degenerative, irreparable lesions of the rotator cuff*. JBJS, 1995. **77**(6): p. 857-866.
 57. Zhang, B., et al., *Degradable magnesium alloy suture promotes fibrocartilaginous interface regeneration in a rat rotator cuff transosseous repair model*. Journal of Magnesium and Alloys, 2022.
 58. Lopiz, Y., et al., *Repair of rotator cuff injuries using different composites*. Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition), 2017. **61**(1): p. 51-62.
 59. Davis, J.M., E.A. Murphy, and M.D. Carmichael, *Effects of the dietary flavonoid quercetin upon performance and health*. Current sports medicine reports, 2009. **8**(4): p. 206-213.
 60. Wong, R.W. and A.B.M. Rabie, *Effect of quercetin on bone formation*. Journal of orthopaedic research, 2008. **26**(8): p. 1061-1066.
 61. Crespy, V., et al., *Part of quercetin absorbed in the small intestine is conjugated and further secreted in the intestinal lumen*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 1999. **277**(1): p. G120-G126.
 62. Scholz, *Interactions affecting the bioavailability of dietary polyphenols in vivo*. International journal for vitamin and nutrition research, 2007. **77**(3): p. 224-235.
 63. Ader, P., A. Wessmann, and S. Wolfram, *Bioavailability and metabolism of the flavonol quercetin in the pig*. Free Radical Biology and Medicine, 2000. **28**(7): p. 1056-1067.
 64. Hollman, P.C. and M. Katan, *Absorption, metabolism and bioavailability of flavonoids*, in *Flavonoids in health & disease*. 1997. p. 483-522.
 65. Day, A.J., et al., *Conjugation position of quercetin glucuronides and effect on biological activity*. Free Radical Biology and Medicine, 2000. **29**(12): p. 1234-1243.
 66. Schültke, E., et al., *Quercetin promotes functional recovery following acute spinal cord injury*. Journal of neurotrauma, 2003. **20**(6): p. 583-591.
 67. Schültke, E., et al., *Quercetin in an animal model of spinal cord compression injury: correlation of treatment duration with recovery of motor function*. Spinal cord, 2010. **48**(2): p. 112-117.
 68. Davis, J.M., et al., *Quercetin reduces susceptibility to influenza infection following stressful exercise*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2008.
 69. Utesch, D., et al., *Evaluation of the potential in vivo genotoxicity of quercetin*. Mutat Res, 2008. **654**(1): p. 38-44.
 70. Harwood, M., et al., *A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties*. Food and chemical toxicology, 2007. **45**(11): p. 2179-2205.
 71. Brown, J.P., *A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds*. Mutat Res, 1980. **75**(3): p. 243-77.
 72. Gang, W., et al., *Liposomal quercetin: evaluating drug delivery in vitro and biodistribution in vivo*. Expert opinion on drug delivery, 2012. **9**(6): p. 599-613.
 73. Rezaei-Sadabady, R., et al., *Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of quercetin and quercetin-encapsulated liposomes*. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 2016. **44**(1): p. 128-134.
 74. Benjamin, M., et al., *The skeletal attachment of tendons--tendon "entheses"*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 2002. **133**(4): p. 931-45.
 75. RR, C., *Tendon and ligament insertion: a light and electron microscopic study*. J Bone Joint

- Surg Am., 1970. **52**: p. 1-20.
76. Rothrauff, B.B. and R.S. Tuan, *Cellular therapy in bone-tendon interface regeneration*. Organogenesis, 2014. **10**(1): p. 13-28.
 77. Atesok, K., et al., *Augmentation of tendon-to-bone healing*. JBJS, 2014. **96**(6): p. 513-521.
 78. Stäubli, H.U., et al., *Mechanical tensile properties of the quadriceps tendon and patellar ligament in young adults*. The American journal of sports medicine, 1999. **27**(1): p. 27-34.
 79. Ersen, A., et al., *Platelet-rich plasma for enhancing surgical rotator cuff repair: evaluation and comparison of two application methods in a rat model*. Archives of orthopaedic and trauma surgery, 2014. **134**: p. 405-411.
 80. Beck, J., et al., *The biomechanical and histologic effects of platelet-rich plasma on rat rotator cuff repairs*. The American journal of sports medicine, 2012. **40**(9): p. 2037-2044.
 81. Hashimoto, E., et al., *Macroscopic and histologic evaluation of a rat model of chronic rotator cuff tear*. Journal of Shoulder and Elbow Surgery, 2016. **25**(12): p. 2025-2033.
 82. Killian, M.L., et al., *Chronic degeneration leads to poor healing of repaired massive rotator cuff tears in rats*. The American journal of sports medicine, 2015. **43**(10): p. 2401-2410.
 83. Miura, Y., K. Endo, and I. Sekiya, *Histological and biochemical changes in a rat rotator cuff tear model with or without the subacromial bursa*. Tissue and Cell, 2024. **88**: p. 102370.
 84. Zhu, M., et al., *Overlay repair with a synthetic collagen scaffold improves the quality of healing in a rat rotator cuff repair model*. Journal of shoulder and elbow surgery, 2019. **28**(5): p. 949-958.
 85. Gimbel, J.A., et al., *Supraspinatus tendon organizational and mechanical properties in a chronic rotator cuff tear animal model*. Journal of biomechanics, 2004. **37**(5): p. 739-749.
 86. Golman, M., et al., *Enhanced tendon-to-bone healing via IKK β inhibition in a rat rotator cuff model*. The American journal of sports medicine, 2021. **49**(3): p. 780-789.
 87. Gulotta, L.V., et al., *Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rotator cuff repair model*. The American journal of sports medicine, 2009. **37**(11): p. 2126-2133.
 88. Jiang, D., et al., *Curcumin improves tendon healing in rats: a histological, biochemical, and functional evaluation*. Connective tissue research, 2016. **57**(1): p. 20-27.
 89. Alm-Eldeen, A., et al., *Quercetin modulates age-induced changes in the transcript levels of some apoptosis related genes in the skeletal muscles of male rats*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2021. **56**.
 90. Askari, G., et al., *The effects of quercetin supplementation on body composition, exercise performance and muscle damage indices in athletes*. International journal of preventive medicine, 2013. **4**(1): p. 21.
 91. Vakili, S., et al., *Quercetin and vitamin E alleviate ovariectomy- induced osteoporosis by modulating autophagy and apoptosis in rat bone cells*. Journal of cellular physiology, 2021. **236**(5): p. 3495-3509.
 92. Chen, X., et al., *Anti- fatigue effect of quercetin on enhancing muscle function and antioxidant capacity*. Journal of food biochemistry, 2021. **45**(11): p. e13968.
 93. Askari, G., et al., *Does quercetin and vitamin C improve exercise performance, muscle damage, and body composition in male athletes?* Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences, 2012. **17**(4): p. 328.
 94. Feng, K., et al., *Quercetin attenuates oxidative stress- induced apoptosis via SIRT1/AMPK- mediated inhibition of ER stress in rat chondrocytes and prevents the progression of osteoarthritis in a rat model*. Journal of cellular physiology, 2019. **234**(10): p. 18192-18205.
 95. Wong, S.K., K.-Y. Chin, and S. Ima-Nirwana, *Quercetin as an agent for protecting the bone: a review of the current evidence*. International journal of molecular sciences, 2020. **21**(17): p. 6448.
 96. Lin, W., et al., *Quercetin supplementation and muscular atrophy in animal models: A systematic review and meta-analysis*. International Journal of Food Properties, 2022. **25**(1): p. 2166-2183.
 97. Kim, Y.J., et al., *Quercetin, a flavonoid, inhibits proliferation and increases osteogenic differentiation in human adipose stromal cells*. Biochemical pharmacology, 2006. **72**(10): p. 1268-1278.
 98. Thomopoulos, S., et al., *The effect of fibrin clot on healing rat supraspinatus tendon defects*.

- Journal of shoulder and elbow surgery, 2002. **11**(3): p. 239-247.
99. Müller, S.A., et al., *Tendon healing: an overview of physiology, biology, and pathology of tendon healing and systematic review of state of the art in tendon bioengineering*. Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy, 2015. **23**: p. 2097-2105.
100. Yoon, J.P., et al., *Effects of a graphene oxide-alginate sheet scaffold on rotator cuff tendon healing in a rat model*. Journal of Orthopaedic Surgery, 2022. **30**(3): p. 10225536221125950.
101. Chung, S.W., et al., *Effect of platelet-rich plasma and porcine dermal collagen graft augmentation for rotator cuff healing in a rabbit model*. The American journal of sports medicine, 2013. **41**(12): p. 2909-2918.

