



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,  
PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ**

**SIÇAN MODELİNDE OLUŞTURULAN DONUK  
OMUZ SENDROMUNDA MELATONİNİN  
HASTALIĞIN SONUÇLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

**Dr. Serhat GÜRBÜZ**

**Eğitim Sorumlusu:**

**Prof. Dr. Hakan GÜRBÜZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL/2023



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ,  
PROF. DR. CEMİL TAŞÇIOğLU ŞEHİR HASTANESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİğİ**

**SIÇAN MODELİNDE OLUŞTURULAN DONUK  
OMUZ SENDROMUNDA MELATONİNİN  
HASTALIğIN SONUÇLARI ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

**Dr. Serhat GÜRBÜZ**

**Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Süleyman Semih Dedeoğlu**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL/2023**

## TEŞEKKÜR

Hayata gözlerimi açtığım ilk andan itibaren her zaman yanımda olan bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen benim için her zaman hem mesleki anlamda hem hayata bakış ve yaşama şekli anlamında bir rol model olan ve bugün Ortopedi ve Travmatoloji uzmanı olmamdaki ana sebep olan değerli babam, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hakan Gürbüz' e,

En zor koşullarda bile her zaman yanımda olan tüm kahrımı çeken, bana doktorluk mesleğini çocukluktan itibaren sevdiren hakkı ödenmeyecek olan annem Prof. Dr. Hülya Gürbüz'e,

Ortopedi ve Travmatoloji uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren elini hiç omzumdan esirgemeyen bana her zaman destek olan çok değerli abim saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Süleyman Dedeoğlu'na,

Uzmanlığım ilk gününden itibaren her zaman bana destek olan en zor zamanları atlatmam için her zaman yanımda olan değerli abim saygıdeğer hocam Doç. Dr. Yunus İmren'e,

Tez sürecimdeki histopatolojik çalışmalarda yardımcı olan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum hastanemiz patoloji bölümünden değerli Prof. Dr. Cem Comunoğlu'na ve Dr. Buse Akı'ya,

Bize ortopedinin kardeşlik ve ekip ruhu olduğunu öğreten her zaman desteğini hissettiren değerli hocam Doç. Dr. Müjdat Adaş'a,

Bana travmayı sevdiren, ailemden sayılabacak kadar yakınımlık olan değerli abim Op. Dr. Cem Dinçay Büyükkurt'a,

Üzerimde çok emeği olan abilerim Doç. Dr. Ali Çağrı Tekin ve Doç. Dr. Murat Çakar, Doç. Dr. Bülent Karşlıoğlu ve Op. Dr. Ersin Taşatan'a,

Omurga ameliyatlarından korkmamayı öğreten, omurgayı sevdiren Op. Dr. Kürşat Bayraktar ve Op. Dr. Yusuf Özcan abilerime,

Bana hem kıdemlilik hem uzmanlık yapan birçok vakayı sayelerinde yaptığım cerrahi eğitimimde mihenk taşı olan değerli abilerim Doç. Dr. Ali Yüce, Op. Dr. Tahsin Olgun Bayraktar, Op. Dr. Mustafa Yerli, Op. Dr. Nazım Erkurt, Op. Dr. Abdullah Faruk Uyanık abilerime,

İhtisas boyunca bana her zaman evimde hissettiren, işyerindeki ailemin birer ferdi olan Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ndeki tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm bu beş yıllık uzmanlık eğitimi sürecinde her türlü zorluğa benimle beraber göğüs geren değerli eşim Dr. Kübra Fatma Gürbüz'e ve babasının tez sürecinde en çok beraber oyun oynamayı özlediği, bir gülüşü ile dünyaları bana veren sevgili kızım Fulya'ya binlerce kez teşekkürü borç bilirim.

**Dr. Serhat GÜRBÜZ**  
**İstanbul /2023**

## İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	i
Şekiller Tablosu.....	iv
Tablolar.....	v
Resimler Listesi.....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar.....	vii
Özet.....	ix
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Omuz Embriyolojisi.....	3
Omuz Anatomisi.....	9
Omuz Eklemi Kanlanması.....	17
Donuk Omuz Sendromu.....	18
Melatonin.....	24
Gereç ve Yöntemler.....	38
Bulgular.....	52
İstatistiksel İncelemeler.....	59
Tartışma.....	85
Sonuçlar.....	90
Kaynaklar.....	92
Özgeçmiş.....	104
Ekler.....	105

## ŞEKİLLER TABLOSU

Şekil 1 Toraksın Evrimsel Süreçteki Değişimi.....	3
Şekil 2 Sternoklaviküler eklem anatomisi.....	14
Şekil 3 Omuz rotator manşet kasları, posterior bakış.....	14
Şekil 4 Omuz Eklemi Vasküler Yapıları.....	17
Şekil 5 Işığın epifiz bezine olan etkisi üzerindeki nöroanatomik yolak.....	32
Şekil 6 Melatonin metabolik yolağı.....	34
Şekil 7 Epifiz bezinde melatoninin triptofandan sentezini ve ışığın bu yolak üzerindeki etkisini açıklayan şema.....	36

## TABLULAR

Tablo 1.1 Gruplara göre sakrifiye edilen hayvanların omuzlarının histopatolojik değerlendirme skorlamaları.....	55
Tablo 1.2: Grupların (hasta taraf) 8. Hafta sonuçları açısından değerlendirilmesi....	60
Tablo 2: Grupların (hasta taraf) 16. Hafta sonuçları açısından değerlendirilmesi....	61
Tablo 3: Hasta taraf sonuçlarının gruplara göre nümerik değerler üzerinden değerlendirilmesi.....	62
Tablo 4: Grup 1 hasta taraf için 8.hafta ve 16.hafta sonuçlarının değerlendirilmesi.....	64
Tablo 5: Grup 2 hasta taraf için 8.hafta ve 16.hafta sonuçlarının değerlendirilmesi.....	65
Tablo 6: Grup 3 hasta taraf için 8.hafta ve 16.hafta sonuçlarının değerlendirilmesi.....	66
Tablo 7: Hasta taraf sonuçlarının haftalara göre nümerik değerler üzerinden değerlendirilmesi.....	68
Tablo 8: Grupların (sağlam taraf) 8. Hafta sonuçları açısından değerlendirilmesi....	70
Tablo 9: Grupların (sağlam taraf) 16. Hafta sonuçları açısından değerlendirilmesi.....	71
Tablo 10: Sağlam taraf sonuçlarının gruplara göre nümerik değerler üzerinden değerlendirilmesi.....	72
Tablo 11: Grup 1 sağlam taraf için 8.hafta ve 16.hafta sonuçlarının değerlendirilmesi.....	73
Tablo 12: Grup 2 sağlam taraf için 8.hafta ve 16.hafta sonuçlarının değerlendirilmesi.....	74
Tablo 13: Grup 3 sağlam taraf için 8.hafta ve 16.hafta sonuçlarının değerlendirilmesi.....	75
Tablo 14: Sağlam taraf sonuçlarının haftalara göre nümerik değerler üzerinden değerlendirilmesi.....	76
Tablo 15: Grup 1’de Hasta taraf ve sağlam taraf sonuçlarının değerlendirilmesi.....	78
Tablo 16: Grup 2’de Hasta taraf ve sağlam taraf sonuçlarının değerlendirilmesi....	81
Tablo 17: Grup 3’te Hasta taraf ve sağlam taraf sonuçlarının değerlendirilmesi.....	83

## RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Kıl traşı yapılmış olan bir sıçan anestezi hazırlığı yapılırken.....	39
Resim 2 Genel anestezi altında steril şartlarda hazırlanmış preop bir denek.....	40
Resim 3 Steril şartlar altında yapılan cilt insizyonu.....	41
Resim 4 Steril şartlarda skapuladan sütur geçirilirken.....	41
Resim 5 Skapuladan transosseöz geçip humerusun anteriorundan dönen Ethicon süturler.....	42
Resim 6 Anesteziden uyanması için beklenildiği sırada bir sıçan.....	45
Resim 7 Luzindole.....	46
Resim 8 DMSO.....	46
Resim 9 Sefazolin.....	47
Resim 10 Melatonin.....	47
Resim 11 Sıçanda cerrahi işlem tarafında görülen elde nekroz, atrofi.....	52
Resim 12. Sıçanda gözlenen sağ ovaryan yerleşimli kitle.....	53
Resim 13. Enjeksiyon bölgesinde gözlenen lokal enfeksiyon.....	53

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>Abd.</b>	: Abdüksiyon
<b>Add.</b>	: Addüksiyon
<b>AC</b>	: Akromiyoklaviküler Eklem
<b>AFMK</b>	: N1-Asetil-N2-Formil-5-Metoksikinuramin
<b>AMK</b>	: N1-Asetil-5-Metoksikinuramin
<b>ANAAT</b>	: Arilalkilamin N-asetiltransferaz
<b>ASIC</b>	: Acid Sensing Ion Channel
<b>Bkz</b>	: Bakınız
<b>C</b>	: Servikal Vertebra
<b>C<sup>3</sup>OHM</b>	: Siklik-3-Hidroksimelatonin
<b>COX</b>	: Siklooksijenaz
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DMSO</b>	: Dimetilsülfoksit
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>ECM</b>	: Ekstraselüler Matriks
<b>EMG</b>	: Elektromiyelografi
<b>HIOMT</b>	: Hidroksiindol-O-Metil Transferaz
<b>IL</b>	: Interleukin
<b>i.p.</b>	: İntraperitoneal
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>m.</b>	: Musculus
<b>M-CSF</b>	: Macrophage Colony-Stimulating Factor
<b>mg</b>	: Miligram
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mRNA</b>	: Mitokondriyal Ribo Nükleik Asit
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>PVN</b>	: Paraventriküler Nükleus
<b>SAM</b>	: S- Adenozil Metiyonin

<b>SC</b>	: Sternoklaviküler eklem
<b>SCN</b>	: Suprakiazmatik Nükleus
<b>ST</b>	: Skapulotorasik Eklem
<b>T</b>	: Torakal Vertebra
<b>THB</b>	: Tetrahydrobiyopterin
<b>TNF</b>	: Tumor Necrosis Factor

## ÖZET

**Amaç:** Güncel tıpta kullanımı popülerleşen melatoninin fibrozis üzerindeki önleyici etkisinin patofizyolojik olarak fibrozis temelli bir ortopedik rahatsızlık olan donuk omuz sendromunda değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** 30 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan üzerinde ilk olarak cerrahi işlem ile modelleme yapıldı. Donuk omuz sendromu tüm sıçanlarda geliştirildikten sonra sıçanlar üç ayrı gruba ayrıldı. Birinci gruba melatonin reseptör antagonisti olan luzindole, ikinci gruba melatonin intraperitoneal olarak günlük verildi. Üçüncü gruba ise herhangi bir müdahale yapılmadı. Birinci ve üçüncü gruba 12 adet, ikinci gruba ise 6 adet sıçan seçildi. Sekiz haftalık takibin ardından her gruptan sıçan sayısının yarısı kadar deney hayvanı sakrifiye edilerek omuzları patolojik olarak incelendi. Sekizinci hafta sonrasında tüm gruplarda sağ kalan hayvanlara melatonin günlük olarak intraperitoneal olarak verilmeye başlandı. On altıncı hafta itibariyle tüm sağ denekler sakrifiye edilerek histopatolojik incelemeye gönderildi.

**Bulgular:** Histopatolojik incelemeler sonucunda 8. hafta incelemelerinde grup 1' de yüksek şiddette fibrozis görülme oranı anlamlı şekilde yüksek bulundu( $p:0,038$ ). On altıncı haftada yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda gruplar arasında fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. Grupların kendi içlerinde yapılan 8nci ve 16ncı haftalardaki kıyaslamalar göz önüne alındığında grup 1'deki 8.hafta fibrozis düzeyi, 16.haftadan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p:0.014$ ;  $p<0.05$ ) ve grup 3'te 8.hafta fibrozis düzeyi, 16.haftadan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p:0.008$ ;  $p<0.05$ ). Toplam skorlar kıyaslandığında grup 3'te 8.hafta toplam skoru, 16.haftadan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p:0.009$ ;  $p<0.05$ ). Grup 2' de hasta ve sağlam taraf omuzlar arasında 8. hafta ve 16. hafta fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Melatonin hormonu anti-fibrotik, anti-inflamatuar ve antioksidan etkileriyle ön plana çıkan ve fibrozis üzerindeki etkisi sayesinde donuk omuz sendromunda tedavi amaçlı kullanılabilir bir moleküldür.

**Anahtar Kelimeler:** Melatonin, Fibrozis, Donuk Omuz Sendromu

## ABSTRACT

**Aim:** The frozen shoulder syndrome is a shoulder pathology primarily based on the fibrosis of the shoulder capsule. Melatonin on the other hand is a promising molecule which is getting more and more popular recently. Research of benefits of utilization of melatonin on the frozen shoulder syndrome has been aimed.

**Materials and Methods:** 30 female Sprague-Dawley were used in this study. All rats underwent surgical procedure to form the frozen shoulder syndrome. After whole group had developed frozen shoulder syndrome, the rats divided in 3 groups. First and third groups were composed of 12 rats, on the other hand second group contained 6 rats. For the first 8 weeks; the first group received daily luzindole (a melatonin receptor antagonist), second group received daily melatonin. Third group did not receive any medical intervention. After the first 8 weeks, half of the number of animals of all groups were sacrificed and underwent histopathological examination. From that moment on all the remaining rats received daily intraperitoneal melatonin. At the 16th week all animals were sacrificed and underwent histopathological assessment.

**Results:** According to histopathological assessments, at 8th week 1st group had statistically significant rate of severe fibrosis ( $p:0,038$ ). Considering the histopathological investigations made at the 16th week there were no significant difference between groups at the levels of fibrosis. When comparing the groups within themselves; 8th and 16th week comparisons demonstrate that 1st group has significantly high fibrosis level ( $p:0.014$ ;  $p<0.05$ ). Furthermore 3rd group in 8th week has also significantly high fibrosis relatively to 3rd group in 16th week ( $p:0.008$ ;  $p<0.05$ ). Comparison of total scores; 3rd group has significantly high total score in 8th week relatively to 16th week. ( $P:0.009$ ;  $p<0.05$ ). Second group did not have statistically significant fibrosis levels ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Melatonin hormone is prominent in anti-fibrotic, anti-inflammatory and anti-oxidant effects. Use of melatonin in the frozen shoulder syndrome on rats results with favorable histopathological outcomes.

**Keywords:** Melatonin, Fibrosis, Frozen Shoulder Syndrome

## 1-GİRİŞ ve AMAÇ

Donuk omuz sendromu omuz eklem kapsülünde fibrozis ile seyreden ağrı ve eklem hareket kısıtlılığı yapan, kendiliğinden çözülebilen bir patolojidir. Etiyolojisi sıklıkla idiyopatik olan donuk omuz sendromunun kendiliğinden çözülmesi ortalama 28-36 ay sürmekte ve hastalarda iyileşme sonrası tedavi gerektiren eklem hareket kısıtlılığı rastlanabilmektedir.

Son dönemde gittikçe popülerleşen ve her geçen gün hakkında edinilen bilgilerin daha da arttığı melatonin uyku-uyanıklık döngüsündeki etkisinin yanında anti-inflamatuar ve anti-fibrotik etkileriyle de ön plana çıkmaktadır.

Hepatik fibrozisten, ciltte yaşlanmanın önlenmesine kadar birçok tıbbi durumda kullanılmaya başlanan melatonin biz de ortopedik bir patoloji olan patogenezi net olarak anlayamamış, eklem kapsülünde yaygın fibrozisle seyreden donuk omuz sendromunun tedavisindeki sonuçları araştırılmak istendi.

Yeni bir tedavi yöntemi olacağından ve yan etki profili açısından güvenli gözükse de insanlardaki yüksek presistemik eliminasyon oranları göz önüne alındığında net olarak tedavi edici dozu bilinmeyen ve sirkadyen siklus düzenleyici etkisi olan bu maddenin ilk olarak deney hayvanları üzerinde denenmesine karar verildi.

Deney hayvanları üzerinde yapılan modellemeler göz önüne alındığında çalışmanın sprague-dawley cinsi sıçanlar üzerinde yapılması uygun bulundu ve laboratuvar ortamında sıçanlar üzerinde aynı şartlarda çalışma gerçekleştirildi.

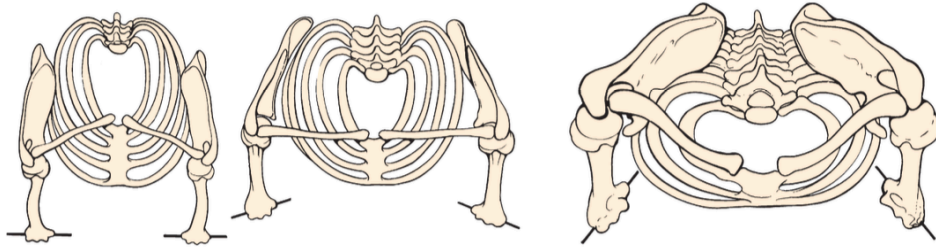
Çalışmanın ana amacı kendiliğinden de çözülebilen ve patogenezi net olarak anlaşılmasına rağmen eklem kapsülünde fibrozisin yaygın görüldüğü bir rahatsızlık olan donuk omuz sendromunda melatonin kullanımının son dönem sonuçlar üzerindeki pozitif etkisini, olası toksisitelerini ve yan etkilerini değerlendirmek ve devamında yapılacak olan insan çalışmaları için yol gösterici olmaktadır.

## 2-GENEL BİLGİLER

### i. OMUZ EKLEMİ EMBRİYOLOJİSİ

Evrimsel süreçte insanlar dört ayak üzerinden iki ayak üzerine geçtikçe skapulohumeral kuşak üzerindeki beklenti de ağırlık taşıyan bir eklem olmaktan ziyade kavrama ve tutmada etkili olmak üzerine evrilmiştir. Zaman içerisinde üst ekstremitedeki, pelvise benzer kemiksel eklem stabilizatör yapıları yumuşak doku yapılar ile desteklenecek şekilde evrimleşmiştir.(1) Bu süreç sonucunda glenohumeral eklem hareket açıklığında ve hareket kabiliyetinde önemli oranda artış meydana gelmiştir.(2,3)

Toraksın anteroposterior boyutu evrimsel süreçte küçülmüş ve skapula orta hat ile 45 derece açı yapacak şekilde konumlanmıştır. Skapula ve glenoid fossa da toraksa göre daha dorsal bir konuma ilerlemişlerdir.(4) Bu yer değişikliği glenoid fossanın laterale kaymasına ve humerus başında göreceli eksternal rotasyona ve humerus cisminde bir internal rotasyona yol açmıştır.(Bkz. Şekil 1)



Şekil 1 Toraksın Evrimsel Süreçteki Değişimi

Prenatal gelişimde endoderm, mezoderm ve ektoderm olmak üzere üç germ yaprağı oluştuktan sonra ektoderm merkezi sinir sistemi, periferik sinir sistemi gibi dokuları; mezoderm bağ doku, kıkırdak, kemik doku, gonadlar, çizgili ve düz kasları; endoderm ise tiroid, timus, karaciğer ve pankreas gibi organları oluşturmaktadır. (5) Bir embriyonun gelişmesi bu üç germ yaprağının koordine ve senkron bir şekilde etkileşimi ile olmaktadır.(6)

Prenatal insan gelişimi üç evreye ayrılacak olursa bunlar fertilizasyon, morulanın implantasyonu, blastokist oluşumu ve embriyoblastın gelişimi gibi ilk birkaç haftadaki olaylar; embriyonik periyot ve fetal periyot olarak düşünülebilir.(7) Embriyonik periyot gelişimin üçüncü haftasından sekizinci haftasına kadar olan süreyi kapsamaktadır. Fetal periyot ise bu süreden doğuma kadar olan evredir.

Embriyonik periyotta ekstremite tomurcukları ilk olarak dördüncü gestasyonel haftanın sonunda ventrolateral cisimcikte görülen küçük çıkıntılar olarak göze çarpar. (8) Gelişimin erken safhalarında üst ve alt ekstremiteler benzer şekilde oluşurken üst ekstremitte son altı servikal ve ilk iki torakal segmentlerden dal alır.(9)

Dördüncü haftaya gelindiğinde üst ekstremiteler içi mezoderm ile dolu birer ektoderm cep şeklindedirler ve ortalama uzunlukları 3 mm'dir. Her iki ekstremitte tomurcuğu da dorsalden bir oluk ve ventralden birer yarık ihtiva ederler.(10) Üst ekstremitte tomurcuğunun yarığına Latince fossa axillaris denilir. Mezoderm ile dolu olan cepte mezenkimal hücreler bulunmaktadır ve bu hücreler fibroblast, osteoblast ve kondroblast olmak üzere birçok hücreye dönüşebilirler. Kemikler mezenkimal hücrelerin yoğunlaşmasıyla blastema denilen öncü çekirdeklerden oluşurlar.

Beşinci haftada brakial plexustan eklem tomurcuklarına doğru dallanan periferik sinir kökleri oluşmaya başlar(11) ve bu ilerleme miyoblastlarda kasları oluşturma üzerine etki yapar. Bu süreç aksiyel iskelet gelişimindeki süreçten farklıdır ve somit denilen para-aksiyel mezodermin iki uzunlamasına tomurcuğuna doğru ilerler. Bu haftada aynı zamanda humerus merkezi kırırdağı ortaya çıkar. Omuz eklemi daha oluşmamış olup interzone denilen kırırdağlaşmayan bir bölgeden ilerleyen dönemde oluşacaktır. Skapula C4-C5 seviyesindedir. Klavikula kemikleşmeye başlar.

Altıncı haftaya gelindiğinde üst ekstremitte tomurcuklarının distalindeki mezenkimal doku yoğunlaşarak digit sıralarını oluşturmaya başlar. Ekstremitte tomurcuğundaki mezodermal hücreler reorganize olarak derin, yüzeysel ve ara katmanlara dönüşürler.(12) Bu katmanların birbirlerinden farklı büyüme hızları vardır, bahsedilen büyüme hızı farkı sebebiyle dirsek eklemindeki bükülme meydana gelir çünkü ventral yüzdeki hücreler dorsal yüzdeki hücrelere oranla çok daha hızlı büyürler. Omuzda interzone denilen bölge üç katmanlı bir oluşum gösterir.(13) Glenoid görülebilmekle beraber ortası oyuklaşmamış ve genişlememiştir. Kemikleşme humerus merkezinden başlar ve skapula C4-T7 arası uzanacak şekilde genişlemeye başlar.

Yedinci haftaya gelindiğinde üst ve alt ekstremiteler rotasyona başlar fakat alt ekstremiteler mediale, üst ekstremiteler laterale doğru rotasyon yapar. Bunun sonucunda üst ekstremitede radius lateralde kalırken alt ekstremitede bunun homologu olan tibia medialde kalır. Ulna ve fibula; ayak ve el başparmakları da ayrıca homolog kemiklerdir.(14) Omuz eklemi oluşmaya başlamıştır ve üç katmanlı interzone bölgesi daha çok kavitasyon göstererek daha az yoğunluk göstermeye başlar.(13)

Sekizinci haftada embriyo 25-33 mm arası uzunluğa ulaşır. Üst ekstremitte ekstansiyonda ve ön kol pronasyondadır. Kas yapısı belirginleşmiştir ve net olarak ayırt edilebilir. Omuz eklemi yetişkindeki halini alır ve glenohumeral ligamentler anteriorda omuz eklem kapsülündeki kalınlaşmalar olarak gözükmeye başlar.(14,15)

On ikinci haftanın sonunda üst ekstremiteler erişkindeki halini almış bulunmaktadır. Ossifikasyon 13. ve 16. haftalar arasında hızla devam eder.(16) İlk olarak primer kemikleşme merkezleri görülmeye başlar ve buradan kemikleşen yapılara diyafiz ismi verilir. Sekonder kemikleşme merkezlerine ise epifiz ismi verilir. Bu yapılar arasında bulunan fiz plakları epifizi ve diyafizi kemik erişkindeki boyutuna ulaşana kadar ayırır. On ikinci ve on altıncı haftalar arasında epifiz bölgeleri yoğun bir vasküler ağ ile invazedir.

Omuz ekleminde epifiz ve metafiz kısımları intrakapsülerdir. Embriyonik 12. haftada önemli değişimler gözlenir; glenoid labrum, biceps tendonu ve glenohumeral ligamentlerin bir halka şeklini aldığı görülür. Bu halka formu omuz stabilitesinde önemli rol oynamaktadır. Glenoid labrum fibröz ve elastik dokudan oluşur fakat diz eklemindeki menisküslerdekine benzer fibrokartilaj doku burada gözlenmez. Akromiyoklaviküler eklem de fetal periyotta oluşum gösterir fakat glenohumeral ekleme benzer üç katmanlı oluşum buranın gelişiminde görülmez. Omuz eklemi bursaları da fetal dönemde meydana gelir. (17)

Gestasyonun 13. haftasında rotator manşet kasları, korakoakromiyal ligament ve korakohumeral ligamentler görülür. Akromiyon belirgin olup humerus başının da gelişiminin etkisiyle çoğunlukla tip 2 formunu alır.(18) Akromiyon çoğunlukla tip 2 ve tip 3 formasyonunda olup bunların oluşmasında traksiyon kuvvetlerinin ve humerus başının etkisi görülür.(19) Bu etkilerin görülmediği akromiyonlar ise tip 1 şeklini alır. Buradan anlaşılacağı üzere akromiyon tiplerindeki morfolojik farklılıklar konjenital değil fetal dönemdeki korakoakromiyal ligamentlerin traksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Korakoakromiyal ligamentler akromiyonun anterolateral yüzeyinin posterioruna kadar uzanır ve anterolateral ve posteromedial planlarda iki farklı lif demeti şeklindedir.(20) Kuadrangüler, tek lif demeti ve V şekilli korakoakromiyal bantlar olmak üzere farklı tipte korakoakromiyal ligament morfolojileri görülür ve düşünülenin aksine erişkin dönemdeki dejeneratif değişiklikler yerine fetal dönemde bu morfolojik farklılıklar sonucunda bireylerdeki akromiyon nihai şekli ortaya çıkar.(21)

Postnatal süreçteki gelişim bu yapıların gelişimine sekonder ortaya çıkar. Klavikula, mandibula ile beraber vücutta ilk ossifiye olan kemiklerdendir. Prenatal beşinci haftada ossifiye olmaya başlar. Vücütteki kemiklerin çoğunun encondral kemikleşme göstermesini bir yana bırakacak olursak klavikula intramembranöz kemikleşme gösteren kemiklerden birisidir. Beşinci haftada lateral ve medial olmak üzere iki adet ossifikasyon merkezi ortaya çıkar. Lateraldeki ossifikasyon merkezi medialdekine oranla çok daha belirgindir. Bu iki uçtaki bölgeler kartilaginöz patern olarak sternoklavikular ve akromiyoklavikular eklemlere dönüşür. Buna göre klavikula intramembranöz ossifikasyon ile kalınlaşırken her iki ucundan da encondral ossifikasyon ile uzamaktadır. Klavikulanın erkişkindeki boyunun büyük kısmından medialdeki fiz hattında görülen uzama sorumludur. Medial klavikular fiz 18 yaşında ossifiye olmaya başlar ve ossifikasyonu 22 ila 25 yaşına kadar devam eder.

Skapula intramembranöz ossifikasyon görülen kemiklerden bir tanesidir. Doğumda skapula cismi ve spinası ossifiye olmuştur fakat korakoid cisim, glenoid ve akromiyon gelişimine postnatal olarak devam eder. Processus korakoideusta üç adet ossifikasyon merkezi görülür. İlk ossifikasyon merkezi hayatın postnatal ilk yılında korakoid çıkıntının merkezinde görülür. On yaşına gelindiğinde korakoid prosesin bazisinde ikinci bir ossifikasyon merkezi görülür. Bu ossifikasyon merkezi aynı zamanda glenoid kavitenin superiorunun morfolojisinin gelişiminde de rol oynar. Üçüncü ossifikasyon merkezi ise pubertede korakoid çıkıntının tipinde ortaya çıkar ve bazen korakoid proses ile birleşmez. Bu yapı sıklıkla röntgende kırık ile karıştırılabilir.

Postnatal dönemde humerus proximalinde üç adet ossifikasyon merkezi görülür. Bunlar humerus başında, büyük tuberkülde ve küçük tuberküdedir. Humerus başındaki ossifikasyon merkezi sıklıkla postnatal 4-6ncı aylar arasında ortaya çıkar. Tuberculum majus ossifikasyon merkezi ortalama 3 yaşında ortaya çıkarken tuberculum minus ossifikasyon merkezi genelde 5 yaşları civarında görülmeye başlar. Humerus başı ile shaftı arasındaki birleşme genelde 18 yaşında gözlenir.

Omuz eklem kapsülünde yapılan incelemelerde inferior glenohumeral ligamentin eklem kapsülünde superior ve middle glenohumeral ligamentlere kıyasla belirgin bir kalınlaşma gösterdiği gözlenmiştir. Superior ve middle glenohumeral ligamentlerin kapsülden belirgin farkı ortaya konulamamıştır. Histolojik olarak incelendiğinde inferior glenohumeral ligamentin organize çoklu katmanlı kolajen liflerden oluştuğu gözlenmiştir. Kapsülün superior glenohumeral ligament mevkisinde inferior glenohumeral ligamentin oluşturduğu bölgeye nazaran çok daha ince olduğu gözlenmiştir. Kapsüler defekt şeklinde rotator interval sıklıkla görülmekte olup korakohumeral ligament 15. Haftadan itibaren ayrı bir yapı olarak göze çarpmaya başlar. Kapsüler rotator intervalin görülmesi bu anatomik oluşumun konjenital olduğunu belirtir.

Fetal embriyolar üzerinde yapılan bir çalışmada anterior kapsülün posterior kapsülden kalın olduğu mikroskopik olarak gösterilmiştir. Inferior glenohumeral ligamentin anterior ve posterior bantları inferiora doğru aksiller poşu oluşturmak üzere devam ederler. Aksiller poş oluşumuna inferior glenohumeral ligamentin anterior bantı posteriora kıyasla daha çok katkı verir.

Kapsüler ligamentlerin fibröz yapısı postnatal dönemde omuz hareketlerinin etkisi ile daha organize bir dokuya dönüşür. Anterosuperior kapsüldeki anatomi karmaşık olup rotator interval defektine üst üste binen katmanlar katkıda bulunur. Bu bölgedeki defektin büyük olması postnatal inferior glenohumeral laksite ile ilişkili bulunmuştur. (17)

## **ii. OMUZ EKLEMİ ANATOMİSİ**

Omuz eklemi insan vücudunda evrimsel olarak iki ayak üzerinde durma sonrasında ince işlerde kullanılan üst ekstremitenin önemli bir parçası olup hareket aksı olarak insan vücudundaki en geniş hareket açıklığına sahip eklemdir.(22,23) Omuz eklem kuşağı yapısına katılan klavikula, humerus ve skapula olmak üzere üç kemik mevcuttur.

Bu osseöz yapılar arasında omuz eklemi olarak konuştuğumuzda genellikle glenohumeral eklem kastedilse de akromiyoklavikuler ve glenohumeral eklemler ve dolaylı yoldan sternoklavikuler eklem de mevcuttur.

Glenohumeral eklem sferoid tipte bir eklem olup ortalama 110 derece fleksiyon, 60 derece ekstansiyon, 120 derece abduksiyon-adduksiyon ve 90'ar derece internal ve eksternal rotasyon hareket aksına sahiptir. Glenohumeral eklemden yapılabilen abduksiyon-adduksiyon, fleksiyon-ekstansiyon ve internal-eksternal rotasyon hareketlerinden herhangi ikisinin kombinasyonu ile ortaya sirkumdüksiyon hareketi çıkmaktadır. Omuz eklemine hareketleri sadece glenohumeral hareketle sınırlı olmayıp skapulotorasik ve sternoklavikular eklemlere de dayanmaktadır.

Skapulotorasik eklem omuz hareketlerindeki stabilitede önemli rol oynar. Os skapula toraksta horizontal planda 30 derece internal rotasyonda, koronal planda 3 derece abduksiyonda ve sagittal planda 20 derece anterior eğimli olarak bulunur. Laumann skapulanın üç boyutlu hareketlerini incelemiş ve skapulanın 60 derece abduksiyona, 20 derece posterior tilte ve rotasyonel olarak kol elevasyonunda ilk kısımda 6 derece internal rotasyona; ikinci kısımda ise 16 dereceye eksternal rotasyona gelebildiğini ortaya koymuştur.(24) Skapulada hareketten bahsedecek olursak bu bilgiler ışığında diyebiliriz ki skapulada iki tip translasyonel hareket mevcuttur. Bunlar supero-inferior hareket ve anterior-posterior harekettir. Bu hareketler bağımsız olarak gerçekleşmez. Skapular protraksiyon; skapulanın vertebral kolondan anteriora doğru hareketinin, AC eklem etrafında rotasyonunun ve skapular internal rotasyonun bir bileşkesidir. Skapular retraksiyon hareketi ise bu hareketlerin tam zıtlarının kombinasyonuna verilen isimdir. Biyomekanik olarak incelendiğinde skapulanın abduksiyonu hem humerotorasik hareket açıklığını arttırması açısından hem de omuz kuşağındaki kasların uzunluğunu optimize ederek etkinliğini arttırması açısından ve glenoidi humerusun daha inferioruna taşıyarak yük taşımaya yardımcı olması açısından avantajlıdır. Skapulotorasik eklemün füzyona uğratıldığı çalışmalarda glenohumeral eklemdeki eksternal rotasyon ve ekstansiyon belirgin olarak kısıtlanmıştır, buna rağmen internal rotasyonda belirgin kısıtlanma görülmemiştir.(25) Bu durumun omuz internal rotasyonunun direkt olarak glenohumeral eklemden kaynaklandığından dolayı meydana geldiği düşünülmektedir.

Glenohumeral ve skapulotorasik eklemlerdeki koordine hareketlere skapulohumeral ritim adı verilir. Inman ve ark yaptıkları çalışmada glenohumeral ve skapulotorasik eklemlerdeki hareket oranını ikiye bir olarak bulmuşlardır. (26) Bu oran hareketin ilk 30 derecelik elevasyonunda sabit olmamakla beraber toplam elevasyon hareketi göz önüne alındığında 2:1'e yuvarlanabilir. Ardından yapılan diğer çalışmalarda koronal plan dışındaki hareket planlarında da bu oranın sabit ve 2:1 olduğu gözlemlenmiştir. (27) Paletta ve ark yaptıkları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise ilk 45 derece elevasyonda oranın 2:1, geri kalan kısımda ise 3:2 olduğu saptanmıştır.(28) Bu sonuçlar doğrultusunda bakılacak olduğunda oranın sabit ve lineer olmamak kaydıyla genel kanıda 2:1 şeklinde olduğu görülmektedir.

Skapulotorasik stabilite skapulaya yapışan kas ve fasyalara bağlıdır. Boyun derin fasyası trapezius ve sternokleidomasteodius kasını kapsayarak boyun, baş, klavikula ve skapular spinöz proçessi bir birine bağlar ve statik destek sağlar. Sırtın derin fasyası da keza aynı şekilde statik stabilizan rol oynar. Musculus trapeziusun üst bölümü, m. Levator scapulae ve m. serratus anteriorun superior kısımları önemli dinamik stabilizan rol oynarken aynı zamanda pasif destekleyici olarak görev de alırlar. Yapılan bir EMG çalışmasında trapeziusun üst kısımlarında ayakta dururken aktivite görülmemesi fakat yürüyüş esnasında kasılmalar gözlemlenmesi kolun sallanması sırasında bu kasın statik stabilizan olduğunu düşündürmektedir. (29)

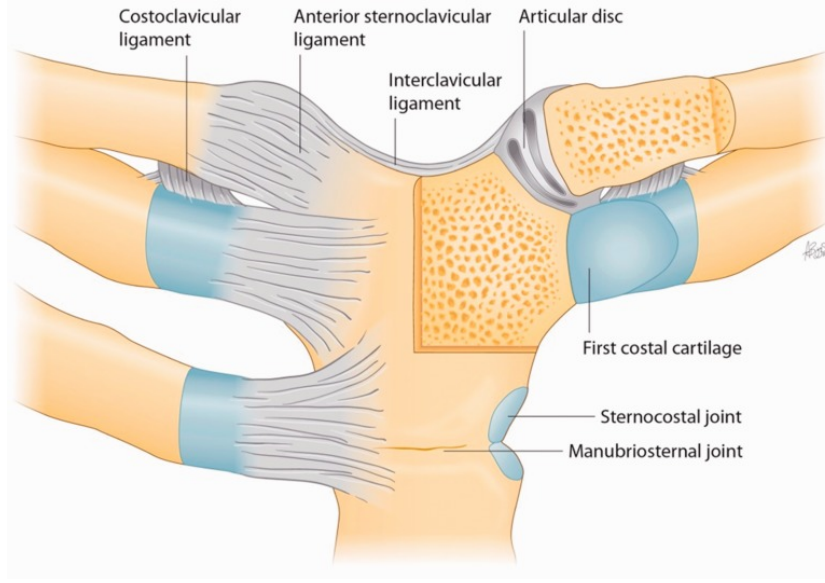
Sternoklaviküler eklem üst ekstremité ile aksiyel iskelet arasındaki tek iskelet bağlantısı olup sele şeklinde ve sinovyal bir eklemdir. Klavikula mediali ile sternum arasındaki eklem incelendiğinde klavikula eklem yüzünün daha geniş olduğu ve daha kalın bir hyalin kıkırdak içerdiği gözlemlenmektedir. Klavikula sternal oyuğun yanı sıra birinci kostanın superior yüzeyi ile de eklem yapmaktadır. Bu eklem vertikal düzlemde bakıldığında konkav, anteroposterior düzlemde bakıldığında ise konvektir. Bu eklemdede yüzeyler uyumlu değildir ve bu eklem bir disk ihtiva etmektedir. Bu diskler klavikulanın eklem yüzeyinin posterosuperior kısmına ve birinci kostal kıkırdağın anterosuperior kısmına tutunur. Diskin kalan yüzeyi kapsül ile örtülür. Bu eklemin eşsiz yapısı göz önüne alındığında diskin anteroposterior ve vertikal düzlemlerde mobil olduğu görülür. Sternoklaviküler eklemdede elevasyon ve depresyon klavikula ile artiküler disk arasında, protraksiyon-retraksiyon hareketleri ise artiküler disk ve sternum arasında gözlenir. Sternoklaviküler eklemin vasküler beslenmesi supraskapular arterden ve internal torasik arterden gelir.

Sternoklaviküler eklem omuz eklem kuşağının hareketini etkileyen bir diğer eklemdir. Eklem hareketine olan etkisi minimal gözükse de semptomatik patolojisi durumunda skapulotorasik ve glenohumeral harekette ciddi kayıp gözlenir. Fiziyojik koşullar altında sternoklaviküler eklemdede omuz abduksiyonu sırasında koronal düzlemde 35 derecelik hareket ve uzun aksına kıyasla 45 derecelik rotasyon saptanır. Sternoklaviküler eklemdede bulunan ligamentler anterior sternoklaviküler ligament, posterior sternoklaviküler ligament, kostaklaviküler ligament ve interklaviküler ligament olarak özetlenebilir.(Bkz. Şekil 2) (4,30)

Omuz eklemi çevresinde birçok kas yapısı bulunmaktadır. Böylesine hareketli bir eklemden fleksiyon sırasında pectoralis major, deltoideus korakobrachialis ve biceps brachii kasının uzun tendonu aktif görev almaktadır. Bunlar arasında en kuvvetli fleksör olarak pectoralis major öne çıkar. Sagittal hareket aksının diğer bir bileşeni olan ekstansiyonda ise latissimus dorsi, teres major, pectoralis major, deltoideus ve triceps brachii'nin uzun başı rol oynamaktadır. Bunlar arasında ise en güçlü ekstansör kas latissimus dorsi olarak göze çarpmaktadır.

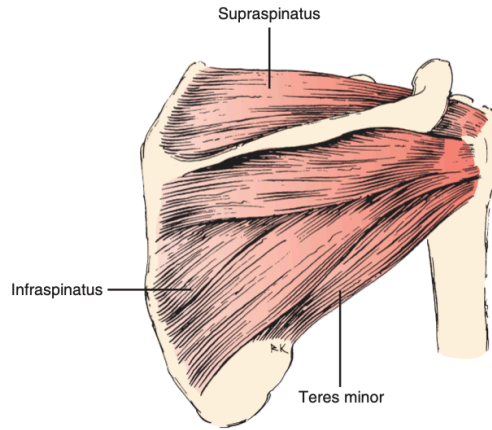
Koronal planda baktığımızda abduksiyon-addüksiyon hareketini sağlayan kaslardan supraspinatus, trapezius ve m. deltoideus abduksiyona; pectoralis major, latissimus dorsi, teres major ve korakobrachialis ise addüksiyona yardımcı olmaktadır. Bunlar arasında koronal plandaki uzaysal derecelere göre farklılıklar olmakla beraber en kuvvetli abd. kas olarak m. deltoideus ve en kuvvetli add. kas olarak latissimus dorsiyi kabul edebiliriz. Koronal plandaki harekette özellikle 15-90 derece üzerindeki hareket açıklıklarında ST ve SC eklemler kritik rol oynamaktadır. Glenohumeral eklemden 0-15 derece arasındaki abduksiyonu supraspinatus sağlarken, 15-120 derece arasındaki abduksiyonu deltoideus ve 120 derece üzerindeki abduksiyonu m. trapezius sağlamaktadır.

Rotasyonel olarak baktığımızda omuz ekleminde iç ve dış rotasyon hareket açıklığıyla üst ekstremiten günlük işlerin kullanımında kritik öneme sahip bir durumdadır. Glenohumeral internal rotasyon eklem hareket açıklığı 0-70 ile 0-90 derece arasında değişmekle beraber dış rotasyonda 0-90 derece arasındadır. Burada belirgin rol oynayan kaslar bir manşet şeklinde humerusun proximal kısmında sonlanmaktadır. Bu yapılara bu sebeple rotator manşet kasları denilmiştir. Rotator manşet kasları olarak m. supraspinatus, m. infraspinatus, teres minor ve subskapularis verilebilir. (Bkz. Şekil 3) Bunlar içerisinde iç rotasyonu sağlayan yegane kas m. subskapularis olup diğerleri dış rotator olarak ön plana çıkar. Pectoralis major ve latissimus dorsi iç rotasyonda görev alırken, m. Deltoideus ise hem iç hem de dış rotasyonda rol oynar.



Şekil 2 Sternoklaviküler eklem anatomisi

Yetişkin glenohumeral eklem anatomisi humerus başı ile glenoid arasındaki ilişkidir. Bu eklemden meydana gelir. Bu eklemden görece büyük ve küresel olan humerus başı nispeten küçük bir glenoid fossaya yerleşir.



Şekil 3 Omuz rotator manşet kasları, posterior bakış (4)

Humerusun başı küresel şekilli olan ve başın 1/3'lük kısmının artiküler yüzeyden oluştuğu bir anatomik yapıdır. Artiküler yüzey medial, superior ve posteriora uzanım gösterir. Humerusun başı şafta kıyasla 130 ve 150 derece arasında değişen bir inklinasyon açısına sahiptir. Humerus başının retroversiyonu kişiden kişiye ve aynı kişide her iki omuz arasında yüksek oranda farklılık gösterebilir. Bisipital oluk humerus cisminde humerus başına çizilen çizginin 30 derece medialinde görülür. Bu oluğun lateral duvarını tuberculum majus, medial duvarını ise tuberculum minus oluşturur.

Glenoid kaviteyi baş aşağı duran bir virgül şeklinde düşünecek olursak superior kısmı virgülün kuyruğu, inferior kısmı ise kalın olan bölgesidir. Bu iki parça arasında glenoid fiz hattı bulunur. Glenoid skapulaya kıyasla antevert ya da retrovert olabilir. Çoğunlukla 6-8 derece retrovert görülmekle birlikte 2-10 derece arasında anteversiyon da gözlenebilir. Skapular plan göz önüne alındığında glenoid inferior kısmı ortalama 15 derece mediale yönelmiştir ve bu özelliğiyle glenoid kavitede humerus başının oturduğu bölüme göre horizontaldir.

Glenoid labrum, glenoid kavitenin kenarlarında bulunan bir fibröz yapıda halkasal dokudur. Labrum glenohumeral stabilitede primer rol oynar. Sadece kendi başına glenoid kavitenin derinliğinde %50 oranına varan artışlar sağlayabilir ve humeral eklem yüzü ile olan yüzey mesafesini artırır. Aynı zamanda glenohumeral ligamentlerin başlangıç yeridir ve supraglenoidal bölgede biceps brachii'nin uzun başının sonlanması ile birlikte bulunur.

Omuz eklem kapsülü görece geniştir ve humerus başının eklem yüzeyinin iki katı kadar mesafe kaplamaktadır. Normalde 28-35 mL sıvı kapsayabilecek hacimde iken adeziv kapsülit hastalarında bu hazne 5 mL'ye kadar düşmektedir. Laksitesi olan hastalarda ise bu volüm artmaktadır. Kapsül superiorde korakohumeral ligament aracılığıyla korakoid çıkıntıya tutunur, distalde ise bisipital oluğa kadar uzanır. Kapsül inferior kısmı hariç tüm bölgelerde rotator manşet kasları tarafından desteklenir.

Korakohumeral ligament korakoid cismin bazisinden ve lateralinden başlayan kalın ve güçlü bir bağdır. Transvers olarak uzanır ve tuberculum majusta sonlanır. Humerus başını glenoid kavitede tutan statik bir stabilizan olarak görev alır.

Transvers humeral ligament tuberculum majus ve tuberculum minus arasında bulunan transvers olarak seyreden liflerden oluşur. Bu ligamentöz yapı biceps brachinin uzun başının bisipital olukta seyrini destekler.

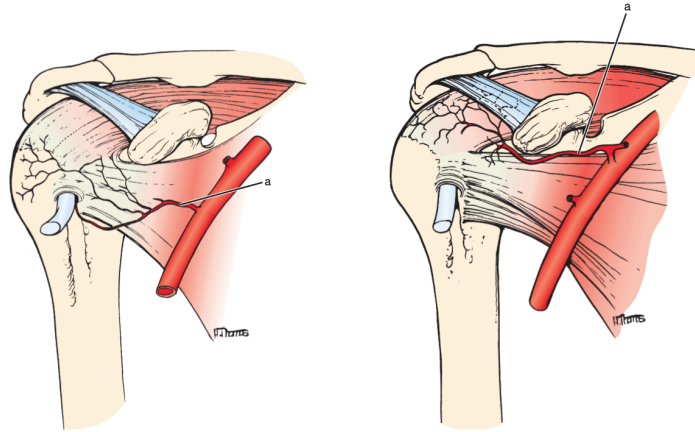
Glenohumeral ligamentler omuz eklemi stabilizasyonunda önemli rol oynayan kollajen bazlı yapılardır. Kendi içlerinde superior, orta ve inferior glenohumeral ligamentler olarak üçe ayrılırlar. Bunlardan superior glenohumeral ligament en yüksek oranda bulunan ve morfolojik olarak üç ana varyasyon gösteren bir lif demetidir. Farklı anatomik bölgelerden orijin alabilirler ve insertio bölgeleri fovea capitistir. Tuberculum minusun superioruna doğru uzanım gösterirler. Middle glenohumeral ligament sıklıkla varyasyon gösterebilen ve her zaman görülmeyen bir lif demetidir. Bazen kalın, bazen ince olarak görülebilir. Kalın olarak görüldüğü kişilerde humerusun anterior stabilizasyonunda sekonder olarak etkili stabilizanlardandır. Özellikle inferior glenohumeral ligament hasarında stabilizatör etkisi artar. Inferior glenohumeral ligament abdüksiyondaki omuzun ana statik stabilizatörüdür. Superior glenohumeral ligament ile middle glenohumeral ligament arasındaki boşluğa anterior aksiller poş, superior glenohumeral ligamentin kapsül ile arasında geride kalan kısma ise posterior aksiller poş denilmektedir. Inferior glenohumeral ligament hamak şeklinde olan ve humerus anatomik boynuna yapışan anterior ve posterior bantları olan ve aralarında aksiller poş ihtiva eden bir yapıdır.

Omuz eklemi bursalarından bahsedecek olursak; birçok bursa bulunmakta ve bunlar sıkça varyasyon göstermektedir. Bunlardan iki tanesinin klinik önemi mevcuttur. Bunlar subskapular bursa ve subakromiyal bursadır.

Subakromiyal bursa akromiyonun altında bulunur ve rotator manşet ve çeşitli eklem patolojilerinde subakromiyal bursit geliştirerek bulgu verebilir. Subskapular bursa ise subskapularis tendonu ile skapula arasında bulunur. Superior ve middle glenohumeral ligamentler arasından eklem ile bağlantı kurar.

Anatomik olarak sıkça bahsedilen bir bölge olan rotator interval ise subskapularis kasının en superior bölgesi ile supraspinatus kasının en anterior bölgesi arasındaki aralıktır. Burası korakohumeral ligament, superior ve middle glenohumeral ligamentleri ihtiva eder.

### iii. OMUZ EKLEMİ KANLANMASI



Şekil 4 Omuz Eklemi Kanlanması

Omuz ekleminin kanlanmasından bahsedecek olursak, Humerus başının kanlanmasında anterior sirkumfleks humeral arter ve posterior sirkumfleks humeral arter primer rol oynar. Humerus başının beslenmesi esas olarak retrograd şekilde arkuat arterden sağlanır.

Rotator manşet kanlanmasında 6 tane arterin varyasyonu görev alır. Bunlar; supraskapular arter, anterior sirkumfleks humeral arter, posterior sirkumfleks humeral arter, torakoakromial arter, suprahumeral arter ve subskapular arterdir.

Posterior humeral sirkümfleks arter ve supraskapular arterler birbirlerinin içine geçerek manşetin posteriorunu besleyen geniş bir anostomoz ağı oluşturur. Bu ağ infraspinatus ve teres minor'ü besleyen ana vasküler yapıdır. (31)

Anterior circumfleks arterin ana bir dalı sulcus intertubercularise girerek humerus başını besleyen ana bir yapı oluşturur. Buna Liang'ın arkuat arteri ismi de verilir. Torakoakromiyal arterin akromiyal dalları rotator manşetin anterosuperior kısmını, özellikle de supraspinatus tendonunu besler. (32)

Eklem kapsülü kanlanmasından bahsedecek olursak, kapsülü kanlanma olarak dört ana bölgeye ayırabiliriz. Bu dört bölgeden lateral kısma anterior ve posterior sirkümfleks skapular arterler; medial kısma bunlara ek olarak supraskapular arter; anterior kısma anterior sirkümfleks humeral arter ve posterior bölüme de posterior sirkümfleks humeral arter dal vermektedir.(33) Omuz eklem kapsülünün baskın olan kanlanması horizontal şekilde olup inferior glenohumeral ligament kompleksi içerisinde seyretmektedir. Kapsülün kalın olan anterior ve inferior kısmında ince olan posterior kısmına nispeten daha yoğun kanlanma görülse de anatomik olarak kapsülün humerusun anterioruna yakın sonlandığı bölgesinde bir hipovasküler alan mevcuttur. Rotator manşeti besleyen vasküler yapılar da aynı zamanda derinleşerek kapsülü ve eklemi beslemektedir.

#### **iv. DONUK OMUZ SENDROMU**

Donuk omuz ilk olarak 1934 yılında Codman tarafından tariflenen(34) bir terimdir. Codman tanımlamasında sinsi başlangıçlı, eklem hareket kaybı olan ağrılı bir omuz tariflemiştir. Belirttiği patolojide omzun fleksiyonu ve eksternal rotasyonunda eklem hareket kısıtlılığının diğer hareketlerden önce ve daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur.(35)

Aynı patoloji Codman'dan çok daha önce 1872 yılında Duplay tarafından omuz eklemi peri-artriti diye tariflenmiştir.(36) Öte yandan Naviesar adezif kapsülit terimini ortaya 1945 yılında atmış ve bu patolojinin mekanizmasında kapsülün fizyolojik özelliklerini kaybettiğini öne sürmüştür.(37) Bu terim de hala kullanımda olmakla beraber güncel tıp literatürüne göre donuk omuz sendromu sinovit ve kapsülit etiyolojik altyapısında oluşmakta, kapsüller adezyonlar ile ilişkisi olmadığı düşünülmektedir. Hala donuk omuz sendromunun inflamatuvar bir süreç mi olduğu, fibromatöz bir süreç mi olduğu ve hatta algo-nörodistrofik bir süreç mi olduğu tartışılmaktadır.

Başka bir tanımlamada Zuckermann ise donuk omuz için etiyolojisi net olarak tanımlanamamış, intrinsek bir omuz patolojisi olmadan omuzda aktif ve pasif eklem hareket açıklıklarında kısıtlılıkla seyreden bir durum olarak tanımlamıştır.(38)

Güncel klinik kullanımda hareket kısıtlılığı bulunan ve ağrılı birçok omuz frozen shoulder olarak adlandırılmaya meyilli de olsa öncelikle bu tanının bir ekartasyon tanısı olduğu ve rotator manşet artropatisi ve glenohumeral eklem osteoartritinden ayrılması gerektiği unutulmamalıdır.

Epidemiyolojik olarak bakıldığında 40'lı yaşlardan sonra başlangıcı sık görülen, kadınlarda erkeklere oranla daha sık olan bir hastalıktır.(35) Dominant olmayan koldaki glenohumeral eklemden görülme sıklığı dominant olan tarafa oranla çok daha sıktır.(39) Etkilenen hastaların %20-30'unda ilerleyen dönemde karşı tarafın da etkilendiği görülmüştür.(40,41)

Tanıda kullanılan herhangi bir laboratuvar testi parametresi yoktur. Bazı kaynaklara göre üç, bazı kaynaklara göre dört farklı fazı bulunan bir hastalıktır. (38,41,42) İyileşme süresi ortalama 28-32 aydır. Hastaların neredeyse hepsinde hastalık kendiliğinden düzelir fakat büyük kısmında hastalık öncesi eklem hareket fonksiyonlarına oranla hastalık sonunda kayıp meydana gelir.(41) Tanıda muayene esastır. Özellikle omuz ekleminde eksternal rotasyon sırasında hareket kaybı bu hastalık için patognomonik kabul edilir.(43) Omuz eklemi hareketlerindeki kayıp hem aktif hem de pasif hareket kaybıdır. (38)

Etiyolojik olarak en sık idiyopatik donuk omuz sendromu görülse de sekonder nedenlerle görüldüğü de siktir. Sekonder nedenler içerisinde en sık sebep diabetes mellitustur. Herhangi bir DM hastasında donuk omuz sendromu görülme insidansı %30'lardadır.(44,45) Tip 1 ve tip 2 DM hastaları arasında görülme sıklığında anlamlı fark bulunamamıştır.(46) Malesef DM hastalarında görülen donuk omuz sendromu tedaviye daha dirençli ve sekel bırakmaya daha meyillidir. Elde görülen Dupuytren Sendromu gibi vücutta fibromatozise daha meyil gösteren hastalıklarda da donuk omuz sendromu görülme sıklığı artmaktadır.(47) Daha nadiren de olsa sekonder donuk omuz sendromu hipotiroidizm, hipertiroidizm ve hipoadrenalizm gibi hastalıklarda da görülebilir. (44)Parkinson sendromu, kardiyak ve akciğer kaynaklı hastalıklar ve serebrovasküler olaylar sonrasında da donuk omuz sendromu görülme sıklığı artar. (44)

Çekilen düz x-ray grafide periartiküler osteopeni muhtemelen az kullanım sonucu olarak görülebilir.(48) Teknesyum 99 ile işaretli bifosfonat kemik sintigrafisinde etkilenmemiş kontralateral tarafla kıyaslandığında %90'lara varan görece yüksek tutulum oranı saptanmıştır.(49) Artrografi yapıldığı zaman omuzdaki kapsüller sertleşmenin ve eklem hareket alanında azalmanın eklem içine verilebilen sıvının volümünün azalması gibi klasik bulguları görülür. (48)Artrografi girişimsel bir işlem olduğu ve tanıda da altın standart kabul edilmediği için birçok klinikte uygulaması terkedilmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme ise eklem kapsülünde ve korakohumeral ligamentte bir kalınlaşma tespit edilebilir. (50)

Artroskopik incelemelerde eklem aralığının daraldığı, aksiller poşun kaybolduğu, adezyonların görülmediği ve özellikle kapsülün anterosuperior kısmında gerginliğin görüldüğü anlatılmıştır. Neviaser donuk omuz sendromunu dört evrede sınıflandırmıştır. Bu evrelemeyi yaparken hem fiziksel muayeneyi hem de artroskopik muayeneyi esas almıştır. (42,51) Evrelemenin tanımı ve doğru tespiti hem tedavi hem de prognoz tayini için önemlidir. Hannafin ve arkadaşları Neviaser evre 1' den evre 3'e kadar olan kapsüller biyopsilerde histopatolojik progresyonları göstermişlerdir. (52) Artroskopik ve histopatolojik olarak omuz eklem kapsülünde farklı evrelerde farklı bulgular saptansa da bunlar hastalığın evrenmesinde gerekli değildir. Adeziv kapsülit tanısı fizik muayene ve klinik semptomlar ışığında konur. Mesela omuz eklemi içerisine kapsül içi yapılabilecek olan bir intra-artiküler anestezi madde enjeksiyonu bir ve ikinci evrelerin ayırımında kullanılabilir. (53)

Hastalığın Neviaser'in tanımladığı evrelerinden kısaca bahsedecek olursak; evre 1 belirsiz başlangıçlı ağrı ile seyreden ve özellikle deltoid kasın sonlanma bölgesinde hastalar tarafından ifade edilen bir ağrı bulunan dönemdir. Hastalar tarafından tariflenen ağrı çoğunlukla istirahatte zonklayıcı tarzda ve hareket ile zorlama esnasında keskin bir ağrı şeklindedir. Gece ağrısı sık görülür ve hastaların büyük kısmı etkilenen omuz üzerine yatarak uyuyamama, uyurken etkilenen taraf üzerine döndüğünde ağrıdan uyanma gibi semptomlar tarifler. Bu ağrılı süreç genelde 3 aydan daha kısa sürer. Hastalar eklem hareket kısıtlılığı tarifleyebilirler fakat bu hareket kısıtlılığının ağrı kaynaklı olması muhtemeldir çünkü bu evrede hastalara verilen intra-artiküler anestezi ajanlar sonrasında eklem hareket açıklığının düzeldiği gözlenmiştir. Fizik muayene sırasında zorlayıcı germe hareketleri ve derin palpasyon ile kapsüller kaynaklı künt ağrı gözlenmesi sıktır.

Donuk omuz sendromunda Neviaser evre 1 adezif kapsüliti diğer omuz patolojilerinden ayırmak güçtür çünkü semptomlar non-spesifiktir. Burada sık olarak erken dönemde görülen omuzda eksternal rotasyonda hareket açıklığı kaybı ve buna eşlik eden rotator manşet patolojisi olmaması ile tanıya yaklaşılr. Olası diğer omuz eklemine ilgilendiren patolojileri ekarte etmek için ileri görüntüleme yapılmalıdır. Kalsifik tendinit, erken glenohumeral osteoartrit ve rotator manşet yırtıklarını ekarte etmek için manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır. Bu aşamadaki hastalara yapılan artroskopilerde kapsüler bir kontraksiyon olmaksızın fibrinöz yapıda sinovyal inflamatuvar reaksiyonlar gözlenmiştir. İntrakapsüler adezyonlar bu aşamadaki hastalarda yapılan artroskopilerde görülmemektedir. Eklem kapsülünden alınan örnekler üzerinde yapılan histopatolojik biyopsiler sonucunda hipertrofik sinovit ve vaskülarizasyon artışının yanı sıra nadir de olsa görülen inflamatuvar hücre infiltratları ortaya çıkmıştır. Yine de kapsül genel olarak normal fizyolojik görünümündedir diyebiliriz.

Hastalığın ikinci aşamasından bahsedecek olursak; bu evrede sinovite eşlik eden progresif kapsüler kontraktür görülmektedir. Bu aşama diğer bir adıyla 'donma' aşamasıdır. Ağrı sebat edebilir ve özellikle geceleri olmak üzere daha da şiddetlenebilir. Omuz eklem hareketi anterior fleksiyonda, abdüksiyonda ve hem internal hem de eksternal rotasyonda kısıtlanmaya başlamıştır. Bu evredeki hastalara yapılan intra-artiküler lokal anestezi madde enjeksiyonu sonrasında fizik muayene ve eklem hareket açıklığı ölçümlerinde hareket kısıtlılığının azaldığı fakat tamamen normale dönmediği görülür. Yapılan artroskopilerde kalınlaşmış bir kapsül, damarlanmada artış ve yaygın ve yoğun bir sinovit görülür. Omuz eklem kapsülünden alınan örneklemeler sonucunda yapılan biyopsilerde hipertrofik, hipervasküler bir sinovite eşlik eden perivasküler ve subsinovyal skar formasyonu gözlenir.

Üçüncü evre hastalığın matürasyon evresi olarak geçer. Kimi kaynaklarda bu evreye donma evresi de denilmektedir. Hastalığın bu döneminde hastalar ağrıdan ziyade eklem hareket kısıtlılığından şikayetçidirler. Gittikçe daha da belirginleşen eklem hareket açıklığındaki kayıp hastaların yaşamını ve günlük aktivitelerini etkilemeye başlar. Ağrı ilk evredeki gibi şiddetli olmasa da özellikle geceleri belirgin bir şekilde ortaya çıkabilir. Bu evredeki hastalara yapılan seri fizik muayenelerde pasif hareket açıklığı ölçümlerinde hareketin sonlarında hissedilen bir mekanik blok ya da gerginleşme belirginleşir. Bu dönemde ilk iki dönemin aksine hastalara yapılan intra-artiküler anestezi madde enjeksiyonları sonrasında eklem hareket açıklığında artış gözlenmez. Bu evre genelde 9 ila 15 ay arası bir uzunluğa sahiptir. Artroskopik yapılan incelemelerde aksiller fossa görünümünün kaybolması, minimal eklem intrakapsüler sinovit ile beraber siktir. Yapılan omuz eklem kapsülü biyopsilerinde kalın bir sinovyal katman içeren yoğun, hiperselüler kollajenöz dokular gözlenir. Bu görüntü insan vücudundaki diğer fibrozis gözlenen hastalıklardakine benzerdir.

Hastalığın son evresi olan 4. evreden bahsedecek olursak aklımıza kronik sözcüğü gelir. Bu evre hastalığın kronikleştiği evredir. Öte yandan çözülme evresi olarak da adlandırılır çünkü hastalık kendiliğinden regresyon göstermeye başlamıştır. Semptom olarak ağrı minimaldir ve peyderpey eklem hareket açıklığındaki kayıpta iyileşme gözlenmeye başlar. Bu evrede görülen iyileşme miktarı tartışmalıdır. Uzun dönem hasta değerlendirmelerinde eklem hareket kayıpları siktir ve çoğunlukla hastaların tarifleme eğiliminde olduklarından daha fazladır. Son evredeki hastalara yapılan artroskopik incelemelerde tamamen olgunlaşmış adezyonlar gözlenir. Bazen bu adezyonlar o kadar siktir ki intra-artiküler yapıları tanımak bile güçleşebilir. Donuk omuz sendromunun 4. evresinde tanımlanmış olan net histopatolojik bulgular bulunmamaktadır. (52)

Hastalığın tedavisinde erken dönemde ilk 1 yıla kadar intra-artiküler kortikosteroid enjeksiyonları önerilmekte ve yapılan çalışmalarda bu enjeksiyonların etkisinin 6 aya kadar sürebildiği gösterilmektedir.(54) Kortikosteroid enjeksiyonlarına ek olarak evde yapılabilecek basit germe ve eklem hareket açıklığı egzersizleri önerilmektedir.

Öte yandan kortikosteroid kontraendike olan hastalarda sadece eklem hareket açıklığı egzersizleri yetersiz kalabileceğinden ilk 1 yıllık dönemde elektriksel stimülasyon uygulayan fizik tedavi modalitelerinden ve fizyoterapiden faydalanmak gerekebilir. (55)

Bazı yayınlarda hastalara uygulanacak olan akupunktur tedavisinden hastaların fayda görebileceğinden bahsedilmiştir. Bunun yanısıra akupunktur tedavisine eklenecek olan fizik tedavinin de sonuçlar üzerinde olumlu katkı sağladığı düşünülmektedir.(56)

Diğer tedavi yöntemlerinden artroskopik kapsüler rezeksiyon(57) ve anestezi altında manipulasyon geç fazda uygulanmaktadır.(58)

## **v. MELATONİN**

Melatonin veya diğer ismiyle 5-metoksi-N-asetil-triptamin ilk olarak Amerikalı dermatolog Aaron Lerner tarafından sığır epifiz bezinde yapılan çalışmalarda izole edilerek 1958 yılında keşfedilmiş olan bir biyoaktif amin ve nöro hormondur.(59) Lerner ve arkadaşları melatoninin kimyasal yapısını ilk olarak ortaya koyan ve salınımının etraftan maruz kalınan ışık ile ilgisine olan teorisini alfa melanosit stimulan hormon üzerinden öne süren bilim insanları olmuşlardır. Bu molekül hayvanlarda ve bazı bitkilerde saptanmış olan, insanlarda temel olarak epifiz bezinden salgılanan ve primer görevinin uyku-uyanıklık döngüsünü sağlamak olduğu düşünülen bir hormondur.

Melatonin molekülü ismini kurbağa derilerinde gözlenmiş olan pigmentasyon etkisinden (melanin) ve serotonin maddesine olan moleküler benzerliğinden almaktadır.(60) Melatonin kemik iliği, retina, lens, koklea, akciğerler, böbrek, pankreas, tiroid bezi ve cilt gibi birçok yerde sentezlendiği ortaya konulmuş bir moleküldür. (61,62,63) İnsanlarda bu nörohormon baskın olarak epifiz bezi, gastrointestinal sistem ve retinal hücrelerde sentezlenmektedir. Bunlar içerisinde yalnızca epifiz bezi ve retinal hücrelerdeki üretim tipik sirkadyen döngüden etkilenmektedir.

Epifiz bezindeki ve retinal hücrelerdeki üretimin karanlıkta arttığı keşfedilmiştir ve bu bölgelerde melatonin genellikle geceleri salgılanmaktadır. Salgısının pik düzeyine gece 02:00-03:00 saatleri arasında çıktığı düşünülmektedir. (64)

İnsanlarda uykuyu başlatmada etkin olduğu kanıtlanmış olup ekzojen olarak jet-lag sendromu ve diğer bazı uyku bozuklukları tedavisinde kullanılmıştır.(65) Görme engelli insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ekzojen olarak verilen melatoninin vücudun gece-gündüz döngüsünü net olarak etkilediği kanıtlanmıştır. (66) Melatonin hormonu insomnia(uykusuzluk), jet-lag sendromu ve diğer uyku döngü bozukluklarında ekzojen olarak doğrudan verilerek kullanımının(67) dışında tıpta tedavi edici olarak ramelteon, tasimelteon ve agomelatin gibi sentetik melatonin reseptör agonistleriyle de kullanılmaktadır. (68,69) Bununla beraber melatonin molekülünün sadece uyku hormonu olarak görülmesi doğru değildir.

Doğum sonrası üçüncü ayda melatonin seviyeleri belirgin hale gelir, kişi yaşlandıkça geceleri salgılanan melatonin seviyesinde azalma gözlenir. Ergenliğe geçiş dönemlerinde melatonin salgı saatleri gecikir ve bu da daha geç yatma ve uyanma saatleri ile sonuçlanır.

Daha önceleri etkisinin sadece sirkadyen döngü üzerinde olduğu düşünülen melatonin molekülünün organizmadaki etkileri bitkilerde 1995 yılında saptanması sonrasında daha net anlaşılmaya başlanmıştır. (70,71) Sonrasında yapılan araştırmalarda melatoninin yalnızca omurgalılara ya da memelilere özgü bir hormon olmayıp omurgasızlarda, bitkilerde hatta bazı tek hücreli canlılarda dahi bulunduğu saptanmıştır.

Omurgasızlardaki melatoninin organizmanın sirkadyen döngüsünün düzenlenmesinden ziyade antioksidan olarak kullandığı düşünülmektedir. Melatoninin 2,500,000,000 yıl önce evrilmiş gram negatif, fakültatif anaerob bir bakteri olan *Rhodospirillum rubrum*' da saptanması atmosferik oksijen seviyelerindeki artışa ve antioksidan moleküllere olan ihtiyaca bağlı olarak ortaya çıktığını düşündürmektedir. (72) Bu bilgi melatoninin bilinen en eski antioksidanlardan birisi olarak tanımlar.

Evrimsel teoride bu melatonin üreten bakterinin ökaryotlar tarafından fagosite edildiği ve endosimbiyozis sonrasında mitokondriye farklılaştığı savunulmaktadır. Bu sayede ökaryotik mitokondri organellerinin melatonin üretme kabiliyetine sahip olduğu savunulmaktadır. (72) Ratlarda hepatik hücrelerde yapılan çalışmalarda melatonin konsantrasyonlarının mitokondrilerde kan plazma düzeylerinden onlarca kat daha fazla olduğu ve pinealektomi sonrasında da bu düzeylerin kan plazma melatonin düzeylerindeki sert düşüşe karşın düşme eğilimi göstermediği ortaya konulmuştur. (73) Tüm canlı hücrelerdeki mitokondrilerin melatonin üretme kabiliyetinin sahip olduğu düşünülmektedir.

Melatonin düşük emilim gösteren biyoyararlanımı %2.5 ile %30 arasında yayımlara göre değişiklik gösteren bir moleküldür. Düşük biyoyararlanımı nedeniyle ekzojen yoldan verildiği birçok çalışmada insanlarda yüksek hepatik metabolizasyon oranları sonrasında etkisinin azaldığı ortaya konulmuştur. (71,74) Bu nedenle tedavi edici olarak reseptör agonistleri (tasimelteon, ramelteon vs.) geliştirilmiştir. (75)

Anti-inflamatuar etkileri de keşfedilen melatoninin hayvan çalışmalarında akut durumlarda ekzojen yoldan verilmesi sonrasında pro-inflamatuar sitokinler üzerindeki baskılayıcı etkileri; IL-1beta, TNF-alfa üzerinde inhibitör etkileri ve bir anti-inflamatuar sitokin olan IL-4 seviyeleri üzerindeki artışı ile inflamatuar yanıtta bir düşüşe yol açtığı gözlemlenmiştir. (76)

Melatonin aynı zamanda mitokondri üzerinde etki ederek anti-apoptotik etkiler ortaya koymuştur. Bu etkilerini Bcl-2 üzerindeki aktivatör ve Bax ve Kaspaz-3 üzerindeki inhibitör etkisi ile gösterdiği gösterilmiştir.(77) Bu bilgiler ışığında diyebiliriz ki melatonin lokal ihtiyaçlara göre homeostazisi sürdürmek için pro/anti-apoptotik denge üzerinde etki etmektedir.

İskemik koşullarda nöroprotektif etkisi gösterilen melatoninin aynı zamanda uzun dönem bir nöroprotektör ajan olarak da etki ettiği düşünülmektedir. Melatonin molekülü nöroprotektif etkisini nöral hücrelerde sitokrom c salınımını azaltarak ve kaspaz aktivasyonlarını inhibe ederek göstermektedir.(79)

Son dönemde yarattığı pandemik salgın sonrası adını duyuran Sars-Cov2 enfeksiyonlarında yapılan çalışmalarda melatoninin geç dönemde akciğer fibrozisini engellediği gösterilmiştir.(80)

Yapılan çalışmalarda plasentanın da melatonin üretimine katkıda bulunduğu fakat bunu non-ritmik bir şekilde yaptığı gözlemlenmiştir. Lipofilik yapısı sayesinde melatonin plasenta yoluyla rahatça fetal sirkülasyona geçmekte ve etki göstermektedir. (81)

İn vitro olarak melatonin OH, O<sup>2</sup> ve reaktif azot ürünlerine direkt serbest oksijen radikali çöpçüsü olarak etki eder. Diğer antioksidanlar ile kıyaslandığında E vitaminine kıyasla iki katına yakın antioksidan etkisiyle bilinen en güçlü lipofilik antioksidanlardandır.(82) Deneysel çalışmalarda gösterilmiştir ki melatonin mitokondriyal matrikste plazmada bulunduğundan çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Mitokondri matriksinde yüksek konsantrasyonlarda bulunması, direkt serbest oksijen radikali temizleyici etkisi ve katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerin ekspresyonunu arttırması sebebiyle bazı yazarlar tarafından mitokondriyal antioksidan olarak kabul edilmektedir.(83-85)

Melatonin diğer antioksidatif enzimleri de stimüle eden bir özelliğe sahiptir. Stimüle ettiği antioksidatif diğer enzimlere intraselüler süperoksit dismutazlar, selenyum içeren glutatyon peroksidaz ve katalaz enzimleri örnek gösterilebilir. Üstüne üstlük melatonin pro-oksidatif enzimleri de inhibe eden bir özellik ihtiva etmektedir. Bunlara örnek olarak nitrik oksit sentaz, myeloperoksidaz ve eozinofil peroksidaz verilebilir.(86)

Melatonin molekülünün reaktif oksijen radikalleri ve reaktif azotlar ile reaksiyona girmesi sonrasında oluşan metabolitlerde de antioksidan etkileri gözlemlenmektedir. Bilinen melatonin molekülü indirgenme reaksiyonu metabolitlerine siklik 3-hidroksimelatonin, N1-asetil-N2-formil-5-metoksikinuramin (AFMK), and N1-asetil-5-metoksikinuramin (AMK) örnek olarak verilebilir.(87)

Öte yandan, melatonin hormonunun immun sistem üzerindeki etkileri bilinmesine rağmen ortaya konulmuş olan net bir etki mekanizması yoktur. Bu etkilerini bağışıklık sistemi hücreleri üzerindeki MT-1 ve MT-2 reseptörlerine olan yüksek affinitesi sonucu yaptığı ekspresyonlar ile düzenlediği öne sürülmektedir. (88)Kanser tedavisinde ve bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavilerinde denenmiştir. (89)Sitokin üretimini arttırdığı düşünülmektedir. Melatonin endokrin etkili bir hormon olarak konuşulduğunda baskın olarak epifiz bezinden salgılanır ve kan düzeyleri ölçülebilir.(90)

Melatonin reseptör bağlantılı ve reseptör bağlantısız olmak üzere iki ana şekilde etki etmektedir. Bir kısım etkilerini hücre çekirdeği üzerinden, bir kısım etkisini ise hücre zarındaki reseptörleri üzerinden yapmaktadır. Reseptör aracısız etkilerine antioksidan etkisi örnek olarak gösterilebilir.

Reseptör aracılı etkisi iki tip membran spesifik reseptör üzerinden olmaktadır. ML1 ve ML2 reseptörler olarak adlandırılırlar. ML1 reseptörler MT1 ve MT2 olmak üzere ikiye ayrılırlar. Bunlar G proteini ailesindedir. MT1 ve MT2 reseptörler melatonine yüksek afinite gösteren ve sitoplazmik adenilat siklaz enzimini inhibe ederek etki eden %60 homoloji gösteren reseptörlerdir. Melatonin molekülü bu reseptörlerde full agonist etki göstermektedir. MT1 ve MT2 reseptörleri Gi yapıda iken MT-1 reseptörü aynı zamanda Gq yapıdadır. MT3 reseptörleri ML2 ailesinden sitozolik reseptörler olup melatonine düşük afinite gösterirler ve kinon redüktaz etkisi ile detoksifikasyonda rol alırlar. (91)

Melatoninin canlı organizmalardaki yaygınlığı onu vital bir hormon konumuna koymuştur. MT1 ve MT2 membran reseptörleri üzerinden kardiyovasküler, endokrin, üreme ve immun sistemleri üzerindeki birçok etkisi açıklanmıştır. MT1 ve MT2 üzerinden etki ederek aynı zamanda kilo alımını sınırlayıcı özellik göstermektedir.(92) Kardiyoprotektif ve antikonvülsan etkileri gösterilmiştir.(79,93)

Melatonin regülasyonu ise beta-1 adrenerjik reseptörlerin norepinefrin tarafından aktive edilmesiyle düzenlenir. (94,95) Reseptör aktivasyonu ile norepinefrin intraselüler cAMP konsantrasyonunu artırır ve cAMP bağımlı protein kinaz A'yı aktive eder. Aktiflenmiş olan protein kinaz A, arilalkilamin N-asetiltransferazı(AANAT) aktifler. Gün ışığına maruziyet durumunda norepinefrinin etkisiyle oluşan bu stimülasyon durur ve aktiflenmiş olan protein proteazomal proteoliz ile yıkılır. Melatoninin yarı ömrü 30-50 dk arasındadır. (96)Melatoninin üretimi akşam üzeri yeniden loş-ışık ile başlar.

Melatonin çoğunlukla santral sirkadyen ritim düzenleme merkezinden salınan (SCN) bir kimyasal output olarak düşünülebilir. Bu hipotezi destekleyen en net bulgu SCN ile epifiz bezi arasındaki bağlantıyı sağlayan nöronal ağdır. Melatonin sentezi azalan ışıkla birlikte başlar ve büyük oranda epifiz bezinde, az miktarda ise retina ve vücudun diğer kısımlarında üretilir.

Epifiz bezi suprakiasmatik nukleus tarafından sirkadyen paternde melatonin üretmek üzere regüle edilmektedir. Fotosensitif retinal ganglion tarafından saptanılan ışık melatonin sentezini akut olarak inhibe eder. Buradan yola çıkarak melatoninin biyolojik olarak karanlığın bir belirteci olduğu öne sürülebilir. (97)

Öte yandan fareler ve sıçanlar gibi nokturnal hayvanlar geceleri aktiftir ve melatonin seviyeleri incelendiğinde geceleri karanlıkta pik yaptığı gözlemlense de bu hayvanların melatonin hormonunun pik sürelerinde de aktif oldukları gözlemlenmiştir.(98) Uyku bozukluğu olan insanlarda melatonin ile bulunan ilişki bir sonuç değil korelasyon olabilir çünkü tetraplejik şahıslar, pinealektomize kişiler veya non selektif beta bloker kullanan kişilerde de sirkadyen ritim uyku/uyanıklık döngüsü küçük değişikliklere rağmen devam etmektedir.(99)

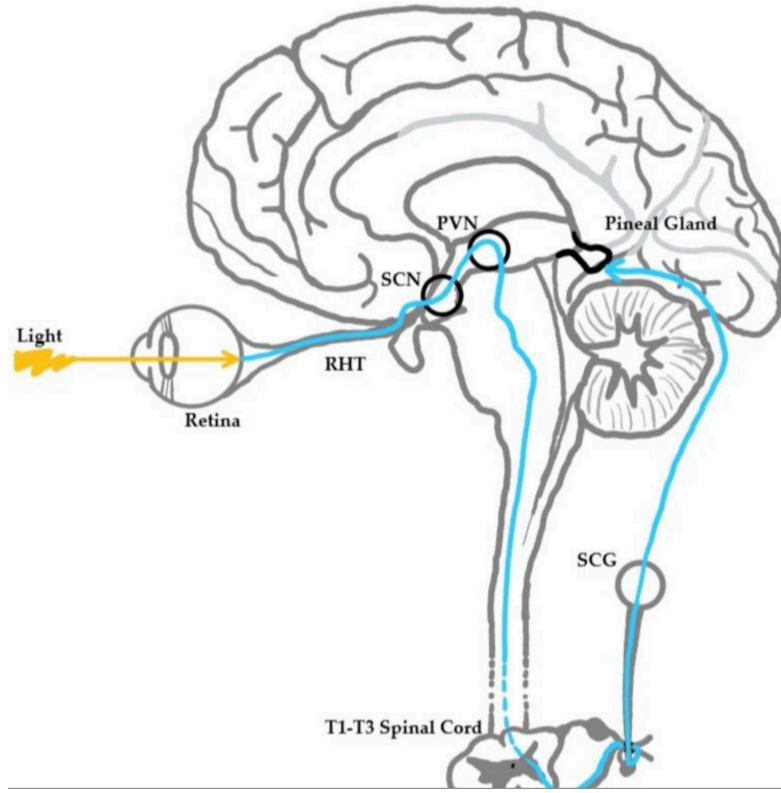
Reaktif oksijen radikallerinin yol açtığı moleküler hasar bunların prekürsörlerine müdahale ederek oluşumlarını engelleyerek veya oluşur oluşmaz bu molekülleri antiokside ederek yapılabilir. Melatonin hormonu bu iki etkiye de sahiptir.(86) Reaktif serbest oksijen radikalleri birçok şekilde oluşabilir fakat en yoğun ve etkin olarak oluştuğu bölge mitokondrideki elektron transport zinciridir. Melatoninin ayrıca mitokondriyal membran permeabilitesini de etkileyebildiği ve hücre apoptozunda rol oynadığı gözlemlenmiştir. Ayrıca çalışmalarda gösterildiği üzere melatoninin mitokondri matriksinde plazmadaki konsantrasyonundan yaklaşık 100 kat daha yoğun olarak bulunmaktadır. Melatonin ayrıca mitokondriyal DNA'yı koruyucu özellik göstermektedir ve hipoksik iskemiler ve travmalar gibi patolojik durumlarda mitokondriyal membran permeabilitesi üzerinde etki ederek apoptoz-nekroz dengesini kurmaktadır.(100)

Başlarda oldukça lipofilik bir molekül olan melatoninin hücrelere yalnızca difüzyon yoluyla penetre olduğu düşünülmüştür fakat yapılan incelemelerde plazma membranından hücre içine geçişinin GLUT1 proteini vasıtasıyla olduğu da gözlemlenmiştir.(101)

Aydınlıkta plazma melatonin düzeyleri üzerindeki supresyonun ışığın epifiz bezinde melatonin sentezinde rol oynayan N-asetiltransferaz gibi enzimler üzerindeki etkisi olarak düşünülmektedir. SCN insan vücudunda sirkadiyen ritim düzenleyici olarak görev alır ve bu bölgeye ulaşan nöronal etkiler mavi ışıkta(460nm) kırmızı ışığa(555nm) kıyasla çok daha etkindir. (102) Kısa dalga boyunun melatonin baskıladığı gösterilmiştir.(103) Omurgalılarda epifiz bezinde merkezi olarak sentezlenen melatonin gece karanlığında pik düzeye ulaşır. Bu molekül karanlığın kimyasal etkisi olarak da yorumlanabilir. Öte yandan 460-480 nm bandındaki mavi ışık dalga boylarının bu sentez üzerinde ciddi inhibitör etkisi bulunmaktadır. Bu dalga boyları gündüz etki ederek melatonin sentezini inhibe eder fakat modern çağ ile birlikte gece boyunca da maruz kalınan mavi ışık dalga boyundaki uyarıların melatonin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Mavi ışık(460-480 nm) melatonin biyosentezini ışığın miktarı ve maruz kalma süresiyle doğru orantılı olarak baskılar. Gözle görülebilen ışık dalga boyları ortalama 400-750 nm arasındadır. En yüksek dalga boyu ve en düşük enerjisi olan ışık kırmızı ışık(640-700nm) iken gözle görülebilen ışıklar içerisinde en düşük dalga boyu ve en yüksek frekans yani en yüksek enerjisi olan ışık türü mor ışık(400-450nm) ve sonrasında mavi(450-500nm) ışıktır.(104)

Geçmişte insanlar kış aylarında az miktarda mavi ışığa maruz kaldılar fakat bunun üstesinden ısınmak için yaktıkları ateşlerden çıkan sarı ışıklar ile geldiler. Parlak ışık saçan ampüller ise yirminci yüzyılda popülerleşti. Bu ampüller az miktarda da olsa mavi ışık üretmekteydiler ve insanoğlunun akşam başlayan melatonin sentezi zayıflamış oldu.

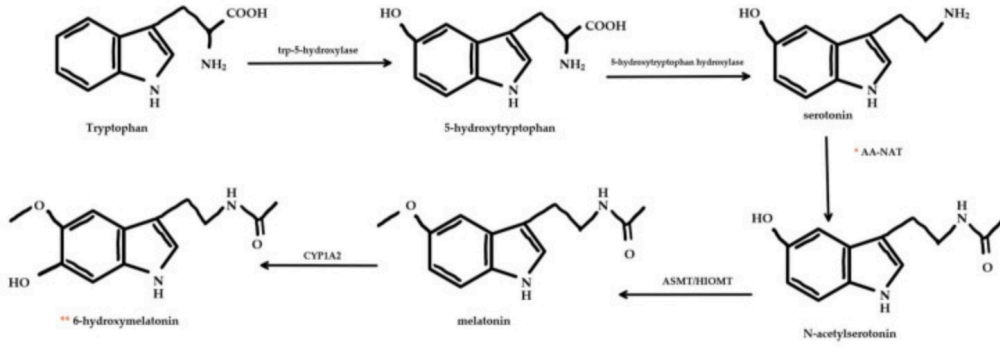


Şekil 5 Işığın epifiz bezine olan etkisi üzerindeki nöroanatomik yolak.

Işığın dalga boyu ele alınacak olursa 530 nm sınır olarak kabul edilebilir. Bu dalga boyu üzerindeki ışıklar melatoninini yüksek miktarlarda maruz kalınmalarında dahi baskılamamaktadırlar. Mavi ışığı engelleyen gözlüklerin yatmadan önce kullanılması ile melatonin kaybında düşüş gözlemlenmiştir. (105) Bu teknik aynı zamanda erken yatmak isteyen kişilere de uyku saatlerinden birkaç saat evvel gözlük takmaları ile daha erken uykularının gelmesi üzerine önerilmektedir. Melatonin beyinde bir nörohormon olarak etki ederek uykuya geçişi kolaylaştırmakta ve uykuyu getirmektedir.

Sentezi başlatmak için memelilerin retinalarında bulunan intrinsik fotosensitif retinal ganglion hücrelerinden çıkan uyarılar santral biyolojik saatimiz olarak nitelendirebileceğimiz hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nukleusa (SCN) retinohipotalamik traktus üzerinden optik sinir yoluyla iletilir. Bu retinal hücrelerde özelleşmiş olan bir fotopigmenti bulunur ve buna melanopsin ismi verilir. (106) Işık retinaya gelir ve traktus retinohipotalamikus üzerinde nöronal bir kaskad oluşturur. Bu kaskad retinohipotalamik traktustan suprakiazmatik nukleusa(SCN) kadar uzar. Oradan da paraventriküler nukleusa ve beyin sapı üzerinden spinal korda ve superior servikal gangliona ilerler. (78) (Bkz. Şekil 5)SCN epifiz bezine bu afferent nöronal uyarıyı taşıyarak kilit merkez olarak rol oynar. Nöronal mesaj SCN’de bulunan pinealositlere santral ve periferik sempatik sinir sistemi üzerinden iletilir. Bu epifizi klasik endokrin organlardan ayıran önemli özelliklerden birisidir çünkü epifiz bezinin salgıları nöronal uyarılar ile belirlenir ve bu yolaklar ortadan kaldırıldığında bez tamamen işlevsiz hale gelmektedir. Bunu göz önüne alarak söyleyebiliriz ki diğer hormonlarda mevcut olan plazma düzeyleri üzerinden yapılan feed-back üretim denetleme mekanizması melatonin üzerinde etkili değildir ve melatonin üretim hızı plazmadaki seviyesine göre değişmemektedir. Dahası, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki ışığın periyodik ritminde yapılan değişiklikler ile melatonin sentezi bütüne yakın olarak değişmektedir; bu da endojen etkilerden olan bağımsızlığı ortaya net olarak koymaktadır.

Omurgalı canlılarda birçok epifiz dışı bölgede de melatonin üretimi saptanmıştır. Epifiz bezinin aksine retina hariç diğer tüm bölgelerdeki sentezin sirkadyen ritimden bağımsız olduğu ortaya konulmuştur. Bu organlarda melatoninin otokrin ve parakrin etkiler ile bir antioksidan olarak kullanıldığı düşünülmektedir.



Şekil 6 Melatonin metabolik yolağı.

Reseptör bağımsız antioksidan etkilerde melatonin molekülünün kendisinin yanı sıra metabolitlerinin de antioksidan etki gösterdiği düşünülmektedir çünkü metabolitlerinden olan siklik-3-hidroksimelatonin( $C^3OHM$ ), N1-asetil-N2-formil-5metoksikinuramin (AFMK) ve N1-asetil-5-metoksikinuramin(AMK) de benzer mekanizmalar ile antioksidan etki gösterdikleri kanıtlanmıştır. Bunlar biyo-organizmalar için güçlü tahrip edici özelliğı bulunan OH molekülünün yüksek etkinliğe gösteren temizleyicileridir. Ek olarak OOH molekülüne malesef ne melatoninin ne de metabolitleri olan AFMK ya da AMK'nın antioksidan etkisi bulunmamaktadır. Yine de bir diğerk metabolit olan  $C^3OHM$ ' un OOH üzerinde antioksidan etkisi saptanmış ve etkisi güçlü ve bilinen bir antioksidan olan E vitamininkinden yaklaşık 100 kat daha fazla olarak bulunmuştur. (82) E vitaminin lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan primer preoksil ürünlerini temizleyen ve bunun yanı sıra lipid peroksidasyonunu inhibe eden ana ajan olarak düşünülmesi bunu daha da anlamlandırmaktadır. Melatonin molekülünün antioksidan etkilerini vurgulamak açısından konuşmak gerekirse evrimsel süreçte hiçbir canlının ihtiva ettiği melatonin üretme kabiliyetini kaybetmediğı söylenebilir.

Melatonin triptofan ve serotonininden birçok enzim kullanılarak sentezlenir. AA-NAT enzimi bu yolaktaki hız kısıtlayıcı basamaktır. Karaciğerde sitokrom P450 enzimleri ile katabolize edilen melatonin 6-hidroksimelatonine dönüşür. Bu metabolit daha sonra sülfatlanır ve ekskrete edilir.(78)(Bkz. Şekil 6)

Melatonin molekülü bilinen tüm morfolojik ve fizyolojik bariyerleri geçebilme özelliğine sahiptir. Kan-beyin bariyeri, kan-testis bariyeri ve bilinen diğer duvarları aşabilir ayrıca anne sütüne geçerek ve gebelikte plasentayı aşarak form değiştirmeden fetüs üzerinde etki gösterebilir.(107)

Melatoninin fibrozis üzerinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda fibroblastlar üzerindeki etkisi ile birçok fibrozis ile seyreden durumda olumlu etki yaptığı gösterilmiştir. Hipertrofik skar, hepatik fibrozis gibi hastalıklarda tedavide denenmiş ve umut vadeden sonuçlar gözlenmiştir. Epidermal hücrelerden mezenkimal hücrelere farklılaşma sırasında inhibisyon ile etki göstererek miyofibroblastların oluşumunu azalttığı düşünülmektedir. (108,109)

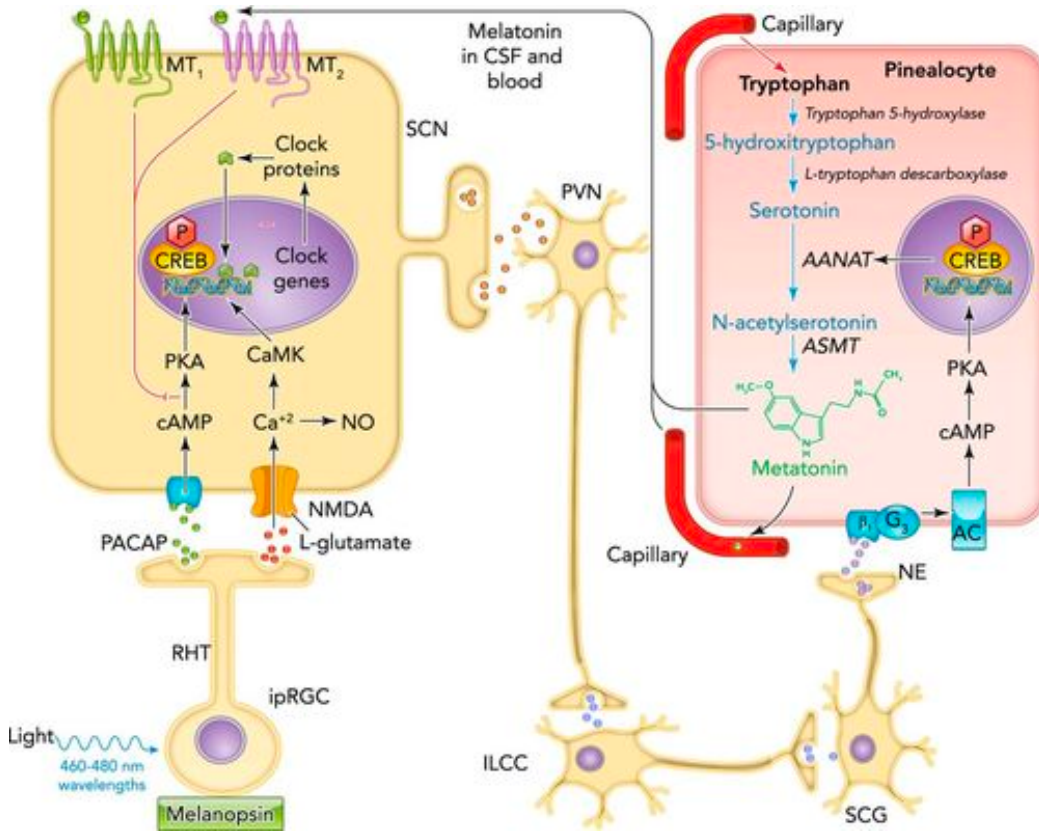
İnsan vücudundaki biyosentezi L-Triptofan üzerinden olmaktadır. Triptofan insanlarda esansiyel bir amino asittir. Triptofan aminoasiti triptofan hidroksilaz enzimi ile indol halkası üzerinden hidroksillenerek 5-hidroksitriptofan ortaya çıkartılır.

Triptofanın hidroksilasyonu sırasında THB kofaktör olarak görev yapmakta ve oksijen ile reaksiyona girerek triptofan hidroksilaz enziminin demir kısmına bağlanmaktadır. Demir(IV)oksit C5 pozisyonundaki indol halkasına bağlanır. Sonrasında hidrojendeki değişim ve C5'teki iki hidrojen atomundan birisinin kaybı ile C5 aromatik halkayı oluşturarak 5-hidroksi-L-tritofana dönüşür. Bu metabolit piridoksal fosfat ve 5-hidroksitriptofan dekarboksilaz ile dekarboksile edilerek 5-hidroksitriptamin ve diğer adıyla serotonin üretilir.

Serotonin molekülü başlı başına bir nörotransmitter olmasının yanında serotinin N-asetil transferaz enzimi ve Asetil KoA ile tepkimeye girerek N-asetilserotinin'e dönüşmesi ve sonrasında bu molekülün hidroksil grubunun O-metiltransferaz ve S-adenozil metionin enzimleriyle metillenmesi ile melatonine dönüşmektedir. Melatonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak serotonin N-asetiltransferazdır.(110)

Bakteri, mantar ve bitkilerde melatonin eldesi sürecinde triptofanın şikimik asit yolağında işlenmesinde yan ürün olarak elde edilmektedir. Bahsedilen hücrelerde sentez D-eritroz 4-fosfat ve fosfoenolpirüvat ile başlarken fotosentetik hücrelerde karbon dioksit ile başlamaktadır. Başlangıçtaki farklılık dışında sentez yollarının devamı büyük oranda benzerlik göstermektedir. Melatoninin mitokondrilerde ve kloroplastlarda üretildiği öne sürülmektedir.(72)

Tepkimelerin devamında 5-hidroksi L-triptofanın dekarboksilasyonu piridoksal fosfatın kofaktör olarak kullanıldığı bir reaksiyon ile 5-hidroksi L-triptofandan CO<sub>2</sub> kopartılması ile 5-hidroksitriptamin oluşumuyla sonuçlanır.



Şekil 7 Epifiz bezinde melatoninin triptofandan sentezini ve ışığın bu yolak üzerindeki etkisini açıklayan bir şema (111)

Reaksiyon zincirinin devamında KoenzimA serotonin N-asetil transferaz ile 5hidroksitriptaminin tekli amin halkasıyla etkileşime girer ve N-asetilserotonin oluşur. N-asetil serotinin ise SAM(S-adenozil metinonin) ile OH pozisyonundan metillenerek S-adenozil homosistein ve melatonin oluşturulur. Sentezin son basamağı N-asetilserotoninin HIOMT enzimi aracılığıyla melatonine konversiyonudur.

Epifiz bezinden salınan melatonin kandakine oranla serebral üçüncü ventrikül içerisindeki beyin omurilik sıvısında daha yoğun konsantrasyonlarda saptanmıştır. Bu sonuca bakılarak melatoninin beyni oksidatif strese karşı koruyan ana moleküllerden biri olduğu öne sürülmektedir.(79)

Melatonin katabolizmasından bahsedecek olursak klasik hepatik metabolizmada CYP450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1,CYP2C19) enzimleri tarafından kanda sirküle edilen melatonin 6-OH-melatonine hidrosillenir ve hidrosillenmiş formuyla ekskrete edilir. Sonrasında 6-hidroksilmelatonin sülfatlanır ve 6-sulfatoksimeletonine dönüşür. Bu ürünün uzun yıllar boyunca melatonin metabolitlerinin büyük çoğunluğunu meydana getirdiği düşünülse de son dönemde yapılan çalışmalarda birçok diğer melatonin metaboliti de keşfedilmiştir.(112) AFMK ve AMK ise beyin omurilik sıvısındaki dominant melatonin metabolitleridir. (113) İdrarda atılım miktarı ana ekskresyon molekülü olan 6-sulfatoksimeletonin ile ölçülebilir.(114,115)

### 3-GEREÇ ve YÖNTEMLER

Omuzda eklem kapsülünde gözlenen, farklı etiyolojilere bağlı olabilen ve sıklıkla idiyopatik olarak görülen fibrozis sonucunda meydana gelen adezif kapsülit ya da yeni ismiyle donuk omuz sendromunun ratlarda modellenmesi ve bu model üzerinde yapılan tedavide melatonin molekülünün kullanımının etkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışma tasarlanırken belirli sayıda sıçanın gruplara ayrılması ve literatürde belirtildiği üzere donuk omuz sendromunun tümünde modellenmesi, sonrasında bu modeller üzerinde bir çalışma yapılması amaçlandı. Hastalık modellemesinin doğrulaması aktif eklem hareket açıklığı takibi ve sedasyon altında eklem hareket açıklığı ölçümüyle yapıldı. Üç gruba ayrılacak olan sıçanlarda toplamda 10n adet sıçan kullanılacak olması ve tamamında yapılan ilk modelleme sonrasında birinci gruba (4n) melatonin antagonisti verilmesi, ikinci gruba (2n) donuk omuz sendromu modellemesi yapıldıktan sonra günlük melatonin takviyesi yapılması, son gruba da hiç bir dış etki yapılmaması(4n) planlandı. Melatonin reseptör antagonisti olarak Luzindole(Sigma–Aldrich MO, ABD) maddesinin kullanılması planlandı.(116)

Hayvanlarda hastalık modellemesi sonrasında sekizinci haftada ilk sakrifikasyonun yapılması ve 1. ve 3. gruplardan 2n sayıda hayvanın 2. gruptan ise n sayıda hayvanın sakrifiye edilmesi planlandı. Sakrifikasyon yapılan gruplar histopatolojik olarak incelenecek, ardından kalan grupların tamamına günlük melatonin desteği verilmeye geçilecek, daha sonra gruplar 16. haftada son sakrifikasyon ile tamamen sakrifiye edilerek histopatolojik incelemelere gönderilmek üzere çalışma planı tasarlandı.

Çalışma planının tasarlanmasının ardından ilk olarak kullanılacak olan hayvan sayısı belirlendi. Kullanılacak olan hayvan sayısı G power güç analizi kullanılarak saptandı. G power programı ile yapılan güç analizi sonucunda omuz hareket açısı değişimi için effect size d (etki boyutu) 8.562 ve standart sapma 8.3 alındığında Power:0.80 ve  $\alpha$ :0.05 için tespit edilen örneklem sayısı her grup için minimum n=3 olarak saptandı. Bu analiz yapılırken Okajimanın makalesi eklem hareket açıklığı açısından baz alındı.(117) Sonrasında toplamda 10n olarak saptanmış olan çalışma dizaynında kullanılmak üzere 30 adet sıçan kullanılmasında karar kılındı.

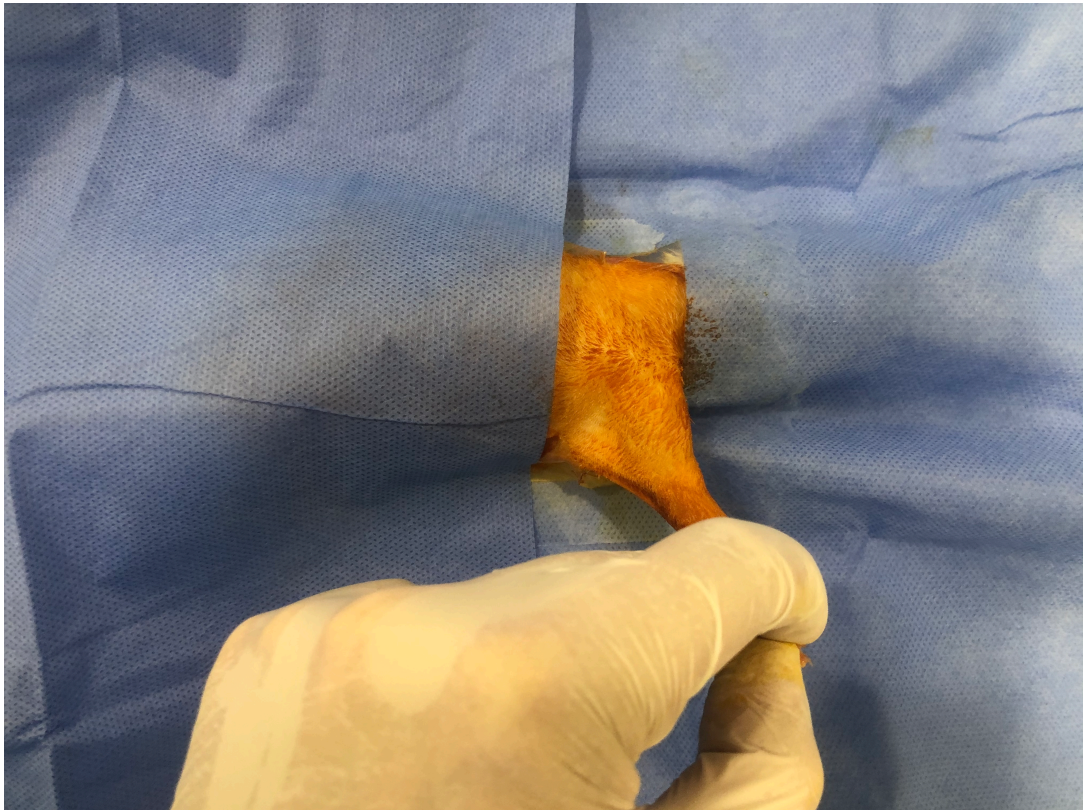


Resim 1. Kıl traşı yapılmış olan bir sıçan anestezi hazırlığı yapılırken

Çalışmada deney hayvanı araştırma merkezi olarak Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi deney hayvanları araştırma laboratuvarı kullanıldı. Çalışma için gerekli etik kurul onayı aynı merkezin deney hayvanları çalışmaları etik kurulundan, gerekli izin belgesi ile tez onamı ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden alındı.

Çalışma tasarımında geçmiş makaleler göz önüne alınarak yapılan araştırmalar sonucunda Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanlar kullanılmasına karar verildi. Ortalama ağırlık 230-300 gram ve ortalama 9 (8-10 hafta) haftalık sıçanlar kullanılmasına karar verildi.

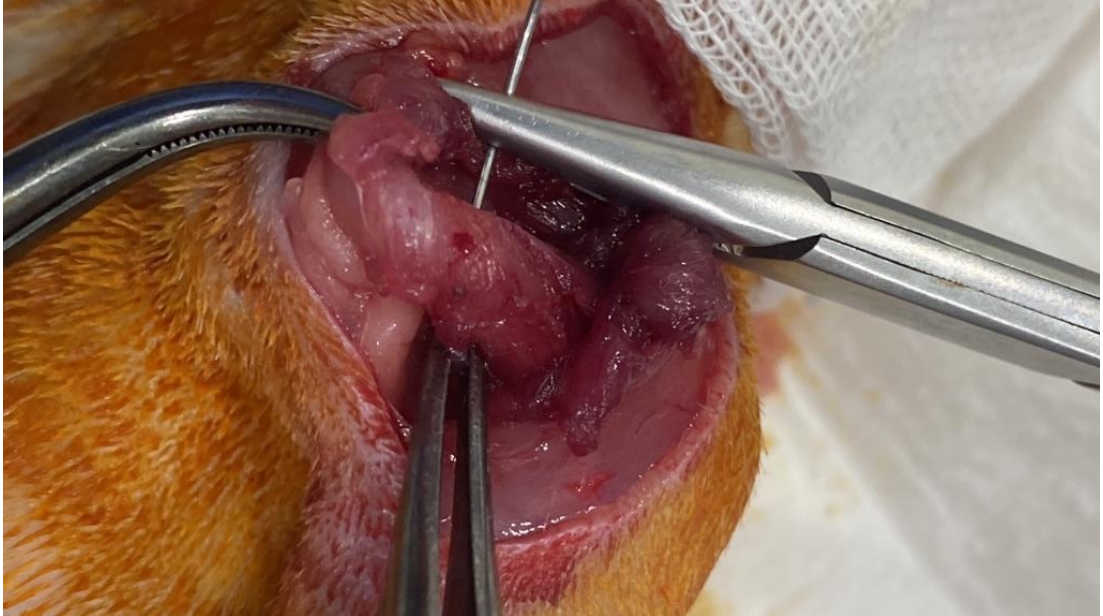
İlk gün sıçanlar rastgele olarak kendi içlerinde 3 gruba ayrıldı. Gruplara ayrıldıktan sonra sıçanlara yeni yaşam yerlerine alışmaları için işlemler öncesi 7 gün boyunca tıbbi herhangi bir müdahale yapılmadan gözlem yapıldı. Her bir sıçanın ağırlığı ölçüldü ve 230-290 gram aralığında olduğu saptandıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızdaki her bir sıçan tekli ve ayrı kafeslerde tutuldu. Üç grup içindeki sıçanların kafesleri aynı gruplarda bulunan diğer sıçanlar ile birbirlerine yakın olacak şekilde yerleştirildi. Her bir grupta hastalık modellenmesi planlandı.



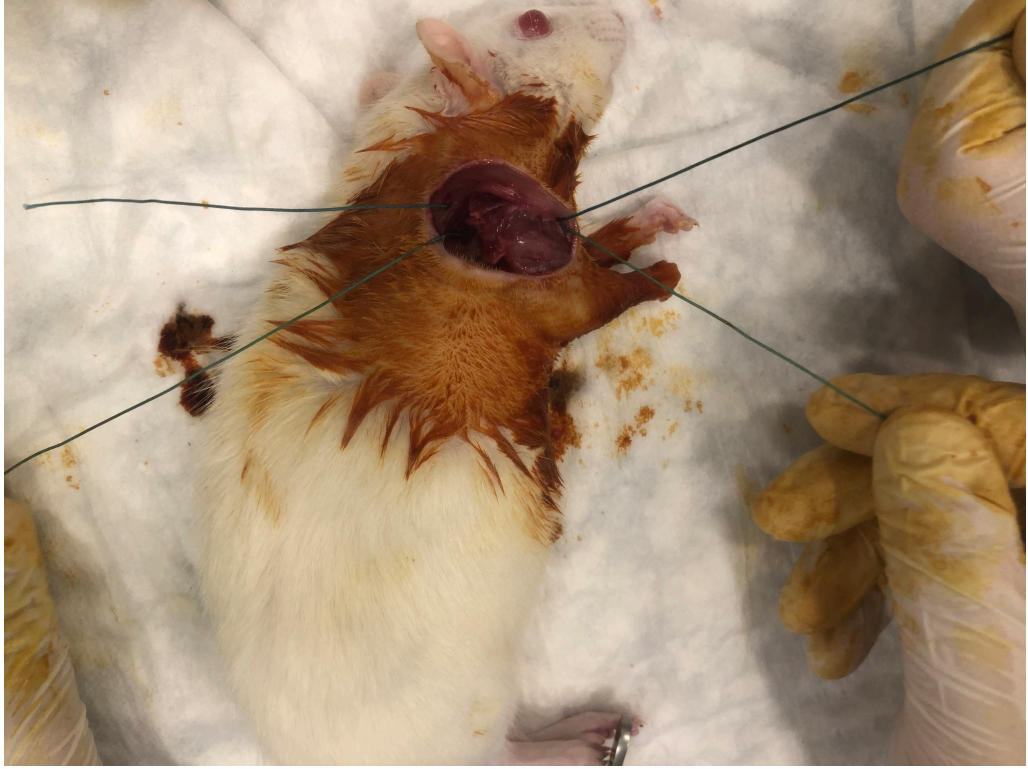
Resim 2 Genel anestezi altında steril şartlarda hazırlanmış preop bir denek



Resim 3 Steril şartlar altında yapılan cilt insizyonu



Resim 4 Steril şartlarda skapuladan suture geçirilirken



Resim 5 Skapuladan transosseöz geçip humerusun anteriorundan dönen sütürler

Sıçanlara ad libitum su ve besin günlük olarak düzenli verildi ve genel sağlık kontrolleri, kafes temizliği düzenli olarak yapıldı. İlk olarak sıçanlara yapılacak işlem planlandı. Sonrasında birinci haftanın bitiminden itibaren sıçanlar sıra ile hastalık modellemesi yapılmak üzere opere edilmeye başlandı.

Sıçanlarda tariflenen donuk omuz sendromu modellemeleri üzerinde yapılan araştırmalar ve ekibimizin değerlendirmeleri sonucunda Okajima ve arkadaşlarının tariflediği üzere (117) modelleme yapılması planlandı. Tüm cerrahi işlemler tek bir cerrahi ekip tarafından uygulandı. (S.G, S.S.D)

Hastalık modellemesinde önerilen birkaç farklı teknik mevcut. Bu teknikler inceledikten sonra Okajima ve arkadaşlarının tanımladığı teknik kullanılmaya karar verildi. Bu teknikte sıçanlara humerus shaftına paralel olarak gövde dorsumu üzerinden yapılan insizyonun ardından skapulaya ulaşılması ve skapulada burr yardımı ile açılan iki adet delik kullanılarak 2.0 Ethicon sütünun geçirilmesi ve humerusun anteriorundan dönülerek düğümlenmesi öngörülmektedir.

Bu teknikte belirtilen en önemli komplikasyon olarak humerus anteriorundan sütün geçirildiği sırada osseöz dokuya sıfır noktasından geçilmezse anteriorda brachial arterin de düğüm içinde kalma ve ekstremiteyi iskemik bırakma riski mevcuttur.

İşlem sırasında sıçanlara anestezi verildikten sonra sağ skapula dorsaline ve sağ omuz bölgesine traş makinesi ile kıl traşı yapıldı. Anestezik olarak xylazine (5 mg/kg) ve ketamin(80 mg/kg) intraperitoneal olarak uygulandı. Anestezi kontrolü ağırlı uyaran verilmesine yanıt ve ayak çekme refleksi değerlendirilmesi ile yapıldı. İntraperitoneal doz uygulandıktan sonra uyanma belirtileri gösteren hayvanlara idame olarak sevofluran volatil anestezik takdimi yapıldı.

İşlem planlanan sıçanın anesteziye girdiğinden emin olunduktan ve kıl traşı yapıldıktan sonra her bir sıçan lateral dekübit yatırılarak steril şartlar altında ve steril örtüm ve aletler ile humerus shaftına paralel olarak gövde dorsumu üzerinden insize edildi. Ardından skapulaya ulaşıldı ve skapula dorsalindeki kaslar diseke edildi. Skapula dorsalinde teres major ve teres minor arasından yapılan künt diseksiyon ile skapulanın osseöz dokusuna ulaşıldı. Skapulada burr yardımı ile açılan iki adet delik kullanılarak 2.0 Ethicon sütünun geçirildi ve her bir sütün atılması esnasında humerusun anterior korteksinden yakın geçilmesine azami dikkat gösterildi.

Uyguladığımız teknik Okajima ve arkadaşları tarafından tarif edilen orjinal teknikle tek bir noktada farklılık göstermektedir. Orjinal teknikte süturlar skapulanın lateralinden geçirilirken biz çalışmamızda süturları skapulanın medialinden geçirdik. Medial kısımdaki kemiğin daha kalın olması, infero-lateral kısma göre burr kullanımı sırasında iatrojen olarak oluşabilecek fraktürlere karşı daha dayanıklı olacağı ve brachial plexus ve damar-sinir paketinden uzaklaşılacağı göz önünde bulundurularak bu küçük detay değişikliğine gidildi.

İki ayrı 2.0 numara Ethicon suture ile düğümlenme yapıldı. Humerus aynı insizyon üzerinden ortaya konularak suturen humerusu çepeçevre sarması sağlandı. Ardından cilt altı ve cilt sutureleri ile insizyon kapatıldı. Cilt altı için 3.0 Vicryl ve cilt için 4.0 Prolen suture materyali kullanıldı. Pansuman materyali olarak %10 iyotlu povidon iodür solüsyonu kullanıldı ve yara açık bırakıldı. Her bir rat tek tek opere edildikten sonra kafeslerine alındı. Her bir sıçanın tekli kafeslerde kalması bize postoperatif süreçte rahatlama sağladı. Sıçanlarda açlık durumunda kannibalizm görülebilmekte ve kan kokusu sıçanları ajite edebilmektedir. Aynı kafeste başka sıçan olmamasından dolayı postoperatif olarak rat kannibalizminden korunulmuş oldu.

Postoperatif her sıçana 0.5 ml %0.9 izotonik solüsyon i.p. olarak uygulandı. Parasetamol ve Sefazolin(30mg/kg) post-op dönemde 3 er gün süre ile tüm hayvanlara intraperitoneal olarak uygulandı. İki adet sıçan operasyon öncesinde verilen anestezide direnç gösterdi ve bu hayvanlarda anestezide inhaler olarak verilen sevofluran ile sağlandı. İnhaler verilen anestezinin avantajı sıçanların erken uyanması ve günlük hayata daha erken adapte olması iken intraperitoneal olarak verilen anesteziklere oranla post-op dönemde daha çok ağrı kesici ihtiyacı oluşturdukları gözlemlendi.

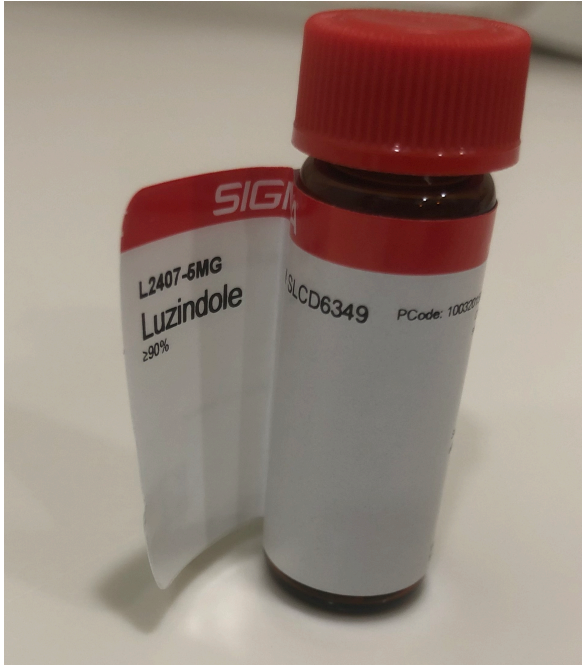
Post-operatif birinci ve üçüncü saatte tüm ratlar vizite edildi. Operasyon haftası sıçanlar post-op 7 gün süre boyunca her gün, günde üç defa ziyaret edildi ve davranışları gözlemlendi. Ardından 8 hafta boyunca sıçanlar düzenli olarak takip edilerek hastalık modellemesinin progresyonu gözlemlendi. Tüm sıçanlar kafeslerine ilk yerleştirildikleri günlerden itibaren 12 saat aydınlık 12 saat karanlığa maruz bırakıldılar. Işıklar 07:00'da açılarak 19:00 da kapatıldı. Oda sıcaklığı 25 °C 'de sabitlendi. Hayvanlara atılan cilt dikişlerine post-op 14 gün boyunca pansuman yapıldı.



Resim 6 Anesteziden uyanması için beklenildiği sırada bir sıçan, sağ kolundaki adduksiyon ve internal rotasyona dikkat ediniz.

Sekizinci hafta bitiminde sıçanlar yeniden anestezide alınarak atılmış olan skapulo-humeral suturelar eski insizyonlar üzerinden girilerek alındı. Bu ikinci operasyondan sonra da sıçanlara intraperitoneal analjezik ve antibiyotik olarak parasetamol ve sefazolin verildi. Ardından sıçanlar 7'şer gün süre ile yakın takip edildi.

Postoperatif yedinci günün ardından üç gruptan Grup 1'e intraperitoneal olarak günlük Luzindole(Sigma-Aldrich, ABD), grup 2'ye günlük olarak intraperitoneal Melatonin(Sigma-Aldrich, ABD) uygulanmaya başlandı. Diğer grup ise kontrol grubu olarak sadece ad libitum su ve yem ile beslendi. Melatonin uygulanmadan önce %99'luk saf alkol ile karıştırılarak çözelti hazırlandı ve doz ayarlaması yapıldıktan sonra günlük olarak uygulanmaya başlandı. Luzindole ise zor çözünen bir madde olması sebebi ile kimyasal çözücü dimetilsülfoksit (DMSO) ile karıştırılarak intraperitoneal olarak enjekte edilmek üzere hazırlandı. Her iki karışım da karanlıkta muhafaza edildi ve tüm sıçanlara günün aynı saatlerde uygulandı. Luzindole uygulaması sonrasında akut olarak sıçanlarda agresyon ve ajitasyon gözlemlenirken melatonin uygulaması sonrasında akut olarak bir yanıt olumlu yahut olumsuz olarak gözlemlenmedi.



Resim 7 Luzindole

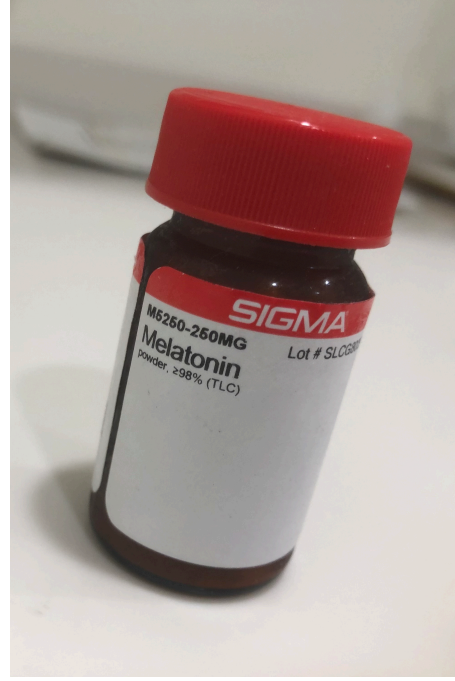


Resim 8 DMSO

İkinci işlem öncesinde sıçanlara anestezi verildikten sonra insizyon yapılmadan önce yapılan muayenelerde sağ omuzda sol omuza kıyasla belirgin dış rotasyon ve fleksiyon kısıtlılığı tüm deneklerde gözlemlendi.



Resim 9 Sefazolin



Resim 10 Melatonin

Sekizinci haftadan itibaren sıçanlara tedavi başlanmaya başlandı. Başta yapılan gruplara uygun olarak tüm sıçanlarda omuz eklem hareket kısıtlılığı gözlemlendikten sonra hepsi çalışmaya dahil edildi. Üç gruba ayrılan deney hayvanlarında ilk gruba melatonin reseptör antagonisti olan Luzindole intraperitoneal olarak günlük verilmeye başlandı. İkinci grup tedavi grubu olup melatonin intraperitoneal olarak uygulandı. Her iki gruba da tedavileri günlük olarak intraperitoneal enjeksiyonlar ile temin edildi. Kalan deney hayvanları kontrol grubu olarak kabul edilerek herhangi bir tedavi ya da madde verilmedi.

Toz formunda olan Melatonin(Sigma-Aldrich) 10 mg/ml dozunda %99'luk etil alkolde çözüldü. Daha sonrasında yapılacak olan işlemler için bu çözelti baz alındı. Çözeltiden istenilen konsantrasyonlar hesaplanarak çözeltinin %0.9' luk serum fizyolojik ile dilüe edilmesinin ardından kullanıldı. Luzindole(Sigma-Aldrich) kullanılacağı zaman madde DMSO çözeltisi içerisinde çözüldü ve sonrasında buradan elde edilen solüsyon direkt olarak sıçanlara uygulandı.

Sıçanlara verilecek doz olarak Melatonin dozu günlük 0.5 mg/kg , Luzindole dozu ise 0.2 mg/kg baz alınarak kullanıldı. Bu dozlar belirlenirken literatürde verilen örnekler göz önüne alınarak hesaplandı. İntraperitoneal enjeksiyonlar sonrasında enjeksiyon yapılan sıçanlar 15'er dakika boyunca gözlem altında tutuldu. Melatonin ve Luzindole enjeksiyonları ışıklar kapatılmadan 30 dk önce uygulandı.

Takipler sırasında Luzindole enjekte edilen grupta enjeksiyonlar sonrasında agresiflikte ve dışkılamada artış gözlemlendi. Sekiz haftalık takipten sonra melatonin reseptör antagonisti verilen grupta iki adet exitus gözlemlendi. Ex olan hayvanlarda kanlı dışkılama ile başlayan semptomlar iştah azalması ve agresiflikte artış sonrasında kaybedildi. Takipler sırasında hastalık bulguları gösteren deney hayvanlarına günlük olarak i.p. 5 ml izotonik solüsyon ekstra olarak uygulandı. Kontrol grubunda da bir adet sıçan hayatını kaybetti. Öte yandan i.p. olarak günlük melatonin uygulanan hayvanların olduğu grupta can kaybı gözlenmedi.

Sekiz haftalık takip sonrasında sağ kalan hayvanlar içerisinde randomize yapılan seçimler sonrasında birinci ve üçüncü gruplarda 2n sayıda, ikinci grupta ise n sayıda deney hayvanı kurifiye edildi. Kurifikasyonlar yüksek dozda genel anestezi madde ile yapıldı. Kurifiye edilen sıçanların işlem uygulanan omuzları ve üst ekstremiteleri ampute edilerek histopatolojik incelemeye gönderildi. Her sıçanın kontralateral omzu da kontrol histopatolojik inceleme yapılması amacıyla ampute edildi ve incelemeye gönderildi. Amputasyonlarda skapula ve klavikula da tamamen çıkartıldıktan sonra amputat spesimenine dahil edildi. İşlem öncesi tüm hayvanlara anestezi altında eklem rom ölçümü yapıldı ve Luzindole grubunda donuk omuz durumunun devam ettiği, en iyi eklem hareket açıklığı ölçüm sonuçlarının melatonin verilen grupta olduğu gözlemlendi. Luzindole verilen grupta bir sıçanda ekstremitte uzuv kaybı saptandı. Sıçanın elinin nekroza gittiği gözlemlendi. (Bkz. Resim 10)Yine aynı grupta bir sıçanda over tümörü geliştiği saptandı(Bkz. Resim 11) ve histopatolojik inceleme yapılmak üzere patolojiye gönderildi.

Ardından sırasıyla gruplarda kalan 2n, n ve 2n sayıda hayvanın tamamına melatonin günlük intraperitoneal olarak verildi. Yapılan 8 haftalık takipten sonra tüm hayvanlar kurifiye edildi. Kurifikasyon öncesinde genel anestezi altında pasif eklem hareket açıklığı ölçümü tüm sıçanlara yapıldı ve not edildi. Kurifikasyon sonrasında sıçanların üst ekstremiteleri skapula ve klavikula dahil olacak şekilde ampute edildi ve histopatolojik inceleme yapılmak üzere plastik kaplara formaldehit solüsyonunda konularak Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi'ne getirildi.

Tüm histopatolojik incelemeler Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi'nde Patoloji kliniği laboratuvarında Prof. Dr. Cem Comunoğlu tarafından yapıldı. Omuz eklemine içeren ampütasyon materyali ilk önce makroskopik olarak değerlendirildi. Omuz eklemi kapsülünün tamamını içerecek biçimde örneklendi. Örnekler %10 formalin solüsyonunda fikse edildi, %10'luk formik asit ile dikkatlice dekalsifiye edildi. Dekalsifikasyon sonrası parafine gömülen örnekler standart mikroketsitler ile kesildi, hematoksilin-eozin boyası ile boyandı.

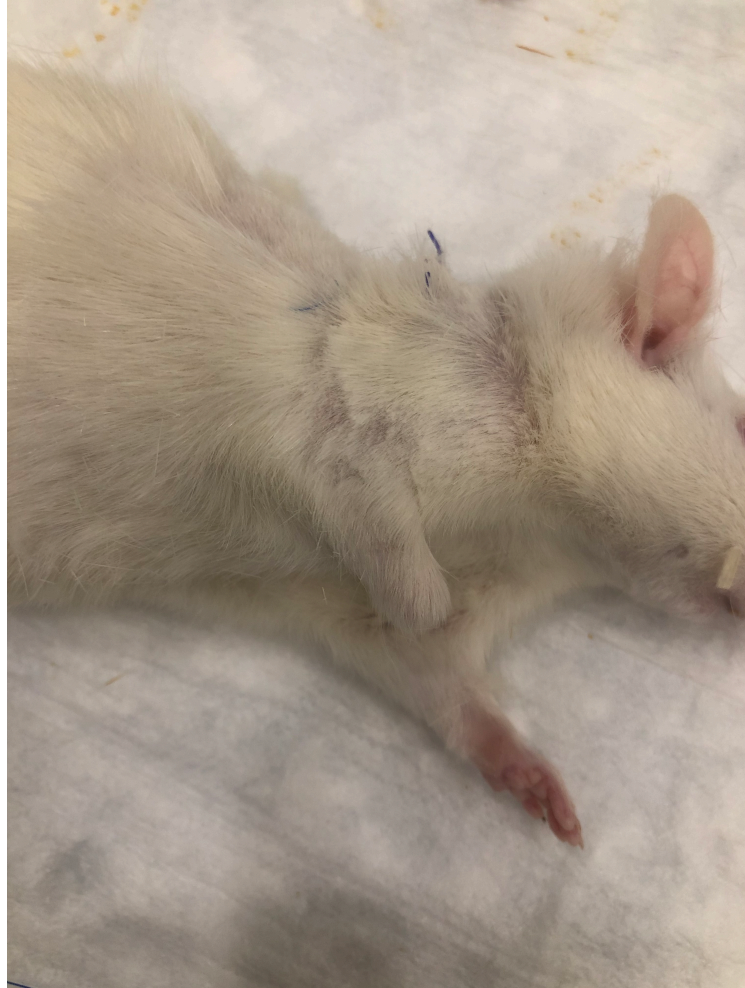
Histolojik incelemede amaç melatoninin anti-fibrotik etkilerinin donuk omuz sendromu üzerindeki etkisini araştırmak olacak. Öte yandan fibroze olan etkisinin dışında melatoninin damarsal yapılanmaya, sinovyal hipertrofiye ve bölgedeki inflamatuvar hücre infiltrasyonuna olan etkilerini de değerlendirmeye alınması planlandı.

### **Çıkar Çatışması**

Tezin yazım sürecinde herhangi bir ilaç-medikal firmadan maddi destek alınmamıştır.

## 4-BULGULAR

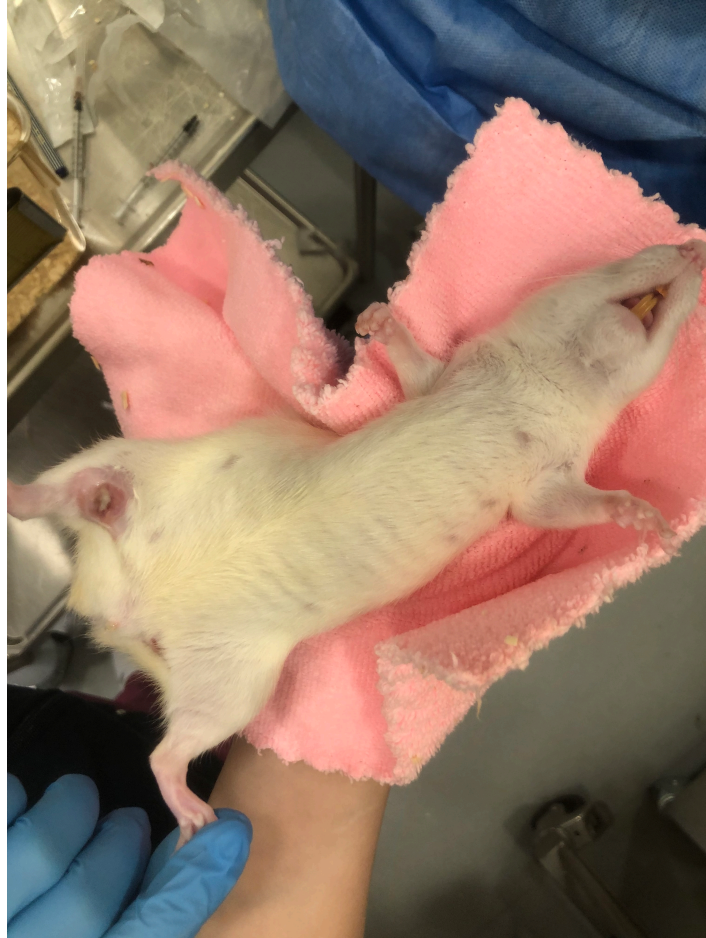
Histolojik değerlendirmede fibrozis, sinoviyal hipertrofi, inflamatuvar h¼cre infiltrasyonu ve hipervask¼larite değerlendirildi. Her bir parametre kendi i¼inde Şiddetine g¼re 0-3 arası derecelendirildi (0: Yok; 1: Hafif Şiddette; 2: Orta Şiddette; 3: Y¼ksek Şiddette) ve buna g¼re toplam bir skor verildi.



Resim 11 Sı¼anda cerrahi işlem tarafında g¼r¼len elde nekroz, atrofi



Resim 12. Sıçanda gözlenen sağ ovaryan yerleşimli kitle



Resim 13. Enjeksiyon bölgesinde gözlenen lokal enfeksiyon

30 sıçan ile başlayan deneyimiz 3 adet sıçanın deney sürecinde ex olması sonrasında toplamda 27 sıçan ile tamamlandı. Her üç grupta da sekizinci ve on altıncı haftalarda yapılan sakrifikasyonlarda yapılan incelemelerde preparatlar fibrozis, sinovyal hipertrofi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hipervaskülarite açısından değerlendirildi. Sonrasında bunların hepsine 1, 2 ve 3 olmak üzere şiddetine göre puan verildi. Her bir preparat için toplam skor hesaplandı. Tüm hayvanların patoloji geliştirilip tedavi edilen omuzlarının yanısıra sağlam omuzları da eksize edilerek değerlendirildi.

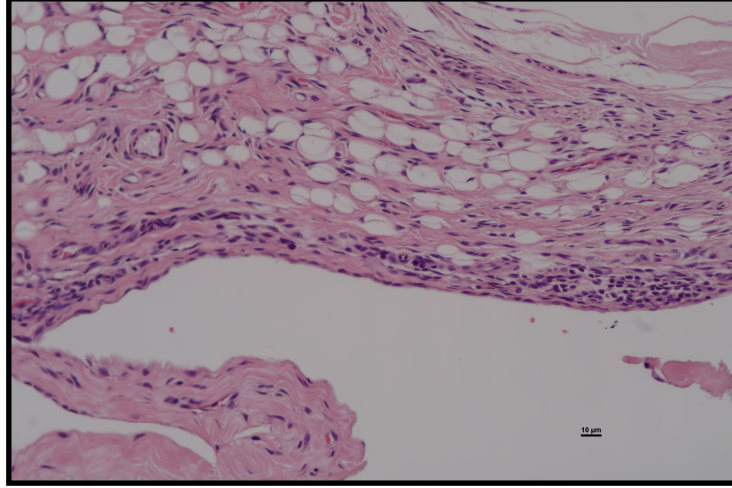
Birinci gruptan 2 adet sıçan luzindole tedavi sürecinde ex olduğu için birinci grup çalışmaya 10 sıçan olacak şekilde dahil edildi. Yine bu grupta bir sıçanda 7. haftada bir ovaryan kitle tespit edildi fakat bu kitlenin omuz eklem hareket açıklığını etkilemediği düşünülerek bu hayvan çalışmaya dahil tutuldu.

Intraperitoneal olarak günlük melatonin verilen 2. grup hayvanlarda herhangi bir kayıp gözlenmedi. Gözlem grubu olarak sadece ad libitum su ve yem ile takip edilen 3. grupta ise 1 adet sıçan exitus sonucu sayı 11 olarak çalışmaya devam edildi. Yapılan değerlendirmelerin yanısıra birinci grupta bir adet hayvanda işlem yapılan taraf elinde iskemiye bağlı olduğu düşünülen nekroz gelişti.(Bkz. Resim 10) Yine birinci grupta bir hayvanda overde palpe edilebilen kitle gelişti ve daha sonra patolojik olarak incelendiğinde tümoral bir oluşum olduğu ortaya konuldu.(Bkz. Resim 11) Genel olarak yara takiplerinde ve enjeksiyon bölgelerinde birinci grupta Luzindole aldıkları süre boyunca enfeksiyöz komplikasyonlar daha sık gözlemlendi(Bkz. Resim 12). Neyseki tedaviler ve düzenli pansumanlar ile bunlar tedavi edildi.

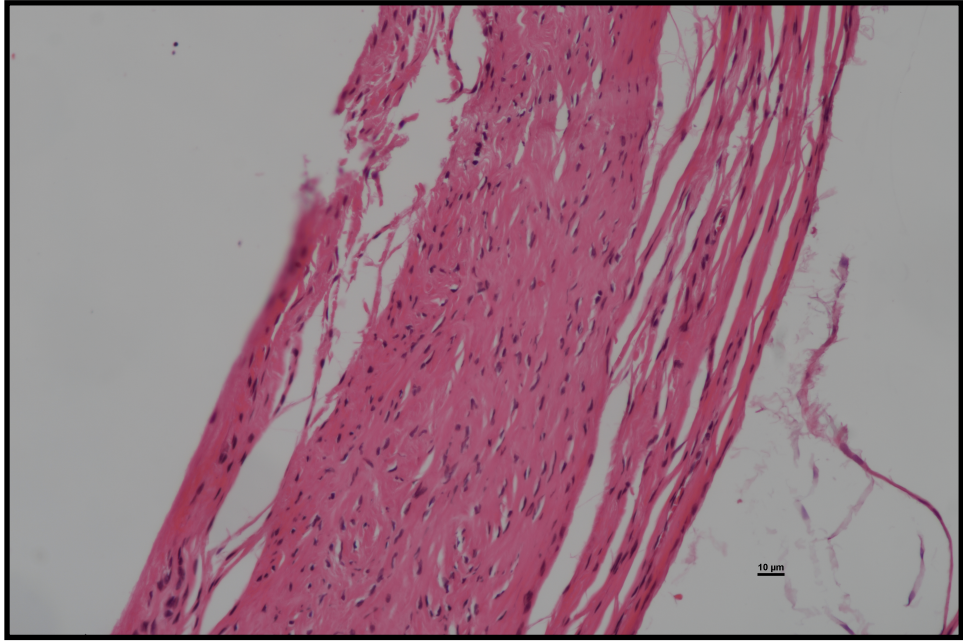
Yapılan mikroskopik incelemeler sonucundaki değerlendirmeler sonucunda ortaya aşağıdaki gibi bir tablo çıktı.

HAFTA	ÖRNEK NO	FİBROZİS	SİNOVİAL HİPERTROFİ	İNFLAMATUAR HÜCRE İNFİLTRASYONU	HİPERVASKÜLARİTE	NOTLAR	TOPLAM SKOR
8.HAFTA	G1H1	3	0 (ATROFİ)		1	0	4
8.HAFTA	G1S1	0	0		0	0	0
8.HAFTA	G1H2	3	0		3	0	6
8.HAFTA	G1S2	1	0		1	0	2
8.HAFTA	G1H3	2	0		1	0	3
8.HAFTA	G1S3	0	0		0	0	0
8.HAFTA	G1H4	3	0		3	3	9
8.HAFTA	G1S4	1	0		0	1	2
8.HAFTA	G1H5	3	0		0	0	3
8.HAFTA	G1S5	1	0		0	0	1
8.HAFTA	G2H1	0	0		0	2	2
8.HAFTA	G2S1	0	0		0	0	0
8.HAFTA	G2H2	1	0		0	3	4
8.HAFTA	G2S2	0	0		0	0	0
8.HAFTA	G2H3	1	0		0	1	2
8.HAFTA	G2S3	0	0		0	0	0
8.HAFTA	G3H1	2	1		2	0	5
8.HAFTA	G3S1	0	0		0	0	0
8.HAFTA	G3H2	2	2		0	0	4
8.HAFTA	G3S2	0	0		0	1	1
8.HAFTA	G3H3	2	0		0	0	2
8.HAFTA	G3S3	0	0		0	0	0
8.HAFTA	G3H4	1	2		0	0 YABANCI CISIM REAKSIYONU	3
8.HAFTA	G3S4	0	0		1	0	1
8.HAFTA	G3H5	3	0		1	2 YABANCI CISIM REAKSIYONU	7
8.HAFTA	G3S5	0	0		0	0	0
16.HAFTA	G1H1	2	0		0	0	2
16.HAFTA	G1S1	0	0		0	2	2
16.HAFTA	G1H2	0	0		3	0 YABANCI CISIM REAKSIYONU	3
16.HAFTA	G1S2	0	0		0	0	0
16.HAFTA	G1H3	1	0		0	0	1
16.HAFTA	G1S3	0	0		0	0	0
16.HAFTA	G1H4	2	0		2	0	4
16.HAFTA	G1S4	0	0		0	0	0
16.HAFTA	G1H5	2	0		1	0	3
16.HAFTA	G1S5	0	0		0	0	0
16.HAFTA	G2H1	0	0		0	0	0
16.HAFTA	G2S1	0	0		0	0	0
16.HAFTA	G2H2	1	0		0	2	3
16.HAFTA	G2S2	1	0		0	0	1
16.HAFTA	G2H3	2	0		2	0	4
16.HAFTA	G2S3	1	0		0	0	1
16.HAFTA	G3H1	0	0		0	1	1
16.HAFTA	G3S1	0	0		0	0	0
16.HAFTA	G3H2	1	0		0	0	1
16.HAFTA	G3S2	0	0		0	0	0
16.HAFTA	G3H3	0	0		0	2	2
16.HAFTA	G3S3	1	0		0	0	1
16.HAFTA	G3H4	1	0		0	0	1
16.HAFTA	G3S4	0	0		0	0	0
16.HAFTA	G3H5	0	0		0	0	0
16.HAFTA	G3S5	0	0		0	0	0
16.HAFTA	G3H6	0	0		1	1	2
16.HAFTA	G3S6	0	0		0	0	0

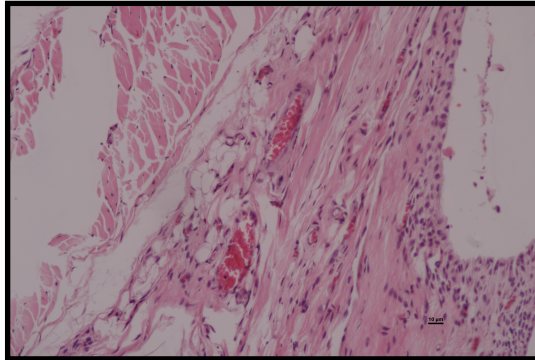
Tablo 1.1 Gruplara göre sakrifiye edilen hayvanların omuzlarının histopatolojik değerlendirme skorlamaları



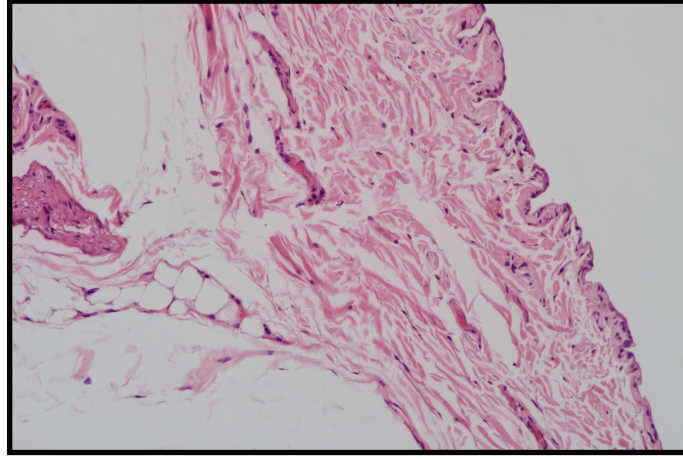
İnflamasyon 3 puan alan bir preparat x200



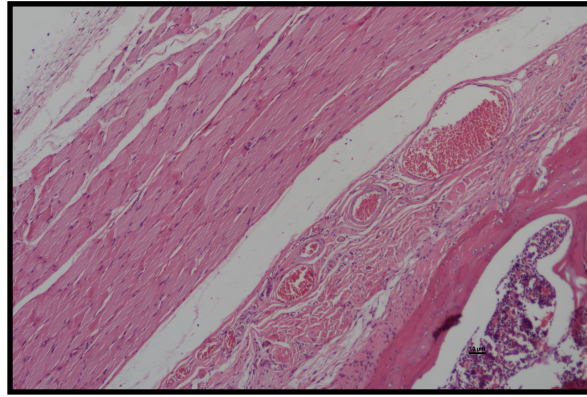
Fibrozis 3 puan alan bir preparat x200



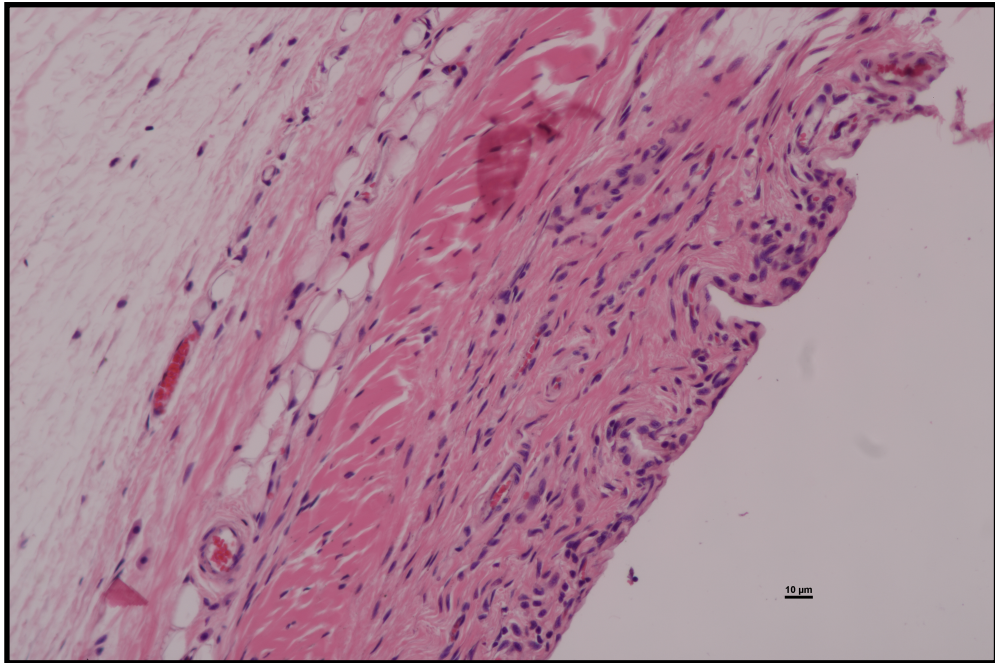
Hipervaskülarite 1 puan alan bir preparat x200



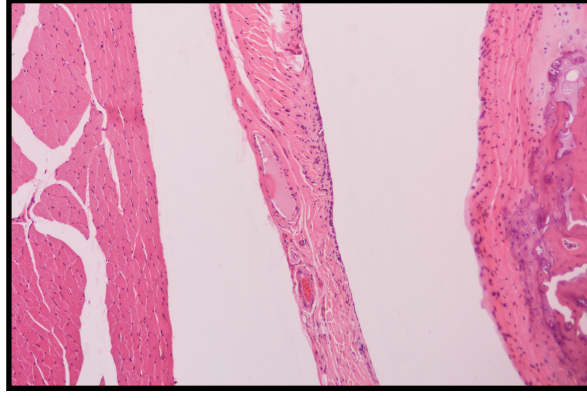
Fibrozis skor 0 alan bir preparat



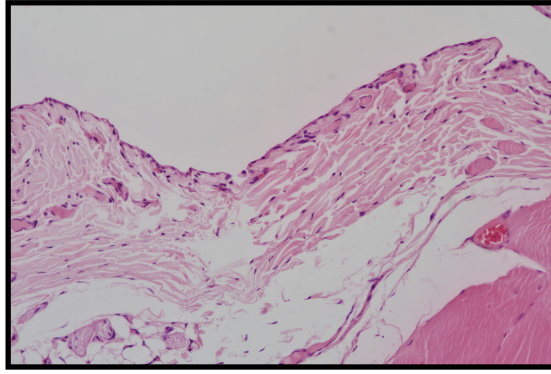
Sinovyal Hipertrofi-2 puan,  
Hipervaskülarite-2 puan



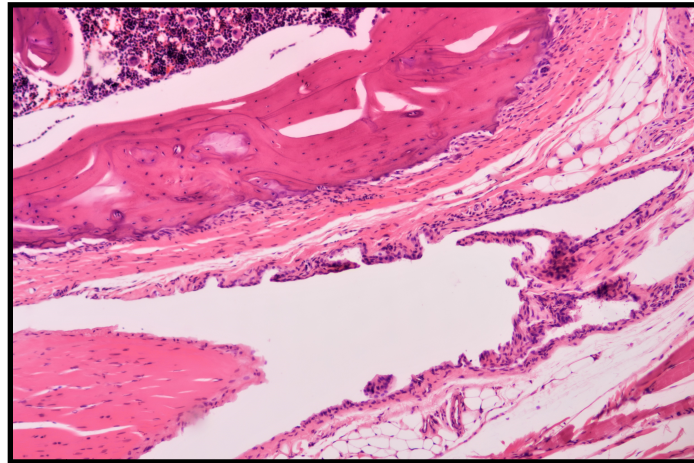
Fibrozis-1 puan x200



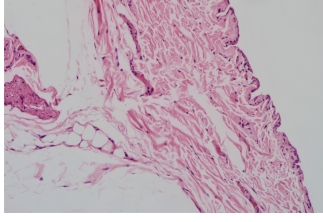
Sinovyal Hipertrofi Skor 0



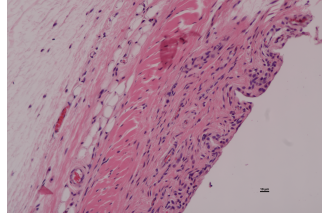
İnflamasyon skoru 0



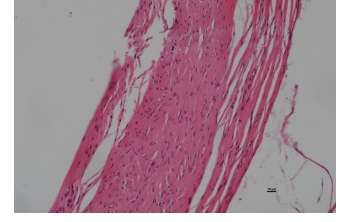
Hipervaskularite Skoru 0



Fibrozis skor 0



Fibrozis-1 puan x200



Fibrozis 3 x200

Yukarıda sırasıyla histopatolojik değerlendirmede fibrozis üzerinden 0, 1 ve 3 puan alan preparatlar gösterilmiştir.(x200)

### **İstatistiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiş ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, minimum, maksimum, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Dunn's test kullanıldı. Parametrelerin 8.hafta ve 16.hafta karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Parametrelerin Hasta taraf-Sağlam taraf karşılaştırmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton Exact Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Tablo 1.2: Grupların (hasta taraf) 8. Hafta sonuçları açısından değerlendirilmesi**

		<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	
8.Hafta		<b>(n=5)</b>	<b>(n=3)</b>	<b>(n=5)</b>	
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
Fibrozis	Yok	0 (%0)	1 (%33,3)	0 (%0)	0,038*
	Hafif	0 (%0)	2 (%66,7)	1 (%20)	
	Orta	1 (%20)	0 (%0)	3 (%60)	
	Yüksek	4 (%80)	0 (%0)	1 (%20)	
Sinovial Hipertrofi	Yok	5 (%100)	3 (%100)	2 (%40)	+0,248
	Hafif	0 (%0)	0 (%0)	1 (%20)	
	Orta	0 (%0)	0 (%0)	2 (%40)	
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Yok	1 (%20)	3 (%100)	3 (%60)	0,209
	Hafif	2 (%40)	0 (%0)	1 (%20)	
	Orta	0 (%0)	0 (%0)	1 (%20)	
	Yüksek	2 (%40)	0 (%0)	0 (%0)	
Hipervaskülarite	Yok	4 (%80)	0 (%0)	4 (%80)	0,193
	Hafif	0 (%0)	1 (%33,3)	0 (%0)	
	Orta	0 (%0)	1 (%33,3)	1 (%20)	
	Yüksek	1 (%20)	1 (%33,3)	0 (%0)	

*Ki-kare test**+Fisher's Exact test**\*p<0.05*

Hasta tarafta;

Gruplar arasında 8.hafta fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.038; p<0.05). Grup 1'de yüksek şiddette fibrozis görülme oranı (%80), Grup 2 (%0) ve Grup 3'ten (%20) anlamlı şekilde yüksektir. Grup 2'de hafif şiddette fibrozis görülme oranı (%66.7), Grup 2 (%0) ve Grup 3'ten (%20) anlamlı şekilde yüksektir. Grup 3'de orta düzey fibrozis görülme oranı (%60), Grup 1(%20) ve Grup 2'den (%0) anlamlı şekilde yüksektir.

Gruplar arasında 8.hafta sinovial hipertrofi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında 8.hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında 8.hafta hipervaskülarite düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 2: Grupların (hasta taraf) 16. Hafta sonuçları açısından değerlendirilmesi**

		<b>Grup 1 (n=5)</b>	<b>Grup 2 (n=3)</b>	<b>Grup 3 (n=6)</b>	
16.Hafta		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
Fibrozis	Yok	1 (%20)	1 (%33,3)	4 (%66,7)	+0,354
	Hafif	1 (%20)	1 (%33,3)	2 (%33,3)	
	Orta	3 (%60)	1 (%33,3)	0 (%0)	
Sinovial Hipertrofi	Yok	5 (%100)	3 (%100)	6 (%100)	-
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Yok	2 (%40)	2 (%66,7)	5 (%83,3)	0,557
	Hafif	1 (%20)	0 (%0)	1 (%16,7)	
	Orta	1 (%20)	1 (%33,3)	0 (%0)	
	Yüksek	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	
Hipervaskülarite	Yok	5 (%100)	2 (%66,7)	3 (%50)	+0,456
	Hafif	0 (%0)	0 (%0)	2 (%33,3)	
	Orta	0 (%0)	1 (%33,3)	1 (%16,7)	

*Ki-kare test*

*+Fisher's Exact test*

Hasta tarafta;

Gruplar arasında 16.hafta fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hiçbir grupta 16.haftada sinovial hipertrofi görülmemiştir.

Gruplar arasında 16.hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

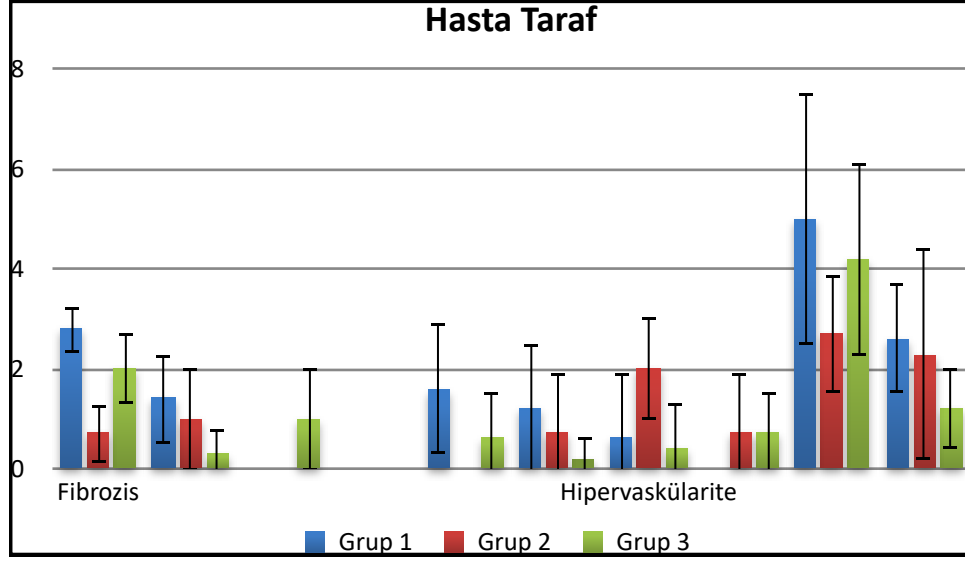
Gruplar arasında 16.hafta hipervaskülarite düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 3: Hasta taraf sonuçlarının gruplara göre nümerik değerler üzerinden değerlendirilmesi**

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
		Ort±SS (medyan) (Min-Maks)	Ort±SS (medyan) (Min-Maks)	Ort±SS (medyan) (Min-Maks)	
Hasta Taraf					
Fibrozis	8.hafta	2,8±0,45 (3) (2-3)	0,7±0,58 (1) (0-1)	2,0±0,71 (2) (1-3)	0,016*
	16.hafta	1,4±0,9 (2) (0-2)	1±1 (1) (0-2)	0,3±0,5 (0) (0-1)	0,130
Sinovial Hipertrofi	8.hafta	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,0±1,0 (1) (0-2)	0,059
	16.hafta	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	8.hafta	1,6±1,3 (1) (0-3)	0±0 (0) (0-0)	0,6±0,9 (0) (0-2)	0,102
	16.hafta	1,2±1,3 (1) (0-3)	0,7±1,2 (0) (0-2)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,275
Hipervaskülarite	8.hafta	0,6±1,3 (0) (0-3)	2,0±1 (2) (1-3)	0,4±0,9 (0) (0-2)	0,102
	16.hafta	0±0 (0) (0-0)	0,7±1,2 (0) (0-2)	0,7±0,8 (0,5) (0-2)	0,236
Toplam skor	8.hafta	5,0±2,5 (4) (3-9)	2,7±1,2 (2) (2-4)	4,2±1,9 (4) (2-7)	0,278
	16.hafta	2,6±1,1 (3) (1-4)	2,3±2,1 (3) (0-4)	1,2±0,8 (1) (0-2)	0,173

*Kruskal Wallis test*

*\*p<0.05*



Hasta tarafta;

Gruplar arasında 8.hafta fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p:0.016$ ;  $p<0.05$ ). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynakladığının tespiti için yapılan post hoc Dunn's test sonucunda; Grup 1'in fibrozis şiddeti, Grup 2'den ( $p:0.012$ ) anlamlı şekilde yüksektir ( $p<0.05$ ). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında 16.hafta fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında 8.hafta ve 16.hafta sinovial hipertrofi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında 8.hafta ve 16.hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında 8.hafta ve 16.hafta hipervaskülarite düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında 8.hafta ve 16.hafta toplam skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4: Grup 1 hasta taraf için 8.hafta ve 16.hafta sonuçlarının değerlendirilmesi**

Grup 1 (Hasta Taraf)		8.hafta	16.hafta	p
		(n=5)	(n=5)	
		n (%)	n (%)	
Fibrozis	Yok	0 (%0)	1 (%20)	<sup>1</sup> 0,079
	Hafif	0 (%0)	1 (%20)	
	Orta	1 (%20)	3 (%60)	
	Yüksek	4 (%80)	0 (%0)	
Sinovial Hipertrofi	Yok	5 (%100)	5 (%100)	-
İnflamatuar hücre infiltrasyonu	Yok	1 (%20)	2 (%40)	<sup>1</sup> 1,000
	Hafif	2 (%40)	1 (%20)	
	Orta	0 (%0)	1 (%20)	
	Yüksek	2 (%40)	1 (%20)	
Hipervaskülarite	Yok	4 (%80)	5 (%100)	<sup>2</sup> 1,000
	Yüksek	1 (%20)	0 (%0)	

<sup>1</sup>Fisher Freeman Halton Exact test

<sup>2</sup>Fisher's Exact test

\*p<0.05

#### **Grup 1 Hasta Taraf için;**

8.hafta ve 16.hafta fibrozis düzeyleri arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). 8.haftada yüksek şiddetli fibrozis görülme oranı %80, 16.haftada orta şiddetli fibrozis görülme oranı %60'tır.

8.hafta ve 16.haftada sinovial hipertrofi görülmemiştir.

8.haftada hayvanların %40'ında, 16.haftada %20'sinde yüksek şiddetli inflammatuar hücre infiltrasyonu görülmüş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

8.haftada hayvanların %80'inde, 16.haftada %100'ünde hipervaskülarite görülmemiş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

**Tablo 5: Grup 2 hasta taraf için 8.hafta ve 16.hafta sonuçlarının değerlendirilmesi**

Grup 2 (Hasta Taraf)		8.hafta	16.hafta	p
		(n=3)	(n=3)	
		n (%)	n (%)	
Fibrozis	Yok	1 (%33,3)	1 (%33,3)	<sup>1</sup> 1,000
	Hafif	2 (%66,7)	1 (%33,3)	
	Orta	0 (%0)	1 (%33,3)	
	Yüksek	0 (%0)	0 (%0)	
Sinovial Hipertrofi	Yok	3 (%100)	3 (%100)	-
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Yok	3 (%100)	2 (%66,7)	<sup>2</sup> 1,000
	Orta	0 (%0)	1 (%33,3)	
Hipervaskülarite	Yok	0 (%0)	2 (%66,7)	<sup>2</sup> 0,600
	Hafif	1 (%33,3)	0 (%0)	
	Orta	1 (%33,3)	0 (%0)	
	Yüksek	1 (%33,3)	1 (%33,3)	

<sup>1</sup>Fisher Freeman Halton Exact test

<sup>2</sup>Fisher's Exact test

### **Grup 2 Hasta Taraf için;**

8.hafta ve 16.hafta fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

8.hafta ve 16.haftada sinovial hipertrofi görülmemiştir.

8.haftada hayvanların %100'ünde, 16.haftada %66.7'sinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmemiş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

8.haftada hayvanların %33.3'ünde, 16.haftada %33.3'ünde yüksek şiddette hipervaskülarite görülmüş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

**Tablo 6: Grup 3 hasta taraf için 8.hafta ve 16.hafta sonuçlarının değerlendirilmesi**

Grup 3 (Hasta Taraf)		8.hafta	16.hafta	p
		(n=5)	(n=6)	
		n (%)	n (%)	
Fibrozis	Yok	0 (%0)	4 (%66,7)	<sup>1</sup> 0,041*
	Hafif	1 (%20)	2 (%33,3)	
	Orta	3 (%60)	0 (%0)	
	Yüksek	1 (%20)	0 (%0)	
Sinovial Hipertrofi	Yok	2 (%40)	6 (%100)	<sup>2</sup> 0,061
	Hafif	1 (%20)	0 (%0)	
	Orta	2 (%40)	0 (%0)	
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Yok	3 (%60)	5 (%83,3)	<sup>2</sup> 0,697
	Hafif	1 (%20)	1 (%16,7)	
	Orta	1 (%20)	0 (%0)	
Hipervaskülarite	Yok	4 (%80)	3 (%50)	<sup>1</sup> 0,697
	Hafif	0 (%0)	2 (%33,3)	
	Orta	1 (%20)	1 (%16,7)	

<sup>1</sup>Fisher Freeman Halton Exact test      <sup>2</sup>Fisher's Exact test      \*p<0.05

### Grup 3 Hasta Taraf için;

8.hafta ve 16.hafta fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.041; p<0.05). 8.haftada hayvanların %60'ında orta, %20'sinde yüksek şiddetli fibrozis görülürken, 16.haftada hayvanların %66.7'sinde fibrozis yok ve %33.3'ünde hafif şiddette fibrozis görülmüştür.

8.haftada hayvanların %40'ında orta şiddette sinovial hipertrofi görülürken, 16.haftada sinovial hipertrofi görülmemiş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

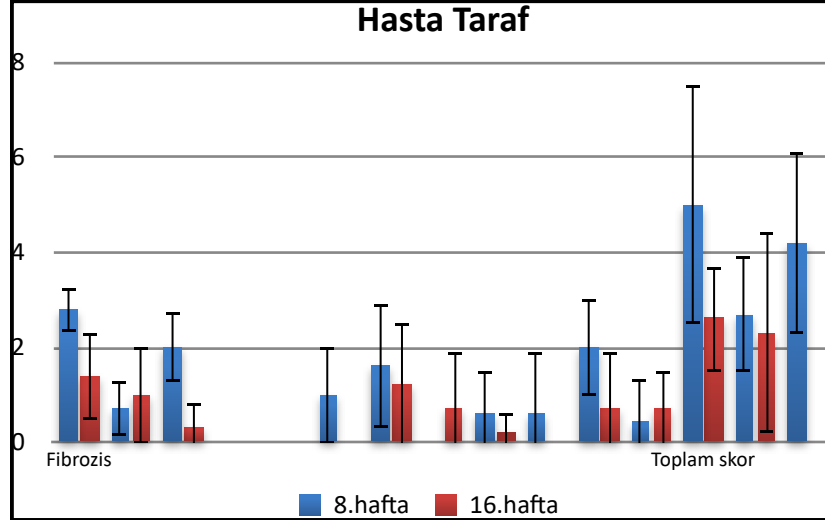
8.haftada hayvanların %20'sinde, 16.haftada %16.7'sinde hafif şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmüş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

8.haftada hayvanların %20'sinde orta şiddetli, 16.haftada %16.7'sinde orta şiddetli hipervaskülarite görülmüş olup, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 7: Hasta taraf sonuçlarının haftalara göre nümerik değerler üzerinden değerlendirilmesi**

Hasta Taraf		8.hafta	16.hafta	p
		Ort±SS (medyan) (Min-Maks)	Ort±SS (medyan) (Min-Maks)	
Fibrozis	Grup 1	2,8±0,45 (3) (2-3)	1,4±0,9 (2) (0-2)	0,014*
	Grup 2	0,7±0,58 (1) (0-1)	1±1 (1) (0-2)	0,637
	Grup 3	2,0±0,71 (2) (1-3)	0,3±0,5 (0) (0-1)	0,008*
Sinovial Hipertrofi	Grup 1	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
	Grup 2	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
	Grup 3	1,0±1,0 (1) (0-2)	0±0 (0) (0-0)	0,036*
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Grup 1	1,6±1,3 (1) (0-3)	1,2±1,3 (1) (0-3)	0,588
	Grup 2	0±0 (0) (0-0)	0,7±1,2 (0) (0-2)	0,317
	Grup 3	0,6±0,9 (0) (0-2)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,351
Hipervaskülarite	Grup 1	0,6±1,3 (0) (0-3)	0±0 (0) (0-0)	0,317
	Grup 2	2,0±1 (2) (1-3)	0,7±1,2 (0) (0-2)	0,178
	Grup 3	0,4±0,9 (0) (0-2)	0,7±0,8 (0,5) (0-2)	0,456
Toplam skor	Grup 1	5,0±2,5 (4) (3-9)	2,6±1,1 (3) (1-4)	0,084
	Grup 2	2,7±1,2 (2) (2-4)	2,3±2,1 (3) (0-4)	1,000
	Grup 3	4,2±1,9 (4) (2-7)	1,2±0,8 (1) (0-2)	0,009*

*Mann Whitney U test**\*p<0.05*



**Grup 1’de;** 8.hafta fibrozis düzeyi, 16.haftadan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.014; p<0.05).

**Grup 2’de;** 8.hafta ve 16.hafta fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

**Grup 3’te;** 8.hafta fibrozis düzeyi, 16.haftadan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.008; p<0.05).

**Grup 1’de;** 8.hafta ve 16.hafta sinovial hipertrofi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

**Grup 2’de;** 8.hafta ve 16.hafta sinovial hipertrofi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

**Grup 3’te;** 8.hafta sinovial hipertrofi düzeyi, 16.haftadan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.036; p<0.05).

**Grup 1’de;** 8.hafta ve 16.hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

**Grup 2’de;** 8.hafta ve 16.hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

**Grup 3'te;** 8.hafta ve 16.hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 1'de;** 8.hafta ve 16.hafta hipervaskülerite düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 2'de;** 8.hafta ve 16.hafta hipervaskülerite düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 3'te;** 8.hafta ve 16.hafta hipervaskülerite düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 1'de;** 8.hafta ve 16.hafta toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 2'de;** 8.hafta ve 16.hafta toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 3'te;** 8.hafta toplam skoru, 16.haftadan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.009$ ;  $p<0.05$ ).

**Tablo 8: Grupların (sağlam taraf) 8. Hafta sonuçları açısından değerlendirilmesi**

		<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	
		<b>(n=5)</b>	<b>(n=3)</b>	<b>(n=5)</b>	
<b>8.hafta</b>		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
Fibrozis	Yok	2 (%40)	3 (%100)	5 (%100)	0,073
	Hafif	3 (%60)	0 (%0)	0 (%0)	
Sinovial Hipertrofi	Yok	5 (%100)	3 (%100)	5 (%100)	-
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Yok	4 (%80)	3 (%100)	4 (%80)	1,000
	Hafif	1 (%20)	0 (%0)	1 (%20)	
Hipervaskülerite	Yok	4 (%80)	3 (%100)	4 (%80)	1,000
	Hafif	1 (%20)	0 (%0)	1 (%20)	

*Fisher Freeman Halton Exact test*

Sağlam tarafta;

Gruplar arasında 8.hafta fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ). Grup 1'in %60'ında hafif düzeyde fibrozis varken, Grup 2 ve Grup 3'te fibrozis yoktur.

Hiçbir grupta 8.haftada sinovial hipertrofi görülmemiştir.

Gruplar arasında 8.hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında 8.hafta hipervaskülarite düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 9: Grupların (sağlam taraf) 16. Hafta sonuçları açısından değerlendirilmesi**

		<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	
		<b>(n=5)</b>	<b>(n=3)</b>	<b>(n=6)</b>	
<b>16.hafta</b>		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
Fibrozis	Yok	5 (%100)	1 (%33,3)	5 (%83,3)	0,121
	Hafif	0 (%0)	2 (%66,7)	1 (%16,7)	
Sinovial Hipertrofi	Yok	5 (%100)	3 (%100)	6 (%100)	-
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Yok	5 (%100)	3 (%100)	6 (%100)	-
Hipervaskülarite	Yok	4 (%80)	3 (%100)	6 (%100)	0,571
	Orta	1 (%20)	0 (%0)	0 (%0)	

*Fisher Freeman Halton Exact test*

Sağlam tarafta;

Gruplar arasında 16.hafta fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hiçbir grupta 16.haftada sinovial hipertrofi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmemiştir.

Gruplar arasında 16.hafta hipervaskülarite düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 10: Sağlam taraf sonuçlarının gruplara göre nümerik değerler üzerinden değerlendirilmesi**

		Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
		Ort±SS (medyan) (Min-Maks)	Ort±SS (medyan) (Min-Maks)	Ort±SS (medyan) (Min-Maks)	
Fibrozis	8.hafta	0,6±0,5 (1) (0-1)	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	0,056
	16.hafta	0±0 (0) (0-0)	0,7±0,6 (1) (0-1)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,094
Sinovial Hipertrofi	8.hafta	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
	16.hafta	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
İnflamatuar hücre infiltrasyonu	8.hafta	0,2±0,4 (0) (0-1)	0±0 (0) (0-0)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,721
	16.hafta	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
Hipervaskülarite	8.hafta	0,2±0,4 (0) (0-1)	0±0 (0) (0-0)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,721
	16.hafta	0,4±0,9 (0) (0-2)	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	0,407
Toplam skor	8.hafta	1±1 (1) (0-2)	0±0 (0) (0-0)	0,4±0,5 (0) (0-1)	0,213
	16.hafta	0,4±0,9 (0) (0-2)	0,7±0,6 (1) (0-1)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,371

*Kruskal Wallis test*

Sağlam tarafta;

Gruplar arasında 8.hafta ve 16.hafta fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında 8.hafta ve 16.hafta sinovial hipertrofi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında 8.hafta ve 16.hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında 8.hafta ve 16.hafta hipervaskülarite düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında 8.hafta ve 16.hafta toplam skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 11: Grup 1 sağlam taraf için 8.hafta ve 16.hafta sonuçlarının değerlendirilmesi**

Grup 1 (Sağlam Taraf)		8.hafta	16.hafta	p
		(n=5)	(n=5)	
		n (%)	n (%)	
Fibrozis	Yok	2 (%40)	5 (%100)	<sup>1</sup> 0,167
	Hafif	3 (%60)	0 (%0)	
Sinovial Hipertrofi	Yok	5 (%100)	5 (%100)	-
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Yok	4 (%80)	5 (%100)	<sup>1</sup> 1,000
	Hafif	1 (%20)	0 (%0)	
Hipervaskülarite	Yok	4 (%80)	4 (%80)	<sup>2</sup> 1,000
	Hafif	1 (%20)	0 (%0)	
	Orta	0 (%0)	1 (%20)	

<sup>1</sup>Fisher's Exact test

<sup>2</sup>Fisher Freeman Halton Exact test

### Grup 1 Sağlam Taraf için;

8.hafta ve 16.hafta fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

8.hafta ve 16.haftada sinovial hipertrofi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmemiştir.

8.hafta ve 16.hafta hipervaskülarite düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 12: Grup 2 sağlam taraf için 8.hafta ve 16.hafta sonuçlarının değerlendirilmesi**

		8.hafta	16.hafta	p
		(n=3)	(n=3)	
Grup 2 (Sağlam Taraf)		n (%)	n (%)	
Fibrozis	Yok	3 (%100)	1 (%33,3)	0,400
	Hafif	0 (%0)	2 (%66,7)	
Sinovial Hipertrofi	Yok	3 (%100)	3 (%100)	-
İnflamatuar hücre infiltrasyonu	Yok	3 (%100)	3 (%100)	-
Hipervaskülarite	Yok	3 (%100)	3 (%100)	-

*Fisher's Exact test*

#### **Grup 2 Sağlam Taraf için;**

8.hafta ve 16.hafta fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

8.hafta ve 16.haftada sinovial hipertrofi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve hipervaskülarite görülmemiştir.

**Tablo 13: Grup 3 sağlam taraf için 8.hafta ve 16.hafta sonuçlarının değerlendirilmesi**

		8.hafta	16.hafta	p
		(n=5)	(n=6)	
Grup 3 (Sağlam Taraf)		n (%)	n (%)	
Fibrozis	Yok	5 (%100)	5 (%83,3)	1,000
	Hafif	0 (%0)	1 (%16,7)	
Sinovial Hipertrofi	Yok	5 (%100)	6 (%100)	-
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	Yok	4 (%80)	6 (%100)	0,455
	Hafif	1 (%20)	0 (%0)	
Hipervaskülarite	Yok	4 (%80)	6 (%100)	0,455
	Hafif	1 (%20)	0 (%0)	

*Fisher's Exact test*

#### **Grup 3 Sağlam Taraf için;**

8.hafta ve 16.hafta fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

8.hafta ve 16.haftada sinovial hipertrofi görülmemiştir.

8.hafta ve 16.hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

8.hafta ve 16.hafta hipervaskülarite düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 14: Sağlam taraf sonuçlarının haftalara göre nümerik değerler üzerinden değerlendirilmesi**

		<b>8.hafta</b>	<b>16.hafta</b>	
		<b>Ort±SS (medyan)</b>	<b>Ort±SS (medyan)</b>	<b>p</b>
<b>Sağlam Taraf</b>		<b>(Min-Maks)</b>	<b>(Min-Maks)</b>	
Fibrozis	Grup 1	0,6±0,5 (1) (0-1)	0±0 (0) (0-0)	0,151
	Grup 2	0±0 (0) (0-0)	0,7±0,6 (1) (0-1)	0,114
	Grup 3	0±0 (0) (0-0)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,361
Sinovial Hipertrofi	Grup 1	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
	Grup 2	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
	Grup 3	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
İnflamatuar hücre infiltrasyonu	Grup 1	0,2±0,4 (0) (0-1)	0±0 (0) (0-0)	0,317
	Grup 2	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
	Grup 3	0,2±0,4 (0) (0-1)	0±0 (0) (0-0)	0,273
Hipervaskülarite	Grup 1	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,4±0,9 (0) (0-2)	0,881
	Grup 2	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
	Grup 3	0,2±0,4 (0) (0-1)	0±0 (0) (0-0)	0,273
Toplam skor	Grup 1	1±1 (1) (0-2)	0,4±0,9 (0) (0-2)	0,282
	Grup 2	0±0 (0) (0-0)	0,7±0,6 (1) (0-1)	0,114
	Grup 3	0,4±0,5 (0) (0-1)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,409

*Mann Whitney U test*

**Grup 1'de;** 8.hafta ve 16.hafta fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 2'de;** 8.hafta ve 16.hafta fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 3'te;** 8.hafta ve 16.hafta fibrozis düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 1'de;** 8.hafta ve 16.hafta sinovial hipertrofi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 2'de;** 8.hafta ve 16.hafta sinovial hipertrofi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 3'te;** 8.hafta ve 16.hafta sinovial hipertrofi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 1'de;** 8.hafta ve 16.hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 2'de;** 8.hafta ve 16.hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 15: Grup 1’de Hasta taraf ve sağlam taraf sonuçlarının değerlendirilmesi**

Grup 1		Hasta Taraf	Sağlam Taraf	p
		Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
		(Min-Maks)	(Min-Maks)	
Fibrozis	8.hafta	2,8±0,45 (3) (2-3)	0,6±0,5 (1) (0-1)	0,034*
	16.hafta	1,4±0,9 (2) (0-2)	0±0 (0) (0-0)	0,059
Sinovial Hipertrofi	8.hafta	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
	16.hafta	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	8.hafta	1,6±1,3 (1) (0-3)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,066
	16.hafta	1,2±1,3 (1) (0-3)	0±0 (0) (0-0)	0,109
Hipervaskülarite	8.hafta	0,6±1,3 (0) (0-3)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,317
	16.hafta	0±0 (0) (0-0)	0,4±0,9 (0) (0-2)	0,317
Toplam skor	8.hafta	5,0±2,5 (4) (3-9)	1±1 (1) (0-2)	0,041*
	16.hafta	2,6±1,1 (3) (1-4)	0,4±0,9 (0) (0-2)	0,066

*Wilcoxon sign test**\*p<0.05*

**Grup 3’te;** 8.hafta ve 16.hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

**Grup 1’de;** 8.hafta ve 16.hafta hipervaskülarite düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

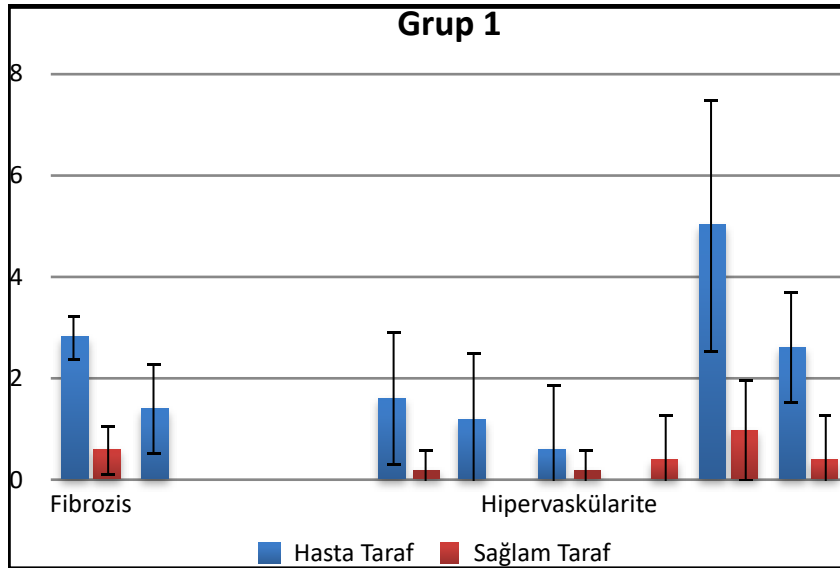
**Grup 2’de;** 8.hafta ve 16.hafta hipervaskülarite düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 3’te;** 8.hafta ve 16.hafta hipervaskülarite düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 1’de;** 8.hafta ve 16.hafta toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 2’de;** 8.hafta ve 16.hafta toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Grup 3’te;** 8.hafta ve 16.hafta toplam skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).



Grup 1’de;

Hasta tarafın 8.hafta fibrozis düzeyi, Sağlam taraftan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.034$ ;  $p<0.05$ ).

Hasta ve sağlam taraf arasında 16. Hafta fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hasta ve sağlam taraf arasında 8.hafta ve 16. Hafta sinovial hipertrofi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hasta ve sağlam taraf arasında 8.hafta ve 16. Hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hasta ve sağlam taraf arasında 8.hafta ve 16. Hafta hipervaskülarite düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

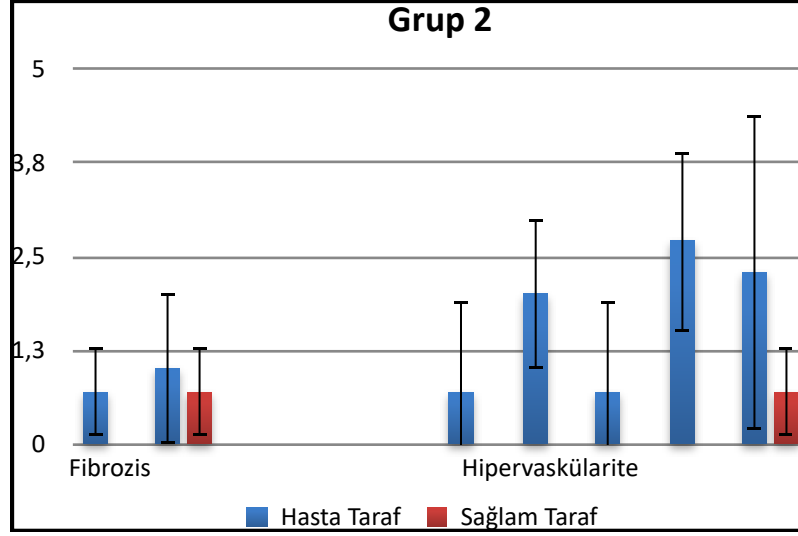
Hasta tarafın 8.hafta toplam skoru, Sağlam taraftan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.041$ ;  $p<0.05$ ).

Hasta ve sağlam taraf arasında 16. Hafta toplam skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 16: Grup 2’de Hasta taraf ve sağlam taraf sonuçlarının değerlendirilmesi**

		Hasta Taraf	Sağlam Taraf	p
		Ort±SS (medyan) (Min-Maks)	Ort±SS (medyan) (Min-Maks)	
Grup 2				
Fibrozis	8.hafta	0,7±0,58 (1) (0-1)	0±0 (0) (0-0)	0,157
	16.hafta	1±1 (1) (0-2)	0,7±0,6 (1) (0-1)	0,317
Sinovial Hipertrofi	8.hafta	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
	16.hafta	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	8.hafta	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
	16.hafta	0,7±1,2 (0) (0-2)	0±0 (0) (0-0)	0,317
Hipervaskülarite	8.hafta	2,0±1 (2) (1-3)	0±0 (0) (0-0)	0,109
	16.hafta	0,7±1,2 (0) (0-2)	0±0 (0) (0-0)	0,317
Toplam skor	8.hafta	2,7±1,2 (2) (2-4)	0±0 (0) (0-0)	0,102
	16.hafta	2,3±2,1 (3) (0-4)	0,7±0,6 (1) (0-1)	0,180

*Wilcoxon sign test*



Grup 2’de;

Hasta ve sağlam taraf arasında 8.hafta ve 16. Hafta fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hasta ve sağlam taraf arasında 8.hafta ve 16. Hafta sinovial hipertrofi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hasta ve sağlam taraf arasında 8.hafta ve 16. Hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

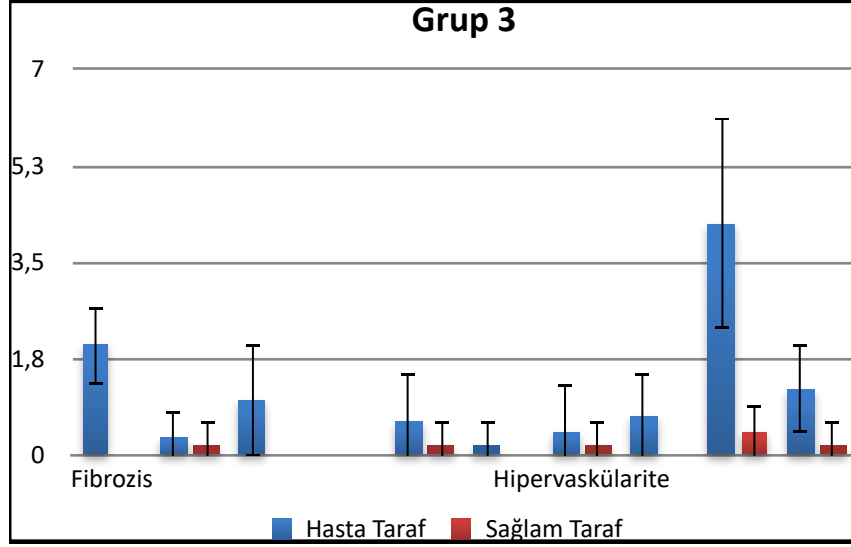
Hasta ve sağlam taraf arasında 8.hafta ve 16. Hafta hipervaskülarite düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hasta ve sağlam taraf arasında 8.hafta ve 16. Hafta toplam skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 17: Grup 3'te Hasta taraf ve sağlam taraf sonuçlarının değerlendirilmesi**

		Hasta Taraf	Sağlam Taraf	p
		Ort±SS (medyan) (Min-Maks)	Ort±SS (medyan) (Min-Maks)	
<b>Grup 3</b>				
Fibrozis	8.hafta	2,0±0,71 (2) (1-3)	0±0 (0) (0-0)	0,039*
	16.hafta	0,3±0,5 (0) (0-1)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,564
Sinovial Hipertrofi	8.hafta	1,0±1,0 (1) (0-2)	0±0 (0) (0-0)	0,102
	16.hafta	0±0 (0) (0-0)	0±0 (0) (0-0)	1,000
İnflamatuar hücre infiltrasyonu	8.hafta	0,6±0,9 (0) (0-2)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,414
	16.hafta	0,2±0,4 (0) (0-1)	0±0 (0) (0-0)	0,317
Hipervaskülarite	8.hafta	0,4±0,9 (0) (0-2)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,655
	16.hafta	0,7±0,8 (0,5) (0-2)	0±0 (0) (0-0)	0,102
Toplam skor	8.hafta	4,2±1,9 (4) (2-7)	0,4±0,5 (0) (0-1)	0,042*
	16.hafta	1,2±0,8 (1) (0-2)	0,2±0,4 (0) (0-1)	0,034*

*Wilcoxon sign test**\*p<0.05*



Grup 3'te;

Hasta tarafın 8.hafta fibrozis düzeyi, Sağlam taraftan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.039$ ;  $p<0.05$ ).

Hasta ve sağlam taraf arasında 16. Hafta fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hasta ve sağlam taraf arasında 8.hafta ve 16. Hafta sinovial hipertrofi düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hasta ve sağlam taraf arasında 8.hafta ve 16. Hafta inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hasta ve sağlam taraf arasında 8.hafta ve 16. Hafta hipervaskülarite düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Hasta tarafın 8.hafta toplam skoru, Sağlam taraftan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.042$ ;  $p<0.05$ ).

Hasta tarafın 16.hafta toplam skoru, Sağlam taraftan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.034$ ;  $p<0.05$ ).

## 5-TARTIŞMA

Tezimizde amacımız son dönemde popülaritesi giderek artan melatonin hormonunun etkilerinden yararlanarak donuk omuz sendromunda tedavide kullanımının yararlarını araştırmaktı.

Birçok diğer çalışma ile vücudun dengesi üzerinde olumlu etkileri ortaya konulan melatonin hormonunun yapılan çalışmalarda gösterilen anti-fibrotik özelliklerinin ortopedik olarak fibrozis temelinde seyreden bir hastalık olan donuk omuz sendromundaki etkilerini araştırıldı. (108)Daha önce yapılan çalışmalarda hepatik fibrozis(73), ciltte meydana gelen fibrozis(62) ve diğer fibrotik hastalıklar üzerinde denenmiş olan melatonin hormonunun bu çalışmadaki sonuçları da olumlu olarak sonuçlandı.

Fibrozisle seyreden hastalıklar incelendiklerinde benzer patofizyolojik süreçler göstermektedirler. İlk olarak fibrotik cevabı başlatan işaretin oluşması ki bu çoğunlukla hedef organ veya dokuda meydana gelen bir yaralanma şeklindedir. İkincil olarak fibrotik hücrelerin aktivasyonu, bunu takiben üçüncü olarak ekstraselüler matrikste üretim meydana gelir. Son olarak dördüncü aşamada ise ECM'in progresyonu ve depolanmasının yol açtığı fibrozis gözlenir.

Fibrozisle sonuçlanan sürecin ilk aşamasında hücreler arası epitelyal bariyerin bozulması fibrojenik yanıtı tetikler ve yaralanma bölgesinde makrofajlar ve T hücreler göç eder. Karbon tetraklorid, radyasyon, formalin ve siklosporin gibi bilinen bir çok fibrotik ajanın etkisi melatonin tarafından hafifletilir. Melatonin fibrozis patogenezindeki etkisine daha ilk aşamadan başlar. Ayrıca melatoninin hepatik fibrozisi nekropitozisi inhibe ederek azalttığı da gösterilmiştir.(73)

Donuk omuz sendromunun patofizyolojisinin net olarak anlaşılmasını. Yapılan çalışmalarda eklem kapsülünde, korakohumeral ligamentlerde ve sinovyal dokuda patoloji saptanmıştır. Eklem kapsülündeki yaygın fibrozisin yanı sıra lokalize anterior kapsül kontraktürü de bu sendromda görülmektedir.

IL-1 $\alpha$ ; IL-1 $\beta$ ; IL-6; TNF- $\alpha$ ; COX-1; COX-2, IL-6 (120)ve M-CSF(121) gibi inflamatuvar sitokinlerde gözlenen artış, ve matriks metalloproteinazları ile matriks metalloproteinaz doku inhibitörleri oranında değişiklikler gösterilmiştir.(122)

Daha önceki çalışmalarda yapılan incelemelerde eklem kapsülünde tip 1 kollajen formasyonunda azalma ve prekürsörlerinde  $\alpha$ 1(I) mRNA (123)ya da diğer kollajen tiplerinde (V,VI,VII,XV,XVIII)(124) artış görülmüştür.

ASIC ile patofizyolojik ilişki ASIC3' ün melatonin reseptörlerinin ekspresyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu reseptörlerin ağrı oluşumunda rol oynadığı ve özellikle nokturnal ağrının melatonin ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.(125)

Çalışma planlanırken deney hayvanları üzerinde donuk omuz sendromu modellenmesinde iki adet seçim arasında kaldık. Bir tanesi kullandığımız Okajima ve ark.(117) Tarafından belirlenmiş olan modeldi, diğeri ise alçı ile belirlenmiş olan modeldi.(118)

Şıçanlarda alçılamanın günlük hayatı etkileyeceği ve kafeslere ad libitum verilen suyun alçının zaman içerisinde gevşemeye neden olabileceğini göz önüne alarak bu teknikte karar kıldık. Teknikte bizim yaptığımızdan farklı olarak emilmeyen süturler skapulanın lateral kenarından geçmekteydi fakat biz yaptığımız demo ameliyatı sırasında bunların iatrojen olarak fraktüre yol açabileceğini gördük ve bunun yerine skapulanın medial kenarına yakın kısımdan bu süturları geçirmeyi tercih ettik.

Çalışmada modelleme tekniğinde internal emilmeyen süturların kullanılması hem ikinci bir operasyonla süturların alınması hem de iki defa anestezi verilmesi sebebiyle dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca bazı sıçanlarda modelleme yapıldıktan sonra suturların alınmasına rağmen yabancı cisim reaksiyonları gözlenmiştir. Bu da çalışma değerlendirmelerinde yalancı bir negatiflik doğurabilmektedir.

Melatoninin yüksek dozlarda alındığında bile zararlı etkileri gösterilmemiştir. (119) Yapılan çalışmalarda kronik kullanımda ve yüksek dozlarda bilinen yan etkisi bulunmamaktadır.

Çalışmada 8. haftada yapılan ilk sakrifikasyon sonrasında omuz eklem kapsülündeki fibrozis açısından bulunan anlamlı fark melatoninin anti-fibrotik etkisinin donuk omuz sendromunda da etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bunu hem melatonin antagonisti verilen ilk gruptaki yüksek şiddette gözlenen fibrozis hem de melatonin verilen grupta ortaya çıkan düşük şiddetteki fibrozisin istatistiksel olarak anlamlı fark göstermesi ile ortaya çıkarttığını düşünmekteyiz. Bu dönemde yapılan histopatolojik incelemelerde diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması melatoninin etkisini temel olarak fibrozis üzerinden yaptığını göstermektedir.

Daha sonrasında tüm gruplara başlanan intraperitoneal günlük melatonin tedavisi sonrasındaki sekiz haftalık süreç ve bunu takiben yapılan sakrifikasyonlardaki histopatolojik incelemeler göz önüne alındığında gruplar arasında hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemesi melatoninin tedavi edici yönünü göstermektedir. Yüksek şiddette fibrozis görülen birinci grupta bile verilen tedavi sonrasında en başından itibaren tedavi verilen gruba kıyasla hiçbir parametrede anlamlı fark oluşmamıştır.

Hasta taraflarda yapılan değerlendirmelerde sekizinci haftadaki oranların çalışma sonunda yapılan sakrifikasyonlardaki histopatolojik incelemelere kıyasla sadece en başta melatonin reseptör antagonisti verilen birinci gruptaki hayvanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmaması fakat anlamlıya yakın oranda görölmesi melatoninin fibrozis gelişimi ve fibrozisin tedavisi üzerindeki etkisini düşündürmektedir.

Keza, kontrol grubu olan üçüncü grupta da yapılan ilk ve ikinci sakrifikasyonlar sonucundaki histopatolojik değerlendirmelerde fibrozis düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmaktadır. Yine bu grupta 16. haftadaki sinovyal hipertrofi düzeyi 8. Haftaya oranla istatistiksel anlamlı olarak düşüktür ve bu melatoninin sinovyal hipertrofi üzerindeki tedavi edici etkisini düşündürmektedir. Histopatolojik değerlendirmelerde sekizinci ve on altıncı haftalar arasındaki toplam skor da bu grupta istatistiksel olarak anlamlı düşüştür ve bu melatoninin genel tablo üzerindeki olumlu etkisini düşündürmektedir.

Tüm gruplarda sağlam taraflarda yapılan değerlendirmelerde toplam skorda ve alt parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark görölmemesi melatoninin etkisinin sağlıklı omuzda zayıf olduğunu, hastalıklı bölgedeki etkisinin baskın olduğunu ve kullanımının sağlıklı canlılarda görece güvenli olduğunu göstermektedir. Grup 1 ve grup 3 ele alındığında hasta tarafın toplam skorunun ve fibrozis parametre skorunun sekizinci haftada sağlıklı tarafa oranla istatistiksel olarak anlamlı görölmesi ve tedavi sonrasında 16. haftada istatistiksel olarak anlamsız olacak şekilde değişmesi melatoninin tedavideki etkisini net olarak göstermektedir.

Bu çalışmanın sonucuna göre melatonin deney hayvanlarında oluşturulan donuk omuz sendromu modellemesinde tedavi kullanılmış ve başarılı olmuştur. Sık görölen ve diğer omuz patolojilerine eşlik edebilen, konservatif tedavinin öncelikli olduğu donuk omuz sendromunda her üç fazda da baskın anti-fibrotik etkisi ve diğer faydalı etkileri sayesinde melatoninin kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmanın sıçanlar üzerinde yapılmış olması, sıçanların noktürnal (gece aktif) hayvanlar olması nedeniyle insan çalışmalarındaki melatoninin uyku üzerindeki etkisini düşündürtebilir. Aslında bu çalışmada melatoninin uyku düzenlenmesine ve sirkadyen ritim regülasyonuna olan etkisinden ziyade anti-fibrotik etkisinin araştırıldığından dolayı bunun bir dezavantaj olmadığını düşünmekteyiz.

Melatonin intraperitoneal olarak günlük hesaplanan dozunda her bir hayvana ayrı ayrı uygulanmıştır fakat tedavi edici olarak insanlarda kullanılmak üzere doz ayarlaması ve kullanım yolu ve şekli üzerine çalışmalar yapılması gerekmektedir. Yüksek oranda uğradığı presistemik eliminasyon direkt formunun oral yoldan kullanılmasını insanlarda zorlaştırmaktadır.

Melatonin reseptör antagonisti verilen grupta sık gözlenen lokal enfeksiyonlar ve ağrı kesici ihtiyacında olan artış bu melatoninin immun sistem üzerindeki destekleyici etkisini göz önüne sermektedir. Burada düşündürücü kısım luzindole maddesinin DMSO solüsyonu içerisinde çözülerek sıçanlara verilmesi ve bu solüsyonun kendisinin de sıçanlarda ajitasyon yapabildiğinin bilinmesidir. Birinci grupta bir sıçanda takipler sırasında saptanan ovaryan kitlenin hızlı büyüme göstermesi ve histolojik değerlendirme sonrasında malign olduğunun saptanması melatoninin kanser oluşumunu önlemede de önemli rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmanın kapsamı dışında olduğu için bu konu üzerinde pek durmadık fakat ilerleyen dönemde yapılan çalışmalar için melatoninin kanser tedavisinde ve gelişimini önlemede de önemli bir rol oynayacağını düşünmekteyiz.

(89)

## 6-SONUÇLAR

Melatonin maddesi tüm canlılarda bulunduğu düşünülen, hücresel düzeyde ve hormonal düzeyde sentezlenen bir moleküldür. Bu maddenin insanlarda sirkadyen siklus ve homeostazis üzerinde etki oynadığı düşünülmektedir.

Fibrozis ile seyreden hastalıklarda kullanımı denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Biz de çalışmamızda donuk omuz sendromunda melatonin kullanımının omuz eklem kapsülü üzerindeki fibrozisin çözülmesinde olumlu bir etki yaptığı saptadık.

Anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkileri de olan molekülün ilerleyen dönemde donuk omuz sendromunda tedavi edici olarak kullanılacağını öngörmekteyiz.

Öte yandan fareler ve sıçanlar gibi nokturnal hayvanlar geceleri aktiftir ve melatonin seviyeleri incelendiğinde geceleri karanlıkta pik yaptığı gözlemlense de bu hayvanların melatonin hormonunun pik sürelerinde de aktif oldukları gözlemlenmiştir. Uyku bozukluğu olan insanlarda melatonin ile bulunan ilişki bir sonuç değil korelasyon olabilir çünkü tetraplejik şahıslar, pinealektomize kişiler veya non selektif beta bloker kullanan kişilerde de sirkadyen ritim uyku/uyanıklık döngüsü küçük değişikliklere rağmen devam etmektedir. Bu yüzden melatonin en iyi tanımlayan cümle epifiz bezinden salgılanan bir hormon ve sentezlendiği yerlerde parakrin etki gösteren bir biyoaktif amin olmasıdır.

Donuk omuz sendromunda hastalığın evresinden ve tedavi sürecinden bağımsız olarak tedaviye eklenebileceğini öngörmekteyiz.

## 6.1 Kısıtlılıklarımız

Yapılmış olan çalışmada kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlara ilk olarak çalışmanın bir hayvan deneyi olması ve donuk omuz sendromunun çalışmacı tarafından oluşturulması sayılabilir. Modelleme için yapılmış olan cerrahi prosedürden yalnızca 8 hafta sonra ikinci bir cerrahi işlem ile skapulohumeral süturlerin alınması da bir diğer kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Donuk omuz sendromu insanlarda sıklıkla etiyojisi ve patogenezi net olarak bilinmeyen bir süreç ile oluşur. İnsan ve oluşturulmuş olan bu sıçan modeli arasında hastalığın gelişmesindeki ve iyileşmedeki farklılıklar net olarak bilinmemektedir. İnsanlarda donuk omuz sendromuna birden fazla sistemik ve omuz patolojilerinin eşlik edebiliyor olması hastalığın sürecini ve şiddetini etkileyebilmektedir. Melatoninin insanlarda yaptığı uyku uyanıklık döngüsü üzerindeki etkileri sıçanlar gibi geceleri aktif hayvanlarda farklılık gösterebilir. Donuk omuz sendromu uzun süreçli bir hastalık olup farklı evreleri bulunmaktadır fakat bu modellemedeki tüm sıçanlar eş zamanlı opere edilip eş zamanlı hastalık tablosu geliştirilmiştir. Birinci grupta melatonin etkisini sıfırlamak için kullanılan Luzindole maddesi MT2'ye daha spesifik bir MT reseptör antagonistidir. Pinealektomi ek bir morbidite ve mortalite seçeneği olacağından sıçanlarda Luzindole maddesinin kullanılması daha uygun bulundu fakat bu madde melatoninin tüm etkisini nötrleyebilme yetisinde değildir.

## 7-KAYNAKLAR

- 1-Evans FG, Krahl VE: The torsion of the humerus: A phylogenetic survey from fish to man. *Am J Anat* 76:303-337, 1945.
- 2-Jenkins FA Jr: The functional anatomy and evolution of the mammalian humero-ulnar articulation. *Am J Anat* 137:281-297, 1973.
- 3-Bechtol CO: Biomechanics of the shoulder. *Clin Orthop Relat Res* (146):37-41, 1980.
- 4- The Shoulder. Fourth Edition - Saunders Elsevier
- 5-Solnica-Krezel L, Sepich DS: Gastrulation: making and shaping germ layers. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2012, 28:687–717 10.1146/annurev-cellbio-092910-154043
- 6-Technau U, Scholz CB: Origin and evolution of endoderm and mesoderm. *Int J Dev Biol* 2003, 47:531-539.
- 7-Solnica-Krezel L, Sepich DS: Gastrulation: making and shaping germ layers. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2012, 28:687–717 10.1146/annurev-cellbio-092910-154043
- 8- Update on embryology of the upper limb Mohammad M Al-Qattan , Scott H Kozin *J Hand Surg Am* .2013 Sep;38(9):1835-44. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.03.018. Epub 2013 May 17.
- 9- Embryology of the hand and upper extremity *J Craniofac Surg*. 2009 Jul;20(4):992-5. Patrick Cole , Yoav Kaufman, Daniel A Hatef, Larry H Hollier Jr PMID: 19553860
- 10- Developmental biology of the upper limb S Guéro *Hand Surg Rehabil* . 2018 Oct;37(5):265-274. doi: 10.1016/j.hansur.2018.03.007. Epub 2018 Jul 21.
- 11- The development of the arm in man. Lewis WH: *Am J Anat* 1:145-183, 1902
- 12-Functional anatomy of the shoulder. Singleton MC: *Phys Ther* 46:1043-1051, 1966.
- 13- The development of joints. Haines RW: *J Anat* 81:33-55, 1947.
- 14- The Developing Human. Moore KL: Philadelphia: WB Saunders, 1982.
- 15- Johnston TB: The movements of the shoulder joint: A plea for the use of the “plane of the scapula” as the plane of reference for movements occurring at the humero-scapular joint. *Br J Surg* 25:252-260, 1937
- 16- Developmental morphological and histological studies on structures of the human fetal shoulder joint. Aboul-Mahasen LM, Sadek SA: *Cells Tissues Organs* 170:1-20, 2002.
- 17-The developmental anatomy of the neonatal glenohumeral joint. Fealy S, Rodeo SA, Dicarlo EF, et al: *J Shoulder Elbow Surg* 9:217-222, 2000
- 18- The slope of the acromion and rotator cuff impingement. Aoki M, Ishii M, Usui M: *Orthop Trans* 10:228, 1986
- 19- Multiplanar analysis of acromion morphology. MacGillivray JD, Fealy S, Potter HG, et al: *Am J Sports Med* 26:836-840, 1998
- 20- The coracoacromial ligament: Morphology and study of acromial enthesopathy. Fealy S, April EW, Khazzam M, et al: *J Shoulder Elbow Surg* 14:542-548, 2005
- 21- Anatomic variations of the coracoacromial ligament in neonatal cadavers: A neonatal cadaver study. Kopuz C, Baris S, Yildirim M, et al: *J Pediatr Orthop B* 11:350-354, 2002

- 22- The functional anatomy and evolution of the mammalian humero-ulnar articulation F A Jenkins Jr: Am J Anat 1973 Jul;137(3):281-97.
- 23- The evolution of the pectoral girdle IMELDA M. McGONNELL J Anat. 2001 Jul-Aug; 199(Pt 1-2): 189–194.
- 24- Laumann U Kinesiology of the shoulder joint. In Kolbel R, Helbig B, Blauth W, et al :Shoulder Replacement. Berlin, Springer-Verlag, 1987
- 25- The outcome of scapulothoracic fusion for painful winging of the scapula in dystrophic and non-dystrophic conditions M D Sewell, D S Higgs, N Al-Hadithy, M Falworth, I Bayley, S M Lambert J Bone Joint Surg Br 2012 Sep;94(9):1253-9.
- 26- Observations on the function of the shoulder joint. Inman VT, Saunders JBDCM, Abbott LC: J Bone Joint Surg 261-30,1944
- 27- Residual motion and function after glenohumeral or scapulothoracic arthrodesis. Harryman DT 11, Walker ED, Harris SL, et al: J Shoulder Elbow Surg 2275285,1993
- 28- Shoulder kinematics with two-plane x-ray evaluation in patients with anterior instability or rotator cuff tearing. Paletta GA Jr, Warner JJ, Warren RF, et al J Shoulder Elbow Surg 6:516-527,1997
- 29- The pattern of muscular activity during the arm swing of natural walking. Ballesteros MLF, Buchthal F, Rosenfalck P: Acta Physiol Scand 63:296,1965
- 30- Surgical anatomy of acromioclavicular and sternoclavicular joints. DePalma AF Surg Clin North Am 43:1541-1550, 1963
- 31- The vascularity of the rotator cuff H A Chansky, J P Iannotti Clin Sports Med 1991 Oct;10(4):807-22.
- 32- The origins of the branches of the axillary artery in whites and American Negroes. Trotter M, Henderson JL, Gass H: Anat Rec 46:133-137, 1930
- 33- The vascular anatomy of the glenohumeral capsule and ligaments: an anatomic study J Bone Joint Surg Am 2002 Dec;84(12):2258-65. John L Andary, Steve A Petersen
- 34-Rupture of the supraspinatus tendon and other lesions in or about the subacromial bursa. In: The shoulder. Codman E. Boston: Thomas Todd; 1934.
- 35- Relationships Between Capsular Stiffness and Clinical Features in Adhesive Capsulitis of the Shoulder; Sang Yoon Lee , Kyu Jin Lee , Won Kim , Sun G Chung PMR 2015 Dec;7(12):1226-1234. Epub 2015 May 21.
- 36- Duplay S. De la peri-arthritis scapulo-humerale et des raideurs de l'épaule qui en sont la consequence [in French]. Arch Gen Med 1872;20:513–42
- 37- Neviaser JS. Adhesive capsulitis of the shoulder. J Bone Joint Surg Am. 1945;27(2):211-222.
- 38- Frozen shoulder: a consensus definition Joseph D Zuckerman, Andrew Rokito J Shoulder Elbow Surg 2011 Mar;20(2):322-5. Epub 2010 Nov 4.
- 39- Risk factors in idiopathic adhesive capsulitis: a case control study J Shoulder Elbow Surg 2013 Jul;22(7):e24-9. Epub 2013 Jan 24. Kemble Wang , Victoria Ho, David James Hunter-Smith, Pith Soh Beh, Katrina Michelle Smith, Andrew Bryant Weber
- 40-Frozen shoulder T E Rizk, R S Pinals Semin Arthritis Rheum 1982 May;11(4):440-52.
- 41-The natural history of the frozen shoulder syndrome B Reeves Scand J Rheumatol 1975;4(4):193-6.

- 42- Adhesive capsulitis T J Neviaser *Orthop Clin North Am* 1987 Jul;18(3):439-43.
- 43- Idiopathic adhesive capsulitis of the shoulder: a review S Brue , A Valentin, M Forssblad, S Werner, C Mikkelsen, G Cerulli *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007 Aug;15(8):1048-54. Epub 2007 Feb 28.
- 44- The associations of frozen shoulder in patients requiring arthroscopic capsular release Chris D. Smith, William J. White, Tim D. Bunker *Shoulder & Elbow*. 30 Nov 2011
- 45- Risk factors in idiopathic adhesive capsulitis: a case control study Kemble Wang MBBS, Victoria Ho MBBS, David James Hunter-Smith MBBS, FRACS, Pith Soh Beh MBBS, Katrina Michelle Smith BAsc and Andrew Bryant Weber MBBS, FRACS *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 2013-07-01, Volume 22, Issue 7, P e24-e29
- 46- Limitation of joint mobility and shoulder capsulitis in insulin- and non-insulin-dependent diabetes mellitus B Pal, J Anderson, W C Dick, I D Griffiths *Br J Rheumatol* 1986 May;25(2):147-51.
- 47- The association between frozen shoulder and Dupuytren's disease S P Smith , V S Devaraj, T D Bunker *J Shoulder Elbow Surg* 2001 Mar-Apr;10(2):149-51.
- 48- Arthrographic changes in frozen and post-traumatic stiff shoulders B Reeves *Proc R Soc Med* 1966 Sep;59(9):827-30.
- 49- Frozen shoulder: an arthrographic and radionuclear scan assessment A I Binder, D Y Bulgen, B L Hazleman, J Tudor, P Wraight *Ann Rheum Dis* 1984 Jun;43(3):365-9.
- 50- Magnetic resonance imaging of adhesive capsulitis: correlation with clinical staging Carolyn M Sofka, Gina A Ciavarra, Jo A Hannafin, Frank A Cordasco, Hollis G Potter *HSS J* 2008 Sep;4(2):164-9. Epub 2008 Aug 20.
- 51- The frozen shoulder. Diagnosis and management R J Neviaser , T J Neviaser *Clin Orthop Relat Res* 1987 Oct;(223):59-64.
- 52- Adhesive capsulitis: a review of current treatment Andrew S Neviaser, Jo A Hannafin *Am J Sports Med* 2010 Nov;38(11):2346-56. Epub 2010 Jan 28.
- 53- Intraarticular corticosteroid injection for the treatment of idiopathic adhesive capsulitis of the shoulder. *HSS J*. 2007;3(2):202-207 Marx RG, Malizia RW, Kenter K, Wickiewicz TL, Hannafin JA.
- 54- Gentle thawing of the frozen shoulder: a prospective study of supervised neglect versus intensive physical therapy in seventy-seven patients with frozen shoulder syndrome followed up for two years Ronald L Diercks, Martin Stevens *J Shoulder Elbow Surg* 2004 Sep-Oct;13(5):499-502.
- 55- Corticosteroid injections in adhesive capsulitis: investigation of their value and site. Rizk TE, Pinals RS, Talaiver AS. *Arch Phys Med Rehabil*. 1991;72(1):20-22.
- 56- The effectiveness of physiotherapeutic interventions in treatment of frozen shoulder/adhesive capsulitis: a systematic review Tarang K Jain, Neena K Sharma *J Back Musculoskelet Rehabil* 2014;27(3):247-73.
- 57- The use of arthroscopy in the treatment of resistant frozen shoulder. Pollock RG, Duralde XA, Flatow EL, Bigliani LU. *Clin Orthop Relat Res*. 1994;304:30-36
- 58- Manipulation under anesthesia for primary frozen shoulder: effect on early recovery and return to activity. Dodenhoff RM, Levy O, Wilson A, Copeland SA. *J Shoulder Elbow Surg*. 2000;9(1):23-26

- 59- Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes Aaron B. Lerner, James D. Case, Yoshiyata Takahashi, Teh H. Lee, and Wataru Mori *Journal of the American Chemical Society* 1958 80 (10), 2587-2587
- 60-Melatonin in humans. A Brzezinski *N Engl J Med* 1997 Jan 16;336(3):186-95.
- 61-Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. Bubenik GA. *Dig Dis Sci* 2002;47:2336–48.
- 62- Serotonergic and melatonergic systems are fully expressed in human skin. Slominski A, Pisarchik A, Semak I, Sweatman T, Wortsman J, Szczesniowski A, et al. *Faseb J* 2002;16:896–8
- 63- Melatonin and Cancer Hallmarks. Talib WH. *Molecules*. 2018 Feb 26;23(3).
- 64- Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. Reiter RJ. *Endocr Rev* 1991;12:151–80.
- 65- Basic aspects of melatonin action. Cardinali DP, Pevet P. *Sleep Med Rev* 1998;2:175–90.
- 66- Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1997;82(11):3763-70.
- 67- Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness. Arendt J, Skene DJ, Middleton B, Lockley SW, Deacon S. *J Biol Rhythms* 1997;12(6): 604e17.
- 68- An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. Erman M, Seiden D, Zammit G, Sainati S, Zhang J. *J Sleep Med* 2006;7(1):17e24.
- 69- Tasimelteon for non-24-hour sleep-wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicentre, randomised, double-masked, placebo-controlled phase 3 trials. Lockley SW, Dressman MS, Licamele L, Xiao C, Fisher DM, Flynn-Evans EE, et al. *Lancet* 2015;386(10005):1754e64.
- 70- Melatonin in edible plants identified by radioimmunoassay and by high performance liquid chromatography-mass spectrometry R Dubbels, R J Reiter, E Klenke, A Goebel, E Schnakenberg, C Ehlers, H W Schiwara, W Schloot. *J Pineal Res* 1995 Jan;18(1):28-31.
- 71- Identification of melatonin in plants and its effects on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates. A Hattori, H Migitaka, M Iigo, M Itoh, K Yamamoto, R Ohtani-Kaneko, M Hara, T Suzuki, reiter. *Biochem Mol Biol Int* 1995 Mar;35(3):627-34
- 72- Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. Dun-Xian Tan, Lucien C. Manchester, Xiaoyan Liu, Sergio A. Rosales-Corral, Dario Acuna Castroviejo and Russel J. Reiter. *J. Pineal Res.* 2013; 54:127–138
- 73- Pinealectomy or light exposure exacerbates biliary damage and liver fibrosis in cholestatic rats through decreased melatonin synthesis. Lixian Chen, Tianhao Zhou, Nan Wu, April O'Brien, Julie Venter, Ludovica Ceci, Konstantina Kyritsi, Paolo Onori, Eugenio Gaudio, Amelia Sybenga, Linglin Xie, Chaodong Wu, Luca Fabris, Pietro Invernizzi, David Zawieja, Suthat Liangpunsakul, Fanyin Meng, Heather Francis, Gianfranco Alpini, Qiaobing Huang, Shannon Glaser *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019 Jun 1;1865(6):1525-1539.
- 74- Pharmacokinetics and oral bioavailability of exogenous melatonin in preclinical animal models and clinical implications. Krishnaswamy Yeeswaram, Lee G. McLaughlin, Jay O. Knipe, David Schabdach *J Pineal Res* 1997; 22:45-51

- 75- Effects of long-term exposure to ramelteon, a melatonin receptor agonist, on endocrine function in adults with chronic insomnia Gary Richardson, Sherry Wang-Weigand. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24: 103–111.
- 76- Melatonin protects against alcoholic liver injury by attenuating oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis. Shilian Hu , Shi Yin, Xiaodong Jiang, Dabing Huang, Gan Shen. *Eur J Pharmacol* 2009 Aug 15;616(1-3):287-92.
- 77- Melatonin ameliorates carbon tetrachloride-induced hepatic fibrogenesis in rats via inhibition of oxidative stress. WANG H, WEI W, WANG NP et al. *Life Sci* 2005; 77:1902–1915
- 78- Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin Clayton Vasey, Jennifer McBride, Kayla Penta *Nutrients* 2021 Sep 30;13(10):3480.
- 79- Melatonin-induced neuroprotection after closed head injury is associated with increased brain antioxidants and attenuated late-phase activation of NF-kappaB and AP-1. BENI SM, KOHEN R, REITER RJ et al. *FASEB J* 2004; 18:149– 151.
- 80- COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment Rui Zhang, Xuebin Wang, Leng Ni, Xiao Di, Baitao Ma, Shuai Niu, Changwei Liu, Russel J Reiter *Life Sci* 2020 Jun 1;250:117583. Epub 2020 Mar 23.
- 81- Clinical relevance of melatonin in ovarian and placental physiology: a review Russel J Reiter , Dun-Xian Tan, Hiroshi Tamura, Maria Helena C Cruz, Lorena Fuentes-Broto *Gynecol Endocrinol* 2014 Feb;30(2):83-9. Epub 2013 Dec 9.
- 82- Melatonin: a peroxy radical scavenger more effective than vitamin E. *Life Sciences*. 55 (15): PL271-6. Pieri C, Marra M, Moroni F, Recchioni R, Marcheselli F (1994).
- 83- Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants Dake Zhao, Yang Yu, Yong Shen, Qin Liu, Zhiwei Zhao, Ramaswamy Sharma , Russel J Reiter *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019 Apr 17;10:249.
- 84- Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20 Ralf Jockers, Philippe Delagrangé, Margarita L Dubocovich, Regina P Markus, Nicolas Renault, Gianluca Tosini, Erika Cecon, Darius P Zlotos *Br J Pharmacol* 2016 Sep;173(18):2702-25.
- 85- IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE Melatonin receptors in GtoPdb v.2021.3 Daniel P. Cardinali, Philippe Delagrangé, Margarita L. Dubocovich, Ralf Jockers, Diana N. Krause, Regina Pekelmann Markus, James Olcese, Jesús Pintor, Nicolas Renault, David Sugden, Gianluca Tosini, Darius Paul Zlotos
- 86- Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers Russel J Reiter, Juan C Mayo, Dun-Xian Tan, Rosa M Sainz, Moises Alatorre-Jimenez, Lilian Qin *J Pineal Res* 2016 Oct;61(3):253-78.
- 87- Melatonin and human mitochondrial diseases. Reza Sharafati-Chaleshtori, Hedayatollah Shirzad, Mahmoud Rafieian-Kopaei, Amin Soltani *J Res Med Sci* 2017 Jan 27;22:2.
- 88- The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. Carrillo-Vico A, Reiter RJ, Lardone PJ, Herrera JL, Fernández-Montesinos R, Guerrero JM, Pozo D (May 2006). *Current Opinion in Investigational Drugs*. 7 (5): 423–31
- 89- Melatonin and its ubiquitous anticancer effects Sankha Bhattacharya, Krishna Kumar Patel, Deepa Dehari, Ashish Kumar Agrawal, Sanjay Singh *Mol Cell Biochem* 2019 Dec;462(1-2):133-155.

- 90- A critical review of melatonin assays: Past and present. Kennaway DJ *Journal of Pineal Research*, 12 Apr 2019, 67(1):e12572
- 91- MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective Jiabei Liu, Shannon J Clough, Anthony J Hutchinson, Ekue B Adamah-Biassi, Marina Popovska-Gorevski, Margarita L Dubocovich *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2016;56:361-83.
- 92- Exogenous melatonin decreases circadian misalignment and body weight among early types Elaine Marqueze, Luciana Fidalgo Ramos Nogueira, Céline Vetter, Debra J Skene *Journal of Pineal Research* June 2021
- 93- Cardioprotective effects of melatonin against myocardial injuries induced by chronic intermittent hypoxia in rats. Yeung HM, Hung MW, Lau CF et al. *J Pineal Res* 2015; 58:12–25.
- 94- Beta 1-adrenergic antagonists and melatonin reset the clock and restore sleep in a circadian disorder, Smith-Magenis syndrome H De Leersnyder, J L Bresson, M-C de Blois, J-C Souberbielle, A Mogenet, B Delhotal-Landes, F Salefranque, A Munnich *J Med Genet* 2003 Jan;40(1):74-8.
- 95- Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters Valerie Simonneaux, Christophe Ribelayga *Pharmacol Rev* 2003 Jun;55(2):325-95.
- 96- Melatonin serum levels and metabolic clearance rate in patients with liver cirrhosis H Iguchi, K I Kato, H Ibayashi *J Clin Endocrinol Metab* 1982 May;54(5):1025-7.
- 97- Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications R Y Moore *Annu Rev Med* 1997;48:253-66
- 98- Photoreceptor damage and eye pigmentation: influence on the sensitivity of rat pineal N-acetyltransferase activity and melatonin levels to light at night S M Webb, T H Champney, A K Lewiński, R J Reiter *Neuroendocrinology* 1985 Mar;40(3):205-9.
- 99- Sleep, circadian rhythms and health Russell G. Foster [royalsocietypublishing.org/journal/rsfs](https://royalsocietypublishing.org/journal/rsfs) *Interface Focus* 10: 20190098
- 100- Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions Russel J Reiter, Dun Xian Tan, Sergio Rosales-Corral, Annia Galano, Xin Jia Zhou, Bing Xu *Molecules* 2018 Feb 24;23(2):509.
- 101- Melatonin uptake through glucose transporters: a new target for melatonin inhibition of cancer David Hevia , Pedro González-Menéndez, Isabel Quiros-González, Ana Miar, Aida Rodríguez-García, Dun-Xian Tan, Russel J Reiter, Juan C Mayo, Rosa M Sainz *J Pineal Res* 2015 Mar;58(2):234-50.
- 102- Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review J Cipolla-Neto, F G Amaral, S C Afeche, D X Tan, R J Reiter *J Pineal Res* 2014 May;56(4):371-81.
- 103- The Suppression of Pineal Melatonin Content and JV-Acetyltransferase Activity by Different Light Irradiances in the Syrian Hamster: A Dose-Response Relationship George C. Brainard, Bruce A. Richardson, Thomas S. King, Susan A. Matthews and Russel J. Reiter *Endocrinology*, Volume 113, Issue 1, 1 July 1983, Pages 293–296
- 104- Ocular and systemic melatonin and the influence of light exposure Lisa A Ostrin *Clin Exp Optom* 2019 Mar;102(2):99-108.

- 105- Evening wear of blue-blocking glasses for sleep and mood disorders: a systematic review  
Landon Hester, Deanna Dang, Christopher J Barker, Michael Heath, Sidra Mesiya, Tekenari Tienabeso, Kevin Watson *Chronobiol Int* 2021 Oct;38(10):1375-1383.
- 106- Immunocytochemical demonstration of rod-opsin, Santigen, and neuron-specific proteins in the human pineal gland. Huang SK, Klein DC, Korf HW. *J Cell Tissue Res.* 1992 Mar;267(3):493-8.
- 107- Melatonin rhythm in human milk. H Illnerová , M Buresová, J Presl *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Sep;77(3):838-41.
- 108- Melatonin: the dawning of a treatment for fibrosis? Wei Hu, Zhiqiang Ma, Shuai Jiang, Chongxi Fan, Chao Deng, Xiaolong Yan, Shouyin Di, Jianjun Lv, Russel J Reiter, Yang Yang *J Pineal Res* 2016 Mar;60(2):121-31.
- 109- Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA *Cell* 2009, 139:871–890
- 110- Melatonin as a Potent and Inducible Endogenous Antioxidant: Synthesis and Metabolism Dun-Xian Tan, Lucien C Manchester, Eduardo Esteban-Zubero, Zhou Zhou, Russel J Reiter *Molecules* 2015 Oct 16;20(10):18886-906.
- 111- Melatonin: exceeding expectations Russel J Reiter, Dun Xian Tan, Annia Galano *Physiology (Bethesda)* 2014 Sep;29(5):325-33.
- 112- Melatonin metabolism in the central nervous system Rüdiger Hardeland. *Curr Neuropharmacol* 2010 Sep;8(3):168-81.
- 113- The antioxidative property of melatonin against brain ischemia. Irene Paterniti, Marika Cordaro, Emanuela Esposito, Salvatore Cuzzocrea *Expert Rev Neurother* 2016 Jul;16(7):841-8.
- 114- Immunoassay of 6- hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-h rhythm with Atenolol. Arendt J, Bojkowski C, Franey C, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:1166–73.
- 115- The basic physiology and pathophysiology of melatonin Bruno Claustrat, Jocelyne Brun, Guy Chazot *Sleep Med Rev* 2005 Feb;9(1):11-24.
- 116- Melatonin-induced augmentation of collagen deposition in cultures of fibroblasts and myofibroblasts is blocked by luzindole—a melatonin membrane receptors inhibitor. Drobnik J, Owczarek K, Piera L et al. *Pharmacol Rep* 2013; 65:642–649.
- 117- Rat Model of Adhesive Capsulitis of the Shoulder. Stephen M. Okajima, M. Belen Cubria, Sharri J. Mortensen, Juan C. Villa-Camacho, Philip Hanna, Aron Lechtig, Miguel Perez-Viloria, Patrick Williamson, Mark W. Grinstaff, Edward K. Rodriguez, Ara Nazarian *Journal of Visualized Experiments* September 2018-139
- 118- Characterization of a frozen shoulder model using immobilization in rats Du Hwan Kim, Kil-Ho Lee, Yun-Mee Lho, Eunyoung Ha, Ilseon Hwang, Kwang-Soon Song and Chul-Hyun Cho. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* (2016) 11:160
- 119- Seabra ML, Bignotto M, Pinto Jr LR, Tufik S. Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. *J Pineal Res* 2000;29(4):193e200
- 120- Lho YM, Ha E, Cho CH, Song KS, Min BW, Bae KC, Lee KJ, Hwang I, Park HB. Inflammatory cytokines are overexpressed in the subacromial bursa of frozen shoulder. *J Shoulder Elbow Surg* 2013;22(5): 666-672.

- 121- Kabbabe B, Ramkumar S, Richardson M. Cytogenetic analysis of the pathology of frozen shoulder. *Int J Shoulder Surg* 2010;4(3): 75-78.
- 122- Brown IDM KI, McInnes IB. Oc15 detection of matrix metalloproteinases in primary frozen shoulders. *Bone and Joint Journal* 2008:Orthopaedic Proceedings(90- B(SUPP II)): 364.
- 123- Kilian O, Pfeil U, Wenisch S, Heiss C, Kraus R, Schnettler R. Enhanced alpha 1(i) mrna expression in frozen shoulder and dupuytren tissue. *Eur J Med Res* 2007;12(12): 585-590.
- 124- Murnaghan JP. Adhesive capsulitis of the shoulder: Current concepts and treatment. *Orthopedics* 1988;11(1): 153-158.
- 125- Biomarkers associated with idiopathic frozen shoulder: a systematic review Octavian Andronic, Lukas Ernstbrunner, Astrid Jüngel, Karl Wieser, Samy Bouaicha *Connect Tissue Res* 2020 Nov;61(6):509-516.