

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI



OZON VE HİPERBARİK OKSİJEN UYGULAMALARININ ROTATOR MANŞET
TAMİRİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN BİR HAYVAN MODELİNDE İNCELEMESİ:
İN-VİVO DENEYSEL ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ

Dr.GÖRKEM ÇIKRIKÇIOĞLU

TEZ DANIŞMANI:

DR.ÖĞR.ÜYESİ SEDİT KIVANÇ MURATLI

ÇANAKKALE / 2023

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OZON VE HİPERBARİK OKSİJEN UYGULAMALARININ ROTATOR MANŞET
TAMİRİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN BİR HAYVAN MODELİNDE İNCELEMESİ:**

İN-VİVO DENEYSEL ÇALIŞMA

UZMANLIK TEZİ

Dr.GÖRKEM ÇIKRIKÇIOĞLU

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Tezin Sunulduğu Tarih: 20/10/2023

TEZ DANIŞMANI:

DR.ÖĞR.ÜYESİ SEDİT KIVANÇ MURATLI

ÇANAKKALE / 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, teorik ve pratik olarak bana kazandırdığı mesleki becerilerin yanı sıra tez çalışmam sırasında bilgi ve beceriyle bana destek olan tez danışman hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Sedit Kıvanç MURATLI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle her zaman bana örnek olan ve teorik ve pratik eğitimimde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hüseyin Yener ERKEN, Doç. Dr. Burak KAYMAZ, Doç. Dr. Ali BİLGE, Doç. Dr. Tolgahan Kuru, Dr. Öğr. Üyesi Gürdal NUSRAN, ve Dr. Öğr. Üyesi Kubilay Uğurcan CERİTOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen, teorik ve pratik eğitimimde katkıları olan her daim saygıyla hatırlayacağım uzman ağabeylerim Dr. Onur YILMAZ ve Dr. Ali Osman TAŞOVA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum ÇOMÜ Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğindeki asistan arkadaşlarım Dr. Doğukan Anapa, Dr. Mert Karanlı, Dr. Kerem Arda Mirel, Dr. Özgün Özarı, Dr. Çağrı Şataflı, Dr. Berna Kuru, Dr. Zeynep Pasin Efe, Dr. Kubilay Mert Binici, Dr. Onur Zengin, Dr. Furkan Uslu, Dr. Burak Efe'ye teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde sağladığı katkıdan ötürü Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine, hayvan deneylerindeki katkıları ve yardımlarından dolayı Vet. Hek. Sait Elmas'a ve Ufuk Demir'e teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca histopatoloji alanında yardımlarından dolayı tez danışman hocamın eşi Uzm. Dr. Aslı Muratlı'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Zorlu ve yorucu asistanlık yolcuğumunda bana her zaman destek olan yakın arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum.

Bütün eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan desteklerini ve sevgilerini bir an olsun esirgemeyen bugünlere gelmemde büyük emekleri olan canım annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir. Proje Numarası: **TTU-2023-4297**

ÖZET

OZON VE HİPERBARİK OKSİJEN UYGULAMALARININ ROTATOR MANŞET TAMİRİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN BİR HAYVAN MODELİNDE İNCELEMESİ:

İN-VİVO DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr. Görkem ÇIKRIKÇIOĞLU
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Danışman: Dr.Öğr. Üyesi Sedit Kıvanç MURATLI

20/10/2023

Amaç: Bu çalışmada ratlarda geliştirilen Rotator Manşet (RM) tamiri modelinde ozon (O₃) ve hiperbarik oksijen (HBO) tedavilerinin tendondan kemiğe iyileşme üzerindeki etkilerini histopatolojik ve biyomekanik yöntemler ile incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: 36 adet Wistar Albino cinsi dişi rat, deneysel rotator manşet tamir modeli oluşturmak amacıyla Kontrol grubu dışındaki ratların sağ ve sol üst ekstremitelerinde cerrahi girişim ile supraspinatus kesisi ve tamiri yapılarak Kontrol, Tamir, O₃, HBO ve HBO+O₃ HBO olmak üzere beş gruba ayrılıp numaralandırıldı. Yapılan işlemi takiben Kontrol ve Tamir grubuna herhangi bir tedavi verilmezken, O₃ grubuna günde 1 kez intraperitoneal 30 µg 2ml O₃, HBO grubuna günde 2 kez toplam 120 dakika HBO tedavisi, HBO+O₃ grubuna ise günde 1 kez intraperitoneal 30 µg 2ml O₃ ve günde 2 kez toplam 120 dakika HBO tedavisi 6 hafta boyunca verildi. Ratlar 6. haftada sakrifiye edildi. Sağ üst ekstremitte scapula ve humerusu içerecek şekilde omuz eklemi histopatolojik olarak ve sol üst ekstremitte scapula ve humerusu içerecek şekilde omuz eklemi tensil test (çekme testi) kullanılarak biyomekanik olarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Biyomekanik tensil testinde maksimum mukavemet Newton değerleri incelendiğinde gruplar arası istatistiksel olarak da anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0.289). Biyomekanik inceleme sonuçlarımızda Tamir grubunun ortalama değerlerinin (Ort: 21,22398) en düşük olduğu görüldü. Diğer tedavi gruplarına bakıldığında ortalama değerlerin bu değere göre daha yüksek olduğu görüldü, O₃ grubu (Ort: 24,74611), HBO+O₃ grubu (Ort: 24,77596) ve HBO grubu (Ort: 25,31251) olarak saptandı. Histopatolojik incelemede inflamasyon, vaskülarite, sellülarite, kolajen lif devamlılığı ve kolajen lif paralelliği incelendi. Histopatolojik inceleme sonuçlarına bakıldığında tedaviler arasında inflamasyonda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı, ancak hiçbir O₃ grubunda inflamasyon oluştuğu görülmedi. Sellülarite, vaskülarite, kolajen lif devamlılığı ve kolajen lif paralelliği incelendiğinde gruplar arası istatistiksel anlamlı bir fark görüldü. Histopatolojik sonuçlar arasında kontrol grubuna en yakın iyileşme sonuçlarının O₃ grubunda olduğu görüldü.

Çıkarımlar: Bu çalışmanın sonuçlarına göre, cerrahi tamirin rotator manşet tamirinde geçerli tedavi olduğu, O3 ve HBO tedavilerinin tendondan kemiğe iyileşmede ayrı ayrı kullanımlarının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Rotator Manşet Tamiri Modeli, Ozon, Hiperbarik Oksijen, Supraspinatus,Rat



ABSTRACT

THE EFFECTS OF OZONE AND HYPERBARIC OXYGEN APPLICATIONS ON ROTATOR CUFF REPAIR IN AN ANIMAL MODEL: AN IN-VIVO EXPERIMENTAL STUDY

Dr. Görkem Çıkrıkçioğlu
Çanakkale Onsekiz Mart University
Faculty of Medicine
Department of Orthopedics and Traumatology
Thesis in Medical Specialty
Advisor: Asist. Prof. Dr. Sedit Kıvanç MURATLI

Purpose: In this study, we aimed to investigate the effects of ozone (O₃) and hyperbaric oxygen (HBO) treatments on tendon-to-bone healing in a rotator cuff (RM) repair model developed in rats by histopathologic and biomechanical methods.

Materials and Methods: 36 Wistar Albino female rats were divided into five groups as Control, Repair, O₃, HBO, and HBO+O₃ HBO and numbered after surgical incision and repair of supraspinatus in the right and left upper extremities of the rats except the Control group to create an experimental rotator cuff repair model. Following the procedure, no treatment was given to the Control and Repair groups, the O₃ group received 30 µg 2ml O₃ intraperitoneally once a day, the HBO group received HBO treatment twice a day for a total of 120 minutes, and the HBO+O₃ group received 30 µg 2ml O₃ intraperitoneally once a day and HBO treatment twice a day for a total of 120 minutes for 6 weeks. The rats were sacrificed at week 6. The shoulder joint including the scapula and humerus of the right upper extremity was evaluated histopathologically and the shoulder joint including the scapula and humerus of the left upper extremity was evaluated biomechanically using a tensile test. The results obtained were statistically compared between the groups.

Results: When the maximum strength Newton values in the biomechanical tensile test were analyzed, there was no statistically significant difference between the groups ($p=0.289$). In our biomechanical examination results, the repair group had the lowest mean value (Mean: 21,22398). When we looked at the other treatment groups, the mean values were higher than this value, O₃ group (Mean: 24,74611), HBO+O₃ group (Mean: 24,77596) and HBO group (Mean: 25,31251). Histopathological examination revealed inflammation, vascularity, cellularity, collagen fiber continuity and collagen fiber parallelism. When the histopathologic examination results were analyzed, there was no statistically significant difference in inflammation between the treatments, but no inflammation was observed in any of the O₃ groups. When cellularity,

vascularity, collagen fiber continuity and collagen fiber parallelism were examined, a statistically significant difference was observed between the groups. Among the histopathologic results, the O3 group had the closest healing results to the control group.

Conclusions: According to the results of this study, surgical repair is the current valid treatment for rotator cuff repair, and the use of O3 and HBO treatments seperately may be effective in tendon-to-bone healing.

Keywords: Rotator Cuff Repair Model, Ozone, Hyperbaric Oxygen, Supraspinatus,Rat



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
BÖLÜM 1	1
GİRİŞ ve AMAÇ	1
BÖLÜM 2	3
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Rotator Manşet Anatomisi.....	3
2.2. Rotator Manşet Biyomekaniği	5
2.3. Rotator Manşet Histolojisi	8
2.4. Rotator Manşet Patolojisi	9
2.4.1. Subakromial ekstrinsik sıkışma:.....	10
2.4.2. İnternal sıkışma:	10
2.5. Rotator Manşet Yırtıklarının Sınıflaması	10
2.5.1. Parsiyel Kat Yırtıklar	11
2.5.2. Tam Kat Yırtıklar.....	11
2.5.3. Yırtık Boyutu ve Yırtık Tendon Sayısı	12
2.5.4. Yırtık Şekli	12
2.5.5. Kas Atrofisi ve Yağ İnfiltrasyonu	13
2.5.6. Patte Sınıflandırması	13
2.6. Rotator Manşet Yırtıklarında Tedavi Seçenekleri.....	14
2.7. Ozon Tedavisi	16
2.7.1. Ozonun Etki Mekanizması	16
2.7.2. Ozon Tedavisin Uygulama Dozları	18

2.7.3. Ozon Tedavisi Uygulama Yöntemleri.....	18
2.7.4. Ozon Tedavisi Endikasyonları	20
2.7.5. Ozon Tedavisinin Yan Etki ve Kontrendikasyonları	21
2.8. Hiperbarik Oksijen.....	21
2.8.1. Hiperbarik Oksijenin Etki Mekanizması.....	22
2.8.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları.....	23
2.8.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Kontrendikasyonları	24
2.8.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Komplikasyonları	25
BÖLÜM 3	26
GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Çalışma Planı.....	26
3.2 Deneysel Rotator Manşet Tamir Modeli Oluşturulması.....	27
3.3 Ozon Uygulaması	30
3.4. Hiperbarik Oksijen Uygulaması.....	30
3.5. Biyomekanik Ölçüm	32
3.6. Histopatolojik İnceleme	32
3.7. İstatistiksel Çalışma	33
BÖLÜM 4	34
BULGULAR.....	34
4.1.Klinik Bulgular	34
4.2. Biyomekanik Bulgular	34
4.3. Histopatolojik Bulgular	39
4.3.1 İnflamasyon	42
4.3.2 Sellülarite	43
4.3.3 Vaskülarite	44
4.3.4 Lif Devamlılığı	45
4.3.5 Lif Paralellliği	46
BÖLÜM 5	47
TARTIŞMA.....	47
BÖLÜM 6	54
ÇIKARIMLAR VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR.....	55

KISALTMALAR VE SİMGELER

AC	Akromiyoklaviküler Eklem
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
CGA	Sıkıştırılmış Gaz Birliği
ÇOMÜ	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
ECHM	Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
GH	Glenohumeral Eklem
HBO	Hiperbarik Oksijen
HBOT	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IL	İnterlökin
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LOP	Lipid Oksidasyon Ürünleri
NfκB	Nükleer faktörü κB
NFPA	Ulusal Yangından Korunma Birliği
NSAİİ	Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaç
O ₃	Ozon
RA	Romatoid Artrit
RM	Rotator Manşet
ROT	Reaktif Oksijen Türevleri
SC	Sternoklaviküler Eklem
SLE	Sistemik Lupus Eritamozus
ST	Skapulotorasik Eklem
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
UHMS	Denizaltı ve Hiperbarik Tıp Derneği
USP	Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Rotator Manşetin Anatomisi	4
Şekil 2.2. Akromiyon Tipleri.....	4
Şekil 2.3. GH eklem hareketleri	5
Şekil 2.4. RM kuvvet çiftleri.....	6
Şekil 2.5. RM kuvvet çiftlerinin bozulması	6
Şekil 2.6. GM eklem pozisyonu ile kuvvetlerin değişimi.....	7
Şekil 2.7. RM asma köprü modeli	8
Şekil 2.8. Tam kat yırtıkta Elman ve Garstman Sınıflaması	12
Şekil 2.9. Ozon tedavisinin etkileri	16
Şekil 2.10. HBO kabinleri.....	22
Şekil 2.11. Doku oksijen geriliminin yükselmesiyle ilişkili HBO ₂ 'nin terapötik mekanizmalarına genel bakış.....	23
Şekil 3.1. Omuz eklemine uygulanan cilt insizyonu	28
Şekil 3.2. Supraspinatus tendonunun bulunması ve Mason Allen Tekniği ile işaretlenilmesi	28
Şekil 3.3. Humerus üzerindeki supraspinatus ayak izi bölgesinin hazırlanılması	29
Şekil 3.4. RM Tamiri sonrası	29
Şekil 3.5. Tıbbi Ozon Jeneratörü	30
Şekil 3.6. HBO basınç odası.....	31
Şekil 3.7. Ratların HBO basınç odasına yerleştirilmesi.....	31
Şekil 3.8. Basıncın 2 ATA'ya getirilmesi	31
Şekil 3.9. Shimadzu Autograph.....	32
Şekil 3.10. Tensil Test Düzenegi	32
Şekil 4.1. Patoloji örneklerinin fotoğrafları.	41

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Ellman Parsiyel Kat Yırtık Sınıflaması.....	11
Tablo 2.2. Patte Sınıflandırması	14
Tablo 2.3. Ozon tedavisinin temel uygulama teknikleri	16
Tablo 2.4. O3 uygulama yolları	19
Tablo 2.5. Ozonun çeşitli topikal uygulama endikasyonları ve muhtemel etki mekanizmaları.....	20
Tablo 2.6. Medikal O3 tedavisinin kontrendikasyonları	21
Tablo 2.7. Sağlık Bakanlığı mevzuatı HBO endikasyonları	24
Tablo 3.1 Deney Hayvanları Dağılım Tablosu.....	26
Tablo 4.1. Biyomekanik analiz sonuçlarının sayısal verileri	37
Tablo 4.2. Biyomekanik kuvvetlerin verileri tablosu	38
Tablo 4.3. Tamir Grubuna ait örneklerin histopatolojik incelemesi	39
Tablo 4.4. O3 Grubuna ait örneklerin histopatolojik incelemesi	39
Tablo 4.5. HBO Grubuna ait örneklerin histopatolojik incelemesi	39
Tablo 4.6. HBO+O3 Grubuna ait örneklerin histopatolojik incelemesi	40
Tablo 4.7. Sağlıklı Gruba ait örneklerin histopatolojik incelemesi	40

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Kontrol grubuna ait Yük – Deformasyon eğrisi.....	34
Grafik 4.2. Tamir grubuna ait Yük – Deformasyon eğrisi	35
Grafik 4.3. O3 grubuna ait Yük – Deformasyon eğrisi	35
Grafik 4.4. HBO grubuna ait Yük – Deformasyon eğrisi	36
Grafik 4.5. HBO+O3 grubuna ait Yük – Deformasyon eğrisi	36
Grafik 4.6. Biyomekanik sonuçlarının istatistik grafiği.....	38
Grafik 4.7. Gruplar arası inflamasyon karşılaştırması grafiği	42
Grafik 4.8. Gruplar arası sellülarite çubuk grafiği.....	43
Grafik 4.9. Gruplar arası vaskülarite çubuk grafiği.....	44
Grafik 4.10. Gruplar arası lif devamlılığı çubuk grafiği	45
Grafik 4.11. Gruplar arası lif paralellliği çubuk grafiği	46

BÖLÜM 1

GİRİŞ ve AMAÇ

Omuz ağrısı sık görülen ve önemli kas iskelet sistemi problemlerinden biridir. Kas iskelet sistem ağrılarında bel ve diz ağrılarında sonra omuz ağrıları üçüncü sırada gelir.

Omuz kompleksi dört eklemden oluşur: glenohumeral eklem (GH), akromioklaviküler eklem (AC), sternoklaviküler eklem (SC) ve skapulotorasik (ST) eklem. Omuz kompleksi, bu farklı eklem türlerinin bir arada uyum içinde çalışması sayesinde vücudun diğer bölgelerine göre daha karmaşık hareketlere olanak tanır. Bu geniş hareket aralığına, statik ve dinamik dengeleyiciler arasındaki dengeli etkileşim sayesinde olanak sağlanır. Eklem stabilitesi özellikle abdüksiyon sırasında, supraspinatus, infraspinatus, teres minör ve subscapularis kaslarını içeren Rotator Manşet (RM) kasları tarafından sağlanır. Rotator manşet kasları humerus başını glenoide doğru sıkıştırır ve omuz hareketleri sırasında dinamik stabilizasyona önemli bir katkı sağlar. Simetrik rotator manşet kasılması konkavite kompresyonu sağlarken, omuz hareketleri sırasındaki asimetrik kasılmalar humerus başını döndürür. Rotator manşet yırtıklarında eklem reaksiyon kuvveti azalır. Bu stabilize edici etki, rotator manşetin ön ve arka liflerinin koordineli aktivasyonu ile oluşturulan kuvvet çiftine bağlıdır. Mekanoreseptörlerinin yardımıyla kayma önleyici kuvvet görevi görürler. Abdüksiyon sırasında rotator manşet tendonu humerus başı için bir depresör görevi görür ve deltoid kasın çekişini üstte dengeler. Rotator manşet yırtığı sonrası bu denge bozulduğu için humerus başının yukarıya doğru yer değiştirmesi söz konusu olabilir. Rotator manşet yırtıklarında eklem reaksiyon kuvveti azalır. Bu stabilize edici etki, rotator manşetin ön ve arka liflerinin koordineli aktivasyonu ile oluşturulan kuvvet çiftine bağlıdır. Mekanoreseptörlerinin yardımıyla kayma önleyici kuvvet görevi görürler. Abdüksiyon sırasında rotator manşet tendonu humerus başı için bir depresör görevi görür ve deltoid kasın çekişini üstte dengeler. Rotator manşet yırtığı sonrası bu denge bozulduğu için humerus başının yukarıya doğru yer değiştirmesi söz konusu olabilir. Rotator manşet kuvvetindeki %50'lik azalma anterior çıkığı %46, posterior çıkığı %31 artırır.

Omuz ağrısı ve sakatlığının en yaygın dört nedeni rotator manşet patolojileri, glenohumeral patolojiler, akromioklaviküler eklem hastalığı ve yansıyan boyun ağrısıdır. Rotator manşet patolojileri bu nedenler arasında 50 yaşın üzerindeki kişilerin %30-50'sini etkileyen, giderek büyüyen, en sık görülen nedendir. Ayrıca rotator manşet patolojileri erişkinlerde fonksiyon kaybının en sık nedenleri de arasındadır. Rotator manşet yırtığında konservatif ve cerrahi olarak iki tedavi yöntemi mevcuttur. Nüfusun artan fonksiyonel talepleri ve cerrahinin sürekli gelişimi göz önüne alındığında, son trendler, rotator manşet yırtığının cerrahi tedavisini seçen hasta sayısında bir artış olduğunu

göstermektedir. Bunun sonucundan 2001'den bu yana rotator manşet onarımında %500'lük bir artış görülmüştür.

Ne yazık ki, teknolojik ilerlemelere ve cerrahi tekniklerin gelişmesine, her yıl yapılan ameliyat sayılarının artmasına rağmen, rotator manşet tamiri sonrası yeniden yırtılma önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Rotator manşet tamiri sonrası yeniden yırtılma oranlarının küçük-orta yırtıklar için %20-40 kadar olabileceği, büyük veya kronik yırtıklar için %94'e kadar çıkabileceği görülmektedir. Başarısızlık, büyük oranda tamir edilen tendon ile kemik integrasyonundaki iyileşmenin gerçekleşmemesine bağlı olmaktadır. Rotator manşet tamiri uygulanan hastalarda tendon, kemiğe yapıştığı bölgede fibrovasküler skar dokusu içeren bir ara tabaka ile iyileşir. İyileşme normal anatomik ve histolojik özelliklere göre oluşmadığında ise yeni oluşan skar dokusu daha düşük biyomekanik özelliklere sahip olacağı için travmalara ve kopmalara daha duyarlı bir hale gelir ve böylece cerrahi başarısızlığa yol açar. Bu sebeple bu iyileşmeyi destekleyen ve daha uzun vadeli iyi sonuçlar veren yeni yaklaşımlar aranmaktadır. Pluripotent mezenşimal kök hücre, kemik iliği kaynaklı kök hücre, plateletten zengin plazma, büyüme faktörleri, otogreft, allogreft, xenogreft ve sentetik skafoldlar denenen augmentasyon yöntemleri arasında sayılabilir.

Ozon terapisi ve hiperbarik oksijen tedavisi yöntemleri günümüzde çeşitli yumuşak doku patolojilerinin tedavilerinde, seçilmiş olgularda kullanılmakta ve ümit verici sonuçlar göstermektedir. Ozon tedavisi neoanjiyogenezi uyarır ve dokuların oksijenlenmesini artırır. Bu da dokunun iyileşmesini ve kendini yenilemesini sağlar. Bu özelliklerinden dolayı ozon tedavisi, kaslar, tendonlar ve eklemler dahil olmak üzere birçok kas iskelet sistemi hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi yüksek basınçlı bir ortamda %100 oksijen uygulanmasına yönelik bir tedavi yöntemidir. HBO tedavisinin vücut üzerindeki etkileri, birincil ve ikincil etkiler olarak ikiye ayrılabilir. Birincil etkiler dokunun aşırı oksijenasyonunu içerir; ezilme yaralanması, kompartman sendromu, sorunlu cilt grefti veya flep olguları ile gazlar üzerindeki mekanik etki ile hava embolisi olgularında etkili bir şekilde kullanılabilir. HBO tedavisinin ikincil etkileri ise vazokonstriksiyon, anjiyogenez, fibroblast proliferasyonu, kolajen sentezi artışı ve artmış lökosit oksidatif öldürme fonksiyonunu içerir. Bu özellikleri sayesinde tedaviye dirençli birçok hasarlı doku tamirinde kullanımı mümkündür.

Bu çalışmada ratlarda oluşturulan deneysel rotator manşet tamiri modelinde hiperbarik oksijen ve ozon uygulamalarının ayrı ayrı veya beraber uygulanmasının rotator manşeti cerrahisi sonrası iyileşmeye etkisi histopatolojik ve biyomekanik olarak incelenmiştir.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1. Rotator Manşet Anatomisi

Rotator manşet, supraspinatus, infraspinatus, teres minör ve subskapularis kaslarından oluşur ve humerus başını bir kılıf gibi çevirerek omuz ekleminin hareketlerini ve stabilitesini sağlar.(1)

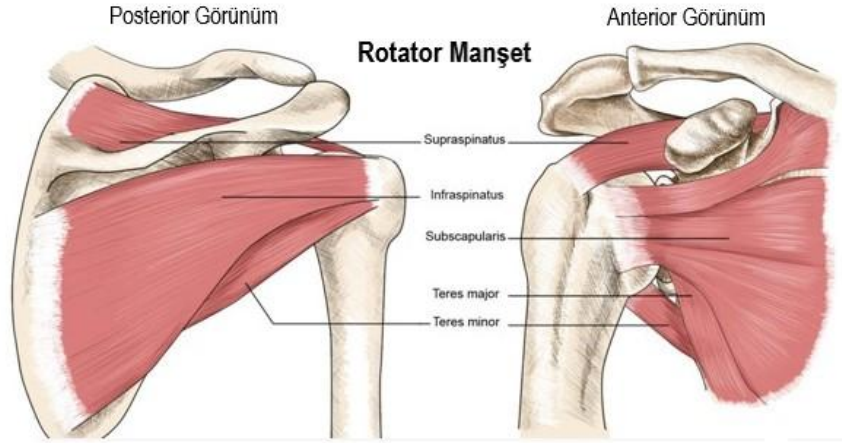
Subscapularis kası skapulanın ventral kısmındaki subscapularis fossadan köken alıp subscapularisin tendinöz kısmı eklem kapsülünün lifleri ile birleşerek tuberculum minusa yapışır. Subscapularis tendonunun üst kısmı eklem içidir ve rotator manşetin en güçlü ve en büyük kasıdır. Kola iç rotasyon ve addüksiyon yaptırır. Subskapular sinir tarafından innerve edilir. (2-4)

Subscapularis tendonunun üst kısmı supraspinatus tendonunun ön lifleri ile birleşerek üçgen boşluk olarak tanımlanan rotator manşet aralığını oluşturur.

Supraspinatus kası, supraspinatus fossada skapulanın dorsal yüzeyinden ve kasları kaplayan fasyadan köken alır ve omuz ekleminin üst kısmından geçerek tuberculum majusun üst kısmına yapışır. Supraspinatusun ayak izi üçgen şeklindedir ve tabanı eklem yüzeyi boyunca uzanır. Önde en geniştir ve tuberculum majusun arkasına doğru daralır. Supraspinatus, humerus başının üst stabilizatörü olarak görev yaparak akromiyonun alt yüzeyine çarpmasını önler. Humerusun en önemli abduktoru olduğu kabul edilir, aynı zamanda humerusa rotasyon yaptırdığı da gösterilmiştir. Humerusun abduksiyonunu başlatır ve supraskapular çentikten geçtikten sonra supraskapular sinir tarafından innerve edilir. (2-4)

Infraspinatus, onu örten fasya ve infraspinatus fossadan köken alır; supraspinatusun yapışma yerinin hemen altında tuberculum majus üzerine yapışır. Kola dış rotasyon yaptırır. Infraspinatus, spinoglenoid çentikten geçtikten sonra supraskapular sinir tarafından innerve edilir. Supraspinatus ve infraspinatus tendonları humerustaki yapışma yerinin yaklaşık 15 mm proksimalinde birleşir. (2-4)

Teres minör, skapulanın lateral kenarının dorsal yüzeyinin üst üçte ikisinden ve onunla infraspinatus arasındaki septadan köken alır. Infraspinatus yapışma yerinin altında tuberculum majus üzerine yapışır. Kola dış rotasyon yaptırır. Axiller sinir tarafından innerve edilir. Her ne kadar supraspinatus ve teres minör kaslarının kas kısımları arasında bir aralık olsa da, bu iki kas kas-tendinöz bileşkenin hemen proksimalinde birleşir. (2-4)



Şekil 2.1. Rotator Manşetin Anatomisi, sağ omuz, solda arka ve sağda ön görüntüler

Skapula üç kenarı (superior, medial ve lateral) ve üç açısı (superior, inferior ve lateral) olan üçgen bir kemiktir. Lateral kenarında glenoid kavite bulunur ve humerus başı ile eklem yüzeyi oluşturur. Ön tarafı (subscapularis fossa), humerus başının glenoid fossaya karşı stabilize edilmesinde de rol oynayan subscapularis ile kaplıdır. Skapulanın arka tarafı skapular spine tarafından iki kas kompartmanına bölünmüştür. Supraspinöz fossa küçüktür ve supraspinatus buradan köken alır. İnfraspinatus ve teres minor ise infraspinöz fossadan köken alır.

Spina skapula trapez kasına yapışma alanı sağlar. Humerusu asan deltoid kas alt kenarından köken alır. Skapulanın spinei, akromiyonun lateralinde biter. Akromiyonun pozisyonu deltoid kasını baskın pozisyona getirerek kolun kaldırılması sırasında kuvvet sağlar.(5)

Üç tip akromiyon morfolojisi tanımlanmıştır: Tip I düz bir alt yüzeye sahiptir, tip II hafif kavislidir ve tip III kancalıdır. Yakın zamanda yeni bir akromion tipi olan akromion tip IV tanımlanmıştır.(6) Bu akromion tipinde alt yüzeyin orta üçte birlik kısmının konveksdir.(7)



Şekil 2.2. Akromiyon Tipleri Soldan sağa: Tip 1 Düz, Tip 2 Kavisli, Tip 3 Kancalı, Tip 4 Konveks

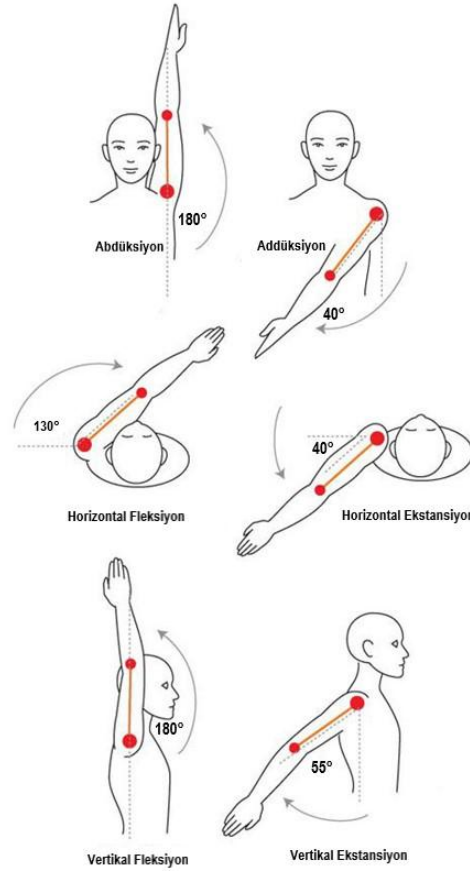
Korakoakromiyal ark, subakromiyal boşluğun üst sınırını oluşturur. Akromiyon, korakoakromiyal bağ ve korakoid proses tarafından oluşturulur. Anatomik olarak ark, rotator manşeti omuzun üst kısmına gelebilecek dış

travmalardan korur. Ancak ark, özellikle omuzun abduksiyon ve ileri elevasyon pozisyonunda olduğu durumlarda yaralanmaya da neden olabilir.

2.2. Rotator Manşet Biyomekaniği

Omuz kompleksi dört eklemden oluşur: glenohumeral eklem (GH), akromioklaviküler eklem (AC), sternoklaviküler eklem (SC) ve skapulotorasik (ST) eklem. Omuz kompleksi, bu farklı eklem türlerinin bir arada uyum içinde çalışması sayesinde vücudun diğer bölgelerine göre daha karmaşık hareketlere olanak tanır. Bu geniş hareket aralığına, statik ve dinamik dengeleyiciler arasındaki dengeli etkileşim sayesinde olanak sağlanır.

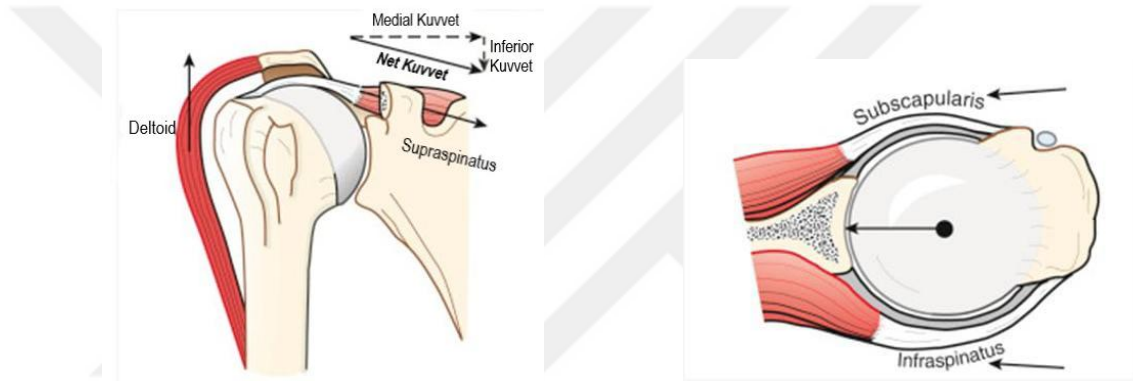
GH eklemi omuz kompleksinin ana bileşenidir. Humerus ile skapulayı birbirine bağlar ve insan vücudunda en geniş hareket aralığına sahip eklemdir. Humerus başı ile göreceli olarak daha küçük olan glenoid arasındaki uyumsuzluk instabilite yaratır ve bu da geniş hareket aralığı sağlar. GH eklemi, sagittal düzlemde 180° dikey abduksiyon ve 40° dikey addüksiyon, 180° fleksiyon ve 55° ekstansiyon, 130° yatay abduksiyon ve 40° yatay addüksiyon gerçekleştirebilir. Humerusun uzun eksenini etrafında 70° iç rotasyon ve 90° dış rotasyon hareketleri yapabilir. Glenohumeral eklem aynı zamanda her yöne translasyona izin verir, bu da omuz hareket açıklığını artırır.(8)



Şekil 2.3. GH eklem hareketleri

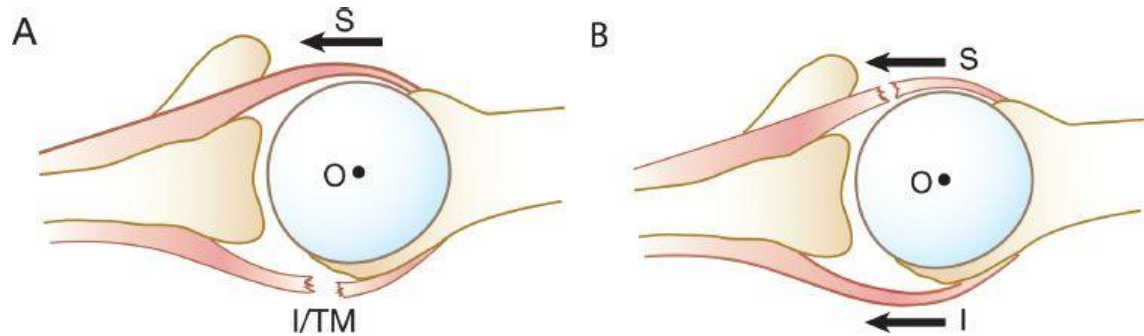
Rotator manşet kas sisteminin üç fonksiyonu olduğu düşünülebilir: Humerusun skapulaya göre dönmesi, kas dengesi ve başın glenoid fossa konkavitesine doğru sıkıştırılması. Bu konkav kompresyon ve konkavite mekanizması, kapsüler bağların gevşek olduğu birçok fonksiyonel pozisyonda omuzun hareket açıklığı yoluyla glenohumeral stabilitenin sağlanmasında önemlidir.

Rotator manşetin oluşturduğu kuvvet çifti koronal ve transvers düzlemlerde tanımlanmıştır.(9-11) Koronal düzlemde deltoidin çekişi, infraspinatus, teres minör ve subscapularis dahil olmak üzere rotator manşetin alt kısmı ile dengelenmelidir. Bu kuvvet çifti ancak alt manşet hareket hattının deltoid momente karşı koymak için humerus başının dönme merkezinin altında olması durumunda dengelenecektir. Transvers kuvvet çifti önde subscapularis, arkada infraspinatus ve teres minörden oluşur.



Şekil 2.4. RM kuvvet çiftleri: Solda deltoid ve supraspinatus, sağda subscapularis ve infraspinatus

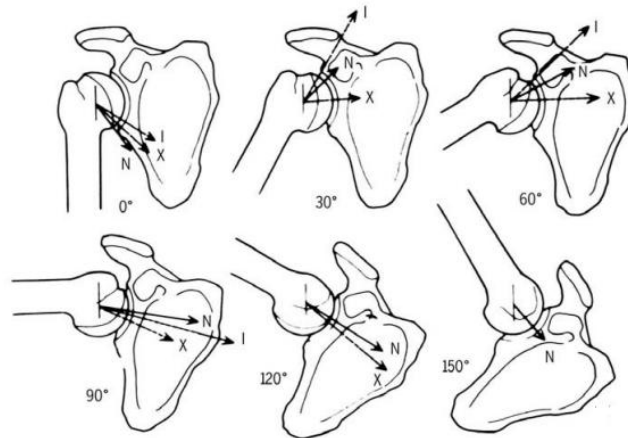
Klinik olarak, bu kuvvet çiftleri masif rotator manşet yırtıklarının tedavisinde önemlidir. Burada amaç manşet girişindeki tüm yırtık tendonları onarmak değil, humerus başının stabil olması için koronal ve transvers kuvvet çiftlerini dengelemektir.(11) Glenoidin konkavitesi ve sabit bir dayanak noktası hareket aralığı boyunca korunur. Kuvvet çiftleri tarafından sağlanan yeterli stabilite olmadan, deltoid kasın gücü omuzun kaldırılması için verimli bir şekilde kullanılamaz.



Şekil 2.5. RM kuvvet çiftlerinin bozulması: Solda infraspinatus ve teres minör yırtığı, sağda subscapularis yırtığı

Humerus torku manşet kasının kasılmasıyla birlikte, moment kolu (bu kuvvetin etkili uygulama noktası ile humerus başının merkezi arasındaki mesafe) ve kas kuvvetinin ona dik bileşeni tarafından belirlenir.(12) Manşet kası tarafından oluşturulan kuvvet, kasın büyüklüğü, sağlığı ve kondisyonu yanı sıra eklem konumuna göre belirlenir. Manşet kaslarının omuz kuvvetine katkısı selektif sinir blokları kullanılarak değerlendirilmiş, supraspinatus ve infraspinatus kaslarının abduksiyon kuvvetinin %45'ini ve dış rotasyon kuvvetinin %90'ını sağladığını tespit edilmiştir.(13, 14) Supraspinatus ve deltoid kaslar, fonksiyonel hareket düzlemlerinde omuz eklemi etrafında tork üretmekten eşit derecede sorumludur.(15) Kolun abduksiyon sırasındaki kuvvet üretimi, supraspinatusun üçte biri ve üçte ikisinin yırtılmasının simülasyonunda yalnızca %5 azalmıştır. Tendonun tamamının ayrılması %17 oranında güç kaybıyla sonuçlanmıştır. Supraspinatus yırtıklarının üçte bir, üçte iki ve tamamının geri çekilmesinin simülasyonu sırasıyla %19, %36 ve %58 kayıplarla sonuçlanmıştır.(16)

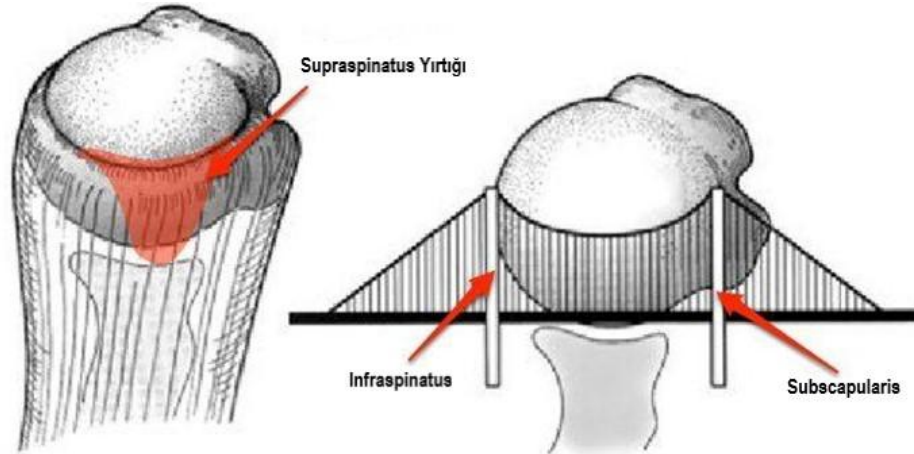
Rotator manşet boyunca aynı kuvvet uygulandığında bile, abduksiyon pozisyonlarında rotator manşet içindeki gerilim artar. Manşetin yüzeysel ve derin kısımlarındaki gerilimde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Supraspinatus tendonunun eklem tarafının kompresyon sertliğinin bursal tarafa göre önemli ölçüde daha az olduğu bulunmuştur.(17) Sertlikteki bu farklılık, yırtıkların çoğunun eklem yüzeyinde başlamasının bir nedeni olabilir. En az üç faktör belirli bir kasın omuz kuvvetine katkısının analizini karmaşık hale getirir. Her bir rotator manşet kasının moment kolları, artan elevasyon ve abduksiyon açlarına göre değişir ve dolayısıyla bir kasın üretebileceği tork, eklem pozisyonuna göre değişir.(18-20) Kaslar genellikle hareketlerinin ortalarına doğru daha güçlü, uç noktalarda ise daha zayıftır.(21) Belirli bir kas kuvvetinin yönü eklem konumuna göre belirlenir. Humerus başının etrafına sarılan manşet tendonunun humerusa etki ettiği uygulama noktası anatomik yerleşimi değildir. Daha ziyade tendonun humerus başına ilk temas ettiği noktada, genellikle eklem yüzeyinde yer alan bir noktadır



Şekil 2.6. GM eklem pozisyonu ile kuvvetlerin değişimi (20)

İlk çalışmalar rotator manşetin, özellikle de supraspinatusun, düşük abduksiyon açılarında kolun abduksiyonuna en fazla katkırı sağladığını, daha yüksek abduksiyon açılarında manşet katkısının önemsiz olduğunu bildirmiştir.(22) Ancak daha sonraki veriler supraspinatusun ve infraspinatus'un skapular düzlemde küçük bir torku olduğu bildirmiştir.(18) Supraspinatus felci varlığında abduksiyonu başlatmak için orta deltoid torkta anlamlı bir artış gerekir, ancak transvers kuvvet çifti sağlam olduğunda glenohumeral kinematik ve hareket etkilenmez.(23, 24) Subscapularis ve infraspinatus kasları sadece glenohumeral eklemin iç ve dış rotatorları değildir, aynı zamanda skapula düzleminde elevasyonda da rol oynarlar.(20) Subskapularis dış rotasyonda abduksiyonu artırırken, infraspinatus iç rotasyonda abduksiyonu artırır.

Rotator manşet yırtığı olan bir omuzun biyomekaniğini değerlendirirken “rotator kablo” ve “asma köprü” kavramı dikkate alınmalıdır. Rotator manşetin eklem tarafında görülen ve hilal şeklinde ilerleyen doku kalınlaşması, ilk olarak Clark ve Harryman tarafından “enine bant” olarak tanımlanmış(2) ve Burkhart ve ark. Tarafından “rotator kablo” olarak adlandırılmıştır.(10) Bu doku kalınlaşması, biceps oluğundaki anterior supraspinatusun içinden, tuberculum majusun orta fasetinin yakınındaki posterior infraspinatusa doğru uzanır. “Asma köprü” konsepti, yırtığın serbest kenarlarının rotator kablonun desteklerine karşılık geldiğini ve rotator kablonun koruyucu bir rolü olduğunu önermektedir.(10, 25) Kablonun daha lateralindeki kresent dokusunda meydana gelen bir yırtılma, daha kalın kablo dokusu sağlam olduğu sürece stresten korunmalıdır. Bu yırtıklarda, asma köprü'nün kablo uzunluğu boyunca dağılımı nedeniyle üst manşetin işlevi hala sağlam olacaktır.(26)



Şekil 2.7. RM asma köprü modeli

2.3. Rotator Manşet Histolojisi

Rotator manşet tendonları, kuru ağırlığının yaklaşık %85'i kollajenden oluşan yoğun fibröz bağ dokusu yapılarıdır.(27) Çoğunluğu (%95) tip I olup, daha düşük tip III kollajen seviyelerine sahiptir. Kollajen molekülleri, tendonların

temel yapısı olan kollajen fibrilini oluşturmak için tendonun longitudinal eksenine doğru hizalanır. Tendonun çok üniteli hiyerarşik yapısı, bir kollajen fibrilinden, bir kollajen lifine, ardından bir tendon demetine ve endotenon ile bağlanan bir tendon fasikülüne doğru ilerler.(28) Tendon fasikülleri daha sonra tendon ünitesini oluşturacak şekilde gruplandırılır.(29)

Tendondaki baskın hücre tipleri, kollajen demetleri arasında yer alan uzun iğ şeklindeki hücreler olan tendon fibroblastları veya tenositlerdir. Mekanik yüklemeye yanıt olarak tendonun yapısını, bileşimini ve mekanik özelliklerini değiştirme yeteneği önemlidir. Mekanik yüklenmede tendon hücreleri gen ekspresyonunu ve protein sentezini değiştirebilir, bu da daha sonra hücre dışı matriks proteinlerinin bileşiminde değişikliklere yol açar.

Bu kollajen lifleri ve tendon fibroblastları arasında çok sayıda kollajen olmayan matriks bileşeni vardır.(30) Bu hücre dışı matriks, tendonun büyük yükleri kastan kemiğe aktarma yeteneğinde çok önemli bir rol oynar. Tendondaki matriks/hücre oranı diğer kas-iskelet dokularıyla karşılaştırıldığında çok yüksektir. Tendonun hücre dışı matrisinin önemli bir parçası proteoglikanlardır. Bunlar glikozaminoglikan zincirlerinden oluşan glikoproteinlerdir. Bu zincirler tendonun hidrasyonunun ve viskoelastik davranışının korunması için önemlidir.

Tendon-kemik kavşağı, yükün kastan kemiğe aktarılmasında çok önemli bir rol oynayan karmaşık bir geçiş alanıdır.(31) Rotator manşetin yapıştığı yer, doku kompozisyonunun değiştiği dört geçiş zonundan oluşan fibrokartilajinöz bir yapıdır.(32)

İlk zon tendonun orta maddesine benzer ve esas olarak iyi hizalanmış tip I kollajen liflerinden oluşur. İkinci ve üçüncü bölgelere geçişte kollajen tipi, tip II ve III kollajenden oluşan fibrokartilajdan, ağırlıklı olarak tip II ve X kollajenden oluşan mineralize fibrokartilaja dönüşür.(33) Son zon esas olarak kemiktir ve tip I kollajen ve mineralleri içerir. Tendon ve kemik önemli ölçüde farklı mekanik özelliklere sahip olduğundan, kollajen bileşimindeki bu kademeli geçiş ve değişiklik, yapışma bölgesine stres uygulandığında mekanik yükün dağıtılmasında çok önemlidir.(34) Bu özel geçiş zonları genellikle rotator manşet tamirinden sonra yeniden oluşturulamaz ve bu nedenle onarımın gücü ve dayanıklılığı doğal tendon-kemik kavşağını taklit edemez.

2.4. Rotator Manşet Patolojisi

Rotator manşet yırtıklarının başlangıcı ile artan yaş(35) ve sigara kullanımı(36) arasında yüksek bir korelasyon vardır. Rotator manşet yırtıklarının nedeni için iki ana teori vardır:

Ekstrinsik: Rotator manşetin kompresyonu ve sıkışması nedeniyle yırtık gelişimi.

İntrinsik: Rotator manşetin değişen özellikleri nedeniyle yırtık gelişimi.

2.4.1. Subakromial ekstrinsik sıkışma:

Neer (1972) başlangıçta rotator manşet yırtıklarının ilerleyici aşınmaya bağlı mekanik bir süreçten kaynaklandığına inanıyordu. Akromionun ön yüzünün akromioklaviküler eklemden gelen osteofitlerle ilgili olup olmadığını buldu. Anterior akromiyonun morfolojisinin manşet yırtıklarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. 140 omuz üzerinde yapılan kadavra çalışması, bulunan rotator manşet yırtıklarının %73'ünün tip 3 kancalı akromiyonlarda olduğunu gösterdi.(37) Bu aynı zamanda akromiyal morfolojinin manşet yırtıklarının belirleyicisi olduğu son klinik çalışmalarla da gösterilmiştir.(38)

2.4.2. İnternal sıkışma:

Bu sendromun, subakromiyal bursa, biceps tendonunun uzun başı ve rotator manşonun korakoakromiyal ark tarafından sıkıştırılmasından kaynaklandığı düşünülen klasik (eksternal) sıkışmadan açıkça ayrılması gerekir. İnternal sıkışma sendromu, rotator manşet, eklem kapsülü ve glenoidin posterosuperior kısmı da dahil olmak üzere yumuşak dokuların sıkışmasından kaynaklanan ağrılı bir omuzla tipik olarak ortaya çıkar. Bu sendromun etiolojisi belirsizdir ancak hipotezler arasında ön omuz instabilitesi veya mikro instabilitesi, arka kapsül kontraktürü, azalmış humerus retroversiyonu ve skapular diskinezi yer alır. İnternal sıkışma, aşırı abdüksiyon ve dış rotasyon sırasında manşetin humerus başı ile posterosuperior labrum arasında sıkışması sonucu meydana gelir. Bu, manşetin eklem yüzeyini aşındırır ve ilerleyerek manşet yırtılmalarına neden olur.(39)

2.5. Rotator Manşet Yırtıklarının Sınıflaması

Rotator manşet patolojisi, rotator manşet tendinopatisi, parsiyel kat yırtıklar, tam kat yırtıklar ve rotator manşet artropatisini içeren bir spektrumu kapsar. Fizik muayene tanı koymaya yardımcı olabilir, ancak çoğu zaman tendinoz, parsiyel kalınlıkta yırtıklar ve küçük tam kalınlıkta yırtıkları ayırt etmek için gelişmiş görüntüleme gerekir; bunların tümü anterolateral omuz ağrısına neden olabilir.

Rotator manşet patolojisini daha iyi tanımlamaya çalışmak için çok sayıda farklı sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Neer başlangıçta manşet lezyonlarının üç farklı seviye tanımladı:(40)

Seviye 1: 25 yaş altı hastada geri dönüşlü ödem ve kanama mevcuttur.

Seviye 2: Fibrozis ve tendinit, tipik olarak 25-40 yaş grubundaki bir hastanın rotator manşetini etkiler. Ağrı sıklıkla aktivite ile tekrarlar.

Seviye 3: 40 yaşın üzerindeki hastada kemik çıkıntıları ve tendon yırtılmaları mevcuttur.

Neer'in rotator manşet patolojisine ilişkin orijinal sınıflandırmasından sonra görüntüleme teknikleri ve teknoloji zamanla ilerledikçe farklı karakteristik ve bileşenleri içeren sınıflandırmalar ortaya çıktı.

2.5.1. Parsiyel Kat Yırtıklar

Parsiyel kat yırtıklar için yaygın olarak başvuru olan sınıflandırma sistemi Ellman tarafından tanımlanmıştır ve yırtığın konumu, derinliği ve alanına dayanmaktadır (Tablo 1).(41) Bu sınıflandırma, Neer tarafından tanımlanan 3. derece manşet lezyonunun bir alt sınıflandırması olarak kabul edilir. Evre 1, 3 mm'den az tendon veya ayak izi kalınlığının dörtte birinden azını içerir. Evre 2, 3 ila 6 mm veya ayak izi kalınlığının yarısından azını içerir. Evre 3, ayak izinin 6 mm'den fazlasını içerir. Yırtıklar ayrıca eklem taraflı, bursal taraflı veya interstisyel olarak ayrılır.

Tablo 2.1. Ellman Parsiyel Kat Yırtık Sınıflaması(41)

KONUM	EVRE
A: Eklem Yüzey Taraflı	I. <3 mm derinlik
B: Bursal Yüzey Taraflı	II. 3-6 mm derinlik
C: İnterstisyel	III. >6 mm derinlik

Snyder ve ark. artroskopik bulgulara dayanarak daha ayrıntılı bir sınıflandırma sistemi geliştirdi.(42) Bu sistemde A, B ve C eklem taraflı, bursal taraflı ve tam yırtıkları temsil eder. Evre 0 normal rotator manşeti temsil eder, evre 1 boyutu 1 cm'den küçük olan yüzeysel yıpranmayı, evre 2 1 ila 2 cm boyutunda yıpranmayı içerir. Evre 3, tendonun 2 ila 3 cm'lik kısmında doku bozulmasıdır ve evre 4, büyük bir flep ve birden fazla tendonu içeren önemli bir manşet yırtığıdır.

Habermayer ve ark. artroskopik bulgulara dayanarak eklem tarafındaki yırtıklar için sadece koronal düzlemdeki boyutu değil aynı zamanda sagittal yırtık uzantısını da hesaba katan bir sınıflandırma geliştirdi.(43) Bu sınıflandırmada A tipi yırtıklar supraspinatusun medial sınırına kadar korakohumeral ligamanı tutar. B tipi yırtıklar kresent dokusu içinde izoledir. C tipi yırtıklar pulley sisteminin lateral sınırından supraspinatusun medial sınırına doğru kresent dokusuna kadar uzanır.

2.5.2. Tam Kat Yırtıklar

Tam kat yırtıkların çok sayıda sınıflandırma şeması vardır. Bunların hepsi yırtığın boyutunu, ilgili tendonların sayısını, yırtığın şeklini, kronikliğini, tendon kalitesini ve kas atrofisini tanımlayacak şekilde çeşitlidir.

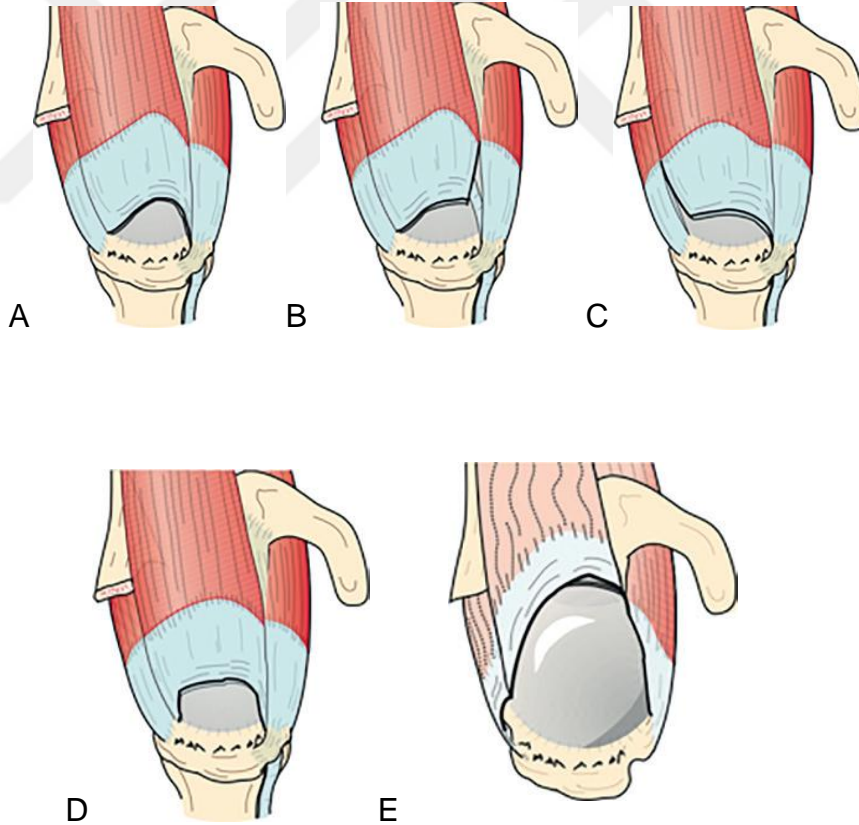
2.5.3. Yırtık Boyutu ve Yırtık Tendon Sayısı

Tam kat rotator manşet yırtıklarının boyutu için en sık kullanılan sınıflandırmalardan biri DeOrio ve Cofield tarafından tanımlanmıştır.(44) Gruplar yırtık boyutuna göre önden arkaya doğru katmanlara ayrılır: 1 cm'den az olanlar küçük, 1 ila 3 cm arası orta, 3 ila 5 cm arası büyük ve 5 cm'den fazlası masiftir.

Harryman ve ark. tarafından tanımlanan bir sınıflandırma sistemi, ilgili tendonların boyutuna ve sayısına dayanmaktadır.(45) Evre 0 sağlam bir rotator manşet, Evre IA supraspinatusun parsiyel kat yırtığı ve Evre IB sadece supraspinatusun tutulduğu tam kat yırtıktır. Evre II supraspinatus ve infraspinatusun bir kısmını içerir. Evre III supraspinatus, infraspinatus ve subscapularis tendonlarını içerir. Evre IV, rotator manşet artropatisini tanımlamak için kullanılır.

2.5.4. Yırtık Şekli

Ellman ve Gartsman tarafından geliştirilen bir sınıflandırma, yırtıkları üç boyutlu şekillerine göre karakterize etmeye çalıştı.(46) Bu sınıflandırma kresent, ters L şeklinde, L şeklinde, trapezoidal ve masif yırtıkları içerir.



Şekil 2.8. Tam kat yırtıkta Elman ve Gartsman Sınıflaması – A Kresent, B Ters L, C L şeklinde, D trapezoidal, E masif (46)

Burkhart ayrıca yırtılma modeline dayalı bir sınıflandırma sistemi de tanımladı. Tip 1 yırtıklar, koronal görüntüde kısa fakat sagittal görüntüde geniş olan kresent şeklinde yırtıklardır. Tip 2 yırtıklar koronal görüntüde geniş, sagittal görüntüde kısa olan U veya L şeklinde yırtıklardır. Tip 3 yırtıklar hem koronal hem de sagittal görüntülemelerde geniş olan masif yırtıklardır. Tip 4 yırtıklar, glenohumeral artrozun eşlik ettiği masif yırtıklardır. Bu sınıflandırmanın avantajı, onarım tekniğine rehberlik etme potansiyelidir: Tip 1 yırtıklar tendon-kemiğe onarımdan en fazla fayda sağlarken, tip 2 yırtıklar kenar yaklaştırmasından fayda görebilir.

2.5.5. Kas Atrofisi ve Yağ İnfiltrasyonu

Rotator manşet kas sisteminin yağ infiltrasyonunun sınıflandırılması için en yaygın referans Goutallier ve ark. tarafından tarif edilendir.(47) İlerlemiş kas atrofisi tipik olarak bir yırtığın kronik olarak retraksiyonunu gösterir; bunun prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir ve tüm rotator manşet yırtıklarında dikkate alınması gerekir. Evre 0 normal kası gösterir, evre 1'de yer yer yağ çizgilenmeleri var, evre 2'de bulunan yağ infiltrasyonu kastan az, evre 3'te kas ile eşit, evre 4'te ise yağ infiltrasyonu kastan daha fazla gözlenir.

2.5.6. Patte Sınıflandırması

Patte, yırtık boyutunun koronal ve sagittal görüntülemesini, tendon retraksiyonunu, kas atrofisini ve biceps tendonunun uzun başının bütünlüğünü birleştiren karmaşık ve kapsamlı bir sınıflandırma sistemi geliştirdi (Tablo 2.2). (48)

Frontal düzlemdeki topografi üç aşamaya ayrılır: Seviye 1 minimal retraksiyon, seviye 2 humerus başı seviyesine kadar tendon retraksiyonu ve seviye 3 glenoid seviyesinde tendon retraksiyonudur. Sagittal düzlemde yırtıklar altı segment olarak gruplandırıldı.

Tablo 2.2. Patte Sınıflandırması

Yırtığın derecesi
Grup I: Kısmi yırtıklar ya da kemikten ayrışımındaki sagittal planda 1 cm'den küçük olan tüm-cisim yırtıklar
a. Derin, parsiyel yırtıklar
b. Yüzeysel yırtıklar
c. Küçük, tüm-cisim yırtıklar
Grup II: Supraspinatusun tamamının tüm-cisim yırtıkları
Grup III: Birden çok tendonu içeren tüm-cisim yırtıklar
Grup IV: Sekonder osteoartritle birlikte masif yırtık
Yırtığın sagittal plandaki topografisi
Segment I: Subscapular yırtık
Segment II: Coracohumeral ligament yırtığı
Segment III: İzole supraspinatus yırtığı
Segment IV: Supraspinatusun tamamı ve infraspinatusun yansının yırtığı
Segment V: Supraspinatus ve infraspinatusun yırtığı
Segment VI: Subscapularis, supraspinatus ve infraspinatusun yırtığı
Yırtığın frontal plandaki topografisi
Seviye I: İnsersiyoda proksimal güdük
Seviye II: Caput humeri seviyesinde proksimal güdük
Seviye III: Glenoid seviyesinde proksimal güdük
Kasın kalitesi
1. Minimal yağ katmanı
2. Kastan az yağ
3. Kas ve yağ eşit
4. Kastan çok yağ
Biceps tendonunun durumu
1. Sağlam
2. Sublükse
3. Çıkık (Disloke)

2.6. Rotator Manşet Yırtıklarında Tedavi Seçenekleri

Parsiyel kat yırtığın tendon kalınlığının %50'sinden azını kapsadığı hastalarda ilk tedavi olarak konservatif tedavinin uygulanması gerektiği konusunda genel bir fikir birliği vardır.(49) Konservatif tedavinin süresi hastanın klinik ve radyolojik bulguları, fonksiyon bozukluklarının derecesi, fiziksel ihtiyaçları gibi özelliklerine göre ayarlanmalıdır. Geleneksel cerrahi dışı önlemler arasında göreceli dinlenme, soğuk veya sıcak uygulama, masaj, oral non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), aktivitelerin modifikasyonu, hareket aralığını korumak ve arttırmak için hafif egzersizler yer alır. İlk yaklaşım ağrı kontrolüdür. Oral NSAID'ler ve iki veya üç eklem içi kortikosteroid enjeksiyonu (steroidin yumuşak dokular üzerindeki olası zararlı etkileri nedeniyle daha fazlası önerilmez) ağrının kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir.(50) Ağrı

azaldıkça kas gücünün yeniden kazanılması ve omuz sertliğinin önlenmesi için fizik tedavi zorunludur. Daralmış kapsüler yapıların esnetilmesi, iyileşme için çok önemlidir.

Parsiyel kat yırtık tedavisi için cerrahi seçenekleri de mevcuttur. Bunlar: Debridman, subakromiyal dekompresyon ve tendon onarımıdır. Debridman veya onarım kararı hastaya ve patolojiye özeldir. Tendon kalınlığının %50'sinden fazlasını içeren bursal taraftaki yırtıklar ve eklem yırtıkları için seçici cerrahi onarım genellikle tavsiye edilir (Ellman evre III), oysa yırtık kalınlığının %50'sinden azını kapladığında genellikle debridman önerilir (Ellman evre I ve II).

Tam kat yırtıkta da konservatif tedavinin rolü vardır. Aktivite modifikasyonu, özellikle de baş üstü kullanımı içeren hareketlerin değiştirilmesi semptomların azalmasına katkı sağlayabilir.(51, 52) Steroid enjeksiyonları aynı zamanda semptomların azalmasına ve fonksiyonların iyileşmesine katkı sağlayabilir.(53, 54) Fizik tedavi tedavisinin hedefleri arasında hareket aralığının, gücün ve fonksiyonun restorasyonu yer alır. Etkili olabilmesi için tedavinin hem rotator manşeti hem de skapular kasları hedef alması gerekir.(55-57)

Cerrahi tedavinin amacı rotator manşet kuvvet çiftini eski haline getirmektir. Geleneksel olarak bu, transosseöz dikişler kullanılarak açık bir yaklaşımla gerçekleştirildi.(58, 59) Son yıllarda geliştirilen sütür ankorlar ile birlikte ve sütür ankor fiksasyonu gelişmiş artroskopik tekniklerin geliştirilmesine olanak sağladı. Mini-açık ve tüm artroskopik teknikler artık göreceli olarak yaygınlaşmış olup, geleneksel açık tekniklere eşdeğer veya onlardan daha iyi sonuçlar vermiştir.(59, 60)

Tendondan kemiğe onarım tipik olarak sütür ankoru fiksasyonu kullanılarak gerçekleştirilir. Ankor yerleştirilmeden önce yumuşak doku temizlenerek ve alttaki kortikal kemik açığa çıkarılarak ayak izi hazırlanmalıdır.(61) Onarım, cerrahın özel deneyimine göre tam artroskopi veya mini-açık teknik kullanılarak yapılabilir ve benzer sonuçlar elde edilebilir.

Cerrahi sonrası iyileşme süreci kabaca üç aşamaya ayrılabilir. Birincisi, yaralanma bölgesine çok sayıda inflamatuvar hücrenin infiltrate olduğu bir inflamatuvar faz vardır. Makrofajlar ve monositler nekrotik dokuyu ortadan kaldırır, hücre göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik eder ve sitokinlerin salınması yoluyla vaskülarizasyonu artırır. Bu faz yaralanmadan 24 saatten daha kısa bir süre içinde başlar ve birkaç gün sürer. İkincisi, tenositler ve fibroblastlar da dahil olmak üzere hücrelerin onarım bölgesine toplandığı bir proliferasyon fazı vardır. Bu faz birkaç hafta sürer ve bu dönemde tip III kolajenin depolandığı dönemdir. Son olarak, tip III kolajenin yerini tip I kolajenin aldığı ve bölgenin hücreliliğinde kademeli bir azalmanın olduğu bir remodelasyon fazı vardır. Bu sürecin sonucu, dört bölgedeki kavşağın doğal yapısının restorasyonu olmadan, reaktif skar oluşumu yoluyla tendon-kemik arayüzünün onarılmasıdır. Bu süreçler sonunda yeni oluşan skar dokusu doğal

yapışma bölgesinde bulunan normal dokudan daha düşük mekanik özelliklere sahip olur. Böylelikle bu oluşan doku travmalara ve kopmalara karşı daha duyarlı hale gelir. (62) Tendonun kemiğe integrasyonu ile iyileşmesindeki bu üç fazda gerçekleşen dört bölgenin yeniden oluşmasını destekleyen ve daha uzun vadeli iyi sonuçlar veren yeni yaklaşımlar aranmaktadır. Pluripotent mezenşimal kök hücre, kemik iliği kaynaklı kök hücre, plateletten zengin plazma, büyüme faktörleri, otogreft, allogreft, xenogreft ve sentetik skafoldlar denenen augmentasyon yöntemleri arasında sayılabilir.

2.7. Ozon Tedavisi

Ozon (O₃), flor ve persülfattan sonra bilinen en güçlü üçüncü oksitleyici ajan olması nedeniyle yüksek reaktiviteye sahip, allotropik, kararsız bir oksijen formu olan bir gazdır.(63, 64) Hammaddesi oksijen olan ozon, depolanamayan ve stoklama imkanı olmayan tek gazdır. Ozonun depolanamamasının nedeni, ozon gazının bulunduğu ortamın sıcaklığı ile doğru orantılı olarak zamanla hammaddesi olan oksijene dönüşmesidir.

Analjezik, antienflamatuar, immünomodülatör ve trofik özelliklere sahip olduğu bilinen O₃ birçok infeksiyöz, otoimmün, dejeneratif ve ortopedik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. (64, 65)

Ozon tedavisinde hem parenteral (intravenöz, intraarteriyel, intramusküler, subkutanöz, intra-artiküler ve intraplevral) hem de lokal (nazal, oral, intradiskal, vajinal, kolorektal ve kutanöz) yollar kullanılabilir.(66) Temel uygulama teknikleri Tablo 2.3'te sıralanmıştır.

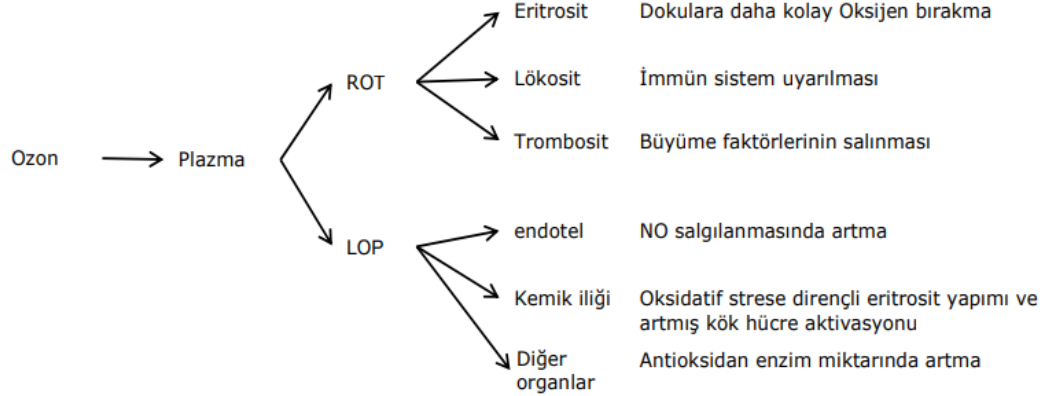
Tablo 2.3. Ozon tedavisinin temel uygulama teknikleri

- 1) Majör otohemoterapi: hastadan alınan belli miktarda kanın (genellikle 100 cc), aynı miktarda ve hedefe yönelik dozda medikal ozon gazı ile en az 5 dk karıştırılması sonrası tekrar intravenöz olarak hastaya verilmesidir.
- 2) Minör otohemoterapi: 5 mL kadar kan alındıktan sonra, aynı miktarda ve hedefe yönelik dozda medikal ozon gazı ile karıştırılması sonrasında intramusküler olarak uygulama yapılır.
- 3) Serum fizyolojik ozonlaması: majör otohemoterapiye alternatif olarak, özellikle Rusya'da tercih edilen ve daha düşük dozların kullanıldığı bir yöntemdir.
- 4) Gazın direkt uygulamaları: torbalama, kupalama, sauna, intrakaviter-insuflasyon, intramusküler, intradiskal, intra veya peri-lezyonal özel doz ve tekniklerle yapılan uygulamalardır.
- 5) Ozonlanmış ürünler yoluyla uygulamalar: saf zeytinyağı gibi ürünlerin özel bazı tekniklerle ozonlanması sonrası, genellikle topikal uygulamalardır.

2.7.1. Ozonun Etki Mekanizması

Ozon, oksijene kıyasla daha yüksek bir yoğunluğa ve daha hızlı suda çözünürlüğe sahiptir. Biyolojik sıvılarda O₃, oksijenden farklıdır ve biyomoleküllerle hızlı reaksiyona girer. Bu nedenle majör otohemoterapi uygulamasında O₃; çoklu doymamış yağ asitleri, antioksidanlar (askorbik asit ve ürik asit gibi), sülfhidril gruplarına sahip tiyol bileşikleri (sistein gibi), glutatyon ve albümin ile reaksiyona girer ve bu esnada doza bağımlı olarak DNA, RNA,

karbonhidratlar ve enzimler etkilenebilir. Tüm bu bileşikler O₃ karşısında oksidasyona uğrar ve reaktif oksijen türevleri (süperoksit, hidrojen peroksit ve hipoklorit) oluşur. Oluşan reaksiyonlar içinde en önemlisi doymamış yağ asitlerinin oksidasyonudur.(67) Medikal O₃ tedavisinde O₃'nun plazmada reaksiyona girmesinden sonra Reaktif Oksijen Türevleri (ROT) ve Lipid Oksidasyon Ürünleri (LOP) oluşur ve birçok hücrede farklı mekanizmalar tetiklenir.(68)



Şekil 2.9. Ozon tedavisinin etkileri (ROT: Reaktif oksijen ürünleri, LOP: Lipid oksidasyon ürünleri)

Oluşan LOP'lar; SOD, GSH-Px ve CAT gibi antioksidan enzimlerinin ve hemoksijenaz gibi stres proteinlerinin üretimini uyarır, kemik iliğinde metalloproteinaz salınımını aktive eder. Bu enzimlerden özellikle matriks metalloproteinaz-9 kök hücreleri kan dolaşımına salınır ve hasarlı bölgelerdeki iskemik ve enfarktüslü dokularda lokalize olabilir, bu da hasar sınırlaması ve daha iyi iyileşme ile sonuçlanır.(69, 70) Oluşan ROT'lar (özellikle H₂O₂) ise; eritrositlerde pentoz fosfat yolunun aktivasyonu ve glikolizin hızlanmasına neden olur. Arttırdığı 2,3 difosfogliserat ile birlikte oksihemoglobin eğrisi sağa kayar ve böylelikle oksijen dokulara daha kolay salınabilir. Hidrojen peroksit lenfosit ve monositlerde ise; sitoplazmaya nüfuz ederek sisteini oksitler ve diğer biyokimyasal olaylardan sorumlu transkripsiyon nükleer faktörü kB'yi (Nf-kB) aktive eder. Nf-kB, tirozin kinazı aktive eder ve bu olaylar dizisi reseptörlerin ve sitokinlerin sentezinden sorumlu çeşitli genlerin aktivasyonu ile sona erer. Bu durum IFN- γ , TNF- α , IL-2 ve IL-6'nın üretilmesine yol açar ve O₃'nun önemli immünomodülatör etkisi bu şekilde açıklanabilir.(68, 71)

O₃ terapisi belirli miktardaki oksijen/O₃ karışımının vücut boşluklarına ya da dolaşım sistemine uygulanması olarak kabul edilir ve bu karışım intravenöz, intramuskuler, intraartiküler, intraplevral, intrarektal ve intradiskal uygulanabildiği gibi topikal de uygulanabilir.(72) O₃'nun topikal tedavideki etkisi; interstisyel matriksin (fibrin, fibronektin, hiyaluronik asit), endotelial büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü üretimini arttırması ve yara iyileşmesi yoluyla olur.(68, 71) Medikal O₃ tedavisi doza bağımlı bir şekilde trombosit fonksiyonlarının artışına neden olmaktadır. Trombositler aktive olduktan sonra büyüme faktörü

salınımı ile iskemi gelişen hastalarda iyileşmeye olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir.(73)

2.7.2. Ozon Tedavisin Uygulama Dozları

Ozon biyolojik ortamlarda hızla moleküler oksijen ve oksijen radikallerine dönüşerek vücutta ılımlı bir oksidatif stres yaratır. Bu yolla ozon vücutta oksidatif bir tehdit olarak algılanır. Bu durum, antioksidan savunma sistemlerinde çalışan enzimlerin uyarılması ile sonuçlanır. Ozon dozu akut, net ve geçici bir oksidatif stres yaratmaya yeterli olmalıdır. Daha düşük dozlar plasebo etkiye, daha yüksek dozlar ise toksisiteye yol açmaktadır. Bu yüzden ozon dozlarının doğru bir şekilde ayarlanması çok önemlidir.(74)

Terapötik O₃ uygulama doz aralığı, 2010 yılında "Uluslararası Ozon Tedavisi Okulları" nın yayınladığı "Madrid Ozon Deklarasyonu" nda belirlenmiştir. Bu bilgi dahilinde terapötik O₃ konsantrasyonunun 560 µg/ml arasında olduğu kabul edilmiş ve konsantrasyonlar düşük, orta ve yüksek konsantrasyon olarak üçe ayrılmıştır:(75)

Düşük konsantrasyon (10-20 µg/ml): İmmün sistemin baskılandığı veya etkilendiği hastalıklarda tercih edilmektedir. O₃ bu konsantrasyon aralığında immünmodülatör etki yapmaktadır.

Orta konsantrasyon (20-30 µg/ml): O₃ bu konsantrasyon aralığında hem immünmodülatör hem de antioksidan etki yapar. Nörodejeneratif hastalıklarda (alzheimer, parkinson ve demans vs.), akciğer hastalıklarında (amfizem, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve akut respiratuar stres sendromu vs.), oftalmolojik hastalıklarda (retinitis pigmentosa, katarakt, glokom ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon vs.), hematolojik hastalıklarda (talasemi ve orak hücreli anemi vs.) ve vasküler hastalıklarda (hipertansiyon, venöz yetmezlik, periferik arteriyel hastalık, kardiyak iskemi ve venöz staz vs) kullanılmaktadır.

Yüksek konsantrasyon (30-60 µg/ml): Antiinflamatuvar etki göstermektedir. Enfeksiyöz (HIV, Herpes Simplex Virüs, Human Papilloma Virüs, Hepatit A, B, C, zona, giardiazis, candidiazis), dermatolojik, eklem (osteoartrit, gonartroz), alerjik ve sistemik inflamatuvar hastalıkların (SLE, romatoid artrit, Crohn hastalığı) tedavisinde kullanılmaktadır.

2.7.3. Ozon Tedavisi Uygulama Yöntemleri

Medikal O₃ tedavisi sistemik veya topikal yollarla uygulanmakta(72) olup en sık kullanılan üç uygulama şekli majör otohemoterapi, minör otohemoterapi ve rektal insüflasyondur.(76) Uygulama yolları tablo 2.4'te sunulmuştur:(71, 72, 77-79)

Tablo 2.4. O3 uygulama yolları

Major Otohemoterapi
Minör Otohemoterapi
Rektal veya Vaginal İnsüflasyon
Torbalama Metodu
İntradiskal Uygulama
Kas-İskelet Sistemi Uygulamaları
Periton İçi Uygulama
O ₃ 'lanmış Ürünler (O ₃ 'lu Su, Kremler Veya Zeytinyağı)

Major Otohemoterapi: Periferel arteriyel dolaşım bozuklukları, inme sonrası serebral sirkülasyon bozuklukları, oküler sirkülasyon bozuklukları (retinopatiler), diyabetik anjiyopatiler, akut ve kronik viral enfeksiyonlar (hepatitler), bağışıklık yetersizliğinden kaynaklanan hastalıklar ve bazı karsinomların destekleyici tedavisinde, kronik enflamasyonla giden kas iskelet sistemi rahatsızlıkları ve romatolojik rahatsızlıklarda ve kemik remiyelinizasyonunu sağladığı için postmenopozal osteoporoz gibi geniş bir endikasyon listesine sahiptir.Uygulamada kapalı ve basıncı alınmış bir sistem kullanılarak hastadan yaklaşık 50-100 ml kan alınır, vücut dışında steril koşullarda uygun dozlarda O3 ile reaksiyona sokulur. O3 ile zenginleştirilen hasta kanı belirli bir hızla hastaya tekrar geri transfüze edilir.(72, 78, 79)

Minör Otohemoterapi: Başlıca endikasyonları alerjik olgular, akne, furunculosisdir. Kas içine uygulanan bir otohemoterapi biçimi olan minör otohemoterapi, spesifik olmayan immüno-aktivatör olarak etki gösterir. Bu yöntemde hastadan alınan 2-10 ml kan, aynı miktarda 80-100 µq/ml'lik ozon/oksijen karışımı ile reaksiyona sokulur. Sonrasında oluşan karışım intramuskuler yolla vücuda geri verilir.(71, 72)

Rektal insüflasyon: Rektal insüflasyon sistemik etkileri açısından majör otohemoterapiye gerçek bir alternatif oluşturmuştur ayrıca lokal etkilerinden de faydalanılarak ülseratif kolit, proktit, anal fissür ve fistüllerde kullanılır.Medikal O3 tedavisinin en eski uygulama yöntemlerindedir. Bu yöntemde 150-300 ml ozon/oksijen karışımı kullanılır. Karışım katater ve katatere bağlı silikon torba veya enjektör aracılığı ile rektal yoldan uygulanır. Bu tedavi yöntemi toplamda 10-12 insüflasyonluk bir uygulama programıdır.(71, 79)

Topikal Uygulamalar: Uygun ozon/oksijen karışımı (ozon en çok %5, oksijen en az %95) ile üretilmiş gazın veya ozonlu sıvıların (su, yağ) cilt üzerine doğrudan uygulanması esasına dayanır. Ozonlu serum fizyolojik güçlü ve etkin bir antiseptiktir.Topikal uygulama yöntemleri arasında düşük basınçlı ozon gazı uygulamaları, ozona dirençli plastik kaplarda transkütanöz ozon irigasyonu, ozonize su uygulamaları, intraartiküler ozon enjeksiyonu, intradiskal ozon enjeksiyonu, subkütanöz ve intrakütanöz ozon uygulamaları sayılabilir.Topikal uygulama endikasyonları tablo 2.5'te sunulmuştur.(80)

Tablo 2.5. Ozonun çeşitli topikal uygulama endikasyonları ve muhtemel etki mekanizmaları

Topikal uygulama	Endikasyon	Etki mekanizması
Paravertebral	Miyofasiyal ağrı sendromu	Hücre metabolizmasının aktivasyonu, ATP artışı
İntramusküler enjeksiyonlar	Kas yaralanması	Antioksidanların aktivasyonu
İntraartiküler enjeksiyon	Romatoid artrit	Antiinflamatuvar etki
	Osteoartrit	Radikal çöpçü olarak süperoksit dismutaz aktivasyonu
	Diz travması	İmmüno-kompetan ve kıkırdak hücreleri aktivasyonu TGF-β'nin serbest kalması

ATP: Adenozin tri fosfat; TNF: Tümör nekroz faktörü; TGF-β: Dönüştürücü büyüme faktörü beta.

2.7.4. Ozon Tedavisi Endikasyonları

Ozon tedavisi organizmanın antioksidan ve antiinflamatuvar savunma sistemlerini destekleyen, dokulara oksijenin daha kolay bırakılmasını sağlayan fizyolojik altyapıya yönelik bir destek tedavisidir. Mevcut klinik çalışmaların gösterdiği üzere ozonoterapinin kullanıldığı bazı hastalıklar:(81)

Birinci kategori:

- Osteomiyelit, plevral ampiyem, fistülize abseler, enfekte yaralar, ağır yaralar, kronik ülserler, diyabetik ayak ve yanıklar.
- İleri iskemik hastalıklar (alt ekstremitte iskemisi ve kardiyak iskemi).
- Senil maküla dejenerasyonu (atrofik form).
- Ortopedik rahatsızlıklar ve lokalize osteoartroz.
- Kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyalji.
- Primer diş kökü çürükleri, özellikle çocuklarda.
- Kronik veya rekürren oral kavite enfeksiyonları.

İkinci kategori:

- Akut ve kronik enfeksiyon hastalıkları, özellikle kemoresistans bakteri, virüs ve mantar enfeksiyonları (hepatit, herpetik enfeksiyonlar ve herpes zoster, papillomavirüs enfeksiyonu, onkomikozis ve kandidiyazis, giardiyazis ve kriptosporidiozis)
- Kanserle ilişkili yorgunlukta modern tedavi yöntemleriyle birlikte uygulanan O3 terapi sonuçları iyileştirmekte.

Üçüncü kategori:

- Otoimmün hastalıklar (multiple sklerozis, romatoid artrit (RA), Crohn hastalığı, psöriyazis).
- Senil demans.
- Pulmoner hastalıklar (amfizem, astım, KOAH, idiyopatik pulmoner fibrozis ve ARDS).
- Deri hastalıkları (psöriyazis ve atopik dermatit).

- Metastatik kanser.
- Ciddi sepsis ve multiple organ yetmezliği.

Dördüncü kategori:

- Retininis pigmentoza
- Ani işitme kaybı ve tinnitus.

2.7.5. Ozon Tedavisinin Yan Etki ve Kontrendikasyonları

Uygun dozlarda uygulanan ozon tedavisinin yan etkisi neredeyse yok denilebilecek kadar azdır. Şimdiye kadar bildirilen yan etkiler uygulama hatalarına bağlı lokal komplikasyonlardır. Medikal O₃ tedavisi sonrası oluşabilecek yan etkilerin nedeni, iyatrojenik sebepler veya uygulanan O₃ dozunun terapötik aralıktan daha yüksek olmasıdır. Yan etkilerden sorumlu önemli iki ajan peroksinit ve hidroksil iyonudur.

Bazı durumlarda ozon terapisi uygulanması sakıncalı olabilir. Bunlar tablo 2.6'da verilmiştir:

Tablo 2.6. Medikal O₃ tedavisinin kontrendikasyonları

Glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz eksikliği Hamilelik (özellikle ilk trimester) Basedow Graves Tipi Kontrolsüz Hipertiroidizm Ağır Trombositopeni (< 50000 / mm ³) Ağır Myestenia Masif Kanamalı Hastalar Akut Alkol İntoksikasyonu Malign Hipertansiyon
--

2.8. Hiperbarik Oksijen

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi, hastalığı tedavi etmek amaçlı kapalı bir sistem içinde, deniz seviyesindeki atmosferik basınçtan daha yüksek bir basınçta, maske, başlık veya ortamdaki sürekli ya da aralıklı %100 oksijen solutulması ile uygulanan bir tedavi şeklidir.(82-85) Deniz seviyesindeki atmosfer basıncı 1 ATA'dır (1 ATA= 760 mmHg); UHMS, hiperbarik oksijeni (HBO), bir kişinin deniz seviyesi basıncından daha yüksek basınca sahip bir hiperbarik oda içinde aralıklı olarak %100'e yakın oksijen soluduğu bir müdahale olarak tanımlar. Klinik amaçlar için, %100 oksijene yakın nefes alırken basınç 14 ATA'ya eşit veya bu değeri aşmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi (USP) ve Sıkıştırılmış Gaz Birliği (CGA) Derece A, tıbbi dereceli oksijenin hacimce %99.0'dan az olmayacağını belirtir ve Ulusal Yangından Korunma Birliği (NFPA), USP tıbbi dereceli oksijeni belirtir. Bazı

durumlarda hiperbarik oksijen tedavisi birincil tedavi yöntemini temsil ederken diğerlerinde cerrahi veya farmakolojik müdahalelere yardımcı olur.

NFPA, minimum inşaat ve işletme gerekliliklerini belirlemek amacıyla odaları doluluk durumuna göre sınıflandırır:

- 1) A Sınıfı İnsan, çoklu konaklama
- 2) B Sınıfı-İnsan, tek kişilik konaklama
- 3) C Sınıfı Hayvan, üzerinde insan barındırmayan



Şekil 2.10. HBO kabinleri: Soldan sağa A sınıfı çoklu insan, B sınıfı tek insan, C sınıfı hayvan kabinleri

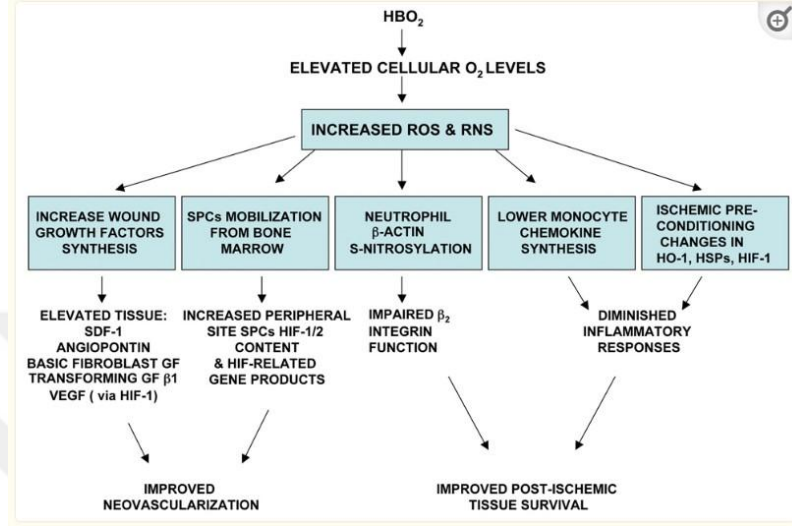
UHMS ve FDA tarafından kabul edilen 14 endikasyon arasından, hava embolisi ve dekompresyon hastalığının tedavisi diğerlerine göre çok daha iyi tanımlanmıştır ve tedavi sonuçlarına yönelik daha güçlü kanıtlar mevcuttur. HBO tedavisinin ortopedi ve travmatoloji alanındaki çeşitli hastalıklarda başarılı uygulama sonuçları vardır. Bunlar; nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, akut travmatik iskemi, ezilme yaralanması, kompartman sendromu, problemlili yaralar, sorunlu deri greftleri ve flepler, refrakter osteomyelit, osteonekroz, spor yaralanmaları, kırık iyileşmesi ve sinir iyileşmesidir. Diğer yandan bazı endikasyonlarda ise, mevcut kanıtların zayıflığı ve randomize kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle, HBO tedavisinin etkinliğini belirlemek için daha fazla araştırma gerekmektedir.

2.8.1. Hiperbarik Oksijenin Etki Mekanizması

HBO tedavisi fizyolojik ve farmakolojik etkilerini temel olarak iki ana mekanizma ile göstermektedir. Bunlardan ilki yüksek basıncın mekanik etkisi, diğeri ise sıkıştırılmış oda içerisinde %100 O₂ solunurken oksijenin kısmi basıncının (pO₂) yükselmesidir:

Yüksek Basıncın Mekanik Etkisi: Boyle Yasası'na göre sıcaklık sabit tutulduğunda kaptaki gazın hacmi basıncıyla ters orantılıdır. Bu, kapalı bir gaz üzerinde basınç arttığında hacminin azaldığı veya bunun tersi anlamına gelir. Gaz hacminin azaltılması, arteriyel gaz embolisi ve dekompresyon hastalığı gibi vücutta gaz kabarcıklarının bulunduğu patolojik durumların tedavisiyle doğrudan ilgilidir. Bu mekanizmaların bir özeti Şekil 2.11'de gösterilmektedir. Klinik pratikte

HBOT'un mekanik etkisi, dekompresyon hastalığı ve arteriyel gaz embolisi gibi durumlarda dokularda patolojik olarak oluşan gaz kabarcıklarının hacmini azaltmak ve bu kabarcıklardan kaynaklanan hasarı azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Vücuttaki tüm anatomik ve patolojik gaz alanları basınç değişikliklerinden etkilenir ve bu basınç-hacim değişiklikleri barotrauma olarak sınıflandırılan bazı komplikasyonların temelini oluşturur.



Şekil 2.11. Doku oksijen geriliminin yükselmesiyle ilişkili HBO2'nin terapötik mekanizmalarına genel bakış. Şekil, reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) artan üretimine bağlı olarak ortaya çıkan ilk etkileri (kutularla gösterilir) ve bunların sonuçlarını özetlemektedir.

Artan Oksijenin Kısmi Basıncının Etkileri: Henry Yasası, sıcaklık sabit tutulduğunda ve gaz çözücü ile reaksiyona girmediğinde, bir sıvıda çözünen gaz miktarının basınçla doğru orantılı olduğunu belirtir. Bu, sıvıyla temas halindeki bir gazın basıncı arttığında, sıvı içinde daha fazla gazın çözüldüğü anlamına gelir. Bu yasaya göre hiperbarik oksijenasyon sırasında hastanın kanındaki ve interstisyel sıvısındaki O₂ içeriği ve pO₂ düzeyleri yükselir ve HBOT'un anti-hipoksik etkisi ortaya çıkar. HBOT'un antihipoksik ve hiperoksik etkileri, anti-toksik, anti-ödem, anti-enfeksiyöz ve yara iyileştirici etkilerine aracılık eder. HBOT'un hiperoksik etkisi aynı zamanda yüksek pO₂ düzeylerine bağlı bazı komplikasyonlarla da ilişkilidir.

2.8.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları

HBOT endikasyonları her ülkenin ulusal düzenlemelerine göre değişmektedir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından onaylanan ve Türkiye Sosyal Güvenlik Kurumu'nun geri ödeme politikası kapsamındaki HBOT endikasyon listesi, Denizaltı ve Hiperbarik Tıp Derneği (UHMS) ve Avrupa

Hiperbarik Tıp Komitesi'nin (ECHM) endikasyon ve öneri listesinden oluşmaktadır.(82, 84, 86)

Tablo 2.7. Sağlık Bakanlığı mevzuatı HBO endikasyonları

EK-5

Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları;

1. Dekompresyon hastalığı,
2. Hava veya gaz embolisi,
3. Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu,
4. Gazlı gangren,
5. Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları (derialtı, kas, fasya),
6. Crush yaralanmaları, kompartıman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler,
7. Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (diyabetik ve non-diyabetik),
8. Kronik refrakter osteomyelit,
9. Aşırı kan kaybı,
- 10.Radyasyon nekrozları,
- 11.Tutması şüpheli deri flepleri ve greftleri,
- 12.Termal yanıklar,
- 13.Beyin absesi,
- 14.Anoksik ansefolapati,
- 15.Ani işitme kaybı,
- 16.Retinal arter oklüzyonu,
- 17.Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomyelitleri.

2.8.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Kontrendikasyonları

Tedavi edilmeyen pnömotoraks, HBOT için tek mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Pnömotorakslı bir hastanın HBOT ile tedavi edilmesi gerekiyorsa tedaviden önce göğüs tüpü takılmalıdır. Ayrıca komplikasyon riskini artıracak bazı göreceli kontrendikasyonlar da vardır. Göreceli kontrendikasyonlar arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, akciğer grafisinde asemptomatik pulmoner lezyonun varlığı, karbondioksit retansiyonu ile oluşan amfizem, geçirilmiş göğüs ameliyatı veya kulak ameliyatı öyküsünün bulunması, bilinç kaybı, bayılma nöbetleri, malignite varlığı, gebelik, optik nörit, konjestif kalp yetmezliği, kontrol edilemeyen hipertermi, hipotermi, kloströfobi, kalp pili varlığı bulunmaktadır.(87)

2.8.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Komplikasyonları

HBO tedavisinin en sık görülen komplikasyonu orta kulak barotravmasıdır. Bu komplikasyon genellikle tedavinin kompresyon aşamasında ortaya çıkar. Boyle kanununa göre orta kulak boşluğu daralır ve kulak zarı orta kulak boşluğuna doğru emilir. Hasta, basınç dengeleme manevraları ile orta kulak basıncını odacığın ortam basıncına eşitleyemediği takdirde kulak ağrısı ve kulak zarında hiperemi meydana gelir. Eğer bu anda bası durdurulmazsa hiperemi kanamaya kadar ilerleyebilir ve sonunda kulak zarı delinebilir. Bunun dışında hiperbarik oksijen tedavisinin diğer komplikasyonları:

- Dekompresyon hastalığı
- Oksijen toksisitesi
- Kusma
- Katarakt
- İlerleyici miyopi
- Yorgunluk
- Klostrorobi
- Hipoglisemi
- Trombositopeni
- Solunum yetmezliği
- Baş ağrısı
- Kılınma artışı

BÖLÜM 3

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi hayvan laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma öncesi ÇOMÜ Hayvan Etik Kurulu'ndan çalışma için izinler alındı. Bu çalışmada Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi (ÇOMÜ) Deneysel Araştırma Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 36 adet Wistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Çalışmaya dâhil edilen ratların ortalama yaşı 6 ay (5,0–7,0 ay) ve ortalama ağırlıkları 300 gram (250–350 gram)'dı. Hayvanlar rastgele 5 gruba ayrılarak her bir kafeste 3 hayvan olacak şekilde laboratuvar ortamında izlendiler. Çalışma boyunca ratlara limitsiz olacak şekilde musluk suyu (ad libitum) ve standart kemirgen yemi verildi. Hayvanlar 22 santigrad derece (°C) sıcaklık, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde takip edildiler. Çalışmaya dahil edilen ratlar 5 gruba ayrıldı;

Kontrol Grubu (K) (n=6): Herhangi bir işlem (anestezi, cerrahi) uygulanmayan grup

Tamir Grubu (T) (n=6): Her iki omuza rotator tamir yapılacak ve 6 hafta ek işlem uygulanmadan takip edilecek grup

Hiperbarik Oksijen Grubu (HBO) (n=8): Her iki omuza rotator tamir yapılacak ve 6 hafta HBO verilecek grup

Ozon Grubu (O3) (n=8): Her iki omuza rotator tamir yapılacak ve 6 hafta ozon verilecek grup

Hiperbarik Oksijen (HBO) + Ozon (O3) Grubu (n=8): Her iki omuza rotator tamir yapılacak ve 6 hafta HBO ve ozon verilecek grup

Tablo 3.1 Deneysel Hayvanları Dağılım Tablosu

Grup Adı	Hayvan Sayısı
K	6
T	6
HBO	8
O3	8
HBO+O3	8

Çalışma süresince denekler ÇOMÜ Deneysel Araştırma Merkezi'nde uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu. Ratlarda deneysel Rotator Manşet Tamir Modeli oluşturmak için yapılan Rotator Manşet Tamiri cerrahisinin sonraki 1. gün itibariyle ratlara gruplarına göre O3 veya HBO tedavisine başlandı. HBO grubundaki 8 rata günde 2 kez HBO deney basıncı

odasında (Barotech Tıbbi Malzemeler Medikal Ürünleri, İstanbul, Türkiye) 2 ATM basınç altında 6 hafta boyunca HBO inhalasyonu uygulandı. O3 grubundaki 8 rata medikal O3 jeneratöründen elde edilen (Turkozone Blue S, İstanbul, Türkiye) tıbbi O3 (%95 O2/%5 O3) günde 1 kez intraperitoneal yoldan 30 µg / ml konsantrasyonunda ve 2 ml hacimde olacak şekilde intraperitoneal yoldan uygulandı. HBO + O3 grubundaki 8 rata günde 2 kez HBO deney basınç odasında (Barotech Tıbbi Malzemeler Medikal Ürünleri, İstanbul, Türkiye) 2 ATM basınç altında HBO inhalasyonu ve medikal O3 jeneratöründen elde edilen (Turkozone Blue S, İstanbul, Türkiye) tıbbi O3 (%95 O2/%5 O3) günde 1 kez intraperitoneal yoldan 30 µg / ml konsantrasyonunda ve 2 ml hacimde olacak şekilde intraperitoneal yoldan 6 hafta uygulandı. O3 ve HBO tedavisinin uygulaması her gün aynı saatlerde, aynı kişi tarafından uygulandı. Kontrol ve Tamir grubu olarak kaydedilen 12 rata ise herhangi bir tedavi verilmedi.

Cerrahi işleminden 6 hafta sonra tüm ratlar servikal dislokasyon yöntemi ile sakrifiye edilerek deneysel Rotator Manşet Tamir modeli oluşturulan ratların sağ ve sol omuz eklemleri scapula, humerus ve rotator manşet tendonunu içerecek şekilde çıkartıldı. Çıkartılan sağ omuz eklemleri patolojik inceleme yapılması için ait oldukları grupların ismi ve yönleri gizli kalacak şekilde sınıflandırılarak numaralandırıldı ve histopatolojik değerlendirme yapılabilmesi için %10'luk formalin çözeltisi içeren patoloji kaplarına konularak ve patolojik inceleme için değerlendirmeye alındı. Çıkartılan sol omuz eklemleri daha sonra biyomekanik çalışma yapmak üzere -80 derecede buzdolabında saklandı.

3.2 Deneysel Rotator Manşet Tamir Modeli Oluşturulması

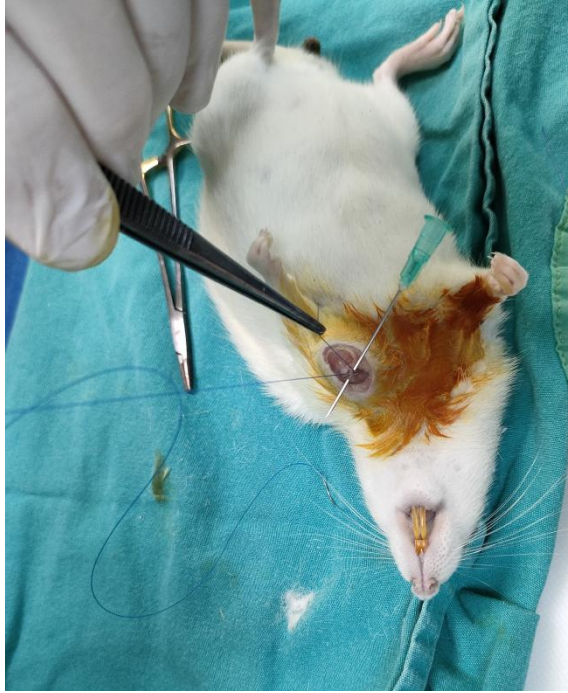
Gerekli hazırlıkların ardından hayvanlar ameliyathaneye alınıp her bir ratın ağırlığı elektronik tartıyla tartılarak anestezi ilaç dozu hesaplandı. Anestezi olarak cerrahi uygulanan tüm gruplardaki ratlara intramusküler olarak 30 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar R, Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazine hidroklorid (Xylasinbio, Bioveta, Ankara, Türkiye) anestezi sağlandı.

Yapılan anesteziyi takiben ratlar sırt üstü yatırılarak ratların sağ ve sol omuz bölgeleri tıraş edildikten sonra povidon iyodür (Batticon®, ADEKA, Türkiye) ile dezenfekte edildi. Sağ ve sol omuz bölgeleri açıkta kalacak şekilde steril cerrahi örtü ile örtüm yapıldıktan sonra 10 mg/kg Sefazolin Na preoperatif antibiyotik profilaksisi olarak intramusküler zerk edildi. Ratlarda cerrahi yaklaşım olarak deltoid split tekniği tercih edildi. Akromiyoklaviküler eklem ulaşmak için kranialateral bir kesi yapıldı. Akromiyoklaviküler eklem keskin bir şekilde disseke edildi ve deltoidin akromiyon üzerindeki orijininin deltoid ayrıldı. Supraspinatus tendonunda kesi yapıp tendon 4.0 polipropilen suture (Propilen 4/0, Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile modifiye Mason-Allen tekniğine uygun olarak işaretlendi. Ardından humerus eklem yüzeyi görüldü ve 21 gauge iğne ile supraspinatus ayak izi bölgesinin 2 mm distalinde ve humerus eklem yüzeyinin 2 mm lateralinde bir delik açılarak, dikiş humerustaki delikten geçirilerek Mason-Allen tekniğine uygun olarak tamir uygulandı. Kaslar ve cilt 3/0 emilebilir sutureler (pegelak 3/0, Doğsan, Trabzon, Türkiye) ile dikildi. Bu işlem her ratta bilateral

olarak her iki omuzda da uygulandı. Cerrahi tedavi sonrasında ratların omuzlarına herhangi bir tespit uygulanmadı ve serbest dolaşımlarına izin verildi.



Şekil 3.1. Omuz eklemine uygulanan cilt insizyonu



Şekil 3.2. Supraspinatus tendonunun bulunması ve Mason Allen Tekniği ile işaretlenilmesi



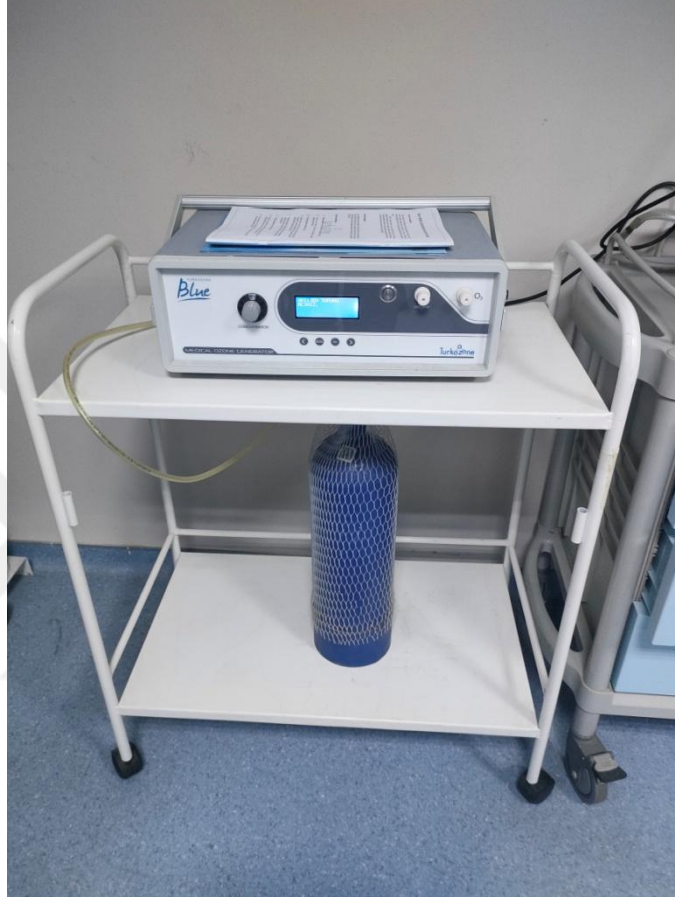
Şekil 3.3. Humerus üzerindeki supraspinatus ayak izi bölgesinin hazırlanılması



Şekil 3.4. RM Tamiri sonrası

3.3 Ozon Uygulaması

Cerrahi işlemden 1 gün sonra O₃ ve HBO+O₃ gruplarındaki toplam 16 rata medikal O₃ jeneratöründen elde edilen (Turkozone Blue S) tıbbi O₃ (%95 O₂/%5 O₃) günde 1 kez intraperitoneal yoldan 30 µg / ml konsantrasyonunda ve 2 ml hacimde olacak şekilde uygulandı.



Şekil 3.5. Tıbbi Ozon Jeneratörü

3.4. Hiperbarik Oksijen Uygulaması

Cerrahi işlemden 1 gün sonra HBO ve HBO+O₃ grubundaki 16 rata ÇOMÜ Deneysel Araştırmalar Merkezindeki deney hayvanları için tasarlanmış hiperbarik oksijen tedavi odasında (Barotech Tıbbi Malzemeler Medikal Ürünleri) HBO inhalasyonu tedavisi uygulandı. Ratlar, içi 10 dakika boyunca %100 oksijen ile havalandırılıp, içerdiği normal hava boşaltılan deney hayvanları için tasarlanmış hiperbarik oksijen tedavi odasına alınarak odanın basıncı 10 dakika süresince yavaş bir şekilde 2 ATA'ya çıkartıldı. Takip eden 40 dakika boyunca hayvanlara 2 ATA basınç altında %100 oksijen uygulandı. Bu sürenin sonunda oda basıncı yine 10 dakika içinde yavaş bir şekilde 1 ATA'ya düşürülüp tedavi sonlandırıldı. Bu tedavi protokolü 12 saatte bir olacak şekilde 6 hafta boyunca uygulandı.



Şekil 3.6. HBO basınç odası



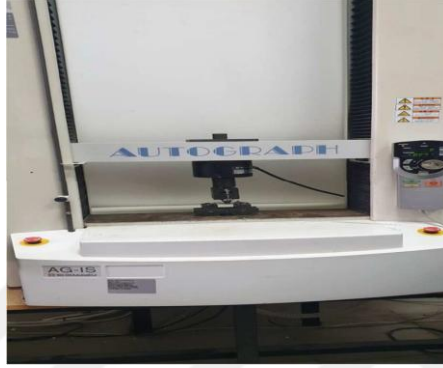
Şekil 3.7. Ratların HBO basınç odasına yerleştirilmesi



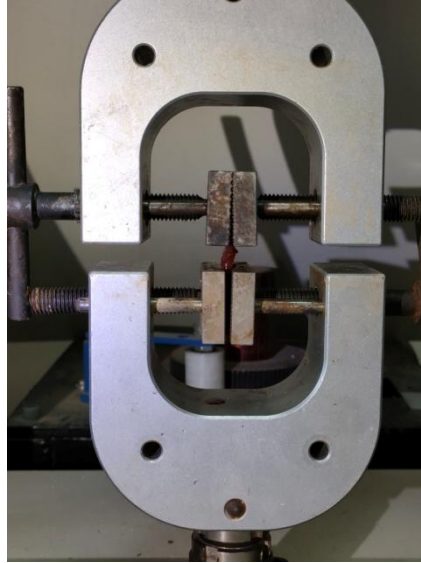
Şekil 3.8. Basıncın 2 ATA'ya getirilmesi

3.5. Biyomekanik Ölçüm

Biyomekanik çalışma İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Biyomekanik Anabilim Dalı'nda yapıldı. Biyomekanik ölçümler Shimadzu Autograph AG-IS (5kN, Load Cell: SLBN5KN) marka cihazında çekme (tensile) testi yapılarak değerlendirildi. Rat humerus ve skapula kemikleri kırılmaması için ayarlanabilir mini klempler kullanıldı. Her iki kemik uç kısımlarından sabit tork ile sıkıştırıldı. Ardından 5 mm/dk sabit hızda çekme testi uygulanarak maksimum kuvvet değerleri grafikte not edildi.



Şekil 3.9. Shimadzu Autograph



Şekil 3.10. Tensil Test Düzenneği

3.6. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme için alınan örnekler, ilk olarak %10'luk Neutral Buffer formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Kemikteki kalsiyumu uzaklaştırmak için dekalsifikasyon işlemi uygulandı. Dekalsifikasyon sonrası doku örnekleri akar su altında yıkandı. Suyun uzaklaştırılması için dokular artan

derecelerde alkol serilerinden geçirildi. Sonrasında dokular parlatılma amacıyla ksilolden geçirildi ve erimiş parafine gömüldü. Tüm bloklar omuz eklem seviyesinden örnekleme ile 3 mikron kalınlığında transvers seri kesitler alınarak histolojik yapıyı değerlendirmek için cam lamalar üzerine alındı. Elde edilen kesitlere Hematoksilen&Eozin (H&E) ve Masson Trichrome boyası ile boyandı.

Elde edilen örnekler histopatolojik değerlendirme için ışık mikroskobu Nikon Eclipse Ci-L model mikroskop kullanıldı ve skorlamalar yapıldı. Örneklerin fotoğraflamaları Carl Zeiss Axio Scope model mikroskop ile yapıldı. Örnekler patolog tarafından vaskülarite, sellülarite, inflamasyon derecesi, kolajen liflerin devamlılığı ve kolajen liflerin paralel yönelmesi Chung ve ark. belirlediği kriterlere histolojik bulgular yarı kantitatif olarak 4 grade olarak (0, 1, 2 ve 3) belirlendi. Kolajen lif devamlılığı ve paralel yönelmiş kolajen lifleri, oranın <25'i (grade 0), oranın 25-50'si (grade 1), oranın 50-75'i (grade 2) ve >75'i (grade 3) ile mevcut olarak belirlendi. Vaskülarite, selülarite ve inflamasyon oranı, yok veya minimal varsa (grade 0), hafif derecede varsa (grade 1), orta derecede varsa (grade 2) ve şiddetli veya belirgin şekilde varsa (grade 3) olarak belirlendi.

3.7. İstatistiksel Çalışma

Bu çalışmada veriler R programlama dili kullanılarak analiz edilmiştir (R core team, 2023 *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya)

Biyomekanik sonuçları nicel bir değişken olup öncelikle bu değişken için tanımlayıcı istatistikler ve grafik (box plot) elde edildi. Çalışmada uygulamalar arası farkın biyomekanik bakımından varlığı araştırılmıştır. Bu amaçla Tek Yönlü Varyans Analizi (One-way ANOVA) yürütülmüştür. ANOVA analizinin yürütülebilmesi için Normallik ve Varyansların Homojenliği varsayımını sağlaması gerekmektedir. Bu amaçla Normallik varsayımı için *Shapiro wilk's testi* varyansların homojenliği için ise *Levene test* kullanıldı. Her iki testin sonucunda 0.05 önem seviyesinde varsayımların sağlandığı sonucu elde edildi.

Histopatolojik değişkenler nitel değişken ve yarı kantitatif değerler olup, bağımsız iki kategorik değişken arasında bir ilişki olup olmadığını Ki-kare bağımsızlık testleri ile test edildi. Ki-kare bağımsızlık testinin yalnızca tüm gruplardaki beklenen frekanslar 5'e eşit veya daha büyük olduğunda yapıldı. Beklenen frekansların minimum sayısı 5 olduğunda bu varsayım karşılandı. Koşul karşılanmazsa, Fisher'in exact testi tercih edildi. Bu çalışmada her ikili değişkenler arasındaki ilişkiyi incelerken önce çapraz tablo oluşturuldu. Çapraz tablolarda beklenen değer frekansları incelendi. Bahsedilen varsayım karşılandığında Pearson Ki-Kare testi, karşılanmadığında Fisher's exact test kullanıldı. Karşılaştırmada önem seviyesi 0.05 olarak belirlendi. Karar verilirken ise analiz çıktılarındaki p değerine bakıldı. Eğer p-değeri 0.05'ten küçük ise reddedildi. Eğer p değeri 0.05'ten büyük ise reddedilemedi yani kabul edildi.

BÖLÜM 4

BULGULAR

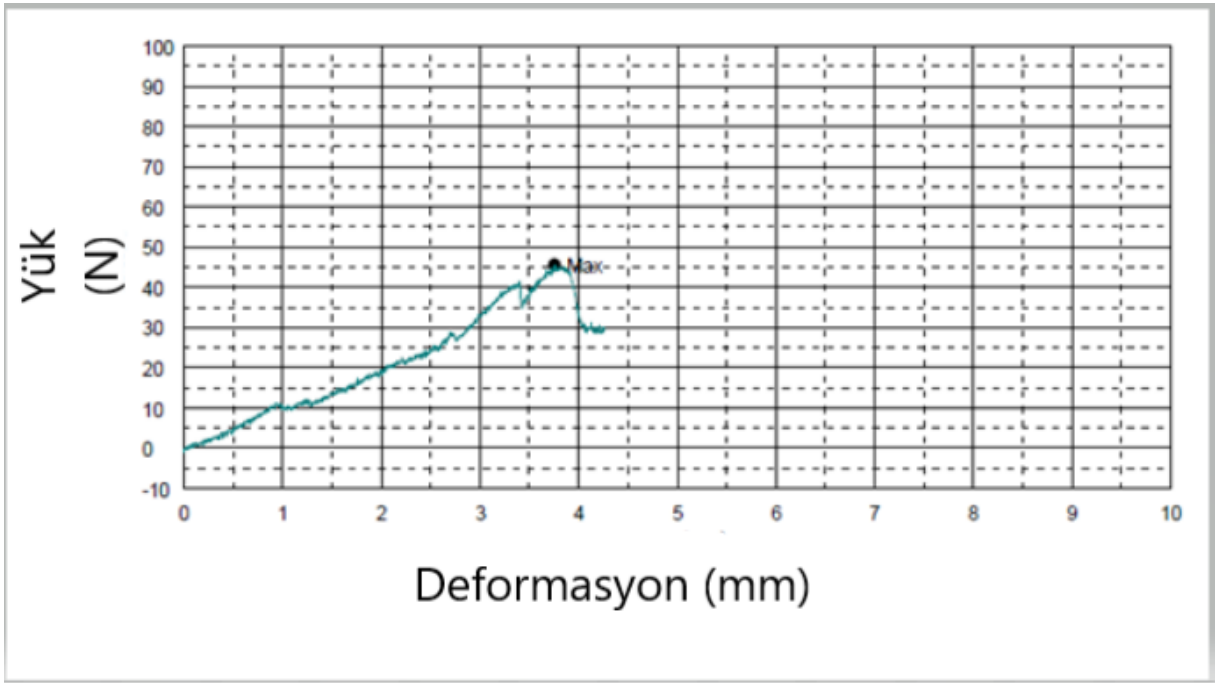
4.1.Klinik Bulgular

Ratlarda cerrahi sonrası beslenme ve sıvı alımında herhangi bir problem olmadığı görüldü. Ratlar, her iki üst ekstremitelerini normal bir şekilde kullanmaya devam ettiler. Ratlara yapılan anesteziden sonra ratların 4 tanesinin uyanamaması üzerine exitus kabul edildi ve kalan 36 rat yeniden gruplandırıldı. Sonraki günlerde ratlarda herhangi bir kayıp olmadı. Cerrahi işlem sonrası, ratlarda operasyon bölgesinde enfeksiyon belirtisi görülmedi. Ratların daha sonra omuz eklemleri alındığında hiçbir omuz ekleminde kontraktür ve GH eklem dislokasyonu gözlemlenmedi.

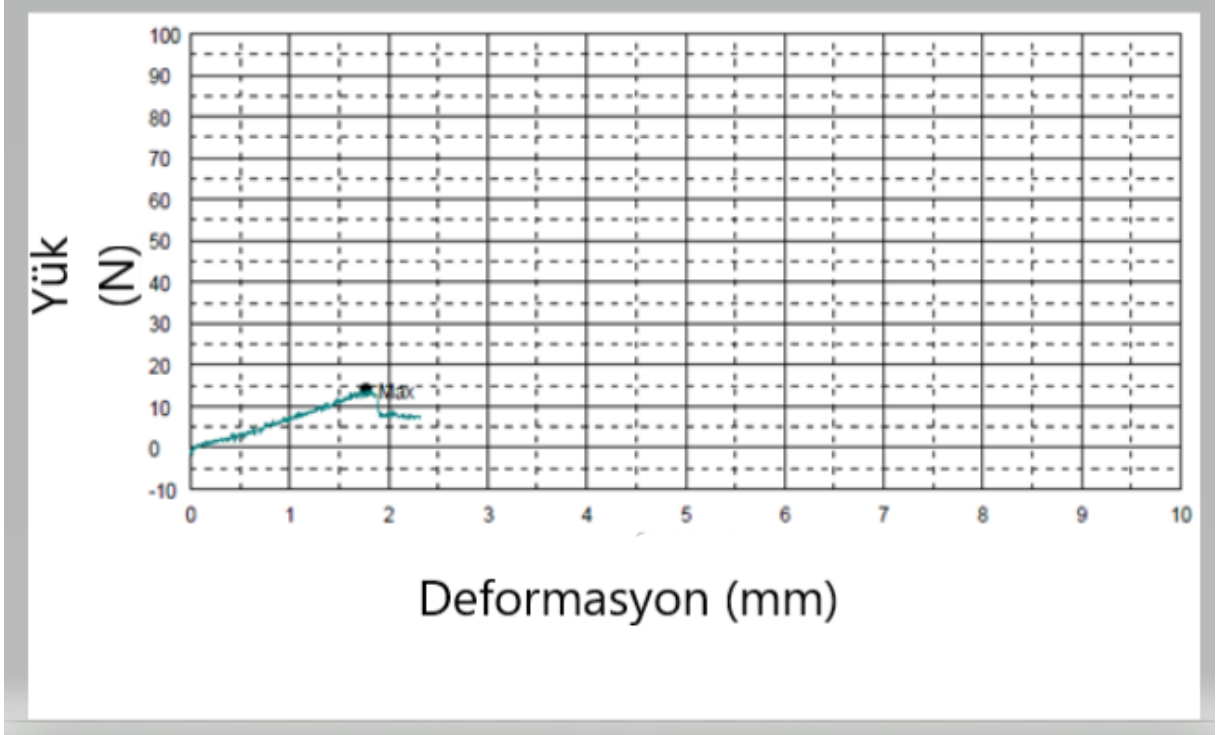
4.2. Biyomekanik Bulgular

Biyomekanik veriler uygulanan kuvvet(Newton) ve şekil değiştirme (mm) eğrisi üzerinden incelendi. Kopmanın gerçekleştiği maksimum kuvvet değerleri not edildi. Grafik örnekleri aşağıda verilmiştir.

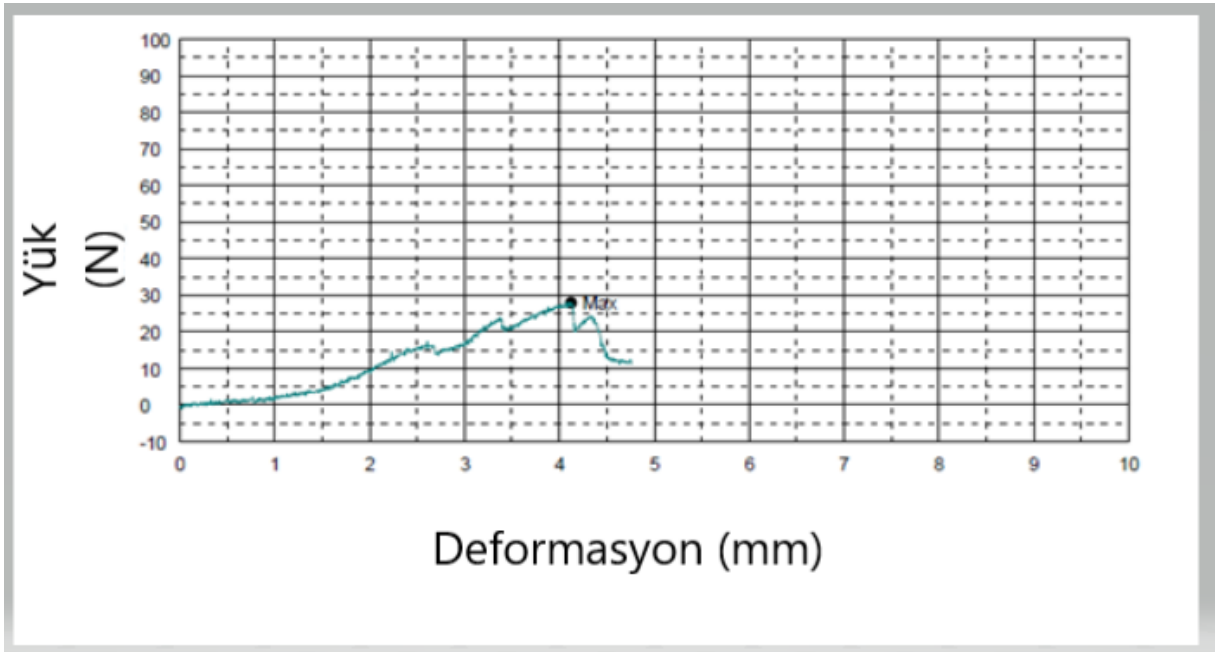
Grafik 4.1. Kontrol grubuna ait Yük – Deformasyon eğrisi (Bu örnekte maksimum kuvvet 45,4688 N olarak not edildi)



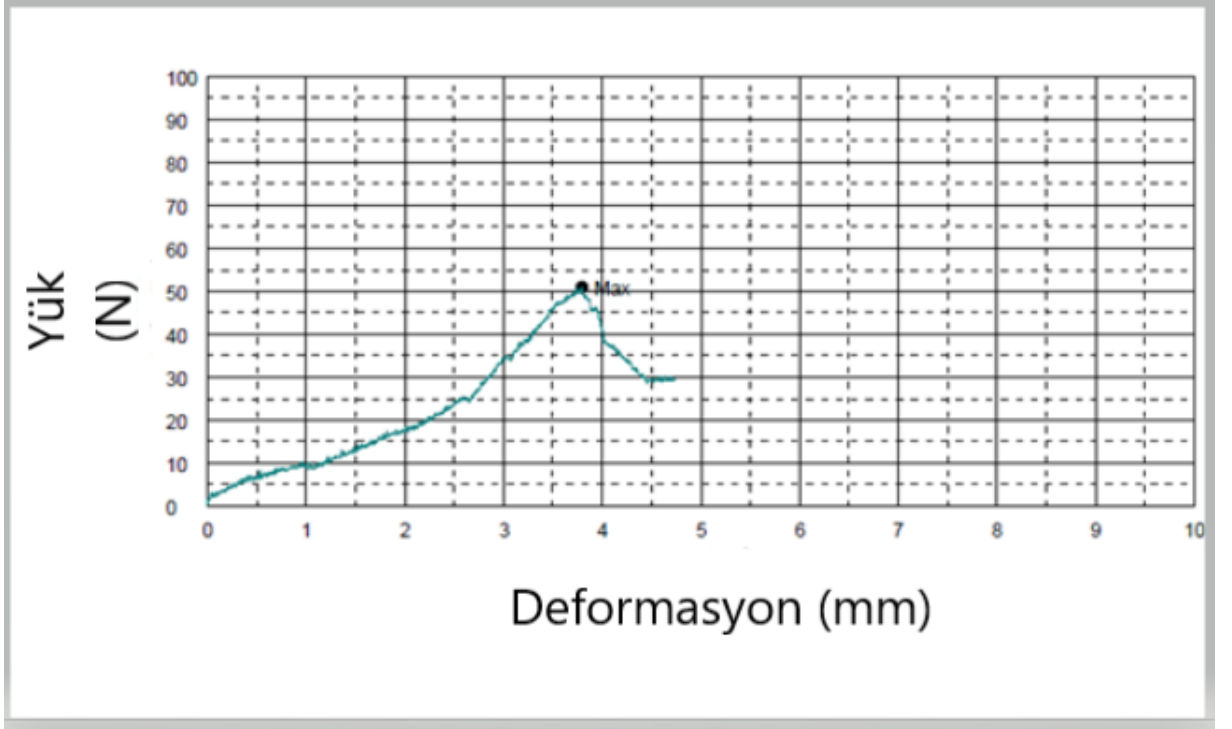
Grafik 4.2. Tamir grubuna ait Yük – Deformasyon eğrisi (Bu örnekte maksimum kuvvet 14,0625 N olarak not edildi)



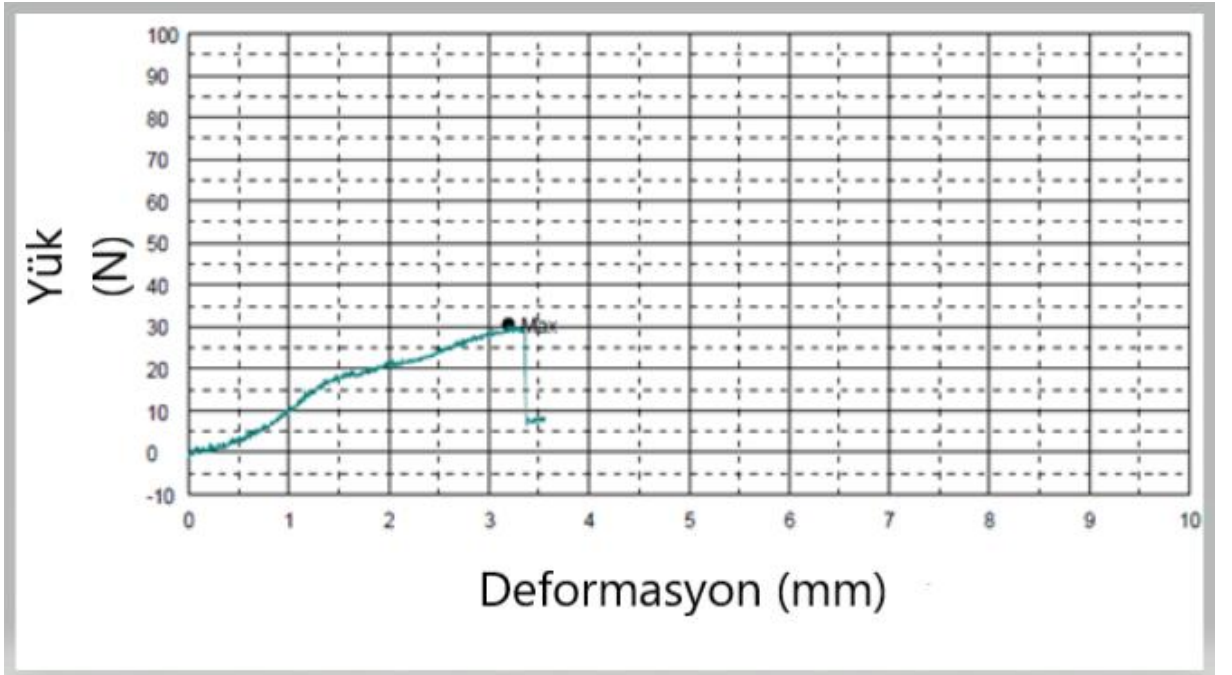
Grafik 4.3. O3 grubuna ait Yük – Deformasyon eğrisi (Bu örnekte maksimum kuvvet 27,8688 N olarak not edildi)



Grafik 4.4. HBO grubuna ait Yük – Deformasyon eğrisi (Bu örnekte maksimum kuvvet 50,9375 N olarak not edildi)



Grafik 4.5. HBO+O3 grubuna ait Yük – Deformasyon eğrisi (Bu örnekte maksimum kuvvet 30,6250 N olarak not edildi)



Gruplara ait kuvvet, yer değiştirme eğrisinde bulunan maksimum kopma kuvveti sayısal değerleri (**Tablo 4.1**) incelendiğinde skor olarak kontrol grubundaki değerlerin en yüksek olduğu ve tamir grubunun ise en düşük olduğu görüldü.

Tablo 4.1. Biyomekanik analiz sonuçlarının sayısal verileri

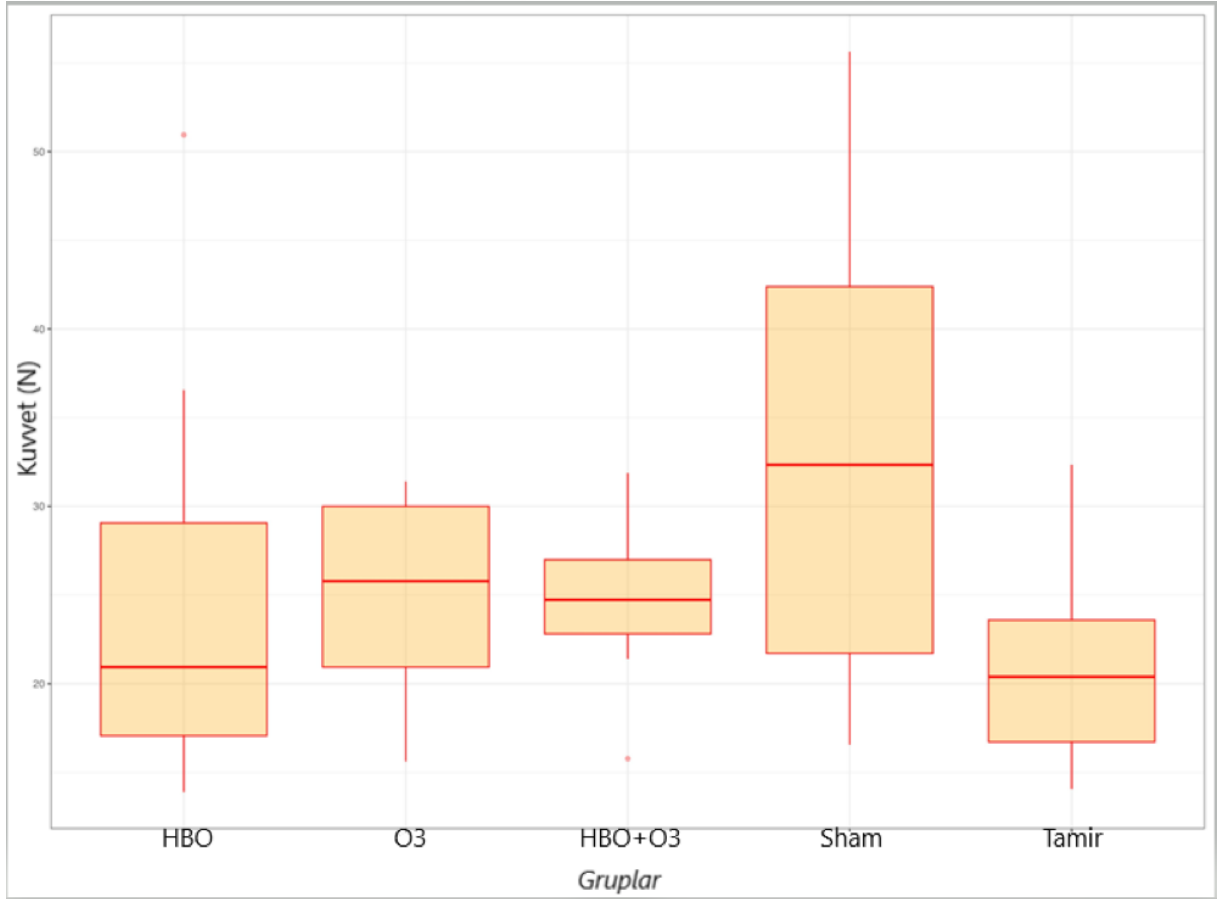
Kontrol Grubu	Tamir Grubu	O3 Grubu	HBO Grubu	HBO+O3 Grubu
31,5625	15,625	17,1875	50,9375	21,4063
55,625	20	22,1875	17,8125	24,6875
33,125	20,7813	23,5938	36,5625	30,625
45,4688	24,5313	31,4063	26,5625	25,7813
18,4375	32,3438	30	17,8125	23,2813
		15,625	24,0625	15,7813
		27,9688	13,9063	31,875
		30	14,8438	24,77
Ort:33,46355	Ort:21,22398	Ort:24,74611	Ort:25,31251	Ort:24,77596

Çalışmada uygulamalar arası farkın biyomekanik değişkeni bakımından varlığı araştırılmıştır. Bu amaçla Tek Yönlü Varyans Analizi (One-way ANOVA) yrtlmştir. ANOVA analizinin yürütülebilmesi için verilerin Normallik ve Varyansların Homojenliği varsayımını sağlaması gerekmektedir. Bu amaçla Normallik varsayımı için *Shapiro wilk's testi*, varyansların homojenliği için ise *Levene test* kullanıldı. Her iki testin sonucunda 0.05 önem seviyesinde varsayımların sağlandığı sonucu elde edildi. Normallik varsayımı için yürütülen shapiro test sonucunun p değeri 0.1602 olup 0.05'den büyük olduğu için normallik varsayımı sağlanıyor temel hipotezi kabul edilmiştir. Varyansların homojenliği için yürütülen Levene test sonucunun p değeri 0.1355 olup 0.05'den büyük olduğu için varyansların homojenliği varsayımı sağlanıyor temel hipotezi kabul edilmiştir. Varsayımların sağlanması sonucu yürütülen ANOVA test sonuçlarına göre uygulamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur sonucuna ulaşılmıştır (p=0.289). Bu sonuçlar doğrultusunda, biyomekanik verilerin istatistiksel analizine göre cerrahi tamirin etkili bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 4.2. Biyomekanik kuvvetlerin verileri tablosu

Gruplar	n	mean	sd	median	mad	min	max	range
HBO	8	25.31	12.75	20.94	8.69	13.91	50.94	37.03
O3	8	24.75	6.07	25.78	6.25	15.62	31.41	15.78
O3_HBO	8	24.78	5.07	24.73	3.54	15.78	31.88	16.09
sham	6	33.46	15.17	32.34	20.04	16.56	55.62	39.06
tamir	6	21.22	6.62	20.39	6.6	14.06	32.34	18.28

Grafik 4.6. Biyomekanik sonuçlarının istatistik grafiği



4.3. Histopatolojik Bulgular

Alınan sağ omuz eklemi örneklerinde vaskülarite, sellülarite, inflamasyon derecesi, kolajen liflerin devamlılığı ve kolajen liflerin paralel yönelmesi değerlendirildi. Hematoksilen&Eozin (H&E) ve Masson Trichrome boyası ile incelemeleri yapıldı. Grupların yarı kantitatif olarak değerlendirilen verileri tablo olarak verilmiştir. Her gruba ait fotoğraflanan preparat örnekleri aşağıda verilmiştir.

Tablo 4.3. Tamir Grubuna ait örneklerin histopatolojik incelemesi

Örnekler	Vaskülarite	Sellülarite	İnflamasyon	Lif Devamlılığı	Lif Paralellliği
1a	G2	G2	G1	G2	G1
1b	G2	G1	G0	G2	G1
1c	G1	G1	G0	G1	G1
1d	G3	G2	G0	G3	G3
1e	G2	G1	G0	G3	G3
1f	G1	G1	G0	G3	G1

Tablo 4.4. O3 Grubuna ait örneklerin histopatolojik incelemesi

Örnekler	Vaskülarite	Sellülarite	İnflamasyon	Lif Devamlılığı	Lif Paralellliği
2a	G0	G2	G0	G3	G3
2b	G0	G2	G0	G2	G2
2c	G0	G0	G0	G0	G0
2d	G0	G0	G0	G0	G0
2e	G1	G1	G0	G1	G2
2f	G1	G1	G0	G1	G2
2g	G0	G0	G0	G0	G0
2h	G0	G0	G0	G3	G3

Tablo 4.5. HBO Grubuna ait örneklerin histopatolojik incelemesi

Örnekler	Vaskülarite	Sellülarite	İnflamasyon	Lif Devamlılığı	Lif Paralellliği
3a	G1	G1	G0	G1	G1
3b	G0	G0	G0	G1	G1
3c	G1	G1	G0	G2	G1
3d	G0	G1	G0	G1	G1
3e	G0	G0	G0	G1	G1
3f	G0	G0	G0	G1	G2
3g	G1	G1	G1	G2	G2
3h	G2	G1	G0	G2	G2

Tablo 4.6. HBO+O3 Grubuna ait örneklerin histopatolojik incelemesi

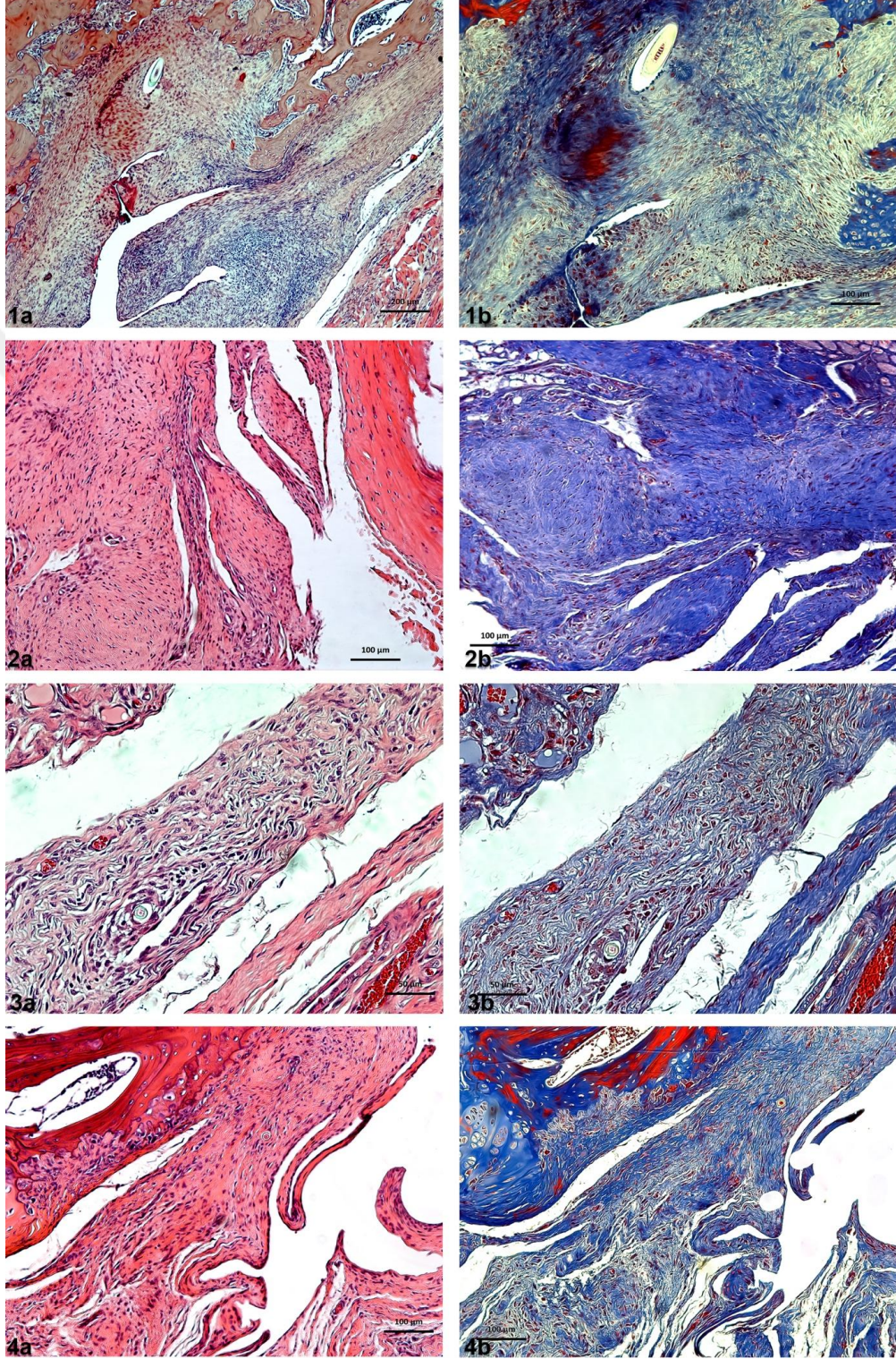
Örnekler	Vaskülarite	Sellülarite	İnflamasyon	Lif Devamlılığı	Lif Paralelliği
4a	G1	G1	G0	G2	G2
4b	G2	G1	G0	G2	G2
4c	G0	G0	G0	G1	G1
4d	G2	G1	G0	G2	G2
4e	G0	G0	G0	G0	G0
4f	G2	G1	G0	G2	G1
4g	G1	G0	G0	G1	G1
4h	G1	G1	G1	G2	G2

Tablo 4.7. Sağlıklı Gruba ait örneklerin histopatolojik incelemesi

Örnekler	Vaskülarite	Sellülarite	İnflamasyon	Lif Devamlılığı	Lif Paralelliği
5a	G0	G0	G0	G3	G3
5b	G0	G0	G0	G3	G3
5c	G0	G0	G0	G3	G3
5d	G0	G0	G0	G3	G3
5e	G0	G0	G0	G3	G3
5f	G0	G0	G0	G3	G3

Patolog tarafından kör çalışma sağlanması için hazırlanan örnekler rakam ve harfle işaretlendi. 2c, 2d, 2g ve 4e örneklerinde izlenen kesitlerde sütür ipliği ve reaksiyon görülmediği not edilmesi üzerine bu örnekler istatistiksel çalışma dışı bırakılmıştır. Bu örneklerde tamir modeline reaksiyon verilmediği veya alınan kesitlerde doğru kesit alanına ulaşamadığı düşünülmüştür.

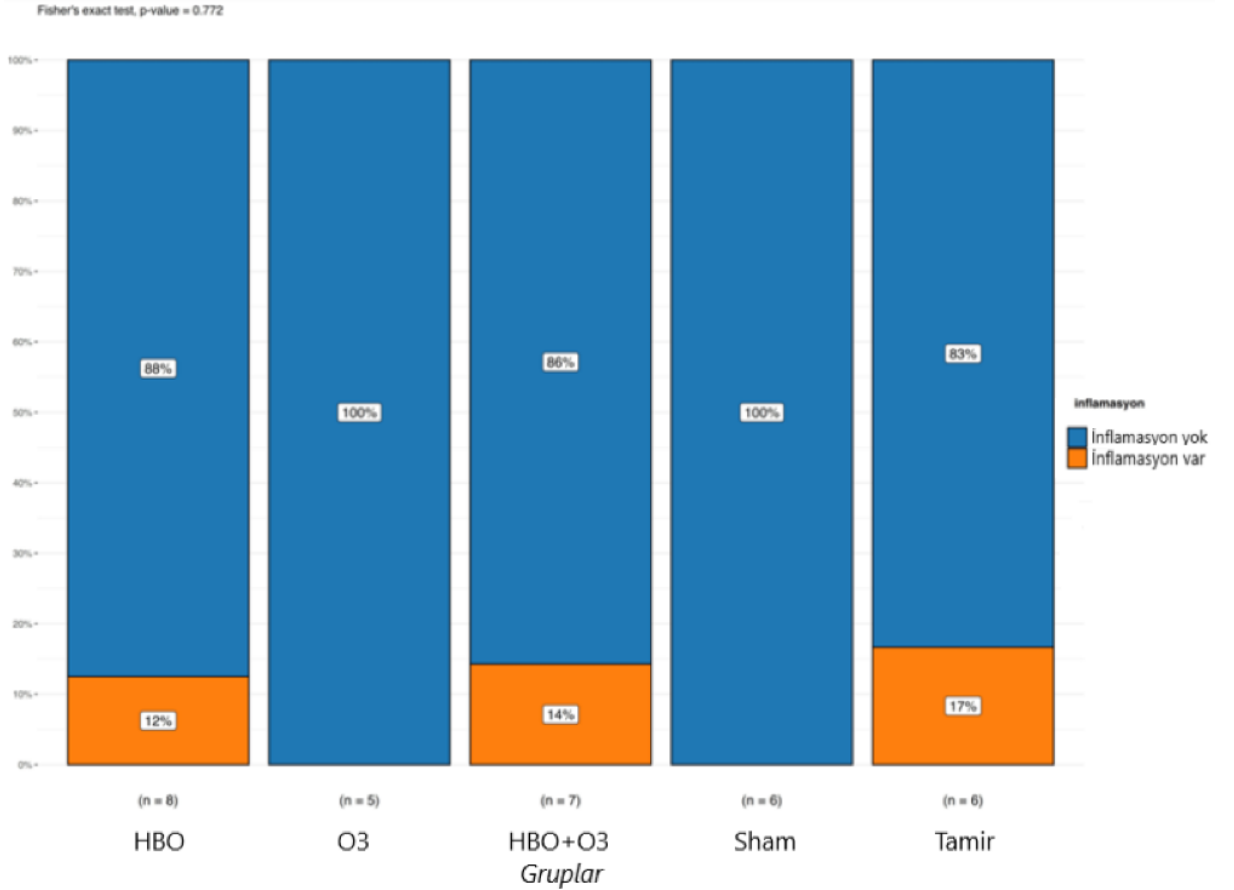
Şekil 4.1. Çalışma gruplarındaki kollajen demetlerinin hematoksilin eosin ve mason trikrom boyamalar ile histolojik kesit fotoğrafları. Hiperbarik oksijen grubu (1a HE x 50, 1b MTK x 100), Ozon grubu (2a HE x 100, 2b MTK x 100), Ozon + Hiperbarik oksijen grubu (3a HE x 200, 3b MTK x 200) ve sadece tamir grubu (4a HE x 100, 4b MTK x 100).



4.3.1 İnflamasyon

İnflamasyon değeri değerlendirildiğinde sadece 3 örnekte grade 1 olarak inflamasyon görüldü. Tamir, HBO ve HBO+O3 gruplarında 1'er örnekte inflamasyona rastlandı. Sham grubuna cerrahi müdahale uygulanmadığı için bu örneklerde inflamasyon görülmedi. Yapılan cerrahi müdahale sonrası sadece O3 grubunda inflamasyon görülmedi. *Bu çalışmada inflamasyonun olması veya olmaması arasındaki ilişkiyi incelerken önce çapraz tablo oluşturuldu. Çapraz tablolarda beklenen değer frekansları incelendi. Ki-kare bağımsızlık hipotezi ile yapılan tedaviler ile inflamasyon varlığı arasındaki bağımsızlık kontrol edildi. Beklenen değer frekansı 5'in altında olduğu için Fisher exact test uygulandı ve p değeri =0.772 bulundu. p değeri 0.05'ten büyük olduğu için iki değişken arasında ilişki yoktur kararına varıldı. Uygulanan yöntemler inflamasyon varlığına istatistiksel olarak aynı etkiye sahiptir.*

Grafik 4.7. Gruplar arası inflamasyon karşılaştırması grafiği

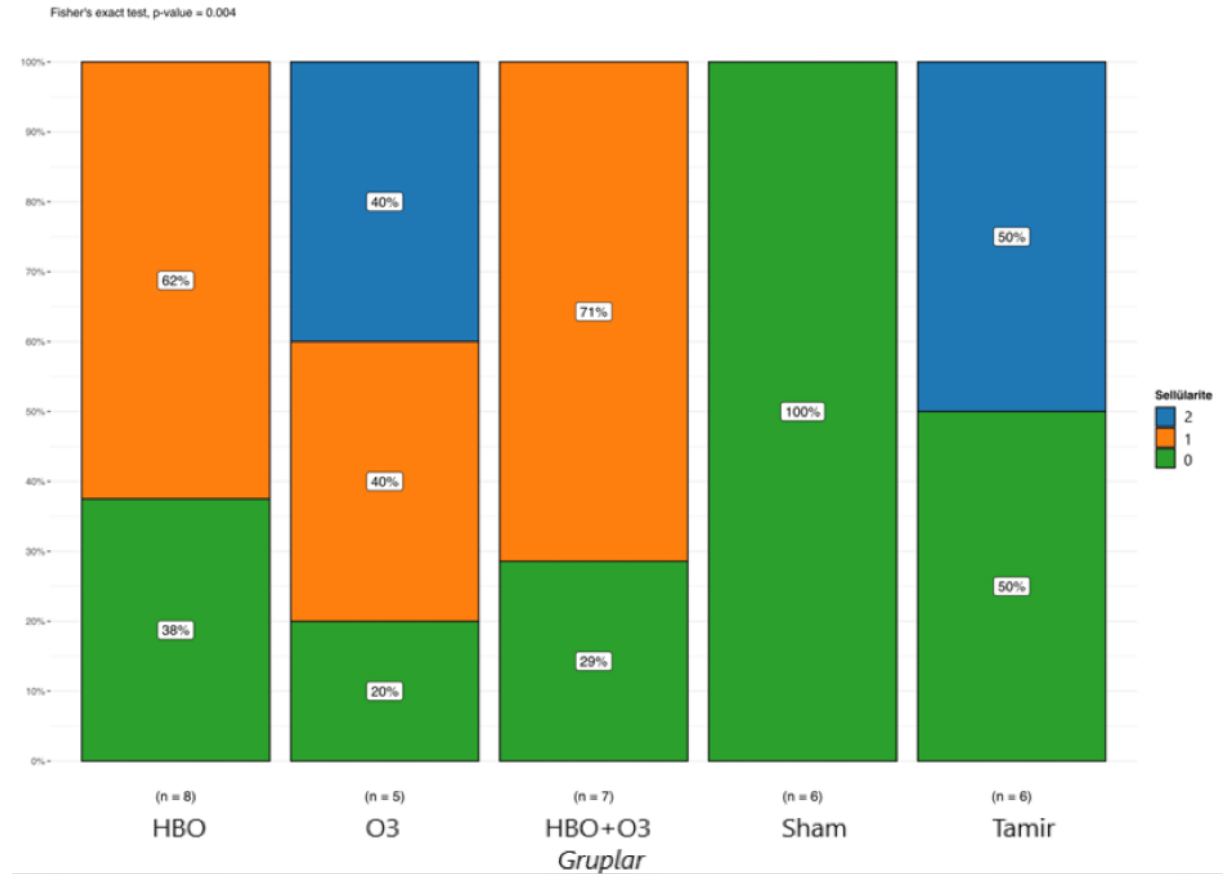


4.3.2 Sellülarite

Sellülarite karşılaştırıldığında sham grubuna herhangi bir işlem uygulanmadığı için hücresel farklılık görülmedi. Uygulanan tedaviler sonrası HBO uygulanan gruplarda en fazla grade 1 değişiklik görüldü. Diğer gruplarda ise farklı sonuçlar elde edildi. Bu uygulamalar sonrası gruplar karşılaştırıldığında Sellülarite puanı değişkeni için elde edilen frekans tablosu ve çubuk grafiği aşağıdaki gibidir.(Şekil 4.8)

Ki-kare bağımsızlık hipotezi ile yapılan tedaviler ile Sellülarite arasındaki bağımsızlık kontrol edildi. Beklenen değer frekansı 5'in altında olduğu için *Fisher exact test* uygulandı ve p değeri =0.004 bulundu. p değeri 0.05'ten küçük olduğu için iki değişken arasında ilişki vardır kararına varıldı. Yani uygulanan tedaviler sellülaritenin farklılaşım farklılaşmamasında etkili olmuştur. O3 grubunda bu sellülaritenin arttığını gözlemlemekteyiz.

Grafik 4.8. Gruplar arası sellülarite çubuk grafiği

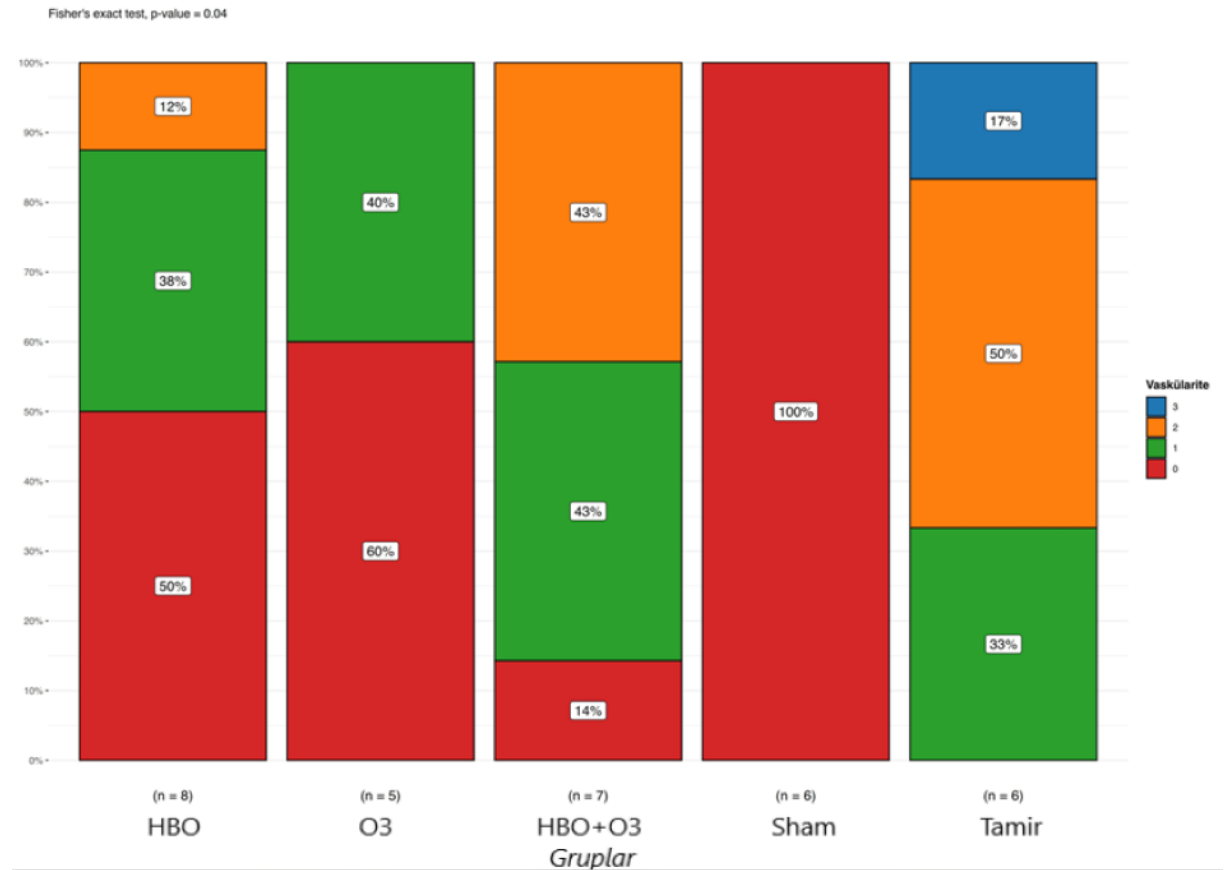


4.3.3 Vaskülarite

Vaskülarite karşılaştırıldığında sham grubuna herhangi bir işlem uygulanmadığı için neovaskülarizasyon görülmedi. Uygulanan tedaviler sonrası tüm gruplarda neovaskülarizasyon görüldü. Bu uygulamalar sonrası gruplar karşılaştırıldığında Vaskülarite puanı değişkeni için elde edilen frekans tablosu ve çubuk grafiği aşağıdaki gibidir.(Şekil 4.9)

Ki-kare bağımsızlık hipotezi ile uygulanan tedaviler ile Vaskülarite arasındaki bağımsızlık kontrol edildi. Beklenen değer frekansı 5'in altında olduğu için Fisher exact test uygulandı ve p değeri =0.04 bulundu. p değeri 0.05'ten küçük olduğu için iki değişken arasında ilişki vardır kararına varıldı. Uygulanan tedaviler sonrası neovaskülarizasyon açısından anlamlı fark vardır, cerrahi sonrası tüm gruplardaki dokular neovaskülarizasyon ile kendini iyileştirmeye çalışmıştır.

Grafik 4.9. Gruplar arası vaskülarite çubuk grafiği

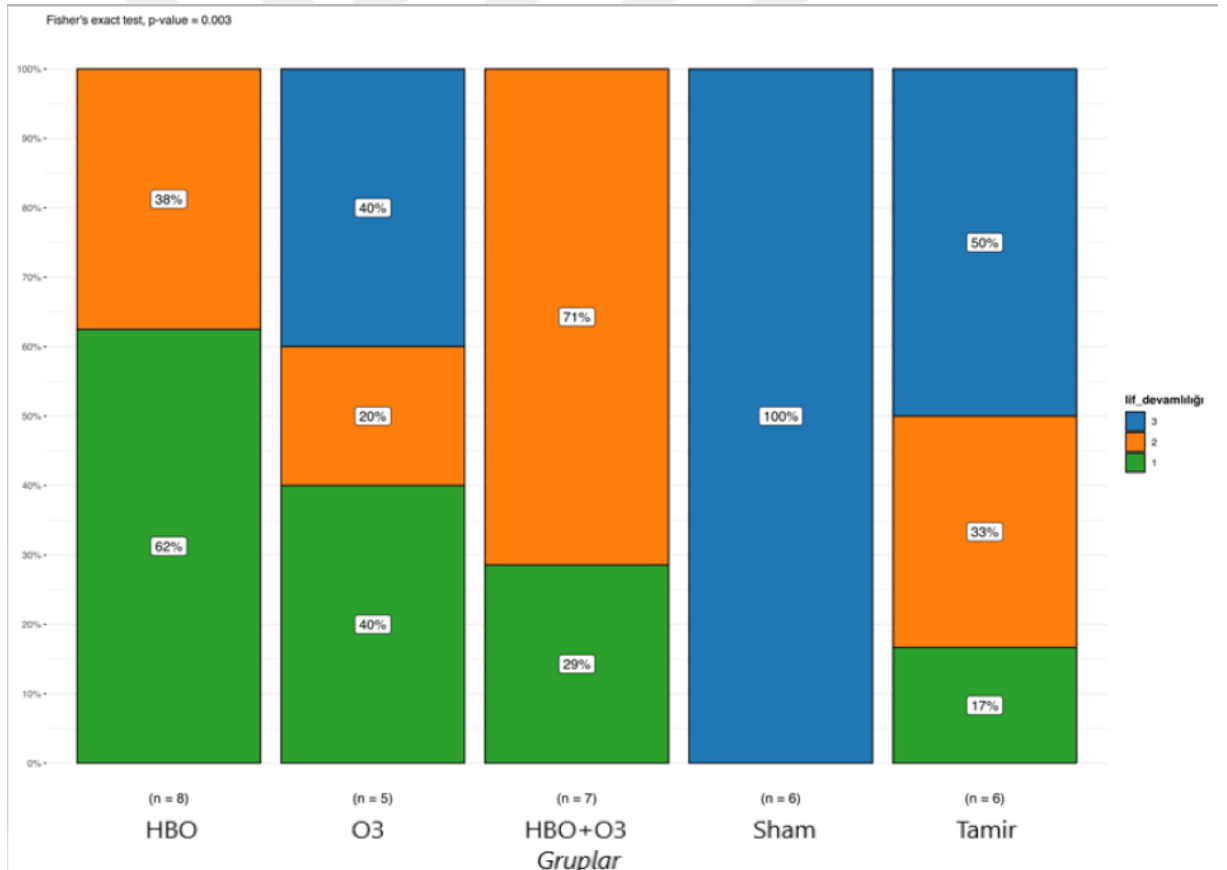


4.3.4 Lif Devamlılığı

Lif devamlılığı karşılaştırıldığında sham grubunda tüm lifler devamlı şekilde izlendi ve grade 3 olarak kaydedildi. Uygulanan tedavi işlemleri sonrası tamir ve O3 gruplarında %75'ten fazla devamlılık görülen örnekler oldu. HBO uygulanan gruplarda ise %25-50 ve %50-%75 arası devamlılıklar izlenmiştir. Bu uygulamalar sonrası gruplar karşılaştırıldığında lif devamlılığı puanı değişkeni için elde edilen frekans tablosu ve çubuk grafiği aşağıdaki gibidir.(Şekil 4.10)

Ki-kare bağımsızlık hipotezi ile uygulanan tedaviler ile lif devamlılığı arasındaki bağımsızlık kontrol edildi. Beklenen değer frekansı 5'in altında olduğu için *Fisher exact test* uygulandı ve p değeri =0.003 bulundu. p değeri 0.05'ten küçük olduğu için iki değişken arasında ilişki vardır kararına varıldı. Uygulanan tedavi ile lif devamlılığı arasında ilişki vardır ve O3 grubunun diğer gruplardan daha üstün olduğu görülmüştür.

Grafik 4.10. Gruplar arası lif devamlılığı çubuk grafiği

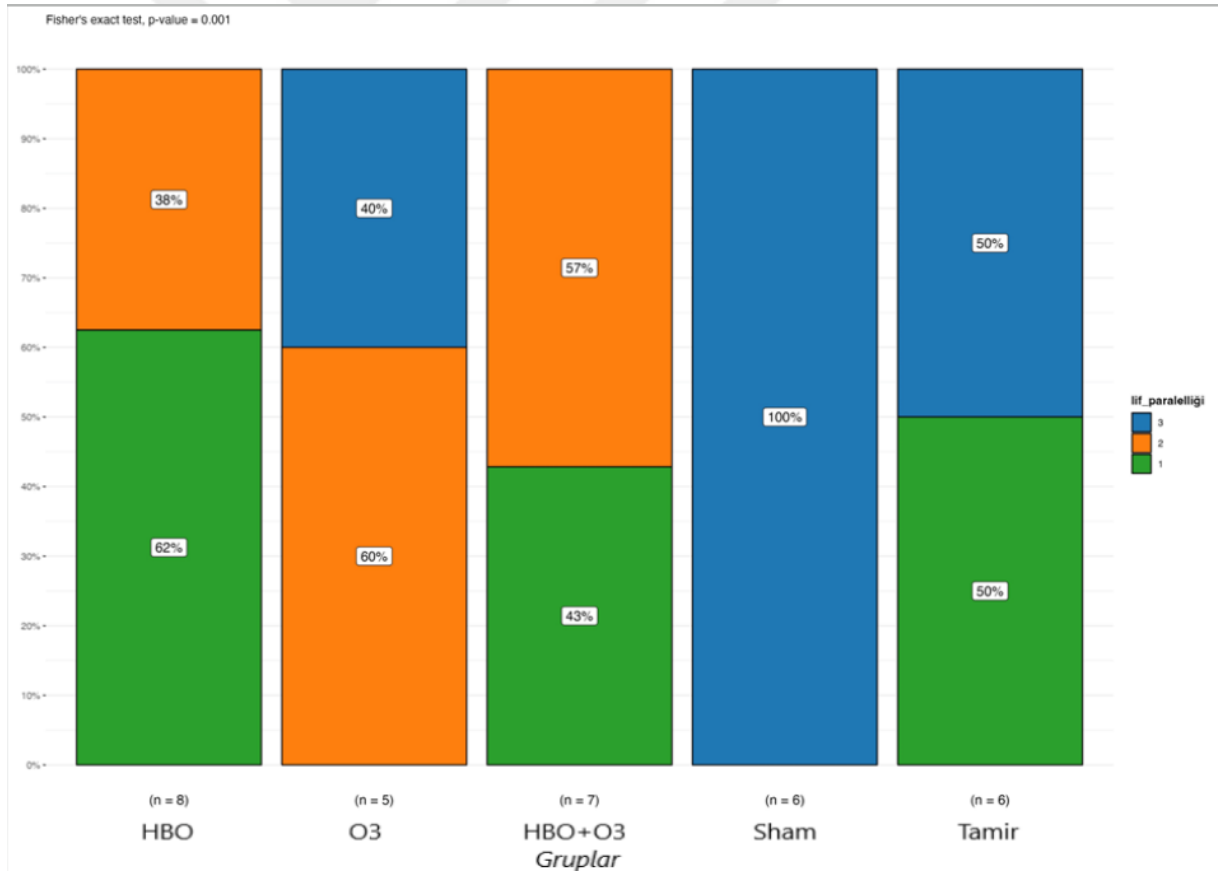


4.3.5 Lif Paralelliği

Lif devamlılığı karşılaştırıldığında, lif devamlılığına benzer sonuçlar elde edildi. Sham grubunda tüm lifler devamlı şekilde izlendi ve grade 3 olarak kaydedildi. Uygulanan tedavi işlemleri sonrası tamir ve O3 gruplarında %75'ten fazla devamlılık görülen örnekler oldu. O3 grubunda tüm örneklerde %50'den fazla paralellik görüldü. HBO uygulanan gruplarda ise %25-50 ve %50-%75 arası devamlılıklar izlenmiştir. Bu uygulamalar sonrası gruplar karşılaştırıldığında lif devamlılığı puanı değişkeni için elde edilen frekans tablosu ve çubuk grafiği aşağıdaki gibidir.(Şekil 4.10)

Ki-kare bağımsızlık hipotezi ile uygulanan tedaviler ile lif paralelliği arasındaki bağımsızlık kontrol edildi. Beklenen değer frekansı 5'in altında olduğu için Fisher exact test uygulandı ve p değeri =0.001 bulundu. p değeri 0.05'ten küçük olduğu için iki değişken arasında ilişki vardır kararına varıldı. Uygulanan tedavi ile lif paralelliği arasında ilişki vardır ve O3 grubunun diğer gruplardan daha üstün olduğu görülmüştür.

Grafik 4.11. Gruplar arası lif paralelliği çubuk grafiği



BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Rotator manşet yırtıkları, omuz ağrısının ve fonksiyon kaybının önemli bir nedenidir. Yaşlanan popülasyonla birlikte yırtık görülme sıklığının artması beklenir. Yapılan cerrahide genel amaç hastaların semptomlarını ve rotator manşetin yapısal bütünlüğünü iyileştirmektir. Bu ameliyatın sık görülen komplikasyonu tekrarlayan rotator manşet yırtığıdır. Maalesef yapılan geniş sistematik çalışmalar bu komplikasyonun %21 ila %26 arasında olduğunu tahmin etmekle beraber(88) bazı çalışmalarda iyileşmenin sağlanamadığı vakalar %94'lere kadar varabilen yüksek oranlarda rapor edilmiştir.(89) Bu da yapılan prosedürün maksimum faydasını tehlikeye atmaktadır. Bu yeniden yırtılmanın nedeni kullanılan cerrahi tekniğe bağlı olsa da hasta sağlık davranışları, omuz anatomisi, komorbiditeler, doku kalitesi ve tartışmasız en önemlisi başlangıçtaki rotator manşet yırtığı boyutu dahil olmak üzere birçok başka faktörün de yırtılma riskini etkilediği gösterilmiştir.

Geleneksel onarım teknikleri, dejenere tendon dokusunun iyileşme potansiyalinin düşük olması nedeniyle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle odak noktası, iyileşmeyi destekleyen yeni teknikler, madde ve materyaller geliştirmeye kaydırılmıştır. Amaç, doğal tendonunkine benzeyen histolojik ve mekanik özelliklere sahip bir tendon dokusunun oluşumunu güçlendirmek ve uyarmaktır. Tendon-kemik iyileşmesini, tendon-tendon iyileşmesini ve tendon rejenerasyonunu iyileştirmek için yeni stratejiler geliştirilmiştir. Son yıllarda ilerleyen teknolojiye karmaşıklık ve sürekli gelişme, bulunan farklı görüşler ve yeni yöntemlerin uygun kullanımının hala büyük ölçüde belirsiz olması nedeniyle literatür araştırmaları ve tartışmalar devam etmektedir.

RM tamir modellerinde üzerinde en çok durulan iyileşme mekanizması tendonun kemiğe integrasyonu ile iyileşme sürecidir. Çalışmamızda bu süreçte gerçekleşen inflamatuvar faz, proliferasyon fazı ve remodelasyon fazlarına etki edebilecek, klinik çalışmalarda denenilen ozon terapisi ve hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmıştır.

Deprés-tremblay ve ark. yaptığı çalışmada (90) RM tamir tekniğini, hayvan çalışmaları, yeni teknolojileri gözden geçirmiştir. Hayvan modelindeki hiçbir rotator manşet yırtığının, insan rotator manşet yırtığına benzemediğini ve her modelin avantaj ve dezavantajları olduğunu söylemiştir. Sonnabend ve ark. yaptığı çalışmada bu hayvan anatomilerini incelemiştir.(91) Ratlar; kolay ulaşılabilirliği, bakımının kolay olması ve maliyet etkinliği en yüksek grup olduğu için çalışmamızda tercih edilmiştir.

Ozon, antimikrobiyal ve analjezik etki, dezenfektan ve immünmodulatör aktivite, hipoksik dokulara vazodilatasyon ile oksijen sağlanmasıyla antihipoksik etki, biyosentetik etki (karbonhidrat, protein, lipid metabolizma aktivasyonu) gibi

pek çok özelliğe sahip bir moleküldür. Ozon, eritrositlerde 2,3-difosfogliserat miktarını arttırır ve Hemoglobin-Oksijen ayrışma eğrisini sağa kaydırır ve böylece eritrositler oksijeni dokulara daha kolay bırakırlar. Nitrik oksit salınımını artırarak vazodilatasyona dolayısıyla da dokuların kan akımında artışa yol açar. Dokulara kan akımını artırması nedeniyle genel olarak metabolizmayı artırır. Serbest oksijen radikallerinin artması antioksidan enzim seviyelerinde ve bağışıklık sisteminin aktivitesinde değişikliğe yol açar. Lökosit ve endotel hücrelerinde interferon (IFN- α , - β , - γ), interlökin (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8), tümör nekrotizan faktör (TNF- α) ve büyüme faktörlerinin yapımını (PDGF– Platelet derived growth faktor, TGF- β 1 –Transforming growth factor beta 1 gibi) indükler. Ozon tedavisi bu etkileri nedeniyle inflamatuvar sürecin yoğun olduğu ve bağışıklık sisteminin tetiklendiği fizyopatolojik durumlarda tedavi amacıyla kullanılabilir. Ozon, tendon hücrelerinde de bahsedilen biyokimyasal mekanizmaları uyarır. Aynı zamanda kalsiyum birikintilerinin emilimini sağlar ve araşidonik asidi yok ederek büyük bir antiinflamatuvar etki yaratır.(92)

Ozon terapisi birçok ortopedik problemde denenmiştir. Disk hernisi, osteoartrit, karpal tünel sendromu, lomber faset ağrılarının yanında subakromiyal bursit, kalsifiye tendinit, adeziv kapsülit, parsiyel rotator manşet yırtığı gibi spesifik olarak omuz patolojilerinde de kullanılmış ve olumlu sonuçlar gösterilmiştir. (93, 94) O₃, etki ve özellikleri bakımından doza bağımlı bir tedavi ajanıdır ve doz ile değişen etki oranına sahiptir.(72) Torres ve ark. farklı konsantrasyonlarda aynı klinik protokolle yaptığı intradiskal ozon uygulamasında 50 μ g/ ml uygulanan hastalarda kıyasladığı daha düşük dozlar olan 25-30 μ g/ ml'deki dozlardan klinik olarak daha etkin bulmuştur. (95) Ancak Muto ve ark. domuzlarda yaptığı çalışmada 50 μ g/ mL ozon uygulamasının iatrojenik sonuçlara neden olduğunu bulmasıyla daha düşük dozları önermektedir.(96) Zhao ve ark. rat kondrositleri kullanarak yaptıkları çalışmada 40, 50 ve 60 μ g/ ml'deki O₃ konsantrasyonunun hücre içi canlılığını azalttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada kondrosit stimülasyonu için en uygun dozun 30 μ g/ mL olduğunu göstermişlerdir.(97) Biz de bu literatür ışığında çalışmamızda ozon tedavisini günde 1 kez 30 μ g / ml konsantrasyonunda ve 2 ml hacimde olacak şekilde intraperitoneal yoldan uyguladık.

Kızılkaya ve ark. ratlarda aşil tendonunda oluşturdukları yaralanma modelinde ozon tedavisinin etkisini araştırmıştır. Aşil tendonunu kesip sütürüze ettikten sonra ozon ve kontrol gruplarını histopatolojik ve biyomekanik olarak karşılaştırmışlardır. 2.haftada sakrifiye edilen ratlarda ozon grubunda fibroblastik proliferasyonun daha fazla, inflamasyonun ise daha az olduğunu göstermişlerdir. 4. haftada ozon grubunda remodelasyonun ve fibroblastik proliferasyonun anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır. Yine 6. haftada ozon grubunda yüksek remodelasyon ve yüksek fibroblast proliferasyonu gözlemlemişlerdir. Böylece ozon tedavisinin aşil tendon rüptürü sonrası histopatolojik ve biyomekanik bulgular olarak iyileşmesi üzerinde faydalı etkileri olduğunu savunmuşlardır.(98)

Gürger ve ark. tavşanlarda oluşturdukları RM tamir modelinde tendondan kemiğe iyileşmede PRP (platelet-rich plasma) ve ozon tedavisinin etkilerini araştırmışlardır. Bu araştırmada biyomekanik ve histopatolojik özellikler incelenmiştir. İncelenen histopatolojik parametreler vaskülarite, sellülarite, inflamasyon derecesi, kolajen liflerin devamlılığı ve kolajen liflerin paralel yönlenmesidir. Çalışmanın sonucunda ozonlanan grupların biyomekanik mukavemetlerinin diğer gruplardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ozonlanan gruplarda kolajen liflerinin sayısının arttığı ve kolajen organizasyonunda iyileşme olduğu, kolajen lif devamlılığının daha iyi sağlandığı gözlenmiştir. Ancak hiçbir deney grubu yeni oluşan kollajen liflerin düzenliliği ve kemiğe devamlılık açısından sağlıklı grup seviyesine tam olarak ulaşmamıştır. Tamir grubunda oluşan yüksek inflamasyon derecelerinin ozonlanan gruplarda azaldığı görülmüştür. Ayrıca sellülarite ve vaskülerite tüm gruplarda yükselmesinin yanında ozonlanan gruplarda daha yüksek görülmüştür.(99) Biz de çalışmamızda bu parametreleri değerlendirmeye aldık.

Hiperbarik oksijen tedavisi birçok tıbbi endikasyonla kullanılmaktadır. Ortopedi ve travmatoloji alanındaki kullanımları; nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, akut travmatik iskemi, ezilme yaralanması, kompartman sendromu, problemlerli yaralar, sorunlu deri greftleri ve flepler, refrakter osteomyelit, osteonekroz, kırık iyileşmesi, sinir iyileşmesi ve çalışmamızla da paralellik gösteren spor kas ve tendon yaralanmalarıdır.(100-102)

HBOT kısa vadede vazokonstrüksiyon yaparak oksijen dağıtımını artırır ve ödemi azaltır, enfeksiyona karşı savaşan nötrofillerin fagositik fonksiyonunu iyileştirir, iskemi-reperfüzyon hasarını hafifletir ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Daha uzun vadelerde ve tekrarlanan uygulamalarla, HBOT neovaskülarizasyonu ve neoanjiyogenezi indüklediği gibi fibroblastlar tarafından kollajen üretiminin uyarılmasını da sağlar.(103) Tüm bu etkiler, iyileşmenin inflamatuvar ve proliferatif aşamalarında yaralı bir tendonun rehabilitasyonunu artırabilir. HBOT'un dokulara daha fazla oksijen sunmanın ötesinde en önemli etkisi, hücre sinyali için terapötik aralıkta serbest radikaller üretmesidir. Hiperbarik oksijen tedavisi, hücresel süreçlerin ve yolların aktivasyonunu sağlayan reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin kontrollü üretimi yoluyla oksidatif stresi indükler.(103-106) Bununla alakalı mekanizmalardan bazıları şunlardır: Artan büyüme faktörleri (örn. hipoksi ile indüklenebilir faktör 1- α)(107), vasküler endotelial büyüme faktörü(108, 109), stromal kaynaklı faktör 1(107), kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin (CD34) mobilizasyonu(103) ve iskemi-reperfüzyon hasarını hafifleten nötrofil adezyonunun (integrin β -2'nin modifikasyonu) azaltılması.

HBO uygulamasının hangi basınçta yapılması gerektiği konusunda literatürdeki çalışmalara baktığımızda çoğu uygulamada HBO tedavisinin 2 ile 3 ATA arasında uygulandığını görmekteyiz. Bu durum kullanılmak istenen tedavi algoritması HBO'nun basınca bağlı terapötik etkisi veya doku hiperoksijenizasyonunun sağlanmasına bağlı olarak değişmektedir. Nitekim

basıncın tedavi edici etkisinin daha baskın olduğu hava embolisi ve dekompresyon hastalığında tedaviler sıklıkla 6 ATA gibi yüksek değerlerle başlarken, diğer uygulamalar genellikle 2-3 ATA aralığında yapılmaktadır.(100) Ishii ve ark. HBOT'daki oksijen konsantrasyonu ve basıncı ile bunun ratlarda ligament laserasyonu sonrası iyileşme süreci üzerindeki etkisi arasında doz-yanıt ilişkisi olduğunu göstermiştir. 1 ATA, 1,5 ATA ve 2 ATA ile yaptıkları karşılaştırmada 2 ATA'daki HBOT'un hücre dışı matristeki kollajen sentezini arttırmada en etkin olduğunu bildirmişlerdir. (110) Bu nedenle çalışmamızda HBO tedavisini önerilen dozda 2 ATA basınç altında günde toplam 2 saat olacak şekilde ratlara uyguladık.

Yeh ve ark. oluşturdukları tavşan ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu modelinde HBO tedavisini alınan greft ile rekonstrüksiyona ek tedavi olarak kullanmışlardır. Böylece, HBO'nun tavşanlarda tendon-kemik kavşağında neovaskülarizasyon, tendon grefti kollajen lifleri ve kemik tüneline dahil olan tendon grefti-kemik arayüzü üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuç olarak, HBO grubunda kontrol grubuna göre daha fazla sayıda Sharpey lifinin yeni oluşan fibrokartilaj ve grefti köprülediğini göstermişlerdir. Ek olarak, HBO tedavisi neovaskülarizasyonu arttırdığı ve tendon grefti ile kemik arasındaki ilerleyici arayüzün birleşmesini arttırdığı görülmüştür. Biyomekanik analizlerinde HBO grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek maksimum çekme kuvvetine ulaştığını gözlemlemişlerdir. Elektron mikroskopu ile yaptıkları incelemede, HBO tedavisinin daha düzenli ve yenilenmiş kollajen lifleriyle sonuçlandığını göstermişlerdir. (111)

Chan ve ark. yaptıkları çalışmada tavşan MCL'sinde HBOT ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB'nin (PDGF-BB) fibroblastlar üzerindeki etkisini araştırmışlardır. HBOT ve HBOT+PDGF-BB grupları, tip III kollajen/tip I kollajen içerik oranında bir azalma göstermiştir. Böylece mekanik olarak daha güçlü kollajen fibrilleri oluşturabileceğini savunmuşlardır. (112)

Hsu ve ark. tavşanlarda kollajenaz ile oluşturduğu patellar tendinopati modelinde dokuların hiperoksijenizasyonu etkisinden faydalanmak için HBOT kullanmışlardır. HBOT grubundaki tendonlar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında %34,8 daha fazla nihai gerilme yükü göstermiştir. Histolojik incelemede 10. haftada HBOT uygulanan grupta blast benzeri tenositlerde artış, daha matür fenotip, daha organize kollajen matriks gözlenmiş, miksoid dejenerasyonun olmadığı ve vaskülaritenin arttığı görülmüştür.(113)

Mashitori ve ark. oluşturdukları MCL (medial kollateral ligament) yaralanması modelinde HBO uygulamasının skar dokusu oluşumunu destekleyip desteklemediğini, Tip I prokollajen geninin ekspresyonunu arttırmadığını ve iyileşen ligamanın gerilme özelliklerini geliştirip geliştirmediğini araştırmak istemişlerdir. Sonuç olarak HBO uygulanmasının, skar dokusu oluşumunu teşvik ettiğini ve iyileşen ligamanlarda Tip I prokollajen gen ekspresyonunu arttırdığını görmüşlerdir. Bu etkileri de tendonların tensil kuvvetlerinin iyileştirilmesiyle ilişkilendirmişlerdir. (114)

Kuran ve ark. oluşturdukları rat modelinde HBO tedavisinin aşıl tendon rüptürünün erken tendon iyileşmesine etkisini araştırmışlardır. Gruplar arasında biyomekanik özellikler ve fibrozis, inflamasyon ve vaskülarizasyon miktarı karşılaştırılmıştır. Histopatolojik incelemede hiperbarik oksijen tedavisi verilen gruptaki fibrozis miktarının hiperbarik oksijen verilmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın biyomekanik değerlendirmesinde gruplar arasında maksimum kuvvet, katılık, elastisite modülü ve maksimum gerilme değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (115)

Yaptığımız deneysel çalışmada her iki omuza da rotator manşet tamir modeli uygulanarak, 6 hafta boyunca 30 µg / ml dozunda günlük 2 ml intraperitoneal uygulanan O3'ün ve 6 hafta boyunca günde iki defa 2 ATA basınçta toplam 2 saat uygulanan HBO'nun tendondan kemiğe iyileşme üzerine histopatolojik ve biyomekanik etkileri incelenmiştir.

Yaptığımız çalışmada aldığımız sonuçlar neticesinde, cerrahi tamir modeli ile oluşturduğumuz deneyde biyomekanik değerlendirme sonucu elde ettiğimiz sayısal veriler ve istatistiksel analiz sonucunda kontrol grubunda elde ettiğimiz sonuçlarla karşılaştırıldığında benzer sonuçların olduğu ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Böylece cerrahi tamirin sağlandığı ve cerrahi müdahalenin hala etkili biyomekanik kuvvetin sağlanmasında etkili bir yol olduğu gösterilmiştir. Ancak istatistiksel anlamlı fark görülmemesine rağmen tamir gruplarındaki değerler sağlıklı gruptaki değerlere göre daha düşük elde edilmiştir. Böylece yırtık sonrası cerrahi tamir ile tam bir iyileşme gerçekleştirilemediği ve sağlıklı dokularda elde edilen değerlerine ulaşamadığı yeniden kanıtlanmıştır. Ancak biyomekanik değerlendirmede ortalama değerlere bakıldığında en düşük skorların tamir grubunda olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen O3 ve HBO uygulanan grupların ortalama değerleri daha yüksek görülmüştür. Bu sonuçlar da literatürdeki sonuçlarla benzerlik göstermektedir. Kızılkaya ve ark. ile Gürger ve ark. ozon tedavisi sonrası tendon iyileşmesinde biyomekanik iyileşme gözlemlemiş olup, Yeh ve ark., Chan ve ark., Hsu ve ark., Kuran ve ark. da HBO tedavisi sonrası tendon iyileşmesinde tensil kuvvetlerde iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Böylece tamir sonrası mukavemet açısından ozon ve hiperbarik oksijenin olumlu etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz.

Histopatolojik sonuçlara baktığımızda inflamasyon açısından istatistiksel anlamlı bir fark görülmemesine rağmen ozon uygulanan gruplarda inflamasyona rastlanmamıştır. Kızılkaya ve ark. ile Gürger ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ozon uygulanan gruplarda inflamasyonun azalttığını göstermişlerdir. Bu da ozon tedavisinin antiinflamatuvar etkilerinin tendon iyileşmesinde de olumlu etki oluşturduğunu düşündürmektedir ve çalışmamızın sonuçlarıyla da ozonun inflamasyona karşı kullanılarak iyileşmede inflamasyon fazında olumlu etkiler oluşturularak iyileşmeye katkısı olacağını savunmaktayız. Literatürdeki HBO ile yapılan çalışmalara bakıldığında ise inflamasyon açısından çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir fark görülmemiştir. HBO tedavisinin farklı dozlarda farklı etkiler gösterdiği bilinmektedir. Çalışmamızda

ve literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında HBO tedavisinin antiinflamatuvar etkisi için farklı dozlar denenmesi gerekebileceğini düşündürmektedir. Vaskülarite karşılaştırıldığında Gürger ve ark. O3 tedavisinin vaskülariteyi arttırdığını göstermişlerdir, Yeh ve ark. ile Hsu ve ark. ise HBO tedavisinin neovaskülarizasyona katkısı olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızdaki sonuçlar da literatür sonuçlarıyla benzer nitelikler taşımaktadır. Neovaskülarizasyon ve doku kanlanması iyileşme için önemli bir etkidir. Dokuların kanlanmasının artmasının iyileşmenin bütün fazlarına olumlu etkileri görülebilir. Böylece O3 ve HBO tedavilerinin vaskülarite ile birlikte olumlu etkileri olduğunu düşünmekteyiz. Sellülarite karşılaştırmamızda istatistiksel anlamlı fark görülmektedir. Bu da doku iyileşmesinde kolajen proliferasyonu, tenosit artışı ve skar oluşumu ile açıklanabilir. Cerrahi sonrası normal dokunun bozulması sonrası proliferasyon ve remodelasyon fazları iyileşmede etkili olarak normal dokunun tekrar elde edilmesini sağlamaya çabalar. Kızılkaya ve ark. aşıl tendonunda yaptıkları çalışmada O3 tedavisi sonrası fibroblast proliferasyonunun arttığını ve remodelasyonun arttığını göstermişler. Ayrıca Gürger ve ark. yaptıkları çalışmada O3'ün bu sellülarite üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir. Aynı şekilde kendi çalışmamız da bu olumlu etkileri destekler sonuç elde etmiştir. HBO tedavisi sonrası sellülarite ile ilgili çalışmamızda anlamlı bir etki görülmemiş, literatür taramalarında da tendondan kemiğe iyileşmede bu etkiyi gösteren bir çalışmayla karşılaşmamıştır. Lif devamlılığı ve lif paralelliği değerlendirmeleri yakın sonuçlar göstermiştir. Sağlıklı gruplarda tüm lifler %75 oranının üzerinde devamlılık ve paralellik göstermektedir. Cerrahi müdahalede bulunan gruplarda bu değerlere en çok yaklaşan grup O3 grubu olmuştur, O3 uygulanan gruptaki tüm örneklerde kolajen lif organizasyonu %50'nin üzerinde paralellik göstermiştir. Ayrıca bu örneklerde %75'in üzerinde paralellik ve devamlılık sağlanabilmiştir. Çalışmamızın sonuçları Gürger ve ark. çalışmasındaki O3 uygulanan gruplarda kolajen sayısında artış, kolajen lif organizasyonu ve devamlılığının artmasında gösterdikleri olumlu sonuçlara benzer bulunmuştur. Böylece O3 tedavisinin kolajen lif devamlılığı ve organizasyonunda olumlu etkileri olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Birincisi, bu bir hayvan çalışması olduğu için sonuçlar her zaman klinik çalışmalarla tutarlı olmayabilir. İkinci limitasyonumuz ise çalışmamızın süresidir. Çalışmamızı 6 haftada sonlandırdık ancak bilindiği üzere tüm yumuşak dokularda olduğu gibi rotator manşet tamiri sonrası iyileşme 6 haftadan sonra da devam etmektedir. Gruplardaki iyileşmenin daha uzun sürede nasıl etkilendiğinin de araştırılması gerekmektedir. Özellikle biyomekanik dayanıklılık, histolojik iyileşmeden sonra bile zamanla artar. Ayrıca uzun süreli intrinsik dejeneratif değişikliklerden kaynaklanan rotator manşet yırtıklarında, tendon retraksiyonu ve osteoartrit gibi faktörler de vardır. Bu durum akut oluşturulan ve hemen onarılan bir hayvan deneyi ile simüle edilemez. Üçüncüsü ise ozon ve hiperbarik oksijen tedavileri hala denenmekte olan ve bu tedavilerin en etkin tedavi dozu hala belirlenememiştir. Yaptığımız çalışmada tek bir doz şeması denenmiş olup, farklı dozlarda farklı sonuçlar alınabilmesi de mümkündür.

Sonuç olarak insanlarda yapılan klinik çalışmaların bir takım kısıtlama ve sınırlamaya sahip olması nedeniyle yapılacak prelinik çalışmaların önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızın sonuçları bize O3 ve HBO tedavisinin ayrı ayrı rotator manşet onarımının iyileşme fazlarında biyolojik destek olarak kullanılabileceğini, ayrıca biyomekanik olarak mukavemeti arttıracak olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca iyileşme komplikasyonu sonrası uygulanacak cerrahi tedavinin daha zor ve tedavi masraflarının daha yüksek olacağı düşünülen bu kliniğe biyolojik destek olarak O3 ve HBO tedavisi gibi yeni tedavi yöntemlerinin eklenmesi ile maliyeti ve morbiditesini düşürülmesinde yardımcı olabileceği kanaatindeyiz.



BÖLÜM 6

ÇIKARIMLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, ratlarda oluşturulan deneysel rotator manşet tamiri üzerine O3 ve HBO'nun birlikte ve ayrı ayrı olan etkisinin sonuçlarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Sonuç olarak:

1. Rotator manşet yırtıklarında cerrahi tamir uygulamasının geçerli tedavi olduğu görülmüştür. Tamir sonrası biyomekanik testte uygulanan tensil kuvvet verileri istatistiksel olarak fark göstermemiştir.
2. Biyomekanik sonuçlar istatistiksel anlam oluşturmasa da sadece tamir uygulanan grupta tensil çekme sonrası mukavemet kuvveti ortalaması en düşük görülmüştür. O3 ve HBO uygulamaları sonrası bu ortalama değer daha yüksek bulunmuş, birlikte kullanımlarının ek bir katkı sağlamadığı görülmüştür. O3 ve HBO uygulamalarının ayrı ayrı uygulamalarının mukavemete yarar sağlayabileceği düşünülmüştür.
3. Tendondan kemiğe iyileşmede inflamasyona karşı istatistiksel anlamlı fark görülmemesine rağmen O3 uygulanan hiçbir örnekte inflamasyona rastlanmamıştır. Bu sonuca göre O3'ün antiinflamatuvar olarak etkili olduğu düşünülmüştür.
4. Cerrahi işlemler sonrası tüm gruplarda sellülarite ve vaskülarite artmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmuştur. Yalnızca O3 uygulanan gruplarda bu artışın daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı şekilde kolajen lif devamlılığı ve paralelliğinde de anlamlı farklar bulunmuştur ve yalnızca O3 uygulanan grupta kolajen lif organizasyonunu sağlamada daha olumlu etkiler görülmüştür. Bunu sonucun ışığında proliferasyon ve remodelasyon fazlarının tendondan kemiğe iyileşmede cerrahi uygulaması ile birlikte ön planda olduğu görülmüştür ve ilerleyen çalışmalarda bu mekanizmanın iyileştirilmesi yönünde planlanmasının uygun olacağı düşünülmüştür.
5. HBO uygulamalarının etki mekanizmasının bilinmesine rağmen hangi tedavide ne dozla kullanılacağı hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Doz/etkinlik üzerine çalışmaların planlanmasının uygun olabileceği düşünülmüştür.
6. O3 ve HBO tedavilerinin tendondan kemiğe iyileşmede ayrı ayrı uygulamalarının maliyet etkin tedaviler olabilecek biyolojik ajanlar olduğu düşünülmüştür. Ancak tendondan kemiğe iyileşmede etkinliklerinin araştırılması yönünde daha çok sayıda prelinik ve klinik çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Minagawa H, Itoi E, Konno N, Kido T, Sano A, Urayama M, et al. Humeral attachment of the supraspinatus and infraspinatus tendons: an anatomic study. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 1998;14(3):302-6.
2. Clark JM, Harryman DT, 2nd. Tendons, ligaments, and capsule of the rotator cuff. *Gross and microscopic anatomy. The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1992;74(5):713-25.
3. Soslowky LJ, Carpenter JE, Bucchieri JS, Flatow EL. Biomechanics of the rotator cuff. *The Orthopedic clinics of North America*. 1997;28(1):17-30.
4. Blevins FT, Djurasovic M, Flatow EL, Vogel KG. Biology of the rotator cuff tendon. *The Orthopedic clinics of North America*. 1997;28(1):1-16.
5. Maffulli N, Furia JP. *Rotator Cuff Disorders: Basic Science and Clinical Medicine*: JP Medical Limited; 2012.
6. Vanarhos WJ, Monu JU. Type 4 acromion: a new classification. *Contemporary orthopaedics*. 1995;30(3):227-9.
7. Gagey N, Ravaud E, Lassau JP. Anatomy of the acromial arch: correlation of anatomy and magnetic resonance imaging. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*. 1993;15(1):63-70.
8. Karduna AR, Williams GR, Williams JL, Iannotti JP. Kinematics of the glenohumeral joint: influences of muscle forces, ligamentous constraints, and articular geometry. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 1996;14(6):986-93.
9. Burkhart SS. Reconciling the paradox of rotator cuff repair versus debridement: a unified biomechanical rationale for the treatment of rotator cuff tears. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 1994;10(1):4-19.
10. Burkhart SS, Esch JC, Jolson RS. The rotator crescent and rotator cable: an anatomic description of the shoulder's "suspension bridge". *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 1993;9(6):611-6.
11. Burkhart SS, Nottage WM, Ogilvie-Harris DJ, Kohn HS, Pachelli A. Partial repair of irreparable rotator cuff tears. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 1994;10(4):363-70.
12. Wuelker N, Wirth CJ, Plitz W, Roetman B. A dynamic shoulder model: reliability testing and muscle force study. *Journal of biomechanics*. 1995;28(5):489-99.
13. Colachis SC, Jr., Strohm BR. Effect of suprascaular and axillary nerve blocks on muscle force in upper extremity. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1971;52(1):22-9.

14. Colachis SC, Jr., Strohm BR, Brechner VL. Effects of axillary nerve block on muscle force in the upper extremity. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1969;50(11):647-54.
15. Howell SM, Imobersteg AM, Seger DH, Marone PJ. Clarification of the role of the supraspinatus muscle in shoulder function. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1986;68(3):398-404.
16. Halder AM, O'Driscoll SW, Heers G, Mura N, Zobitz ME, An KN, et al. Biomechanical comparison of effects of supraspinatus tendon detachments, tendon defects, and muscle retractions. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2002;84(5):780-5.
17. Bey MJ, Song HK, Wehrli FW, Soslowky LJ. Intratendinous strain fields of the intact supraspinatus tendon: the effect of glenohumeral joint position and tendon region. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2002;20(4):869-74.
18. Kuechle DK, Newman SR, Itoi E, Morrey BF, An KN. Shoulder muscle moment arms during horizontal flexion and elevation. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 1997;6(5):429-39.
19. Liu J, Hughes RE, Smutz WP, Niebur G, Nan-An K. Roles of deltoid and rotator cuff muscles in shoulder elevation. *Clinical biomechanics (Bristol, Avon)*. 1997;12(1):32-8.
20. Otis JC, Jiang CC, Wickiewicz TL, Peterson MG, Warren RF, Santner TJ. Changes in the moment arms of the rotator cuff and deltoid muscles with abduction and rotation. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1994;76(5):667-76.
21. Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. 2020;12(1):e1462.
22. Sharkey NA, Marder RA, Hanson PB. The entire rotator cuff contributes to elevation of the arm. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 1994;12(5):699-708.
23. McMahan PJ, Debski RE, Thompson WO, Warner JJ, Fu FH, Woo SL. Shoulder muscle forces and tendon excursions during glenohumeral abduction in the scapular plane. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 1995;4(3):199-208.
24. Thompson WO, Debski RE, Boardman ND, 3rd, Taskiran E, Warner JJ, Fu FH, et al. A biomechanical analysis of rotator cuff deficiency in a cadaveric model. *The American journal of sports medicine*. 1996;24(3):286-92.
25. Burkhart SS. Fluoroscopic comparison of kinematic patterns in massive rotator cuff tears. A suspension bridge model. *Clinical orthopaedics and related research*. 1992(284):144-52.
26. Mesiha MM, Derwin KA, Sibole SC, Erdemir A, McCarron JA. The biomechanical relevance of anterior rotator cuff cable tears in a cadaveric shoulder model. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013;95(20):1817-24.
27. Little D, Thompson JW, Dubois LG, Ruch DS, Moseley MA, Guilak F. Proteomic differences between male and female anterior cruciate ligament and patellar tendon. *PLoS one*. 2014;9(5):e96526.

28. Kessel L, Watson M. The painful arc syndrome. Clinical classification as a guide to management. *The Journal of bone and joint surgery British volume.* 1977;59(2):166-72.
29. Wang JH. Mechanobiology of tendon. *Journal of biomechanics.* 2006;39(9):1563-82.
30. Thorpe CT, Birch HL, Clegg PD, Screen HR. The role of the non-collagenous matrix in tendon function. *International journal of experimental pathology.* 2013;94(4):248-59.
31. Benjamin M, Kumai T, Milz S, Boszczyk BM, Boszczyk AA, Ralphs JR. The skeletal attachment of tendons--tendon "entheses". *Comparative biochemistry and physiology Part A, Molecular & integrative physiology.* 2002;133(4):931-45.
32. Zhang X, Bogdanowicz D, Erisken C, Lee NM, Lu HH. Biomimetic scaffold design for functional and integrative tendon repair. *Journal of shoulder and elbow surgery.* 2012;21(2):266-77.
33. Kumagai J, Sarkar K, Uthoff HK, Okawara Y, Ooshima A. Immunohistochemical distribution of type I, II and III collagens in the rabbit supraspinatus tendon insertion. *Journal of anatomy.* 1994;185 (Pt 2)(Pt 2):279-84.
34. Thomopoulos S, Williams GR, Gimbel JA, Favata M, Soslowsky LJ. Variation of biomechanical, structural, and compositional properties along the tendon to bone insertion site. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society.* 2003;21(3):413-9.
35. Yamaguchi K, Ditsios K, Middleton WD, Hildebolt CF, Galatz LM, Teefey SA. The demographic and morphological features of rotator cuff disease. A comparison of asymptomatic and symptomatic shoulders. *The Journal of bone and joint surgery American volume.* 2006;88(8):1699-704.
36. Baumgarten KM, Gerlach D, Galatz LM, Teefey SA, Middleton WD, Ditsios K, et al. Cigarette smoking increases the risk for rotator cuff tears. *Clinical orthopaedics and related research.* 2010;468(6):1534-41.
37. Bigliani LU, Ticker JB, Flatow EL, Soslowsky LJ, Mow VC. The relationship of acromial architecture to rotator cuff disease. *Clinics in sports medicine.* 1991;10(4):823-38.
38. Gill TJ, McIrvine E, Kocher MS, Homa K, Mair SD, Hawkins RJ. The relative importance of acromial morphology and age with respect to rotator cuff pathology. *Journal of shoulder and elbow surgery.* 2002;11(4):327-30.
39. Walch G, Liotard JP, Boileau P, Noël E. [Postero-superior glenoid impingement. Another impingement of the shoulder]. *Journal de radiologie.* 1993;74(1):47-50.
40. Neer CS, 2nd. Impingement lesions. *Clinical orthopaedics and related research.* 1983(173):70-7.
41. Ellman H. Diagnosis and treatment of incomplete rotator cuff tears. *Clinical orthopaedics and related research.* 1990(254):64-74.
42. Snyder SJ, Pachelli AF, Del Pizzo W, Friedman MJ, Ferkel RD, Pattee G. Partial thickness rotator cuff tears: results of arthroscopic treatment. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association.* 1991;7(1):1-7.

43. Habermeyer P, Krieter C, Tang KL, Lichtenberg S, Magosch P. A new arthroscopic classification of articular-sided supraspinatus footprint lesions: a prospective comparison with Snyder's and Ellman's classification. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2008;17(6):909-13.
44. DeOrto JK, Cofield RH. Results of a second attempt at surgical repair of a failed initial rotator-cuff repair. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1984;66(4):563-7.
45. Harryman DT, 2nd, Mack LA, Wang KY, Jackins SE, Richardson ML, Matsen FA, 3rd. Repairs of the rotator cuff. Correlation of functional results with integrity of the cuff. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1991;73(7):982-9.
46. Ellman H, Gartsman G. *Arthroscopic shoulder surgery and related disorders*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993.
47. Goutallier D, Postel JM, Bernageau J, Lavau L, Voisin MC. Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Pre- and postoperative evaluation by CT scan. *Clinical orthopaedics and related research*. 1994(304):78-83.
48. Patte D. Classification of rotator cuff lesions. *Clinical orthopaedics and related research*. 1990(254):81-6.
49. Liem D, Lengers N, Dedy N, Poetzi W, Steinbeck J, Marquardt B. Arthroscopic debridement of massive irreparable rotator cuff tears. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2008;24(7):743-8.
50. Matava MJ, Purcell DB, Rudzki JR. Partial-thickness rotator cuff tears. *The American journal of sports medicine*. 2005;33(9):1405-17.
51. Rowe CR. RUPTURES OF THE ROTATOR CUFF: SELECTION OF CASES FOR CONSERVATIVE TREATMENT. *The Surgical clinics of North America*. 1963;43:1531-4.
52. Tanaka M, Itoi E, Sato K, Hamada J, Hitachi S, Tojo Y, et al. Factors related to successful outcome of conservative treatment for rotator cuff tears. *Upsala journal of medical sciences*. 2010;115(3):193-200.
53. Koester MC, Dunn WR, Kuhn JE, Spindler KP. The efficacy of subacromial corticosteroid injection in the treatment of rotator cuff disease: A systematic review. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2007;15(1):3-11.
54. Mikolyzk DK, Wei AS, Tonino P, Marra G, Williams DA, Himes RD, et al. Effect of corticosteroids on the biomechanical strength of rat rotator cuff tendon. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2009;91(5):1172-80.
55. Bartolozzi A, Andreychik D, Ahmad S. Determinants of outcome in the treatment of rotator cuff disease. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*. 1994;308:90-7.
56. Ainsworth R, Lewis JS. Exercise therapy for the conservative management of full thickness tears of the rotator cuff: a systematic review. *British journal of sports medicine*. 2007;41(4):200-10.
57. Melis B, DeFranco MJ, Chuinard C, Walch G. Natural history of fatty infiltration and atrophy of the supraspinatus muscle in rotator cuff tears. *Clinical orthopaedics and related research*. 2010;468(6):1498-505.

58. Cofield RH. Rotator cuff disease of the shoulder. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1985;67(6):974-9.
59. Shafer BL, Mihata T, McGarry MH, Tibone JE, Lee TQ. Effects of capsular plication and rotator interval closure in simulated multidirectional shoulder instability. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2008;90(1):136-44.
60. Osti L, Papalia R, Del Buono A, Denaro V, Maffulli N. Comparison of arthroscopic rotator cuff repair in healthy patients over and under 65 years of age. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*. 2010;18(12):1700-6.
61. Szabó I, Boileau P, Walch G. The proximal biceps as a pain generator and results of tenotomy. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*. 2008;16(3):180-6.
62. Carr JB, Rodeo SA. Biology of injury and repair of soft tissues of the shoulder. *Shoulder Arthroscopy: Principles and Practice*: Springer; 2023. p. 33-53.
63. Iliakis E, Valadakis V, Vynios D, Tsiganos C, Agapitos E. Rationalization of the activity of medical ozone on intervertebral disc a histological and biochemical study. *Rivista di Neuroradiologia*. 2001;14(1_suppl):23-30.
64. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine*. 2009;34(13):1337-44.
65. Mawsouf MN, El-Sawalhi MM, Darwish HA, Shaheen AA, Martínez-Sánchez G, Re L. Effect of ozone therapy on redox status in experimentally induced arthritis. *Ozone Therapy Global Journal*. 2012;1(1).
66. Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, Travagli V, Bocci V. Ozone: A Multifaceted Molecule with Unexpected Therapeutic Activity. *Current medicinal chemistry*. 2016;23(4):304-14.
67. Rowland FS. Stratospheric ozone depletion. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2006;361(1469):769-90.
68. Bocci V. *Oxygen-ozone therapy: a critical evaluation*: Springer Science & Business Media; 2002.
69. Pryor WA, Squadrito GL, Friedman M. The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. *Free radical biology & medicine*. 1995;19(6):935-41.
70. Wang G, Guo Q, Hossain M, Fazio V, Zeynalov E, Janigro D, et al. Bone marrow-derived cells are the major source of MMP-9 contributing to blood-brain barrier dysfunction and infarct formation after ischemic stroke in mice. *Brain research*. 2009;1294:183-92.
71. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. *Ozone Therapy*. *The International Journal of Artificial Organs*. 2004;27(3):168-75.
72. Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. *State of the art. Archives of medical research*. 2006;37(4):425-35.

73. Aslan MK, Boybeyi Ö, Şenyücel MF, Ayva Ş, Kısa Ü, Aksoy N, et al. Protective effect of intraperitoneal ozone application in experimental ovarian ischemia/reperfusion injury. *Journal of pediatric surgery*. 2012;47(9):1730-4.
74. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators of inflammation*. 2004;13(1):3-11.
75. Schwartz A, Sánchez GM, Sabah F. Madrid declaration on ozone therapy. ISCO3. 2010.
76. Shoemaker JM. Ozone therapy: History, physiology, indications, results. Nottingham, PA. 2005;114.
77. KAVAKLI A, AKSU F. Ozon Tedavisi. *Firat Tıp Dergisi*. 2021;26(4).
78. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2011;2(1):66-70.
79. Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in medicine: the low-dose ozone concept—guidelines and treatment strategies. *Ozone: science & engineering*. 2012;34(6):408-24.
80. Viebahn-Haensler R, León Fernández OS. Ozone in Medicine. The Low-Dose Ozone Concept and Its Basic Biochemical Mechanisms of Action in Chronic Inflammatory Diseases. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(15).
81. Bocci V. *OZONE*: Springer; 2011.
82. Sahni T, Singh P, John MJ. Hyperbaric oxygen therapy: current trends and applications. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2003;51:280-4.
83. Greensmith JE. Hyperbaric oxygen therapy in extremity trauma. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2004;12(6):376-84.
84. Topal T, Korkmaz A. Hyperbaric oxygen therapy: medical education. *TURKIYE KLINIKLERI TIP BİLİMLERİ DERGİSİ*. 2008;28(2):206-16.
85. Aydın F, Aktaş Ş, Olgaç V, Mezdeği A, Karamüsel S. THE EFFECTS OF HYPERBARIC OXYGEN AND SURGICAL DECOMPRESSION IN EXPERIMENTAL COMPARTMENT SYNDROME. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2003;9(3):176-82.
86. Weaver LK. Hyperbaric oxygen therapy indications. Undersea and Hyperbaric Medical Society. 2014.
87. Ozan F, Altay T, Kayalı C. Hiperbarik oksijen tedavisi. *TOTBID Dergisi*. 2017;16.
88. Hein J, Reilly JM, Chae J, Maerz T, Anderson K. Retear Rates After Arthroscopic Single-Row, Double-Row, and Suture Bridge Rotator Cuff Repair at a Minimum of 1 Year of Imaging Follow-up: A Systematic Review. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*. 2015;31(11):2274-81.
89. Le BT, Wu XL, Lam PH, Murrell GA. Factors predicting rotator cuff retears: an analysis of 1000 consecutive rotator cuff repairs. *The American journal of sports medicine*. 2014;42(5):1134-42.
90. Deprés-tremblay G, Chevrier A, Snow M, Hurtig MB, Rodeo S, Buschmann MD. Rotator cuff repair: a review of surgical techniques, animal models, and new technologies under development. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2016;25(12):2078-85.

91. Sonnabend DH, Young AA. Comparative anatomy of the rotator cuff. *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume*. 2009;91-B(12):1632-7.
92. Ikonomidis S, Iliakis E, Eleftheriadou A, Bratanis D, Thomaidis R. Conservative treatment of acute or chronic tendinitis with oxygen-ozone mixture. A double blind clinical trial. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*. 2003;2:67-71.
93. Moretti M. Effect of treatment with O₂-O₃ and hyaluronic acid in partial tear of the supraspinatus tendon. *Int J Ozone Ther*. 2012;11:98-100.
94. Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Medical gas research*. 2018;8(3):103.
95. Torres L, Terrero M, Vidal M, Aragón F, Martínez J. Discolysis with intradiscal ozone in the treatment of sciatica due to herniated discs. Follow-up of 100 patients in 24 months. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16:147-52.
96. Muto M. Intradiscal and intramuscular injection of oxygen–ozone: Pathological evaluation. Work in Progress. *Riv Ital Ossigeno-Ozonoterapia*. 2004;3(1):7-13.
97. Zhao X, Li Y, Lin X, Wang J, Zhao X, Xie J, et al. Ozone induces autophagy in rat chondrocytes stimulated with IL-1 β through the AMPK/mTOR signaling pathway. *Journal of pain research*. 2018;11:3003-17.
98. Kizilkaya V, Uruc V, Levent A, Kanat O, Yildizgoren MT, Dogramaci Y, et al. Effectiveness of Ozone Therapy on Tendon Healing: An Experimental Study in Generated Achilles Tendon Injury Model in Rats. *Journal of Hard Tissue Biology*. 2018;27(4):309-14.
99. Gurger M, Once G, Yilmaz E, Demir S, Calik I, Say Y, et al. The effect of the platelet-rich plasma and ozone therapy on tendon-to-bone healing in the rabbit rotator cuff repair model. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2021;16(1):202.
100. Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E. Hyperbaric oxygen therapy. *Jama*. 1990;263(16):2216-20.
101. Kindwall E. A history of hyperbaric medicine. *Hyperbaric medicine practice* Best Publishing Company, Arizona. 1994:2-16.
102. Davis JC, Hunt TK. *Hyperbaric oxygen therapy: Undersea Medical Society*; 1977.
103. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011;127 Suppl 1(Suppl 1):131s-41s.
104. Sureda A, Batle JM, Martorell M, Capó X, Tejada S, Tur JA, et al. Antioxidant Response of Chronic Wounds to Hyperbaric Oxygen Therapy. *PLoS one*. 2016;11(9):e0163371.
105. Ueno T, Omi T, Uchida E, Yokota H, Kawana S. Evaluation of hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi*. 2014;81(1):4-11.
106. Guilliod RR, Pompeo MQ. Discussion: An Update on the Appropriate Role for Hyperbaric Oxygen: Indications and Evidence. *Plastic and reconstructive surgery*. 2016;138(3 Suppl):117s-8s.
107. Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, Kashif A, Liu ZJ, Ylä-Herttuala S, et al. Hyperbaric oxygen therapy activates hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which contributes to improved wound healing in diabetic mice. *Wound repair and*

- regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2015;23(1):98-103.
108. Benincasa JC, de Freitas Filho LH, Carneiro GD, Sielski MS, Giorgio S, Werneck CC, et al. Hyperbaric oxygen affects endothelial progenitor cells proliferation in vitro. 2019;43(2):136-46.
109. Yang Y, Wei H, Zhou X, Zhang F, Wang C. Hyperbaric oxygen promotes neural stem cell proliferation by activating vascular endothelial growth factor/extracellular signal-regulated kinase signaling after traumatic brain injury. *Neuroreport*. 2017;28(18):1232-8.
110. Ishii Y, Ushida T, Tateishi T, Shimojo H, Miyanaga Y. Effects of different exposures of hyperbaric oxygen on ligament healing in rats. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2002;20(2):353-6.
111. Yeh WL, Lin SS, Yuan LJ, Lee KF, Lee MY, Ueng SW. Effects of hyperbaric oxygen treatment on tendon graft and tendon-bone integration in bone tunnel: biochemical and histological analysis in rabbits. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2007;25(5):636-45.
112. Chan Y, Chen AC, Yuan L, Lin S. Effects of hyperbaric oxygen and platelet derived growth factor on medial collateral ligament fibroblasts. *Undersea & Hyperbaric Medicine*. 2007;34(3):181.
113. Hsu RW, Hsu WH, Tai CL, Lee KF. Effect of hyperbaric oxygen therapy on patellar tendinopathy in a rabbit model. *The Journal of trauma*. 2004;57(5):1060-4.
114. Mashitori H, Sakai H, Koibuchi N, Ohtake H, Tashiro T, Tamai K, et al. Effect of hyperbaric oxygen on the ligament healing process in rats. *Clinical orthopaedics and related research*. 2004(423):268-74.
115. Kuran FD, Pekedis M, Yıldız H, Aydın F, Eliyatkin N. Effect of hyperbaric oxygen treatment on tendon healing after Achilles tendon repair: an experimental study on rats. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*. 2012;46(4):293-300.