

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

VETERİNERLİK CERRAHİSİ

DOKTORA PROGRAMI

**SODYUM İODOASETAT İLE OLUŞTURULAN
OSTEOARTRİTİSİN SAĞALTIMINDA TROMBOSİTTEN
ZENGİN PLAZMANIN ETKİNLİĞİNİN HİSTOPATOLOJİK
VE ÜÇ BOYUTLU TOMOGRAFİ İLE İZLENMESİ:
DENEYSEL RAT MODELİ**

GİZEM UÇMAN AKGÜN

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ali BELGE

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından VTF-22028 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN-2025

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Cerrahi Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde Gizem UÇMAN AKGÜN tarafından hazırlanan “Sodyum İodoasetat ile Oluşturulan Osteoartritisin Sağaltımında Trombositten Zengin Plazmanın Etkinliğinin Histopatolojik ve Üç Boyutlu Tomografi ile İzlenmesi: Deneysel Rat Modeli” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06.02.2025

Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Ali BELGE	Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Alparslan ÜNSAL	Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Prof. Dr. Semih ALTAN	Dokuz Eylül Üniversitesi
Üye	: Doç. Dr. Zeynep BOZKAN ÜNAL	Adnan Menderes Üniversitesi
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Osman BULUT	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün tarih ve sayılı oturumunda alınan nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmamın her aşamasında desteğini ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen hem lisans hem de lisansüstü eğitimimde üzerimde çokça emeği bulunan, mesleki bilgi ve etik anlayışı ile kendisini örnek aldığım, her heyecanımı ilgi ile dinleyen, yönlendiren ve bana destek olan kıymetli hocam, Doktora babam Sayın Prof. Dr. Ali BELGE'ye teşekkür ederim.

Öğrenciliğimden bugüne kadar hiçbir zaman bilgisini, desteğini esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasında tecrübe ve önerileri ile katkıda bulunan, her zaman yeri bende ayrı olacak değerli hocam Sayın Doç. Dr. Büşra KİBAR KURT' a, doktora sürecimde bilgi ve deneyimlerini aktarmaktan kaçınmayan, her konuda yardımcı olan değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Zeynep BOZKAN ÜNAL' a, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep CENGİZ' e teşekkür ederim.

Tezimin histopatolojik değerlendirmesinde yardımcı olan Prof. Dr. Serap BİRİNCİOĞLU' na ve ayrıca tez çalışmamın verilerinin istatistiksel analizini gerçekleştiren ve tüm sorularımı nazikçe cevaplayan Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Cengiz ÜNSAL' a teşekkür ederim.

Tez çalışma sürecimde yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen, tezimin mikro tomografi ölçümlerinde yardımcı olan Dr. Araş. Gör. Tolga Meriç DÜMBEK'e, desteğini ve bilgisini hiçbir zaman esirgemeyen Dr. Öğr. Gör. Eser ÇAKMAKÇI' ya ve ayrıca Cerrahi Anabilim Dalı lisansüstü öğrencisi arkadaşlarım Vet. Hek. Ahmet GÜRSEL' e ve Vet. Hek. Ceyda ÇAKAR' a teşekkür ederim.

Tez sürecimi başarı ile tamamlamamda çok büyük emeği olan, benimle çabalayan, çalışabilmem için her türlü fedakarlıkta bulunan, her konuda arkamda dağ olan destekçim, hayat arkadaşım, sevgili eşim Soner AKGÜN'e ve çalışma sürecimde uslu bir bebek olarak en büyük desteği ve motivasyonu sağlayan hayatımdaki en önemli varlığım, neşe kaynağım, biriciğim, canım kalbim oğlum Atlas AKGÜN' e en özel teşekkürlerimi sunuyorum.

Bugüne gelmemde büyük fedakarlıkları olan ve her zaman benimle olduğunu bildiğim babam Cengiz UÇMAN' a teşekkür ederim.

En çok da, Türk kadını olarak bugün bu topraklarda, doktora düzeyinde eğitim alabilmemi ve gururla mesleğimi yapıyor olabilmemin baş mimarı Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK' e sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diz Eklemının Anatomisi	2
2.1.1. Diz Eklemının Ligamentleri	3
2.1.2. Menisküsler.....	3
2.2. Sinoviyal Eklemlerin Bileşenleri	4
2.2.1. Eklem Kapsülü	4
2.2.2. Sinoviyal Membran	4
2.2.3. Sinoviyal Sıvı	5
2.2.4. Artiküler Kıkırdak.....	5
2.2.5. Subkondral Kemik.....	5
2.3. Diz Eklemının Biyomekaniği	6
2.4. Osteoartritis	6
2.4.1. Etiyoloji	6

2.4.2. Patogenez	7
2.4.2.1. Artiküler Kıkırdak Patogenezi	9
2.4.2.2. Subkondral Kemik Patogenezi	10
2.4.2.3. Sinoviyum Patogenezi	10
2.4.2.4. Menisküs Patogenezi	11
2.4.3. Histopatolojik Değişiklikler	11
2.4.4. Klinik Bulgular	11
2.4.5. Tanı	12
2.4.5.1. Radyografi	12
2.4.5.2. Artroskopi	13
2.4.5.3. Ultrasonografi	13
2.4.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	14
2.4.5.5. Bilgisayarlı Tomografi	14
2.5. Sağaltım	15
2.5.1. Trombositten Zengin Plazma	15
2.5.1.1. PRP'nin Elde Edilme Yöntemleri	18
2.5.1.2. PRP'nin Klinik Kullanımları	18
2.5.2. Diğer Tedavi Yöntemleri	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Gereç	22
3.1.1. Hayvan Materyali	22
3.1.2. Cihazlar	23
3.2. Yöntem	24
3.2.1. Deneysel Olarak Osteoartritsin İndüklenmesi ve Deneme Gruplarının Oluşturulması	24
3.2.2. Sıçanlardan PRP Elde Edilmesi.....	25

3.2.3. Mikro Tomografi	31
3.2.4. Histopatolojik Değerlendirme	33
3.2.5. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Klinik Muayene Bulguları	34
4.2. Mikro Tomografi Bulguları	34
4.2.1. İki Boyutlu Mikro Tomografi Bulguları	34
4.2.2 Mikro Tomografi ile Üç Boyutlu Değerlendirme.....	43
4.3. Mikro Tomografi Görüntüleri Üzerinden Kemik Hacim Ölçümleri.....	48
4.4. Histopatolojik Değerlendirme	59
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	74
EKLER	97
Ek 1 (ADÜ-HADYЕК)	97
BİLİMSEL ETİK BEYANI	98
ÖZ GEÇMİŞ	99

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BPRP	: Biyofiziksel Olarak Aktive Edilen PRP
bFGF	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BV	: Kemik Hacmi
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GAG	: Glikoz Amino Glikan
HAS	: Hyaluranon Sentaz
HDM	: Hücre Dışı Matriks
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
IL	: İnterlökin
MIA	: Monosodyum İodoasetat
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NO	: Nitrik Oksit
NSAII	: Non Steroidal Anti İnflamatuar İlaçlar
OA	: Osteoartritis
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PRF	: Trombositçe Zengin Fibrin
PRGF	: Büyüme Faktölerince Zengin Fibrin
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TV	: Doku Hacmi
PRP	: Trombositten Zengin Plazma

USG : Ultrasonografi

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Normal ve osteoartritli dizin şematize edilmiş hali.....	9
Şekil 2.	Gruplar arası total skarlama farklarının grafiğı.....	35

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1.	Her birinde 6 rat olacak şekilde gruplandırılmış şeffaf kafesler.....	22
Resim 2.	Çalışma kapsamında kullanılan Scanco Medical marka mikro tomografi cihazı ve Holder.....	23
Resim 3.	Çalışma kapsamında kullanılan santrifüj cihazı	23
Resim 4	Anestezi altına almak amacıyla intraperitoneal enjeksiyon uygulaması.....	24
Resim 5.	Denemeye dahil olan ratın sağ genu eklemine uygulanan eklem içi enjeksiyon.....	25
Resim 6.	PRP hazırlanması için ratlardan intrakardiak kan alınması.....	26
Resim 7.	Alınan kanların 3200 devirde 10 dakikalık santrifüj işlemi sonrasında elde edilen serum ve plazmanın görünümü.....	27
Resim 8.	İlk santrifüj işleminin ardından elde edilen plazma ve ‘buffy coat’ tabakasının toplanması.....	28
Resim 9.	Elde edilen plazmanın farklı antikoagülanlı tüpe aktarılması.....	29
Resim 10.	İkinci santrifüj işleminin ardından elde edilen PRP’ nin görünümü.....	30
Resim 11.	Denemenin sonunda diseksiyon işleminin ardından elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü.....	31
Resim 12.	Kontrol grubunda bulunan 1 numaralı ratın femur ve patellasının mikro tomografi görüntüsü.....	36
Resim 13.	Kontrol grubunda bulunan 1 numaralı ratın tibiasının mikro tomografi görüntüsü	37
Resim 14.	Kontrol grubunda bulunan 3 numaralı ratın diz eklemine mikro tomografi görüntüsü.....	37
Resim 15.	Kontrol grubunda bulunan 5 numaralı ratın diz eklemine mikro tomografi görüntüsü.....	38
Resim 16.	PRP grubunda bulunan 5 numaralı ratın diz eklemine mikro tomografi görüntüsü.....	39

Resim 17.	PRP grubunda bulunan 3 numaralı ratın diz ekleminin mikro tomografi görüntüsü	39
Resim 18.	PRP grubunda bulunan 2 numaralı ratın diz ekleminin mikro tomografi görüntüsü.....	40
Resim 19.	Kör olarak değerlendirilmek üzere seçilen 1 numaralı ratın diz ekleminin mikro tomografi görüntüsü.....	40
Resim 20.	Kör olarak değerlendirilmek üzere seçilen 2 numaralı ratın diz ekleminin mikro tomografi görüntüsü.....	41
Resim 21.	PRP grubunda bulunan 3 numaralı rata ait femur lateralinin mikro tomografi görüntüleri üzerinden subkondral kemikte ölçümlerin şematize gösterimi	42
Resim 22.	Kontrol grubunda bulunan 3 numaralı rata ait femur medialinin mikro tomografi görüntüleri üzerinden subkondral kemikte ölçümlerin şematize gösterimi	42
Resim 23.	Kontrol grubundaki 1 numaralı ratın üç boyutlu mikro tomografi görüntüsü.	44
Resim 24.	PRP grubundaki 1 numaralı ratın üç boyutlu mikro tomografi görüntüsü	45
Resim 25.	PRP grubundaki 4 numaralı ratın üç boyutlu mikro tomografi görüntüsü	46
Resim 26.	Kör olarak değerlendirilmek üzere seçilen 1 numaralı ratın üç boyutlu mikro tomografi görüntüsü.....	47
Resim 27.	Kontrol grubu 2 numaralı ratın 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model.....	51
Resim 28.	Kontrol grubu 5 numaralı ratın ratın 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model.....	52
Resim 29.	PRP grubu 4 numaralı ratın ratın 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model.....	53
Resim 30.	PRP grubu 5 numaralı ratın ratın 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model.....	54
Resim 31.	PRP grubu 1 numaralı ratın ratın 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model.....	55

Resim 32.	PRP grubu 2 numaralı ratın ratın 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model.....	56
Resim 33.	Kontrol grubu 1 numaralı ratın ratın 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model.....	57
Resim 34.	Kontrol grubu 3 numaralı ratın ratın 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model.....	58
Resim 35.	Kontrol grubundaki 1 numaralı ratın diz ekleminin histopatolojik görüntüsü	60
Resim 36.	Sağlıklı diz ekleminin histopatolojik görüntüsü.....	61
Resim 37.	PRP grubundaki 1 numaralı ratın diz ekleminin histopatolojik görüntüsü....	61
Resim 38.	PRP grubundaki 4 numaralı ratın diz ekleminin histopatolojik görüntüsü....	62
Resim 39.	Kontrol grubundaki 4 numaralı ratın diz ekleminin histopatolojik görüntüsü	63
Resim 40.	Kontrol grubundaki 1 numaralı ratın diz ekleminin histopatolojik görüntüsü	64

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Mikro tomografi görüntülerinin iki boyutlu olarak skorlanması	32
Tablo 2.	Mikro tomografi görüntülerinin üç boyutlu osteofit skorlanması	32
Tablo 3.	Mikro tomografi görüntülerinin iki boyutlu değerlendirilmesi sonucunda grupların aritmetik ortalama ile karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.	Grupların toplam skor ve osteofit varlığı açısından karşılaştırılması.....	35
Tablo 5.	Mikro Tomografi görüntülerinin üç boyutlu değerlendirmesi ile grup karşılaştırılması	43
Tablo 6.	Medial ve lateral femurun mikro tomografi kemik hacim ölçümleri.....	49
Tablo 7.	Medial ve lateral tibianın mikro tomografi kemik hacim ölçümleri	50
Tablo 8.	Histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucu grupların karşılaştırılması...	59

ÖZET

SODYUM İODOASETAT İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL OSTEOARTRİTİSİN SAĞALTIMINDA TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMANIN HİSTOPATOLOJİK VE ÜÇ BOYUTLU TOMOGRAFİ İLE İZLENMESİ: DENEYSEL RAT MODELİ

Uçman Akgün G. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Cerrahi Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2025.

Amaç: Bu çalışmada, trombositten zengin plazmanın ratlarda diz ekleminde deneysel olarak oluşturulan osteoartritisin sağaltımındaki etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Araştırma, 24 adet Sprague-Dawley cinsi erkek rat üzerinde yürütüldü. Genel anestezi altında ratların sağ diz eklemleri içine 50 mikrolitre serum fizyolojik içerisinde 3 mg dozunda uygulanan monosodyum iyodoasetat (MIA) ile osteoarthritis oluşturuldu. 60. günde osteofitlerin varlığı, lokalizasyonu; subkondral kemikte kistik değişim, skleroz; artiküler kemikte lizis ve eklem içi yumuşak doku varlığı 2 boyutlu tomografi görüntüleri üzerinde değerlendirildi. Kemik hacmi, doku hacmi, yüzdelik kemik hacmi, trabeküler kalınlık, trabeküler seperasyon ve kemik yüzey alanı 3 boyutlu tomografi görüntüleri üzerinde belirlendi. Histopatolojik incelemede, kriter olarak belirlenen ödem, kanama, hücre, fibrozis ve proliferasyon bulguları incelendi.

Bulgular: İntraartiküler monosodyum iyodoasetat enjeksiyonu klinik olarak spontan harekette azalma ve yürüyüşte değişikliğe yol açmıştır. BT görüntülerinde eklem aralığında daralma, subkondral kemikte skleroz, kıkırdak dejenerasyonu ve osteofit oluşumu gibi OA bulguları görülmüştür. BT incelemelerinde özellikle tibianın proksimal medialinde kemik hacim ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde yüzdelik kemik hacmi (BV/TV) oranında PRP gruplarında kontrol grubuna göre anlamlılık bulunmuştur ($p<0,05$). Histopatolojik olarak PRP grubunda kontrol grubuna kıyasla hücre infiltrasyonu, fibrozis ve vasküler proliferasyon skorlarının anlamlı ölçüde düşük ($p<0,05$) olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak deneysel olarak yürütülen çalışma sonucunda elde edilen bulgular ışığı altında hayvanlarda osteoarthritis sağaltımında PRP'nin intraartiküler uygulamasının yararlı olabileceği ve sağaltım modelleri arasında değerlendirilebileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Mikrotomografi, Osteoarthritis, PRP.

ABSTRACT

MONITORING OF PLATELET RICH PLASMA BY HISTOPATHOLOGY AND THREE-DIMENSIONAL TOMOGRAPHY IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS CAUSED WITH SODIUM IODOACETATE: EXPERIMENTAL RAT MODEL

Uçman Akgün G. Aydın Adnan Menderes University, Institute of Health Sciences,
Veterinary Surgery Program, PhD Thesis, Aydın, 2025.

Objective: The aim of this study was to investigate the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of experimentally induced osteoarthritis of the knee joint in rats.

Material and Methods: The study was carried out on 24 male Sprague-Dawley rats. Under general anaesthesia, osteoarthritis was induced by monosodium iodoacetate (MIA) administered into the right knee joints of the rats at a dose of 3 mg in 50 microlitre saline. On the 60th day, the presence and localisation of osteophytes, cystic change, and sclerosis in subchondral bone, lysis in articular bone and presence of intra-articular soft tissue were evaluated on 2D tomography images. Bone volume, tissue volume, percentage bone volume, trabecular thickness, trabecular separation, and bone surface area were determined on 3D tomography images. In histopathological examination, oedema, haemorrhage, cell, fibrosis, and proliferation findings were examined.

Results: Intra-articular injection of monosodium iodoacetate resulted clinically in decreased spontaneous movement and altered gait. CT scans showed OA findings such as joint space narrowing, sclerosis of the subchondral bone, cartilage degeneration, and osteophyte formation. When the results of bone volume measurements, especially in the proximal medial part of the tibia, were evaluated, a significant difference was found in the percentage bone volume (BV/TV) ratio in the PRP groups compared to the control group ($p<0.05$). Histopathologically, cell infiltration, fibrosis and vascular proliferation scores were significantly lower ($p<0.05$) in the PRP group compared to the control group.

Conclusion: In conclusion, in the light of the findings obtained as a result of the experimental study, it was concluded that intraarticular application of PRP may be useful in the treatment of osteoarthritis in animals and can be evaluated among the treatment models.

Keywords: Microtomography, Osteoarthritis, PRP.

1. GİRİŞ

Osteoarthritis, herhangi bir eklem veya eklem çevresi doku anormalliyi tarafından başlatılan streslerden kaynaklanan eklem hasarının başarısız onarımını temsil eder. Kıkırdak kaybı temel olmasına rağmen, osteoartrit tüm eklemin bir hastalığıdır. Diz osteoartritin semptomları ve belirtileri arasında ağrı, sertlik, eklem hareketinde azalma ve kas güçsüzlüğü bulunur. Uzun vadeli sonuçlar arasında azalmış fiziksel aktivite, kondisyon kaybı, bozulmuş uyku, yorgunluk, depresyon ve topallık yer alabilir (Sharm, 2021).

OA tedavisinde kullanılan çeşitli tıbbi sağıltım yöntemleri vardır. OA tedavisinde yaklaşım multimodal olmalı ve fonksiyonu iyileştirmek, klinik ağrı belirtilerini azaltmak, OA'in etkilediği bölgenin hareketini ve gücünü iyileştirmek ve potansiyel olarak OA ilerlemesini yavaşlatmak ve en aza indirmek olmalıdır (Cuervo ve diğeri, 2020).

Otolog kandan elde edilen ürünler, doku onarımı ve rejenerasyonunda çok fazla umut vaat etmektedir ve OA dahil patolojik durumlarda yangı, anjiyogenez, hücre göçü ve metabolizmada önemli rollere sahiptir (O' Connel ve diğeri, 2019).

Trombositten zengin plazma (PRP), tam kanın santrifüjlü ayrılmasıyla üretilen yüksek oranda konsantre trombositlerin ve ilişkili büyüme faktörlerinin ve diğeri biyoaktif bileşenlerin otolog bir karışımıdır (Sundman ve diğeri, 2014).

Umut verici klinik öncesi bulgulara ve geniş klinik uygulamalara rağmen, diz OA'sı için PRP enjeksiyonuyla ilişkili faydalar ve olası riskler hala önemli bir konu olmaya devam etmektedir. Bugüne kadar, PRP hazırlama teknikleri, trombosit sayısı, enjeksiyon sayısı, antikoagülanların kullanımı, aktive edici ajanlar ve OA şiddeti çalışmalar arasında önemli ölçüde değişiklik göstermiştir (Dai ve diğeri, 2017). Diz OA'lı hastalarda PRP enjeksiyonunun etkisini bildiren çalışmalar çelişkili sonuçlar iletmektedir (Kon ve diğeri, 2011; Spakova ve diğeri, 2012).

Literatür taramaları göz önünde bulundurularak sunulan çalışmada ratlarda deneysel olarak oluşturulan OA modelinde intrartiküler yolla uygulanan PRP'nin mikrotomografi görüntüleri üzerinden radyografik ve histopatolojik olarak değerlendirilerek tedavi etkisinin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diz Eklemine Anatomisi

Diz eklemi (articulatio genus); patella, distal femur, proksimal tibia bunlara eşlik eden ligamentler ve çevresini saran yumuşak dokulardan oluşur (Bland ve diğerleri, 1997; Carpenter ve diğerleri, 2000; Basso ve diğerleri, 2001; DeCamp ve diğerleri, 2006; Esmer ve diğerleri, 2011; El Bably ve Noor, 2017). Articularis (art) femoratibialis (femoral ve tibial kondilüsler arasında) ve art. femoropatellaris (patellanın eklem yüzeyi ile femoral trochlea arasında) olmak üzere iki ana eklemden oluşan anatomik ve fonksiyonel anlamda karmaşık, kondiler ve sinoviyal bir eklemdir (Arıcan, 2012; Arıcan, 2015; Arthurs ve diğerleri, 2018; DeCamp ve diğerleri, 2006; Esmer ve diğerleri, 2011; Tobias ve Johnston, 2013).

Eklem ana hareketi fleksiyon ve ekstensiyondur. Bununla birlikte femur kondilüslerinin tibia üzerindeki kayma hareketi sırasında kranial ve kaudal yer değiştirme, kompresyon ve distraksiyon, iç ve dış rotasyon, valgus ve varus açılanması meydana gelir (Carpenter ve diğerleri, 2000; Kowaleski, 2014; Tobias ve Johnston, 2013; Payne ve Constantinescu, 1993; Payne ve diğerleri, 1993).

Diz eklemine fleksör kasları m. semitendinosus, m. semimembranosus ve m. biceps femoris (Woodley ve Mercer, 2005); ekstensor kası m. quadriceps femoris (m. vastus lateralis, m. vastus medialis, m. vastus intermedius ve m. rectus femoris kaslarını içerir)'tir (Glenn ve Samojla, 2002).

Eklem kan desteği a. femoralis' in bir kolu olan a. poplitea' dan ayrılan median geniküler arterin dallarından sağlanır. Periartiküler dokularının innervasyonu n. sapheneus, n. tibialis ve ortak peroneal sinirlerin dalları tarafından sağlanır. Çapraz bağlar, menisküsleri kaplayan sinoviyal doku, duyu ve mekanik sinir uçları ile zengin bir şekilde innerve edilir (Arthurs ve diğerleri, 2018).

2.1.1.Diz Eklemine Ligamentleri

Ligamentum (lig.) collaterale mediale ve laterale, lig. cruciate craniale ve caudale oluşturur. Bunlar, eklem fleksiyon ve ekstensiyon yaptırırlar; sınırlı varus ve valgus açılanması, kraniokaudal hareket yanı sıra aksiyal rotasyona izin verirler. Diz eklemine etki eden kuvvetleri nötralize eder eklemi mükemmel stabil hale getirirler (Arthurs ve diğerleri, 2018; Tobias ve Johnston, 2013; Payne ve diğerleri, 1993). Lig. cruciate craniale ve caudale diz eklemine tespiti ve femur ile tibianın ilişkisini sağlar. Diz eklemi fleksiyon sırasında iken bu bağlar tibianın internal rotasyonunu sınırlar ve dizi hiperekstensiyondan korurlar (Alkan ve diğerleri, 2001; Arthurs ve diğerleri, 2018).

2.1.2. Menisküsler

Menisküsler, eklem sağlığının ve fonksiyonunun korunması için kritik öneme sahip, eklem uyumunu iyileştirme, eklem boyunca baskı kuvvetlerini absorbe etme işlevini gören C şeklindeki tip 1 kolajenden zengin lif ağından, proteoglikandan ve glikoproteinlerden oluşan fibrokartilajinöz yapılardır (Blackburn ve Craig, 1980; Luther ve diğerleri, 2009; Payne ve diğerleri, 1993).

Menisküs fonksiyonları arasında ağırlık taşıma sırasında stresi diz boyunca dağıtmak, ikincil eklem stabilizatörü olarak hizmet etmek, eklem kıkırdağının beslenmesini ve lubrikasyonunu sağlamak yanı sıra hiperekstensiyonu önlemek yer alır (Al-Juhaishi ve Khalil, 2023; Shapeero ve diğerleri, 1988; Fithian ve diğerleri, 1990).

Medial ve lateral menisküsler, femur ve tibianın eklem yüzeyleri arasında yer almaktadır (Arthurs ve diğerleri, 2018). Proksimal yüzeyleri femurun kondilüslerine uyum sağlamak için iç bükeyken distal yüzeyleri tibial kondilüslere uyum için düzdür ve tibial kondilüs üzerinde durur (Abumandour ve diğerleri, 2020; Tobias ve Johnston, 2013). Menisküsler, diz eklemine stabilizasyonunda ve fonksiyonunda önemli rol oynar. Yük aktarımına, şok emilimine, eklem stabilitesine ve propriosepsiyona yardımcı olurlar (Arthurs ve diğerleri, 2018; Brindle ve diğerleri, 2001).

2.2. Sinoviyal Eklemlerin Bileşenleri

Tüm sinoviyal eklemlerde; eklem kapsülü, eklem boşluğu, sinoviyal sıvı, eklem kıkırdığı ve subkondral kemik bulunur. Diz eklemine bunlara ek olarak eklem içi ligamentler, menisküsler ve yağ yastıkçıkları yer alır. Kemiğin eklem yüzeyi hiyalin kıkırdak ile kaplıdır. Kemikler eklem kapsülü ve ligamentler ile birleştirilir (DeCamp ve diğerleri, 2006).

2.2.1. Eklem Kapsülü

Diz eklemi kapsülü, vücuttaki en büyük eklem kapsülüdür (Carpenter ve diğerleri, 2000). Fibröz bir retinakulum ile eklemi saran tendonlar ve bağlarla yapısal olarak güçlüdür (Arthurs ve diğerleri, 2018; DeCamp ve diğerleri, 2006; Slatte, 2003). Diz eklemine fibröz eklem kapsülü yalnızca kaudal yönde gözle görülür şekilde mevcuttur. Femoropatellar ligamentler hariç femorotibial eklem kollaral ligamentlerinin kranialinde fibröz eklem kapsülü yoktur (Leeson ve diğerleri, 1988; Payne ve diğerleri, 1993).

Sinoviyal eklem kapsülü femoropatellar, medial ve lateral femorotibial olmak üzere üç ana eklem kesesini oluşturan vücuttaki en büyük eklem kapsülüdür. Bu eklem keseleri birbirleri ile iletişim halindedir (Abumandour ve diğerleri, 2020; Tobias, 2013; Payne ve diğerleri, 1993).

2.2.2. Sinoviyal Membran

Sinoviyal membran, eklem kıkırdığı ve menisküs hariç eklem içindeki tüm yapıları kaplayan, tendonları saran, bursa ve yağ yastıkçıkları oluşturan damarlı eşsiz bir bağ dokusudur (Ali ve diğerleri, 2021). Sinoviyal membranlar hem absorpsiyon hem de sekresyon yeteneğine sahiptir. Eklemi çevreleyen fibröz kapsülün iç yüzeyi boyunca 1-4 hücre katmanlı derinliğinde düzenlenmiş küboidal hücrelerden ve sinoviyositlerden oluşurlar. Sinoviyal membran artritisin ilk hedefidir. Sinoviyum ve sinoviyal sıvıdaki matriks metalloproteinazların (MMP) ve sitokinlerin birincil kaynağı haline gelir. Etkilenen kondrositler ayrıca sinoviyal sıvıya MMP'ler salgılar (Barbe ve diğerleri, 2009).

2.2.3. Sinoviyal Sıvı

Sinoviyositler tarafından eklenen glikozaminoglikanların (GAG) bağlandığı bir kan diyalizatıdır. Başlıca işlevi sürtünmeyi azaltmak böylece eklem kıkırdağının aşınma ve yıpranmasını önlemektir. Sinoviyal sıvı aynı zamanda eklem kıkırdağının beslenmesini sağlar, elektrolit ve metabolit dengesini korur (DeCamp ve diğerleri, 2006).

Normal bir eklemden gelen sinoviyal sıvı berrak veya soluk sarı renkte; viskoz; hyaluronik asit ile sürtünmeyi azaltan bir glikoprotein olan lubricin içermektedir (Jagmin, 2000). Normal şartlarda sinoviyal sıvı aselüler yapıdadır. Artritik ve diğer inflamatuvar koşullar altında sinoviyal sıvı, sıızan bağışıklık hücreleri (monositler, makrofajlar, T hücreleri) ve sitokinler gibi inflamatuvar araçları içerir (Barbe ve diğerleri, 2009).

2.2.4. Artiküler Kıkırdak

Artiküler kıkırdak, uzun kemiklerin uçlarını kaplar ve genellikle hyalin kıkırdaktan oluşmuştur. Kalınlığı 2-4 mm arasında değişir. İçbükey yüzeylerin çevresinde ve dışbükey yüzeylerin orta kısımlarında kalınlığı artar. Kıkırdak hücreleri farklı bölgelerde yüzeye paralel sıralar halinde bulunur (Barbe ve diğerleri, 2009).

Eklem kıkırdağı, sinoviyal eklemlerin (diarthrodial eklemler) uç kısımlarını oluşturan epifizlerin temas eden yüzeylerini kapsar. İşlevi yükleri aktarmak, absorbe etmek ve iskelet sisteminin bitişik elemanlarının etkili, sürtünmesiz hareketini kolaylaştırmaktır (Arokoski ve diğerleri, 2000; Zylinska ve diğerleri, 2021).

2.2.5. Subkondral Kemik

Subkondral kemik, hyalin kıkırdak ile altta yatan trabeküler kemik arasında görülen kemik tabakasıdır. Subkondral/süngerimsi bölgenin kortikal kemiğe göre yaklaşık 10 kat daha fazla deforme olabileceği ve eklem boyunca kuvvetlerin dağılımında önemli rol oynadığı bulunmuştur. Böylece kıkırdaktaki potansiyel hasarı azaltır (Fox, 2017; Radin ve diğerleri, 1970).

2.3. Diz Eklemının Biyomekaniği

Diz eklemi, distal femur, proksimal tibia ve fibula, patella, pelvis bacak kasları, diz eklemi kapsülü ve ilişkili bağlar aracılığı ile femorotibial ve patellofemoral eklemlerden oluşan üç düzlemde harekete izin veren kompleks, diartrodial ve sinoviyal eklemdir (Allen ve diğerleri, 2009; Jaegger ve diğerleri, 2002). Yuvarlak femoral kondülüs, medial-lateral ekseninde yaklaşık 120°'lik hareket aralığıyla düz tibial kondülüs ile eklemlenir. Normal diz eklemi açıları tam ekstensiyonda 160° ile tam fleksiyonda 40° arasında değışkenlik gösterir (Allen ve diğerleri, 2009; Jaegger ve diğerleri, 2002; Pozzi ve Kim, 2018).

2.4. Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA), eklem kıkırdağını etkileyen yaygın bir dejeneratif eklem hastalığıdır (Arıcan ve Çalım, 2004; Cuervo ve diğerleri, 2020). Sinoviya, subkondral kemik, kas, tendo ve bağlar dahil periartiküler dokuların patolojisi ve değışen derecelerde aseptik yangısıdır (Fox, 2017). En sık etkilenen eklemler dirsek, diz ve kalça eklemleridir (Cuervo ve diğerleri, 2020).

2.4.1. Etiyoloji

OA oluşumunda primer ve sekonder etkenlerin önemli olduğu bildirilmiştir (Anderson ve diğerleri, 2020; Arıcan ve Ceylan, 1999; Innes, 1995). OA primer, sekonder veya eroziv olarak sınıflandırılmaktadır (Innes, 1995). Köpeklerde sekonder form daha yaygın olmasına rağmen hem primer hem de sekonder formlarına rastlanılmaktadır. OA'e yatkınlık genetik, metabolik, travmatik, yaş yanı sıra obezite gibi sistemik faktörler ile de ilişkilidir. Bunların yanında eklemdede gelişen instabilite ve yaralanmalar gibi lokal faktörler de etkili olmaktadır (Kuyinu ve diğerleri, 2016; Pettitt ve German, 2015).

OA'nın gelişimde altta yatan hastalık süreçlerinin veya travmaların rol oynadığı sekonder OA'in köpeklerde en sık görülen formu olduğuna inanılmaktadır (Anderson ve diğerleri, 2020). Sekonder OA, normal kıkırdak üzerine etki eden anormal stresler, immun kaynaklı yangı, enfeksiyon, osteokondrozis gibi hastalıkların bir sonucu olarak gelişebilir. Bunun dışında beslenme hastalıkları, travma ve gelişme bozuklukları da nedenleri arasında sayılabilmektedir

(Arıcan ve Çalım, 2004; Kuyinu ve diğerleri, 2016). Daha önce geçirilmiş eklem operasyonları, bakteriyel osteomyelitis, patellar lukzasyon, dirsek displazisi, kalça displazisi, akromegali, kranial çapraz bağ rupturu, D vitaminine bağlı raşitizm, Scottish Fold kondrodizplazisi gibi çeşitli nedenlere bağlı da OA gelişebilmektedir (Godfrey, 2011; Rychel, 2010; Zhang ve diğerleri, 2012).

İdiyopatik ve generalize OA yaygın ve kalıtsaldır. Birçok genetik faktör OA'nın görülme sıklığını ve şiddetini etkileyebilir. Gen çeşitliliğine bağlı olarak OA'e duyarlılık artabilir ve hatta bazı genler tek başına bu konuda etkili olabilir (Evangelou ve diğerleri, 2009; Kibar Kurt ve diğerleri, 2023)

Yaş, OA ile en güçlü korelasyona sahip risk faktörüdür (Martin ve diğerleri, 2002). Eklem kıkırdağında yaşa bağlı kondrositlerin mitotik ve sentetik aktivitelerinde düşümlere maruz kalması, anabolik büyüme faktörlerine karşı azalmış yanıt vermeleri ve yaş artışı ile eklem kondrositlerinin apoptoza yatkın hale gelmesi yaşı risk faktörü olmasını açıklamaktadır (Abramson ve Attur, 2009).

Kısırlaştırmanın kilo alımını artırmak yolu ile eklem hastalığına yakalanma olasılığını artırdığı dolayısı ile OA gelişimini tetiklediği bildirilmektedir (Anderson ve diğerleri, 2020; McGreevy ve diğerleri, 2005).

Her ne kadar OA' in kesin süreci henüz ayrıntılı olarak aydınlatılmamış olsa da deneysel kanıtlar OA' i başlatan faktörün başlangıçta mekanik ya da biyolojik anormallikler sonucu gelişen hasar olduğunu ve hasar gören dokunun başlangıçta eklem bileşenlerinden sadece bir tanesi olabileceğini düşündürmektedir (Hill ve diğerleri, 2007; Hunter ve diğerleri, 2006; Kamekura ve diğerleri, 2005; Sharma, 2007). Menisküs ve ligament gibi eklemi destekleyici yapılardaki anormalliklerin sonucunda kıkırdak üzerindeki mekanik stresin artması ve kıkırdak dejenerasyonuna yol açtığı ve sürecin başladığı rapor edilmiştir (Anderson ve diğerleri, 2020; Blair-Levy ve diğerleri, 2008).

2.4.2. Patogenezi

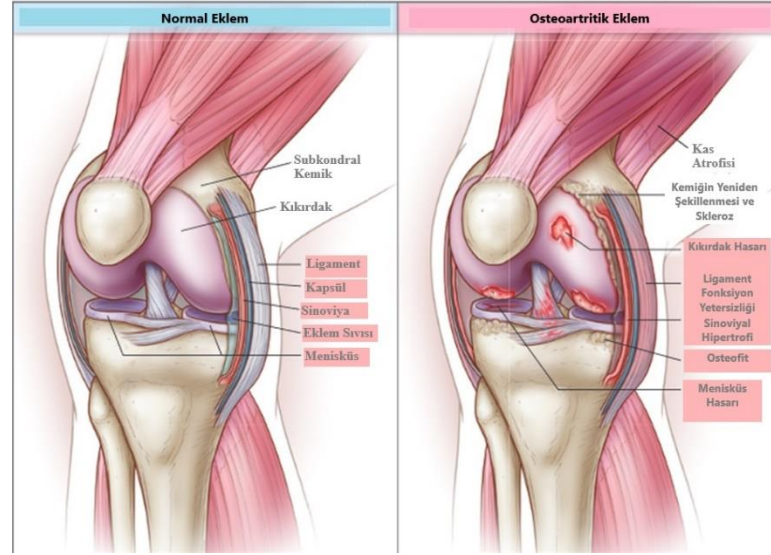
OA, aşırı aşınma ve yıpranmanın bir sonucu olarak eklem kıkırdağının kendi kendini yeterli onarma yetisinde olmaması ve eklem kıkırdağının dejeneratif bozukluğu "eklem organının" ölümü olarak nitelendirilmektedir (Arıcan ve diğerleri, 2004; Bierma-Zenistra, 2019; Fu ve diğerleri, 2018; O'Dowd ve diğerleri, 2019; Tirelioğlu ve diğerleri, 2007).

Proinflatuar ürünlerin sonucunda doku hipertrofisi ve artmış vaskülarite gelişmektedir. Makrofajlar ve sinoviyal hücreler kolajenaz ve hidrolitik enzimleri salgılamak üzere uyarılır. Kıkırdak hasarı daha da artar. Fibrilasyon ilerledikçe kondrositlerde hasar meydana gelir. Proteoglikanlar kıkırdak matriksinde kaybolur. Normal matrikste bulunan koruyucu mekanizmalar kaybolduğunda ağırlık taşıma sırasında kıkırdağa ilerleyici hasar veren bir hastalık döngüsü başlar (Bierma-Zenistra, 2019; Woods, 2016).

Eklem kapsülü fibrin birikimi ve inflammatuar ödemin bir kombinasyonu nedeniyle kalınlaşır. Eklem içinde inflamasyon hücrelerine yanıt olarak sinovyumda villöz hipertrofi gelişir. Artan vasküler geçirgenlik ve eklem kapsülünün gerilmesine bağlı olarak eklem kapillerleri ile eklem boşluğu arasındaki mesafenin azalması nedeniyle eklem efüzyonu meydana gelir (Goldring ve diğerleri, 2016; Woods, 2016).

Eklem yumuşak doku bileşenlerinde sekonder inflammatuar değişiklikler meydana gelir. En erken aşamada, eklem kıkırdağı pürüzsüz görünümünü kaybeder. Yüzey fibrilasyonu ve pullanmalar gelişir. Hasarlı kıkırdak, alttaki kortikal kemik ortaya çıkana kadar aşınır ve eburnasyon gelişir. Çıplak kemiğin karşı yüzeyle uzun süre eklemlemesinin ardından kemik hafifçe kalınlaşır, sertleşir, yoğunlaşır. Aynı zamanda eklem bölgesinde düzensiz yeni kemik (osteofit) oluşumu başlar (Renberg, 2005). Hasarlı yüzeyin altındaki kemik kistik dejenerasyona uğrayabilir ve subkondral kist oluşumu gelişir. Tüm bu değişiklikler eklem ağrısına ve eklemde ilerleyici hareket kısıtlılığına yol açar (Arıcan ve diğerleri, 2004; Bierma-Zenistra, 2019; Young ve diğerleri, 2009; Waring, 2014).

Eklem kapsülünün kemiğe yapıştığı yerde enteziyofitler gelişir ve eklem sınırında osteofitler oluşur. Zamanla bunlar genişler ve kemikleşerek radyografik olarak belirgin hale gelir. Subkondral kemik içinde, trabeküller daha yüksek yüklere yanıt vererek yoğun ve düzensiz hale gelir ve zaman zaman radyografik skleroz belirtilerine yol açar. Böylece daha yoğun hale gelmiş kemik, kıkırdaktan gelen normal yük kuvvetlerini dağıtamaz. Bağlar, eklem çevresi, kaslar, sinirler ve yağ yastıkçıklarındaki değişiklikler de dahil olmak üzere eklem tüm dokularında patolojik değişiklikler meydana gelir (Looser ve diğerleri, 2012).



Şekil 1. Normal ve osteoartritli dizin şematize edilmiş hali (Sharma, 2021).

2.4.2.1. Artiküler Kıkırdak Patogenezi

Kıkırdak dokunun mevcut viskoelastik ve kompresif özelliklerinin varlığı hücre dışı matriksin (HDM) yapısının korunabilmesine bağlıdır. Normal kıkırdak dokuda HDM metabolizması yapım ve yıkım işlemlerinin dengede olduğu dinamik bir prosesdir (Tirelioğlu ve diğerleri, 2007).

Matriks proteinlerinin yenilenmesi ve HDM'in üretiminin bozulması kondrositler tarafından indüklenir. Kondrositlerin bu HDM bileşenlerinin üretimi ve yıkımı arasındaki dengeyi sağlayamaması OA gelişimine yol açar (Ali, 2021). OA'te işte bu denge yıkım lehine bozulmakta ve yıkıma neden olan katabolik enzimlerin sentez ve salınımı artmaktadır. Kıkırdak hücreleri üzerinde katabolik etkiye sahip olan IL-1 TNF- α , IL-6, NO (nitrik oksit) gibi sitokinlerin kıkırdak matriks yıkımına neden olan kolajenaz, jelatinaz, agrekanaz, elastaz ve fibronektinin oluşturduğu MMP'ı aktifleştirdiği gösterilmiştir (Goldring, 2000; Tirelioğlu ve diğerleri, 2007). OA, hem proteoglikanları (agrekanazlar) hem de kolajeni (kolajenazlar) parçalayan proteolitik enzimlerin etkisinin sonucu olan eklem kıkırdağı matriksinin kaybı ile karakterizedir. Doğal kolajenin matriks metaloproteinaz (MMP), MMP-1, MMP-8 ve MMP-13 tarafından bölündüğü gösterilmiştir. Doğal kolajeni parçalayan üç ana MMP' den MMP-13, OA' te en önemlisidir. Tercihen tip II kolajeni parçalamaktadır. Ayrıca MMP-13

ekspresyonunun OA' te büyük ölçüde arttığı gösterilmiştir. Matriks metalloproteinazların etkisi ile gelişen kıkırdak degradasyonu sonucunda eklem içine GAG salınımı ve akabinde reaksiyonel sinovitisin görüldüğü bildirilmiştir (Tetlow ve Woolley 2003; Tirelioğlu ve diğerleri, 2007).

Bu biyokimyasal değişikliklerle eş zamanlı olarak eklem kıkırdağı ve kemiğinde de değişiklikler meydana gelir. Kıkırdak içinde meydana gelen değişiklikleri kalsifiye olmayan kıkırdağın fibrilasyonunu ve bölünmesini, ardından kıkırdak tabakasının incelmesini içerir. Bu durum sonucunda kemik konturunun değişmesine ve subkondral kistlerin oluşmasına neden olmaktadır (Guzman ve diğerleri, 2021).

2.4.2.2.Subkondral Kemik Patogenezi

Subkondral kemik, kıkırdak (kalsifiye tabaka) ile altta yatan trabeküler kemik arasında görülen kemik tabakasıdır (Ali ve diğerleri, 2021). Kıkırdağın hemen altında yer alan, diğer iskelet bölgelerindeki kortikal kemiğe benzeyen plaka benzeri bir yapı oluşturur. Kortikal kemiğe benzeyen bu plaka, kortikal kemikten daha gözenekli ve metabolik olarak aktif olan trabeküler kemik ağıyla birleşir (Goldring ve Goldring, 2016). Trabeküller, mekanik etkilere adapte olmuş benzersiz yapısal ağ sağlamaktadır (Burr, 2004).

Kıkırdak harabiyetinde fissurlar derinleşerek kıkırdak erozyonu alanlarına dönüşür ve alttaki subkondral kemiği açığa çıkarır. Bu subkondral kemik eburnasyonu genellikle eklem içinde 'cılalı' kemik alanı olarak görülebilir (Woods, 2016).

Kıkırdak değişikliklerine paralel olarak subkondral kemikte, erken evrelerde daha gözenekli ve incelmış bir subkondral plak, vasküler invazyonda artış ve kemik iliği lezyonlarının oluşumu döngüsü gelişmektedir (Bierma-Zenistra, 2019). Kıkırdak içinde kondrositler ya hipertrofi ya da apoptoz geçirmektedir. Subkondral kemik, subkondral kemik plakasının kalınlaşması ve trabeküler kemiğin daha sklerotik hale gelmesiyle yeniden şekillenmeye devam eder (Zhang ve diğerleri, 2021).

Eklem kıkırdağının aksine subkondral kemik zengin şekilde innerve edilir ve potansiyel olarak ağrı kaynağı olabilir. Ağrı OA' e bağlı ortopedik problemlerin önemli bir nedenini oluşturmaktadır (Ali ve diğerleri, 2021; Felson ve diğerleri, 2001).

2.4.2.3.Sinoviyum Patogenezi

OA'te sinoviyumun ana karakteristik değişiklikleri hiperplazi, stromal vaskülarizasyon ve fibrozistir. Sitokinlere tepki olarak vasküler sistemden çıkan çeşitli lökositler vardır. Bu hücreler OA sırasında en baskın immun hücreler olan hem makrofajları hem de lenfositleri (t-hücresi) içerir. Nadiren mast hücreleri, B hücreleri ve plazma hücreleri gibi diğer hücreler de görölmektedir (Ali ve diğerleri, 2021).

2.4.2.4. Menisküs Patogenezi

OA sırasında menisküslerde önce doku materyali içinde daha sonra yüzeyde dejenerasyon meydana gelir. Dejenerasyon iç kenarda fibrilasyon ve dokunun bozulması ile başlar daha sonra eklem yüzeylerine yayılır (Pauli ve diğerleri, 2011). Kollajen tip I içeriği menisküs yüzey bölgesinden derin osteoartritik menisküs bölgelerine doğru kademeli olarak azalır (Sun ve diğerleri, 2012).

2.4.3. Histopatolojik Değişiklikler

Kıkırdaktaki lezyonlar; kondrosit nekrozu, fibrilasyon, boyanabilir proteoglikan matriks kaybı ve subkondral kemiğin açığa çıkması ile oluşan erozyon olarak tanımlanır. Bildirilen kemik lezyonları arasında osteofit oluşumuyla birlikte subkondral kemikte yeniden şekillenme ve skleroz yer almaktadır (Guingamp ve diğerleri, 1997; Yamairi ve diğerleri, 2011).

Histopatolojik değerlendirmede, subkondral kemikteki patolojik değişiklik, ağırlık taşıyan yüzeyin subkondral opaklığının artması olarak tespit edilmektedir. Etkilenen eklemler, azalan hareket aralığı sergiler ve bu durum da ağırlık taşıyan yüzeyde artan yük ile sonuçlanır. Artan yük, azalan subkondral kuvvet ve kıkırdak kaybının birleşimi, subkondral kemiğin şeklinin değişimine neden olmaktadır. Subkondral kemiğin yeniden yapılanması, periferik yeni kemiğin eklenmesi (perikondral osteofit formu) ile tamamlanır. Etkilenen eklemlerin kemik bileşenlerinin şekil değişiklikleri radyografide kolaylıkla tespit edilir (Thrall, 2018).

2.4.4. Klinik Bulgular

Hasta sahipleri sıklıkla anamnezde topallık, kas atrofisi, egzersiz intolerans, genel halsizlik, iştahsızlık, mizaçta değişiklik, etkilenen eklemi yalama veya ısırma, huzursuzluk,

sıcak yer arayışı ve tuvalette duruş bozukluklarından bahseder. Bu durum genellikle eklem kapsülü fibrozisi ve osteofit oluşumu nedeniyle eklemden azalmış hareket aralığı ile ilişkilendirilmektedir (Alves ve diğerleri, 2020; Fox, 2017; Renberg, 2005; Pettitt ve diğerleri, 2020).

2.4.5. Tanı

Doğru tanı için tam fiziksel, ortopedik ve nörolojik muayene; etkilenen alanların radyografileri; bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi ileri görüntüleme tekniklerinin kullanılması; yürüyüş analizi, hematoloji ve serum biyokimyalarının değerlendirilmesi (özellikle kreatin kinaz ve elektrolitler ile sinoviyal sıvı analizi); kas biyopsisi sonrası histopatolojik muayene, Neospora ve Toxoplasma gibi etkenlere yönelik seroloji, asetilkolin reseptör antikörünün ölçümü, immunohistokimya gibi basamaklar değerlendirilmelidir (Fox, 2017; Rychel, 2010).

Başta radyografi olmak üzere yaygın tanısal görüntüleme yaklaşımları, OA tanısında kritik bir role sahiptir. Ancak hastalığa erken müdahale, radyografik görüntülemenin hassasiyeti ve görüntüleme aracılığıyla tanımlanabilen OA değişiklikleri ve klinik eklem fonksiyonu arasında korelasyon sağlayamaması nedeniyle sınırlıdır (Jones ve diğerleri, 2022).

Patolojinin başlangıcı ile görüntüleme saptama sınırı arasındaki boşluğu kapatmak için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi yeni görüntüleme teknolojilerinin kullanılmasına yol açan hastalık sürecindeki değişiklikleri daha erken tanımlama ihtiyacı devam etmektedir (Kibar Kurt ve diğerleri, 2023; Jones ve diğerleri, 2022).

2.4.5.1. Radyografi

OA tespiti için erken aşamalarında duyarlılığı olmamasına rağmen radyografi; ucuz, yaygın olarak bulunabilen, güvenli olması nedeniyle hem beşeri hem de veteriner hekimlik alanında standart olmaya devam etmektedir (Jones ve diğerleri, 2022).

OA'nın başlangıç aşamaları asemptomatiktir ve radyografileri genellikle normaldir. İlk değişiklik infrapatellar yağ yastığının şeklinin değişmesiyle birlikte artan sinoviyal kitlenin eşlik ettiği hafif suppuratif olmayan sinovittir. Bunu fokal artiküler dejenerasyon takip eder. Bu aşamada eklem aralığı henüz geniştir. OA'nın bir özelliği osteofitler ilerleyicidir ve doğal

olarak oluşan instabilite ile köpeklerde diz eklemi içinde zamanla yüksek derecede değişiklik ile karakterizedir (Thrall, 2018).

OA'in tanısında radyografide görülen değişiklikler; radyolüsent eklem aralığının başlangıçta genişlemesi ardından daralması, ağırlık taşımayan yüzeylerde perikondral entesofit oluşumu, artmış subkondral kemik opaklığı, subkondral kemiğin yeniden şekillenmesi, eklem içi ve eklem çevresi yumuşak dokuların mineralizasyonu, subkondral kist oluşumu şeklinde sıralanmaktadır (Thrall, 2018). Subkondral kemik lizisi daha az hareketli eklemlerdeki OA için daha spesifik kabul edilmektedir (Jansson, 1996).

2.4.5.2.Artr skopi

Artr skopi invaziv bir görüntüleme tekniğidir. Eklem kıkırdağının doğrudan görüntülenmesini sağlar. Tanısal artr skopi, patolojik değişikliklerin saptanamadığı ancak klinik olarak topallayan olgularda endikedir. Kıkırdak fibrilasyonu ve eroziv değişiklikler bu teknik kullanılarak tanımlanabilmektedir. Bu tekniğin en büyük dezavantajı genel anestezi ihtiya ının bulunmasıdır (Jansson, 1996).

2.4.5.3.Ultrasonografi

OA' te eklemleri görüntülemek için ultrasonografi (USG) kullanımı son on yılda büyük ölçüde artmıştır. Bunun nedeni USG' nin OA'te yer alan yapıların çoğunu ve periferik eklem bölgelerindeki patolojilerini değerlendirme yeteneğidir. Eklem kıkırdağının, kemik korteksinin, sinoviyal girintilerin, tendonların, bağların, bursaların ve menisküslerin periferik yönünün net bir şekilde gösterilmesine olanak tanır (Iagnocco, 2010).

Kıkırdak lezyonları USG'de, yüzeysel/derin kenarda keskinlik kaybı veya düzensizlikler, ekojenite kaybı, kıkırdak tabakasının tamamen yok olmasına kadar fokal ve asimetrik incelme şeklinde g r lmektedir. Osteofitler, normal kemik konturunun sonunda veya eklem kenarlarında akustik gölge olsun veya olmasın iki dik düzlemde görülen kemik çıkıntısının artması şeklinde yansımaktadır. Sinoviyal hipertrofi ise yer değiştiremeyen ve daha az şekilde sıkıştırılabilen ve Doppler sinyali gösterebilen anormal hipoekoik eklem içi doku şeklinde g r lmektedir (Iagnocco ve Nored 2017).

2.4.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Yüksek mekansal çözünürlüğü, çoklu sekanslı, çok parametrelili ve çok yönlü tarama özellikleri sayesinde artık diz osteoartritisinin tanısı için güvenilir bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. Tüm eklemi görüntüleme, erken yapısal hastalığı tespit etme ve zaman içindeki değişimi hassas bir şekilde ölçme kapasitesi nedeniyle, OA'nın mekanizmalarını ve klinik korelasyonlarını tanımlamada bir araştırma aracı olarak önemli bir rol oynar (Lee ve diğerleri, 2021; Mathiessen ve diğerleri, 2016; Roemer ve diğerleri, 2011).

Eklem çevresindeki dokular, cilt, deri altı yağ, kaslar, tendonlar, bağlar, sinovyal membranlar, eklem kıkırdağı, menisküs ve subkondral ödem dahil olmak üzere net bir şekilde görüntülenebilir (Balint ve Szebenyi, 1996; Xu ve diğerleri, 2019). MRG ile eklem bütün bir organ olarak değerlendirilebilir; birden fazla doku değişikliği aynı anda birkaç zaman noktasında izlenebilir. Radyografi öncesi OA'nın patolojik değişiklikleri hastalığın çok daha erken bir evresinde tespit edilebilir; eklem dokularındaki fizyolojik değişiklikler morfolojik değişiklikler belirginleşmeden önce değerlendirilebilir (Balint ve Szebenyi, 1996; Braun ve Gold, 2012; Roemer ve diğerleri, 2014).

2.4.5.5. Bilgisayarlı Tomografi

BT, gelişmiş radyografik teknolojiye dayalı bir kesitsel dijital görüntüleme yöntemidir. BT, MRG' den üstün kortikal kemik ve yumuşak doku kalsifikasyonlarını gösterir (Guermazi ve diğerleri, 2008).

MRG gibi BT, radyografi tarafından sağlanan geleneksel 2 boyutlu görüntülemeye kıyasla bir eklem 3 boyutlu görüntülemesini sunabilir. BT, MRG' a göre daha ucuz, daha yaygın olarak bulunabilen ve çok daha hızlı tarama edinim sürelerine sahip olma, daha iyi yumuşak doku farklılaşması tespiti ve süperpozisyonu engelleme gibi avantajlara sahiptir, ancak iyonlaştırıcı radyasyon içerir (Wenham ve diğerleri, 2014).

BT eklem içi yumuşak doku yapıları, eklem kıkırdağı, subkondral kemik plakası, subkondral kemik kistleri, osteofitler, kortikal kemik ve yumuşak doku kalsifikasyonlarını

görüntülemek için tercih edilen yöntemdir (Roemer ve diğerleri, 2014; Wenham ve diğerleri, 2014).

Araştırma ortamında, dizdeki subkondral kemik dokusunu ve kemik mineral yoğunluğunu incelemek için 3 boyutlu segmentasyon ve analiz araçları geliştirilmiştir ve bu, özellikle de ağrı ve OA ilerlemesiyle ilişkileri nedeniyle kemik iliği lezyonlarının yapısını anlamak için özellikle ilgi çekicidir (Wenham ve diğerleri, 2014).

2.5. Sağaltım

Günümüzde evcil hayvanlar ailenin çok önemli bir parçası haline geldiğinden, evcil hayvan sahipleri hayvanlarını yaşamları boyunca rahat, hareketli ve olabildiğince ağrısız tutma konusuna önem vermektedirler (Rychel, 2010).

OA'in karakteristik özelliği dejeneratif ve yangısal değişikliklerdir. OA tedavisinde yaklaşım multimodal olmalı ve fonksiyonu iyileştirmek, klinik ağrı belirtilerini azaltmak, OA'in etkilediği bölgenin hareketini ve gücünü iyileştirmek ve potansiyel olarak OA ilerlemesini yavaşlatmak ve en aza indirmek olmalıdır (Cuervo ve diğerleri, 2020).

OA tedavisinde kullanılan çeşitli tıbbi sağaltım yöntemleri vardır. Yakın zamana kadar bu analjezik ve nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAI) kullanarak hastaların ağrılarını azaltmak şeklinde olmuştur. Şu anda en yenilikçi tedaviler hasarlı bölgenin onarım sürecini uyararak eklem dejenerasyonunu önlemeyi veya geciktirmeyi amaçlamaktadır. Sonuç olarak PRP kullanımı gibi rejeneratif tedavilerin etkinliğini kanıtlamak için çok fazla sayıda çalışma yürütülmektedir (Cuervo ve diğerleri, 2020).

Günümüzde kıkırdakların sınırlı rejeneratif kapasiteye sahip olması nedeniyle tıptaki ilerlemelere rağmen OA'de tedavi klinik anlamda zorluk olmaya devam etmekte, geçici veya fonksiyonel iyileştirmelere yönelik planlanmaktadır. Bu nedenle bu patolojinin tedavisindeki temel hedef ağrının kontrol altına alınması, işlevselliğin artırılması ve hastalığın ilerlemesinin durdurulmasıdır (Cuervo ve diğerleri, 2020).

2.5.1. Trombositten Zengin Plazma

Trombositten zengin plazma, fizyolojik sınırlar üstü konsantrasyonda trombosit içeren biyolojik bir üründür (Sharun ve diğerleri, 2021). Başka bir deyişle PRP, trombosit sayısı periferik kandan daha yüksek olan plazmadır (Collins ve diğerleri, 2021). Hastanın kendi

kanının santrifüj edilmesiyle elde edilir ve elde edilen sıvıdaki trombosit oranı kandaki oranın 4-5 katıdır (Marques ve diğerleri, 2015). Otolog kökenli olması sebebiyle güvenli bir ürün olarak kabul edilmektedir (Cuervo ve diğerleri, 2020).

İyileşmenin doğal sürecinde görev alan moleküller lokal olarak iyileşme bölgesine yüksek miktarda verilerek doğal iyileşme sürecini uyarır (Pavlovik ve diğerleri, 2016). PRP kullanımı ile kıkırdak gibi damar, lenfatik sistem ve sinirin olmadığı ve kendini yenileme potansiyelinin düşük olduğu dokularda hastaların kendi büyüme faktörlerini kullanması amaçlanmaktadır (Foster ve diğerleri, 2009; Goldring ve diğerleri, 2000).

PRP, kemik ve yumuşak doku iyileşmesinin uyarılması ve hızlandırılmasında çığır açıcı bir gelişme olarak nitelendirilmektedir. Günümüzde doku mühendisliği ve hücresel tedaviye artan ilginin bir parçası olan nispeten yeni bir biyoteknolojiyi temsil etmektedir (Marx, 2001). PRP'nin bir diğer önemli özelliği hastanın kendi kanından hazırlanan otolog bir ürün olmasıdır. Bu nedenle çapraz kontaminasyon, hastalık bulaşması veya immun reaksiyon gibi riskleri ortadan kaldırmaktadır (Pavlovik ve diğerleri, 2016).

PRP'nin ana bileşeni olan trombositler, çok sayıda translasyon sonrası 1100'den fazla protein içermekte ve bu da 1500' ün üzerinde protein bazlı biyoaktif faktörle sonuçlanmaktadır. Bu faktörler arasında bağışıklık sistemi habercileri, büyüme faktörleri, enzimler ve bunların inhibitörleri ile doku onarımı ve yara iyileşmesine katkıda bulunabilecek diğer faktörler yer almaktadır (Boswell ve diğerleri, 2012).

Trombositler büyüme faktörlerinin deposu olup koagülasyon, anjiogenez, immun cevap ve doku onarımı gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli rol oynamaktadır. Trombosit yoğunluğu, fibrin içeriklerine bağlı olarak trombosit açısından zengin plazma ve trombosit açısından zengin fibrin (PRF) olarak iki gruba ayrılmaktadır (Sharun ve diğerleri, 2021). Farklı özelliklerine bağlı olarak çok sayıda PRP çeşidi bulunmaktadır; örneğin büyüme faktörleri açısından zengin plazma (PRGF), orta düzeyde bir trombosit konsantrasyonuna sahiptir ve lökosit bulunmamaktadır (Cuervo ve diğerleri, 2020).

Trombositten zengin plazma, kıkırdığın süperfisiyal zonunda yer alan, yoğun kolajen demetlerinin yüzeyinde bulunan, kondroprotektif bariyer görevi gören, eklem kondrositleri ve sinoviyositler tarafından sentezlenen ve sinoviyal sıvıya salınan lubrisin olarak bilinen yüzeysel bölge proteininin salgılanmasını önemli ölçüde uyarır (Sakata ve diğerleri, 2015).

Trombosit çeşitli büyüme faktörleri ve proteinleri depolayan üç tip granül (alfa, delta lambda) içermektedir. Alfa granülleri trombositlerin içinde en fazla bulunan granüllerdir

(Pavlovik ve diğ erleri, 2016). Alfa gran  lleri, trombosit hacminin yaklaşık %10' unu oluştururlar ve her trombosit başına yaklaşık 50-80 alfa gran  l  bulunur (Maynard ve diğ erleri, 2007). Alfa gran  ller tarafından 300'den fazla çözünür proteinin salındığı ileri sürülmektedir. Özellikle fibrinojen, von Willebrand faktörü, büyüme faktörleri ve proteaz inhibitörleri gibi polipeptitler içermektedir (Jedlitschky ve diğ erleri, 2004). Bu biyoaktif moleküller; pıhtılaşma, yangı, hücre büyümesi, hücre adezyonu ve konak savunmasında rol oynayan proteinleri içermesi açısından fonksiyonel olarak heterojen bir yapıya sahiptir. Delta gran  lleri kalsiyum, magnezyum, adenozin, serotonin ve histamin gibi biyoaktif aminler dahil olmak üzere pıhtılaşma sürecini uyaran moleküller içerir (Pavlovik ve diğ erleri, 2016). Lambda gran  l , trombositlerdeki başka bir gran  l türüdür ve lizozomal tip organellere sahiptir. Diğ er hücre tiplerindeki lizozomlar gibi lambda gran  lleri de protein, lipid ve karbondhidrat parçalanma sürecinde gerekli enzimleri içerir. Ayrıca hasarlı dokudaki kalıntıların ve bulaşıcı ajanların uzaklaştırılmasında rol oynamaktadır (Boswell ve diğ erleri, 2012; Yurtbay ve diğ erleri, 2022).

PRP, OA'lı insanlarda sıklıkla kullanılmaktadır (Arıcan ve diğ erleri, 2022). PRP'de bilinen büyüme faktörleri; epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF; PDGF  , PGDF  , PGDF  ), dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 (TGF- 1), TGF- 2, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) olarak isimlendirilmektedir (Anitua ve diğ erleri, 2004; Marx, 2001).

VEGF, HGF, bFGF gibi salınan diğ er maddeler, endotelial hücreler için kemotaktik ve mitojenik özellikte olup anjiyogenezi ve vaskülarizasyonu teşvik eder. (Anitua ve diğ erleri, 2004; Hakhamian, 2012; Sharun ve diğ erleri, 2021).

Büyüme faktörlerine ek olarak trombositler, lökositlerin toplanmasına yardımcı olan kemokinler de sağlamaktadır. Ayrıca fibrinojen, fibronektin ve vitronektin gibi adezyon moleküllerini içerir. (Sharun ve diğ erleri, 2021). Bu biyoaktif moleküller mitoz, kemotaksis, hücre farklılaşması, farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin büyümesi ve hücre dışı matriks üretimi süreçlerini etkileyerek doku yenilenmesini teşvik eder (De Lata Mata, 2013). Fibrinojen, fibronektin ve vitronektin gibi proteinler hücre iletimi için yararlı hücre ve diğ er moleküllerin adezyonuna izin verirler ve doku onarımı matriks görevi g r rl r (Cuervo ve diğ erleri, 2020).

2.5.1.1. PRP'nin Elde Edilme Yöntemleri

Trombositten zengin plazmanın hazırlanma aşamasında kullanılan farklı yöntemler ve uygulama sırasında klinik çeşitlilikler bulunmaktadır (Yurtbay ve diğerleri, 2023).

PRP hazırlama yöntemleri tekli santrifüjleme, çiftli santrifüjleme, seçici kan filtreleme prosedürlerine, açık veya kapalı devrelerde çalıştırılan manuel ya da otomatik sistemlere dayanmaktadır (Pardo-Camps ve Pardo-Bosch, 2023).

Trombositleri otolog kandan gerçek anlamda yoğunlaştırmak için cihazın çift santrifüjleme tekniği kullanması gerekir. İlk santrifüj işlemi (sert dönüş olarak adlandırılır) trombositleri; kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri ve pıhtılaşma faktörlerini içeren plazmadan ayırır (Marx, 2001). Kırmızı kan hücreleri (7 µm çapında) ve beyaz kan hücreleri (7-15 µm çapında) trombositlerden (2 µm çapında) çok daha büyüktür. Bu hücreler plazma ve trombositlerden ayrışır (Foster ve diğerleri, 2009). İkinci santrifüj işlemi (yumuşak dönüş olarak da adlandırılır), trombositleri beyaz kan hücresi ile plazmadan ayırır. İşte bu ikinci dönüş PRP'yi üretmektedir. Birinci dönüş ise trombositten fakir plazma (PPP) üretimi sağlamış olur (Marx, 2001).

PRP'nin istenilen bölgeye iletilebilmesi için pıhtılaştırılması gerekir. Ticari olarak temin edilebilen bazı sistemler, pıhtılaşma mekanizmasını aktive etmek için sığır trombini kullanmaktadır. Önemli bir nokta, pıhtılaşmanın trombosit aktivasyonuna yol açması ve bunun sonucunda büyüme faktörlerinin alfa granüllerinden salınmasını (degranülasyon) sağlamasıdır (Marx, 2001, Foster ve diğerleri, 2009).

PRP'deki trombositler, granül içeriğinin salınmasını uyarmak için kalsiyum klorür eklenerek aktive edilebilir (Cuervo ve diğerleri, 2020).

2.5.1.2. PRP'nin Klinik Kullanımları

Veteriner hekimlikte yeni dikkate alınmasına rağmen köpeklerde ve atlarda OA, diş implantları, kemik defektleri için tatmin edici sonuçlar rapor edilmektedir (Cuervo ve diğerleri, 2020; Franklin ve diğerleri, 2013; Karayannopoulou, 2015; Streckbein ve diğerleri, 2014).

Son zamanlarda eklem ağrısını modüle etmek için kimyasal öncüller, mezenkimal kök hücre tedavisi ve PRP'den elde edilen büyüme faktörleri dahil olmak üzere yenilikçi tedaviler kullanılmaktadır. Bu tedaviler tek başına ya da birleşim halinde uygulanabilir (Dalğın ve diğerleri, 2017; Qian ve diğerleri, 2017; Vilar ve diğerleri, 2018).

Kornea ülseri, kornea erozyonu, alkali yanıklar, keratokonjunktivitis sikka, yanık yaraları, kronik yaralar, kutanöz ülserler, karın duvarı defektlerinin tedavisinde kullanılmaktadır (Sharun ve diğerleri, 2021).

Trombositler, doku yenilenmesine yardımcı olan ve aynı zamanda iyileşmenin erken evrelerine zarar veren proinflamatuvar sitokinleri inhibe eden büyüme faktörleri ve biyoaktif proteinlerin serbest bırakılmasını sağlamaktadır. Bu nedenlerden dolayı yavaş iyileştiği bilinen tendo, bağ, kas ve eklem yaralanmalarında PRP tedavisi öne çıkmaktadır (Hakhamian, 2012; Sharun ve diğerleri, 2021).

PRP'nin fonksiyonel özellikleri genel olarak trombosit aktivasyonundan sonra salgılanan çoklu büyüme faktörlerinin sentezi ve salgılanmasına dayanmaktadır. Bu büyüme faktörleri esas olarak trombosit alfa granüllerinde depolanır. Kemotaksis, mitogenez ve farklılaşma dahil olmak üzere hücrel süreçlerin düzenlenmesinde anahtar role sahiptirler (Garg, 2001). Salgılanan büyüme faktörleri lokal mezenşimal ve epitel hücrelerin göç etmesini, bölünmesini, kolajen ve matriks sentezinin artırılmasını doğrudan uyarmaktadır. Bunun sonucunda fibröz bağ doku ve skar oluşumu meydana gelir (Pavlovik ve diğerleri, 2016).

PRP'nin klinik kullanımında hedefi, canlı osteoprogenitör hücreler ve kök hücrelerdir. Otojen kemik ve kemik yerini tutan karışımlar ve rekombinant büyüme faktörleri ile kullanımı halinde gelişmiş bir kemik rejenerasyonu beklenebilir (Marx, 2001). Eklem kıkırdığı, intervertebral disk ve kemikte iyileşme sürecini hızlandıran otolog büyüme faktörü için PRP kaynak olarak kullanılmaya başlanmıştır (Arıcan ve diğerleri, 2022; Franklin, 2013; Kon ve diğerleri, 2011; Spakova ve diğerleri, 2012). Akut travmatik kemik kırıkları, tendinopatiler, kıkırdak patolojileri, OA'in tedavisinde monoterapi veya kombine olarak kullanılabilen yardımcı terapötik ajandır (Sharun ve diğerleri, 2021).

PRP'nin etkinlik süresinin değerlendirilmesi tartışmalıdır. Bunun temel nedeni, çalışma tasarımlarında farklı değerlendirme yöntemleri ve farklı PRP elde etme protokolleri kullanılmasıdır. İnsanlarda yapılan araştırmalar ağrının azalmasının altı aydan fazla sürdüğünü göstermektedir (Cuervo, 2020; Kon ve diğerleri, 2011). Aksine köpeklerde yapılan kranial çapraz bağ kopması sonucu oluşan osteoartritiste lökosit azaltılmış trombosit zengin

plazmanın etkisinin araştırıldığı çalışmada PRP tedavisinin köpeklerde kronik topallığın tedavisinde yararlı olabileceğini nicel olarak ortaya koymuş olup yan etki olmaksızın 3-6 aylık bir süre boyunca etkili olduğunu gösteriyor (Vilar ve diğerleri, 2018). Bu durum PRP'nin etkinlik düzeyi ve etki süresini değerlendirmede, objektif yöntemler geliştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır (Anitua ve diğerleri, 2004; Cuervo ve diğerleri, 2020; Vilar ve diğerleri, 2018).

OA'lı 24 köpek üzerinde yapılan çalışmada, tek başına PRP ve fizik tedavi ile uygulandığı farklı iki gruptan elde edilen sonuçlar kıyaslanmıştır. Sonuç olarak bacak fonksiyonunun iyileştirilmesinde her iki yönteminde etkili olduğu ancak bu etkinin 180 gün sonra azaldığı ve fizik tedavi ile kombine edilen grupta bu süre sonunda da etkinliğini korumaya devam ettiği görülmüştür (Cuervo ve diğerleri, 2020).

Trombin ile geliştirilmiş kolajen-PRP jelinin köpeklerde ön çapraz bağda hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu arttırdığı ayrıca iyileşmeyi uyardığı bildirilmiştir (de Mos ve diğerleri, 2008; Murray ve diğerleri, 2006). Ön çapraz bağ rekonstrüksiyon cerrahisi geçiren hastalarda m. semitendinosus hücrelerinde VEGF ve hepatosit büyüme faktörünün üretimini uyardığını göstermiştir (Anitua ve diğerleri, 2005). Otolog PRP'nin ön çapraz bağ hücre katmanında tip 3 kolajen ekspresyonunu uyardığı; bağ dokunun erken iyileşmesinde önemli rol oynadığı ve matriks metalloproteinazların katabolik etkisini baskıladığı sonucuna ulaşılmıştır (Chevalier, 2010; Fallouh ve diğerleri, 2010; Ornetti ve diğerleri, 2016).

2.5.2. Diğer Tedavi Yöntemleri

Osteoarthritis tedavisi, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (Richard ve diğerleri, 2023; Rychel, 2010), COX-2 inhibitörü (Gong ve diğerleri, 2012, Shi ve Klotz, 2008), opioid ağrı kesiciler (Goodwin ve diğerleri, 2009; Rychel, 2010), kortikosteroid (Aktaş ve Yana, 2023; Uthman ve diğerleri, 2003), prostoglandin E2 reseptör 4 (EP4) (Li ve diğerleri, 2009; Pye ve diğerleri, 2022), polisülfatlı glikozaminoglikan (Fujiki ve diğerleri, 2007), hyaluronik asit olmak üzere farmakolojik tedavi seçenekleri; düşük seviye lazer terapisi (LLLT) (Brosseau ve diğerleri, 2004; Dombrowski ve diğerleri, 2018; Tyagi ve diğerleri, 2016; Stausholm ve diğerleri, 2019), akupunktur (Neagu ve diğerleri, 2023; Selfe ve Taylor, 2008), transkutanöz elektriksel stimülasyon (TENS) (Reichenbach ve diğerleri, 2022; Osiri ve diğerleri, 2000; Vance ve diğerleri, 2012;), kısa dalga diatermi ve ultrason (Laufer ve Dar, 2012),

ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi (ESWT) (McClure and Meritt 2003) gibi alternatif tedavi seçenekleri; diyet ve kilo kontrolü, nutrasötikler, fizyoterapi, terapatik egzersiz gibi medikal olmayan tedavi seçenekleri (Budsberg ve Bartges, 2006; Goldberg, 2021; Mora ve diğerleri, 2018), mezenkimal kök hücre (Meyer-Lindenberg ve Kilchling, 2018), PRP (Cuervo ve diğerleri, 2020; Foster ve diğerleri, 2009; Goldring ve diğerleri, 2000;) gibi rejenaratif tedavi seçenekleri olarak sınıflandırılabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyali

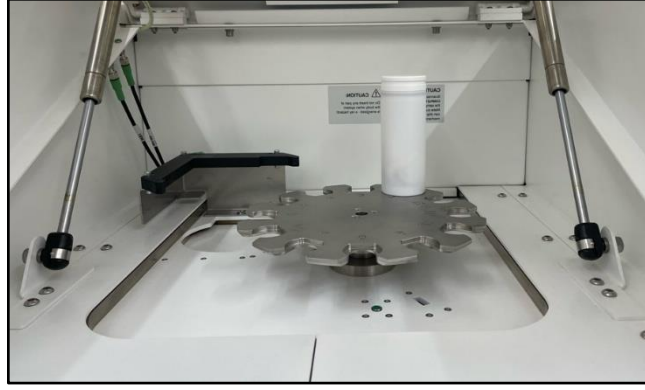
Çalışmada hayvan materyali olarak 5-7 aylık ve 350-500 gram ağırlıkta toplam 24 adet erişkin erkek Sprague Dawley ırkı rat kullanıldı. Örneklem büyüklüğü Power analizi ile değerlendirildi. Ratlar Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Ünitesinden temin edildi. Çalışma Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu' nun 22.04.2021 tarih ve 64583101/2021/049 sayılı oluru ile yürütüldü. Deneme ratların iki haftalık adaptasyon sürecinden sonra başlatıldı. Çalışma süresince ratlar şeffaf kafeslerde her kafeste 6 rat olacak şekilde barındırıldı, standart rat yemi ve su ad libitum olacak şekilde beslendi (Resim 1).



Resim 1. Her birinde 6 rat olacak şekilde gruplandırılmış şeffaf kafesler.

3.1.2. Cihazlar

Ratların diz bölgelerinin bilgisayarlı tomografik görüntüleri için Ege Üniversitesi Merkezi Araştırma Test ve Analiz Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezinde (EGE-MATAL) bulunan mikro tomografi cihazından (Scanco Medical®, μ CT 50, İsviçre) yararlanıldı (Resim 2). Mikro tomografi tarama parametreleri; 70 kVp enerji 114 μ A yoğunluk, 300 ms entegrasyon süresi, 0,5 mm Al filtre ve 20 μ m voksel boyutu şeklinde idi. PRP eldesi için ratlardan alınan kan örneklerinin santrifüje edilmesinde Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Hastanesinde bulunan santrifüj cihazı (He Hich Universal 16A x/1000U/min) kullanıldı (Resim 3)



Resim 2. Çalışma kapsamında kullanılan Scanco Medical marka mikro tomografi cihazı ve Holder.



Resim 3. Çalışma kapsamında kullanılan santrifüj cihazı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deneysel Olarak OA'nın İndüklenmesi ve Deneme Gruplarının Oluşturulması

Ratlar, periton içi enjekte edilen 8 mg/kg ksilazin hidroklorür (xylazine hydrochlorure 20mg/ml, Xlazin Bio %2, Bioveta®) ve 60 mg/kg ketamin hidroklorür (ketamine hydrochlorure 100 mg/ml, Ketazol %10, Richter Pharma®) kombinasyonu ile genel anesteziye alındı (Resim 4). Ratların sağ genu eklemlerinde traş ve antisepsi işlemleri gerçekleştirildi. OA oluşturmak için ratlarda sağ genu eklemi içine 50 mikrolitre serum fizyolojik içerisinde 3 mg sodyum iodoasetat çözeltisi enjekte edildi (Resim 5). Kronik OA gelişimi için 2 hafta beklendi (Kobayashi ve diğerleri, 2003). Daha sonra ratlar rastgele olacak şekilde PRP (12 rat) ve kontrol (12 rat) grubu olarak iki gruba ayrıldılar.

Grup 1 (PRP Grubu): Bu gruptaki ratların sağ genu eklemleri içine bir kez 0.15 ml PRP enjekte edildi.

Grup 2 (Kontrol): Bu gruptaki ratların sağ genu eklemlerine 10 gün arayla 5 kez Serum fizyolojik 0.15 ml eklem içi enjekte edildi.



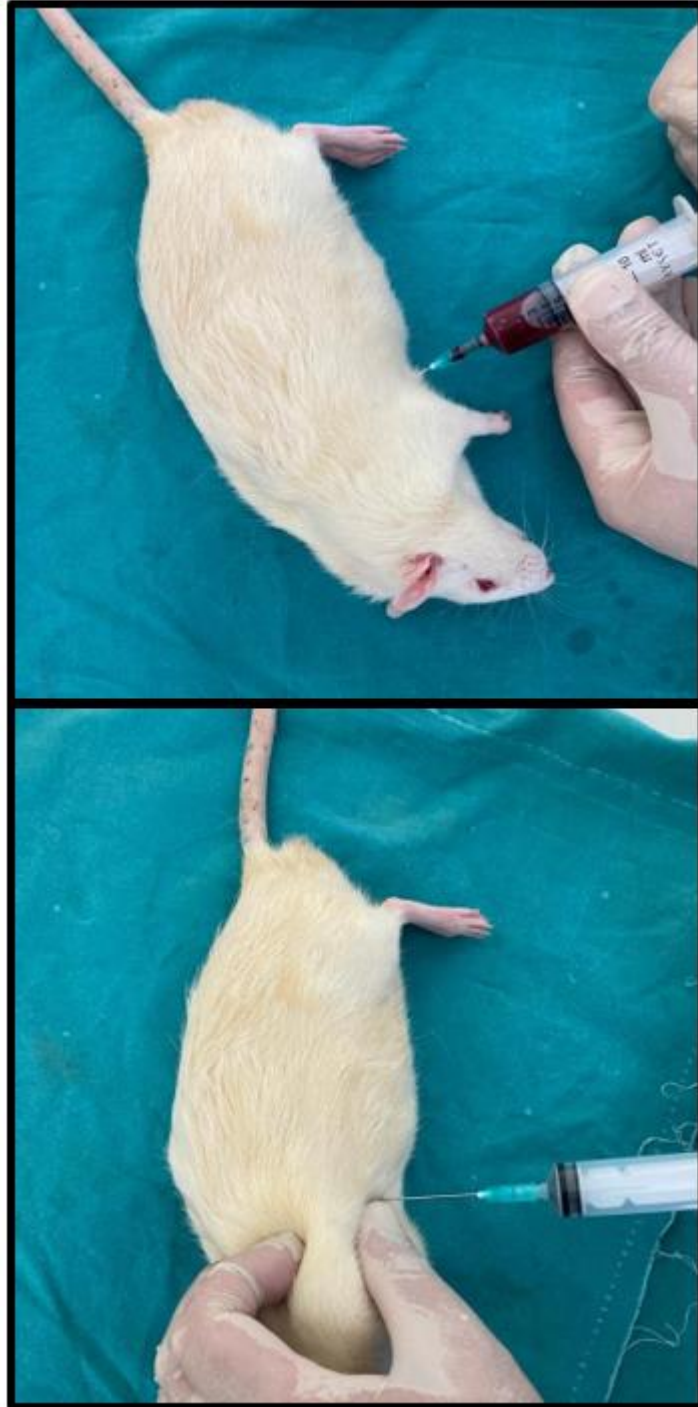
Resim 4. Anestezi altına almak amacıyla intraperitoneal enjeksiyon uygulaması.



Resim 5. Denemeye dahil olan ratın sağ genu eklemine uygulanan eklem içi enjeksiyon.

3.2.2. Sıçanlardan PRP Elde Edilmesi

PRP elde etmek için genel anestezi altında 4 adet rattan intrakardiyak punksiyonla 7,5 ml; toplamda 30 ml kan alındı (Resim 6). Kan alınan 4 rat deneme grubundan ayrıldı. Bu nedenle elde edilen PRP, allojenik nitelikte değerlendirilerek PRP grubundaki ratlara uygulandı. PRP hazırlanırken bireysel hatayı minimuma indirmek amacıyla PRP Kiti (T-Lab) kullanıldı. Ratlardan alınan 30 ml kan, her biri 10 ml olacak şekilde kit içerisinde bulunan 3 adet antikoagülanlı (sodyum sitrat) tüpe aktarıldı. Santrifüj cihazına yerleştirilen tüpler 3200 devirde 10 dk santrifüj edildi. Süre sonunda tüpte altta kırmızı kan hücrelerinin, ortada trombositler ve beyaz kan hücrelerinin en üstte de trombositten fakir plazmanın olduğu üç katman oluştu. Santrifüj işlemi sonrasında antikoagülanlı tüpün üzerinde kalan plazmanın alt 2/3'ü ve eritrosit ve lökosit bulunan ve 'buffy coat' olarak adlandırılan eritrosit ile plazma arasında kalan kısım toplanarak antikoagülanlı tüplere aktarıldı. Bu örnekler tekrar 3200 devirde 10 dk santrifüj işlemine tabi tutuldu, böylece trombositten zengin plazma elde edildi. İkinci santrifüj işleminin ardından plazmanın alt 1/3' lük kısmı ve "buffy coat" tabakası toplanarak resüspansiyon tüpüne aktarıldı (Resim 7, 8, 9, 10). Hazırlanmış olan PRP, doğrudan PRP grubu ratların sağ genu eklemi içine 0,15 ml enjekte edildi (Aksoy ve diğerleri, 2018).



Resim 6. PRP hazırlanması için ratlardan intrakardiak kan alınması.



Resim 7. Alınan kanların 3200 devirde 10 dakikalık santrifüj işlemi sonrasında elde edilen serum ve plazmanın görünümü.



Resim 8. İlk santrifüj işleminin ardından elde edilen plazma ve “buffy coat” tabakasının toplanması.



Resim 9. Elde edilen plazmanın farklı antikoagülanlı tüpe aktarılması.



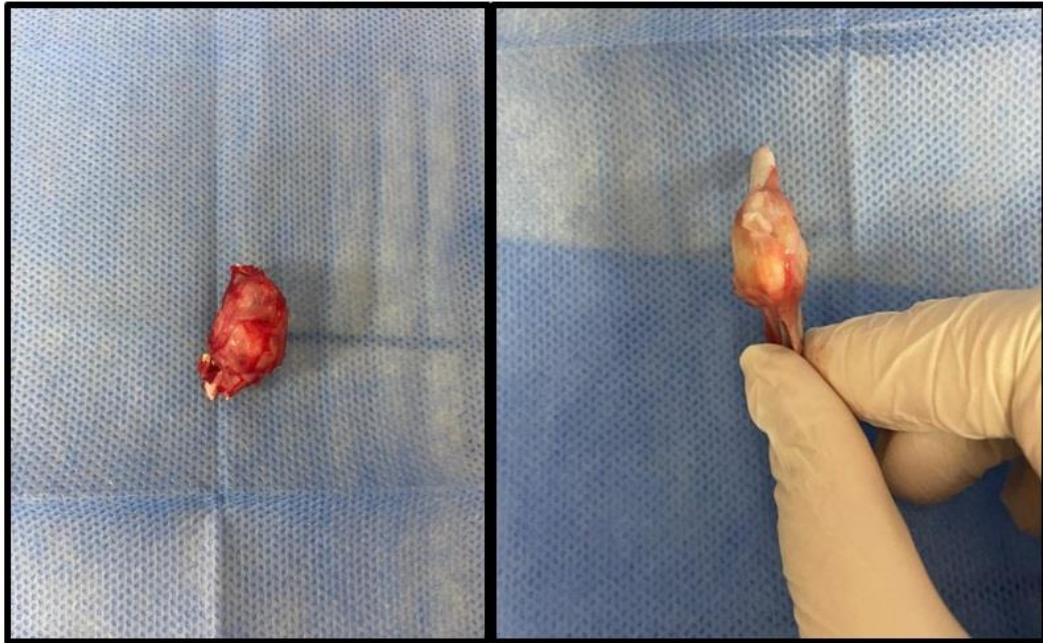
Resim 10. İkinci santrifüj işleminin ardından elde edilen PRP' nin (3 ml) görünümü.

3.2.3. Mikro Tomografi

Çalışmanın 60. gününde ratlara yüksek doz anestezi madde (ketamine hydrochlorure) intrakardiyak verilerek ötenazi işlemi yapıldı. Ratların sağ arka bacakları diseke edilerek genu eklemleri çıkarıldı (Resim 11). Çıkarılan genu eklemleri 2 sağ genu eklemi kör yani hangi gruba ait olduğu bilinmeden ve 5 genu kontrol grubu olacak şekilde mikrotomografi cihazının birinci holder'ı içerisine; 5 genu PRP grubu ve 2 genu sağlıklı sol genu eklemi olacak şekilde ikinci holder içine yerleştirildi.

Yüksek çözünürlüklü mikro tomografi cihazı (Scaco Medical μ CT 50, İsviçre) değerleri 70 kVp enerji 114 μ A yoğunluk, 300 ms entegrasyon süresi, 0,5 mm AI filtre ve 20 μ m voxel boyutu olarak ayarlandı. Tarama sonucunda elde edilen görüntüler ile üç boyutlu kemik modelleri oluşturuldu.

Elde edilen görüntüler iki boyutlu olarak Radakovich ve diğerlerinin (2018) kullandığı skorlama sistemi örnek alınarak değerlendirildi (Tablo 1).



Resim 11. Denemenin sonunda diseksiyon işleminin ardından elde edilen piyesin makroskopik görüntüsü.

Tablo 1. Mikro tomografi görüntülerinin iki boyutlu olarak skorlanması (Radakovich ve diğerleri, 2018).

BULGULAR	SKOR
Osteofitlerin Varlığı	0= Yok
	1= Küçük Osteofit (<1mm)
	3= Büyük Osteofit ($\geq$ 1mm)
Osteofitlerin Lokalizasyonu	1 = Medial ve/veya Lateral Tibia
	2 = Patella
	3 = Medial ve/veya Lateral Femur
Subkondral Kemikte Kistik Değişim	0 = Yok
	1 = Var
Subkondral Kemikte Skleroz	0 = Yok
	1 = Var
Artiküler Kemikte Lizis	0 = Yok
	1 = Var
Eklem İçi Yumuşak Doku	0 = Normal
	1 = Artmış

Üç boyutlu görüntüler ise Jones ve diğerlerinin (2010) kullandıkları osteoartritis skrolama sistemi örnek alınarak gerçekleştirildi (Tablo 2).

Tablo 2. Mikro tomografi görüntülerinin üç boyutlu osteofit skorlanması (Jones ve diğerleri, 2010).

SKOR	BULGULAR
0	Osteofit yok.
1	Lokelize ve az şiddetli osteofit.
2	Yaygın ancak orta şiddetli osteofit.
3	Yaygın ve çok şiddetli osteofit.

Mikro tomografi görüntüleri üzerinden femurun lateral kondilusu, femurun medial kondilusu, tibia eklem yüzeyinden 1 mm³'lük subkondral kemik alanı seçildi ve dijital ortamda taramaları gerçekleştirildi. Elde edilen görüntüler üzerinde Bone J (Fiji, ImageJ, Optik ve Hesaplamalı Enstrüasyon Laboratuvarı, Wisconsin Üniversitesi) görüntü işleme yazılım programı kullanılarak kemik hacmi (BV), doku hacmi (TV), yüzdelik kemik hacmi (BV/TV), trabeküler kalınlık (Tb.Th), trabeküler seperasyon (Tb.Sp.) ve kemik yüzey alanı değerleri ölçüldü.

3.2.4. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmanın 60. günü yani denemenin sonunda tüm hayvanlar (her gruptan 10 hayvan) yüksek doz anestezi madde kullanılarak ötenazi işlemine tabi tutuldu. Diz eklemleri diseke edilerek ayrıldı. Elde edilen numuneler formaldehit içerisine yerleştirildi ve aynı gün içerisinde önce mikro tomografi görüntülemesi gerçekleştirildi, takiben numuneler histopatolojik inceleme laboratuvarına teslim edildi. Numuneler 48 saat dekalsifiye edildi, kemik dokular eklemde geçecek şekilde uzunlamasına kesildi ve doku kasetlerine yerleştirildi. Tam otomatik doku takip cihazında rutin takip edilerek parafinde bloklandı. Bu bloklardan mikrotomda 5-6 mikron kalınlığında alınan doku kesitleri hematoksilin-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi ve kırık bölgesindeki deformasyonlar açısından değerlendirildi. Mikrofotografıları çekildi.

3.2.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın sonunda verilerin değerlendirilmesi aşamasında SPSS 22,0 (IBM Statistics) paket programı kullanıldı. İki boyutlu mikro tomografi bulguları ve histopatoloji skorlarının bağımsız gruplar T Testi, kemik hacim ölçümleri (tibia ve femur) tek yönlü varyans aralığı ile önem kontrolleri ise Posthoc Duncan testi kullanılarak yapıldı. Skorlara ilişkin veriler aritmetik ortalama ve ortalamanın standart hatası olarak verildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Muayene Bulguları

Ratlar, 2 haftalık alışma sürecini sorunsuz geçirdiler. İkinci haftanın sonunda OA oluşması için diz eklemine monosodyum iodoasetat enjekte edildi. Uygulanmayı takiben ikinci haftanın sonunda yapılan klinik gözlemde klinik olarak topallık ve fonksiyon kaybı saptandı. Alınan radyografik görüntülerde OA bulguları görüldü.

PRP ve serum fizyolojik enjeksiyonları sonrası 30. günde yapılan değerlendirmelerde tüm grupların bacak postürlerinde iyileşme görülmeye başlandı. PRP grubundaki iyileşmenin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptandı. Denemenin 45. gününde yapılan değerlendirmede her iki grubun yürüyüş kalitesindeki iyileşmenin bir önceki değerlendirmeye göre daha iyi olduğu görüldü. Bununla birlikte PRP grubunda yürüyüş ve basış kalitesi daha yüksek idi.

4.2. Mikro Tomografi Bulguları

4.2.1. İki Boyutlu Mikro Tomografi Değerlendirmesi

İki boyutlu mikro tomografi değerlendirmesinde gruplandırılmış ratlar osteofitlerin lokalizasyonu, osteofitlerin varlığı, subkondral kemikte skleroz, artiküler kemikte lizis, kemikteki kistik değişimler ve eklem içinde yumuşak doku varlığı açısından değerlendirildi (Resim 12-20, Tablo 3).

İki boyutlu değerlendirme sonuçlarının toplam skor ve osteofit varlığı üzerinden iki grup için değerlendirme yapıldı (Şekil 2 ve Tablo 4). Bağımsız gruplar T Testi uygulandı. Gruplar arasında önemli bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

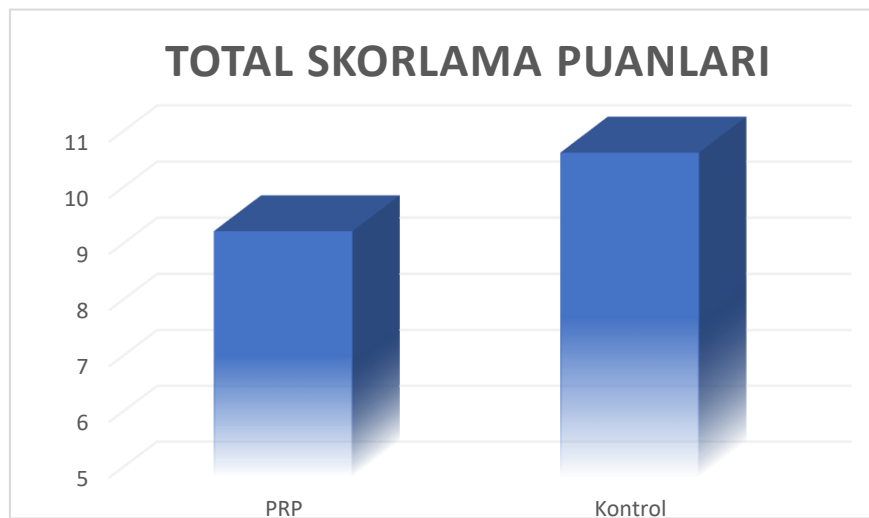
Tablo 3. Mikro tomografi görüntülerinin iki boyutlu değerlendirilmesi sonucunda grupların aritmetik ortalama ile karşılaştırılması (n=5).

Bulgular	PRP	Kontrol
Osteofit Varlığı	3,40	3,40
Osteofitlerin Lokalizasyonu	5,20	5,20
Subkondral Kemikte Kistik Değişim	0,40	0,60
Subkondral Kemikte Skleroz	0,00	0,80
Artiküler Kemikte Lizis	0,40	0,80
Eklem İçi Yumuşak Doku	0,00	0,00

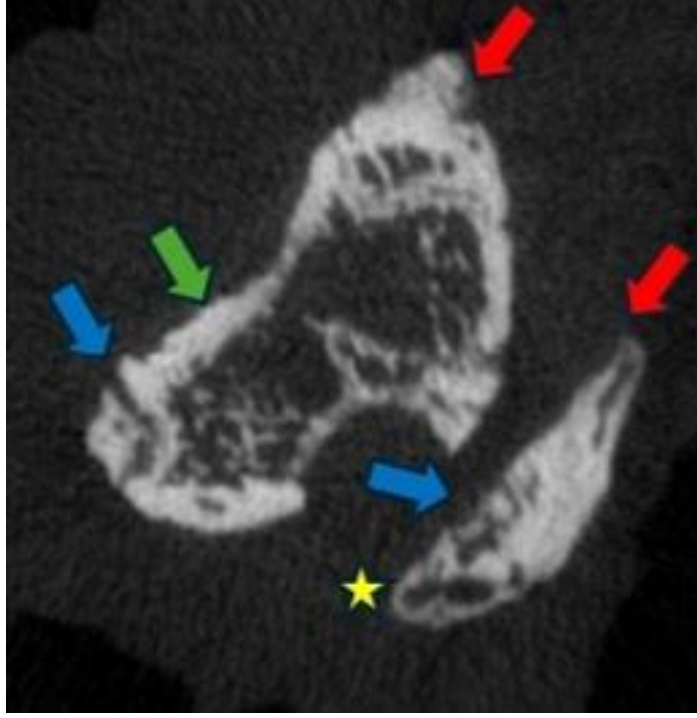
Tablo 4. Grupların toplam skor ve osteofit varlığı açısından karşılaştırılması (n=5).

Ö.D.: Önemli Değil.

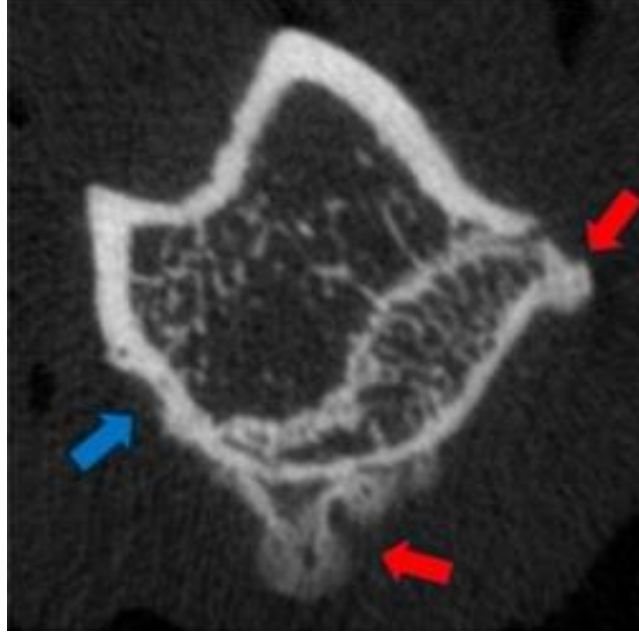
	Grup	Ortalama $\pm$ Standart Hata	P Değeri
Toplam Skor	PRP	9,40 $\pm$ 0,81	Ö.D.
	Kontrol	10,8 $\pm$ 1,02	
Osteofit Varlığı	PRP	3,40 $\pm$ 0,60	Ö.D.
	Kontrol	3,40 $\pm$ 0,60	



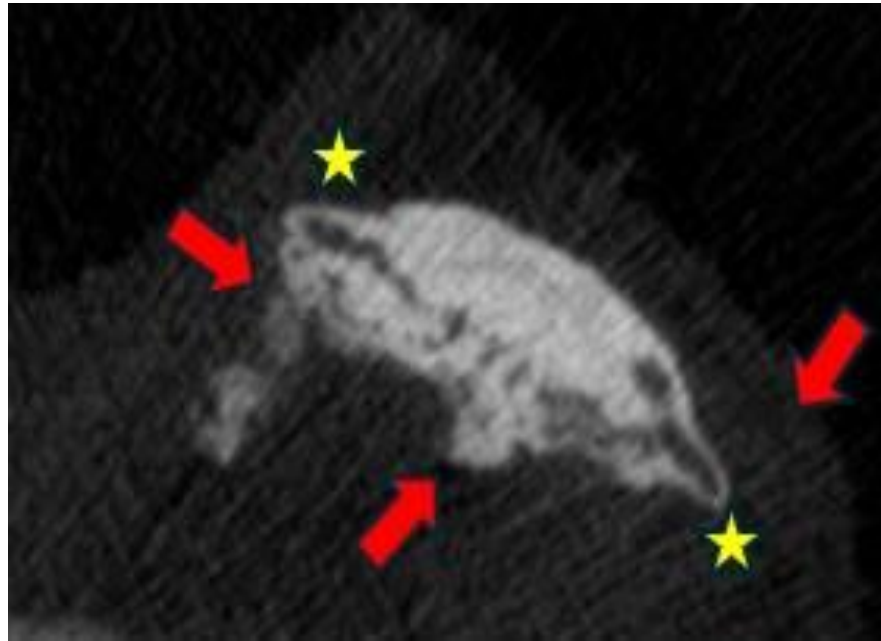
Şekil 2. PRP ve kontrol gruplarının total skorum puanlarının grafiği.



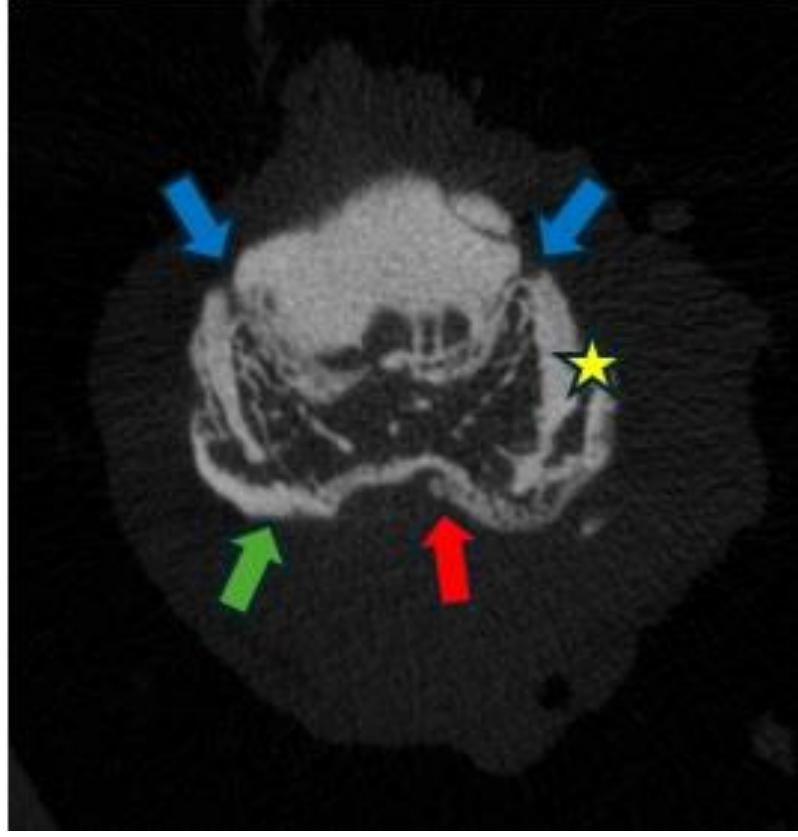
Resim 12. Kontrol grubunda bulunan 1 numaralı ratın femur ve patellasının mikro tomografi görüntüsü. Femurda lizis (mavi ok), osteofitik üreme (kırmızı ok) ve sklerotik alan (yeşil ok); patellada lizis alanı (mavi ok), kistik değişim alanı (yıldız) ve osteofitik üreme (kırmızı ok).



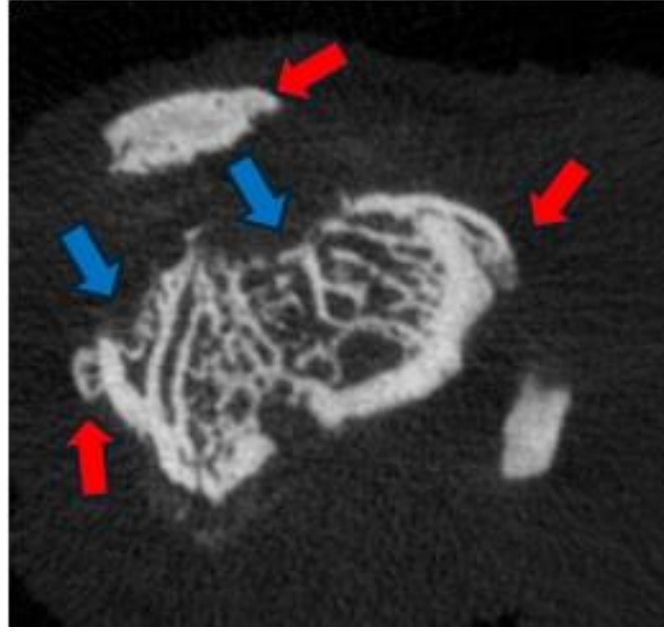
Resim 13. Kontrol grubunda bulunan 1 numaralı ratın tibiasının mikro tomografi görüntüsü. Tibiada lizis (mavi ok) ve osteofitik üreme (kırmızı ok).



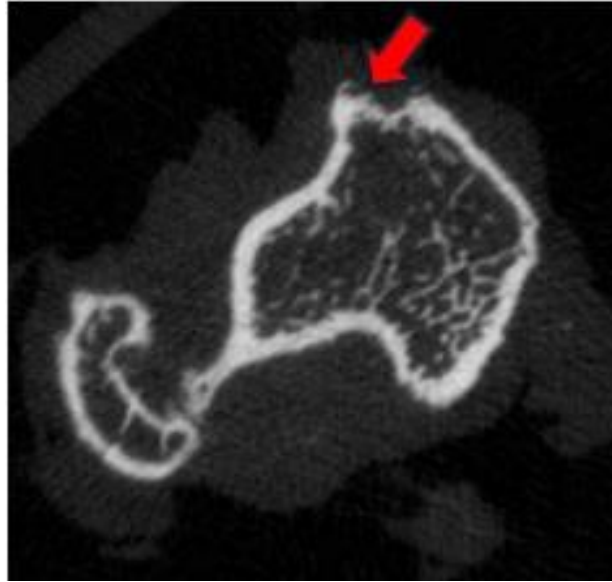
Resim 14. Kontrol grubunda bulunan 3 numaralı ratın diz ekleminin mikro tomografi görüntüsü. Patellada osteofitik üreme (kırmızı ok) ve kistik değişim (yıldız).



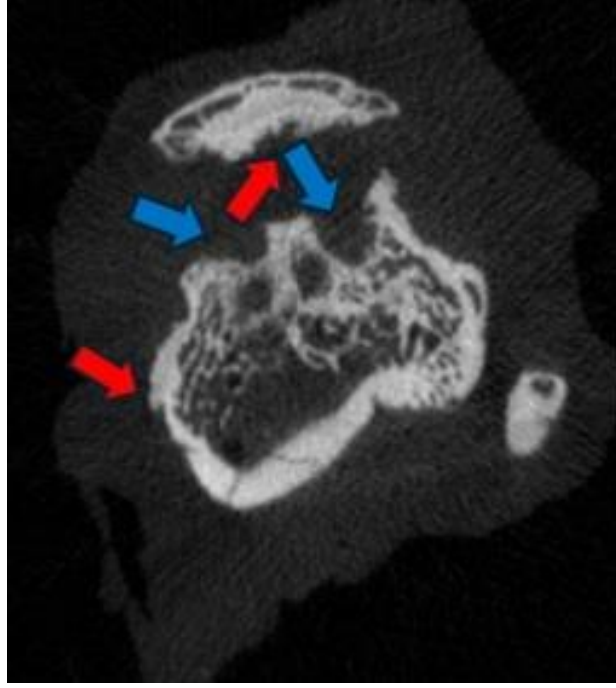
Resim 15. Kontrol grubunda bulunan 5 numaralı ratın diz ekleminin mikro tomografi görüntüsü. Femur kondülünde osteofitik üreme (kırmızı ok), artiküler kemikte kistik değişim alanı (yıldız), kondül eklem yüzeyinde sklerotik alan (yeşil ok), femur kemik yüzeyinde lizis (mavi ok).



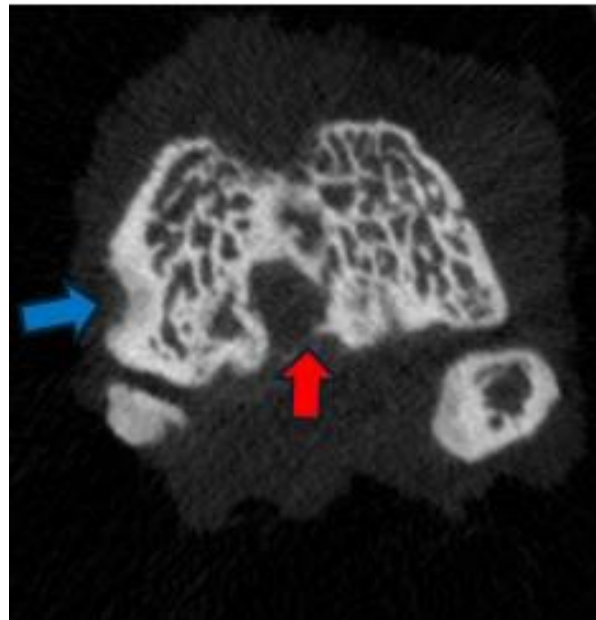
Resim 16. PRP grubunda bulunan 5 numaralı ratın diz ekleminin mikro tomografi görüntüsü. Femur kondülünde lizis (mavi ok), femurda ve patellada osteofitik üreme alanları (kırmızı ok).



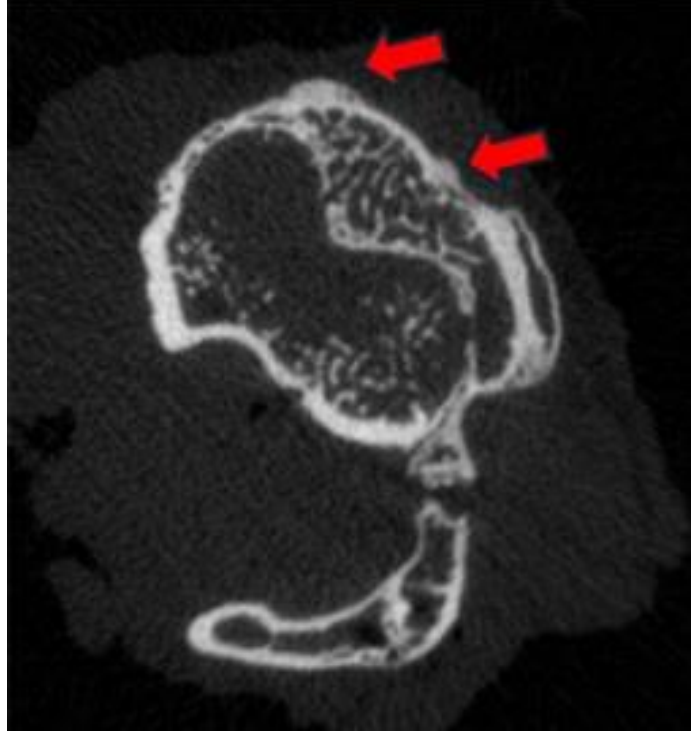
Resim 17. PRP grubunda bulunan 3 numaralı ratın diz ekleminin mikro tomografi görüntüsü. Tibiada osteofitik üreme alanı (kırmızı ok).



Resim 18. PRP grubunda bulunan 2 numaralı ratın diz ekleminin mikro tomografi görüntüsü. Femur kondülünde lizis (mavi ok), patella ve femurda osteofitik üreme (kırmızı ok).

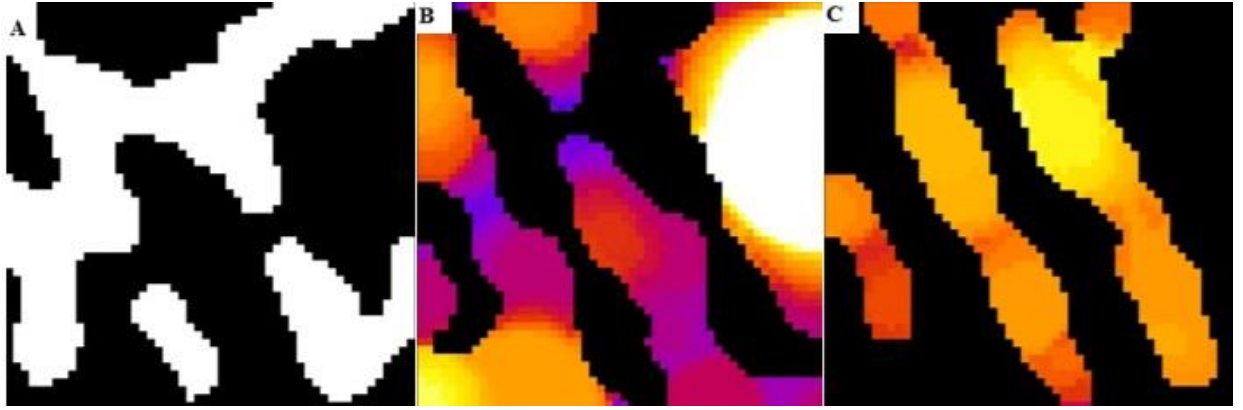


Resim 19. Kör olarak değerlendirilmek üzere seçilen 1 numaralı ratın diz ekleminin mikro tomografi görüntüsü. Femur kemik yüzeyinde lizis (mavi ok), osteofitik üreme (kırmızı ok).

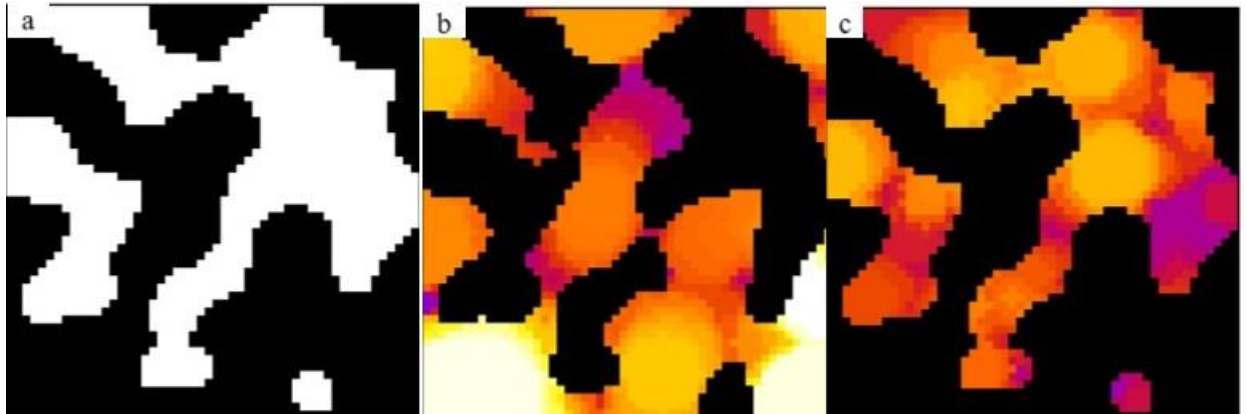


Resim 20. K r olarak değerlendirilmek üzere seçilen 2 numaralı ratın diz ekleminin mikro tomografi görüntüsü. Tibiada osteofitik üremeler (kırmızı ok).

Mikro tomografi görüntüleri üzerinden femurun medial ve lateral kondil su, tibianın eklem yüzeyinden 1 mm³'l k subkondral kemik alanı seçildi ve dijital ortamda taramaları gerçekleştirildi. Elde edilen görüntüler BoneJ (Fiji, ImageJ, Optik ve Hesaplamalı Enstr masyon Laboratuvarı, Wisconsin  niversitesi) görüntü işleme yazılım programı kullanılarak kemik hacmi (BV), doku hacmi (TV), yüzdelik kemik hacmi (BV/TV), trabeküler kalınlık (Tb.Th), trabeküler seperasyon (Tb.Sp.) ve kemik yüzey alanı değerleri ölçüldü. Mikro tomografi görüntüleri üzerinden subkondral kemikte ölçümlerin şema görüntüleri alındı (Resim 21,22).



Resim 21. PRP grubunda bulunan 3 numaralı rata ait femur lateralinin mikro tomografi görüntüleri üzerinden subkondral kemikte ölçümlerin şematize gösterimi (a) yüzdelik kemik hacmi ölçümünün şematize görünümü (b) trabeküler seperasyon ölçümünün şematize görünümü (c) trabeküler kalınlık ölçümünün şematize görünümü.



Resim 22. Kontrol grubunda bulunan 3 numaralı rata ait femur medialinin mikro tomografi görüntüleri üzerinden subkondral kemikte ölçümlerin şematize gösterimi (a) yüzdelik kemik hacmi ölçümünün şematize görünümü (b) trabeküler seperasyon ölçümünün şematize görünümü (c) trabeküler kalınlık ölçümünün şematize görünümü.

4.2.2. Mikro Tomografi ile Üç Boyutlu Değerlendirme

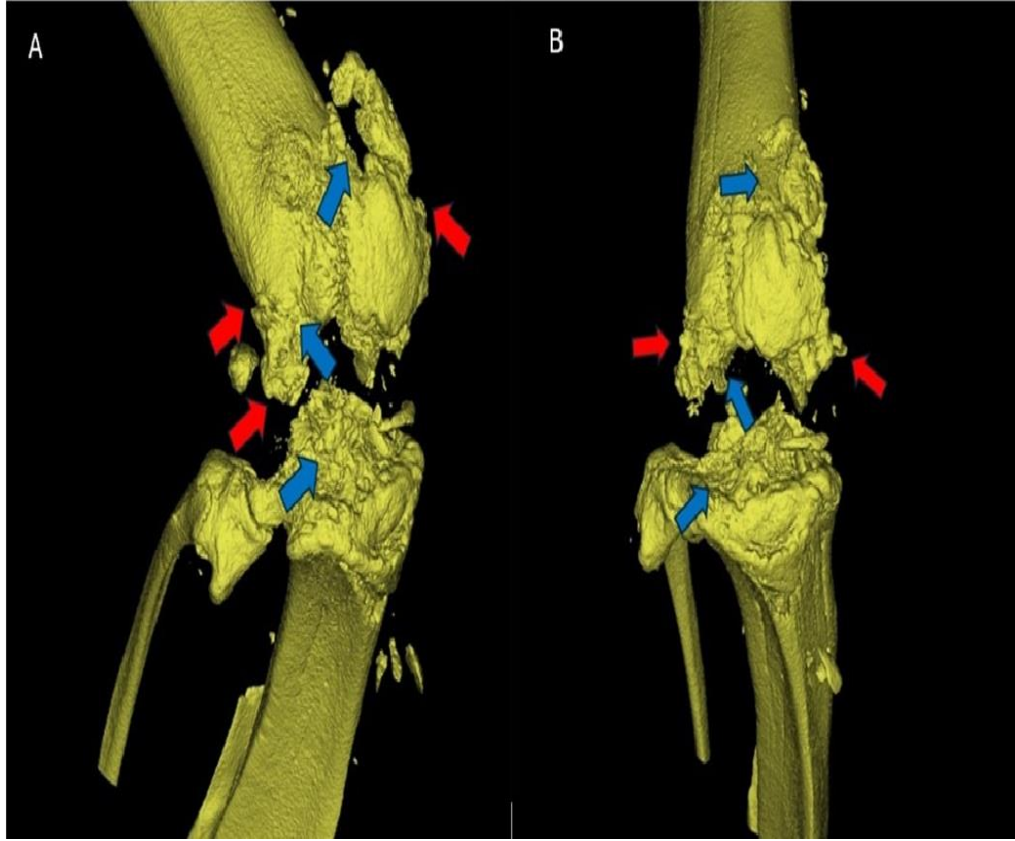
Gruplardan elde edilen üç boyutlu tomografik görüntülerde osteofit gelişimi; osteofitlerin varlığı, lokalizasyonu ve şiddeti açısından değerlendirildi. Kontrol grubunda femur, patella ve tibiada (Resim 23); PRP grubunda femur kondilüsünde (Resim 24, 25); kör olarak değerlendirilen görüntüde ise femur kondilüsünde (Resim 26) lizis ve osteofitik üremeler görüldü.

Üç boyutlu görüntüler üzerinde PRP grubunda osteofit skorlaması kontrol grubuna göre daha düşük ($p \leq 0,05$) bulundu (Tablo 5).

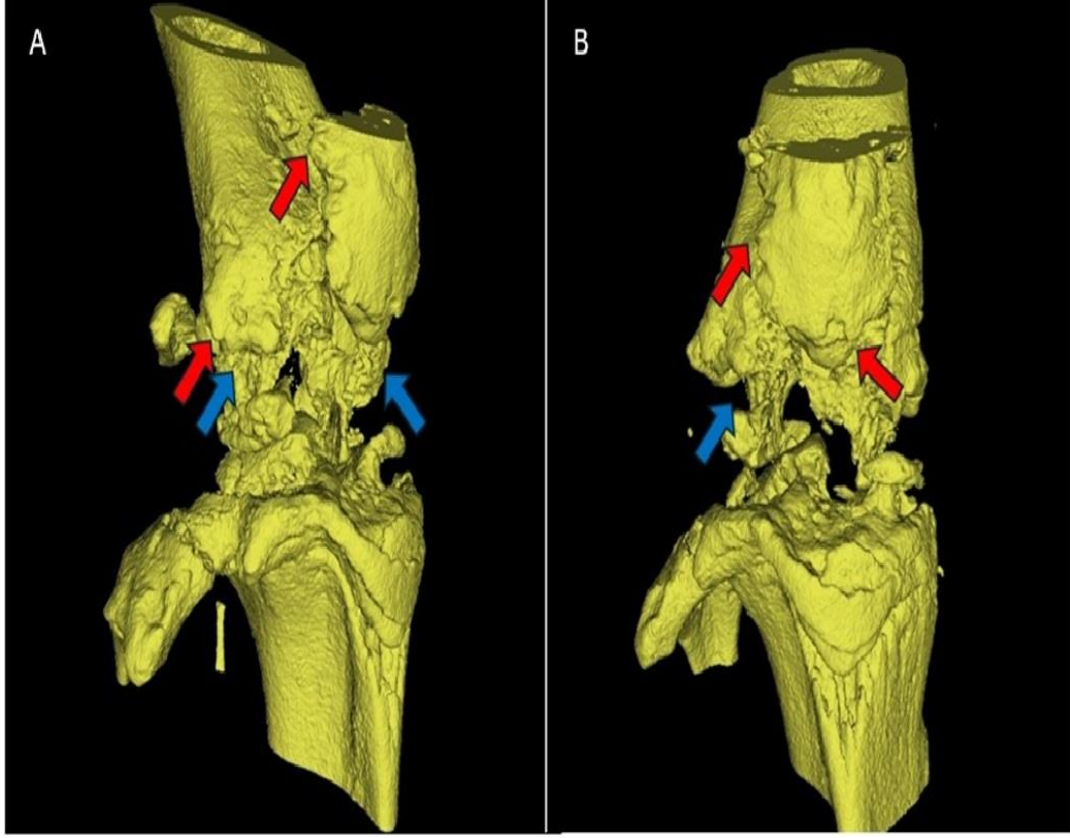
Tablo 5. Mikro tomografi görüntülerinin üç boyutlu değerlendirmesi ile osteofit skorlaması açısından grup karşılaştırılması (n=5).

Grup	Ortalama±Standart Hata	Minimum-Maksimum	P Değeri
PRP	1,20±0,50	0-3	0,05*
Kontrol	2,40±0,50	1-3	

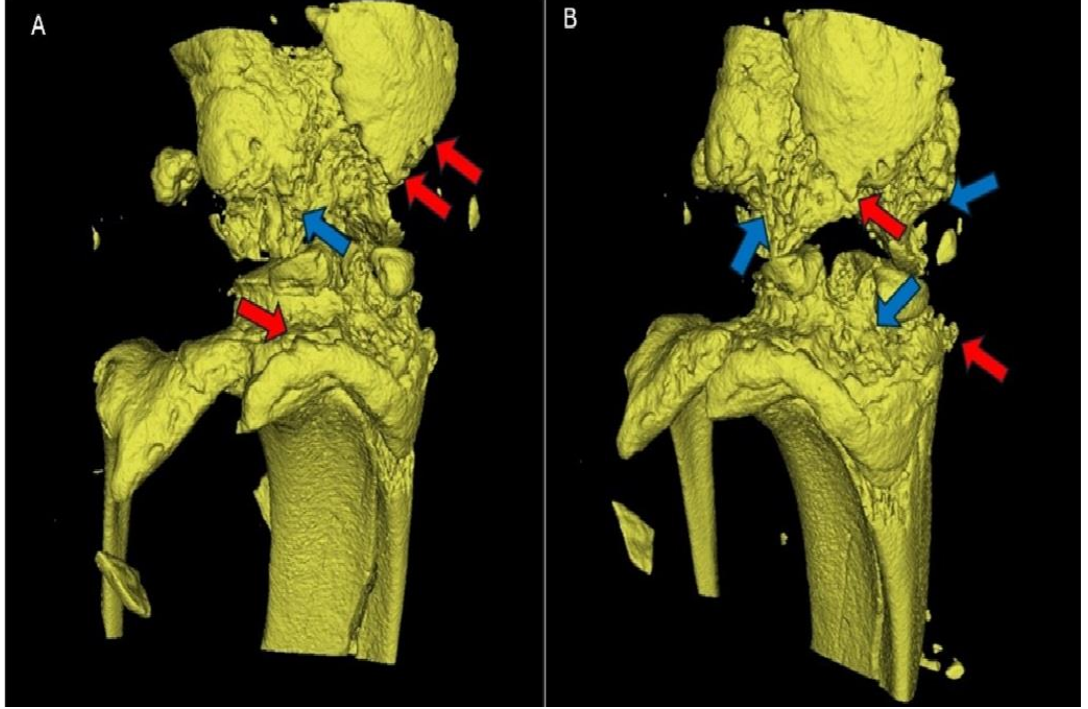
* : $p \leq 0,05$



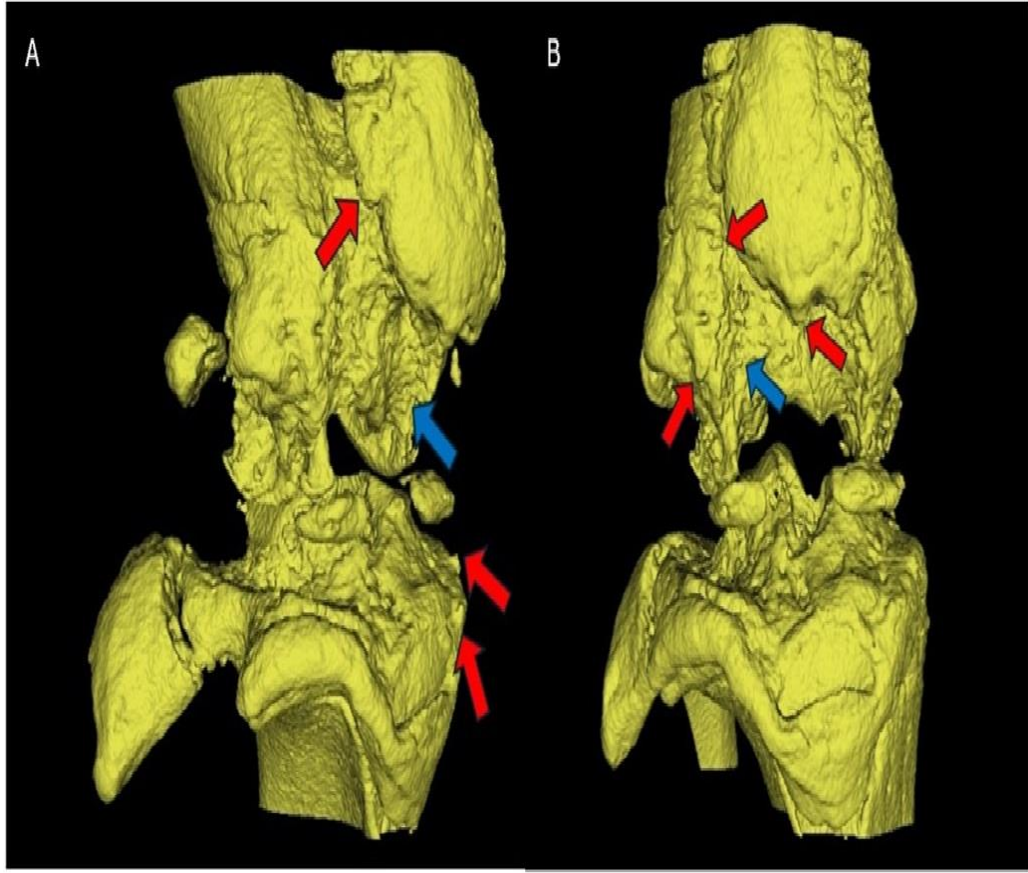
Resim 23. Kontrol grubundaki 1 numaralı ratın üç boyutlu mikro tomografi görüntüsü. (A) 1 numaralı ratın lateral mikro tomografi görüntüsü, (B) 1 numaralı ratın anterior mikro tomografi görüntüsü femur kondülü, patella ve tibiada lizis alanları (mavi ok) ve osteofitik üremeler (kırmızı ok)



Resim 24. PRP grubundaki 1 numaralı ratın üç boyutlu mikro tomografi görüntüsü. (A) 1 numaralı ratın lateral mikro tomografi görüntüsü, (B) 1 numaralı ratın anterior mikro tomografi görüntüsü femur kondülünde lizis alanları (mavi ok) ve osteofitik üremeler (kırmızı ok).



Resim 25. PRP grubundaki 4 numaralı ratın üç boyutlu mikro tomografi görüntüsü. (A) 4 numaralı ratın lateral mikro tomografi görüntüsü, (B) 4 numaralı ratın anterior mikro tomografi görüntüsü femur kondülünde ve tibiada lizis alanları (mavi ok) ve osteofitik üremeler (kırmızı ok).



Resim 26. K r olarak değerlendirilmek üzere seçilen 1 numaralı ratın   boyutlu mikro tomografi görüntüsü. (A) 1 numaralı ratın lateral mikro tomografi görüntüsü, (B) 1 numaralı ratın anterior mikro tomografi görüntüsü femur kondülünde lizis alanları (mavi ok) ve osteofitik üremeler (kırmızı ok).

4.3. Mikro Tomografi Görüntüleri Üzerinden Kemik Hacim Ölçümleri

Femurun mediali ve laterali için yapılan kemik hacim ölçüm sonuçları tek yönlü varyans analizi kullanılarak değerlendirildi. Verilere ilişkin sonuçlar Tablo 6’da sunuldu. Ölçüm yapılan gruplar arasında veriler anlamlı bir farka sahip değildi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Femurun laterali için kemik hacim ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde yüzey alanı (mm^2) açısından PRP grubu, sağlıklı ve kontrol gruplarından anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Diğer veriler açısından gruplar arasında önem yoktu ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tibianın mediali ve laterali için kemik hacim ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde tibianın medial BV/TV (%) oranı, kontrol ve PRP gruplarının sağlıklı diz ölçümlerine göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$). Diğer veriler açısından önemlilik saptanmadı (Tablo 7).

Tibianın laterali için kemik hacim ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde gruplar arası bir fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 7).

Kemik hacim ölçümleri sonucunda subkondral kemik üzerinden seçilen 1 mm^3 ’lük alanda bulunan trabeküllerin 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model görüntüleri alındı (Resim 27,28,29,30,31,32,33,34).

Tablo 6. Medial ve lateral femurun mikro tomografi kemik hacim ölçümleri (n=5).

	Grup	Medial Femur	P Değeri	Lateral Femur	P Değeri
BV (mm³)	PRP	0,31±0,04		0,43±0,10	
	Kontrol	0,34±0,04	Ö.D.	0,33±0,03	Ö.D.
	Sağlıklı	0,44±0,01		0,40±0,05	
TV (mm³)	PRP	1,05±0,17		1,44±0,40	
	Kontrol	1,08±0	Ö.D.	1,08±0,00	Ö.D.
	Sağlıklı	1,08±0		1,08±0,00	
BV/TV (%)	PRP	0,30±0,03		0,31±0,02	
	Kontrol	0,32±0,00	Ö.D.	0,31±0,02	Ö.D.
	Sağlıklı	0,40±0,00		0,36±0,08	
Tb.Th (mm)	PRP	0,16±0,00		0,18±0,01	
	Kontrol	0,17±0,01	Ö.D.	0,18±0,00	Ö.D.
	Sağlıklı	0,20±0,00		0,19±0,00	
Tb.Sp (mm)	PRP	0,31±0,03		0,41±0,09	
	Kontrol	0,36±0,03	Ö.D.	0,41±0,05	Ö.D.
	Sağlıklı	0,37±0,02		0,43±0,02	
Yüzey Alanı (mm²)	PRP	10,05±1,27		10,16±1,11	
	Kontrol	7,26±0,50	Ö.D.	6,46±0,60	0,02*
	Sağlıklı	7,66±0,20		7,26±0,17	

Ö.D.: Önemli Değil, *p<0,05.

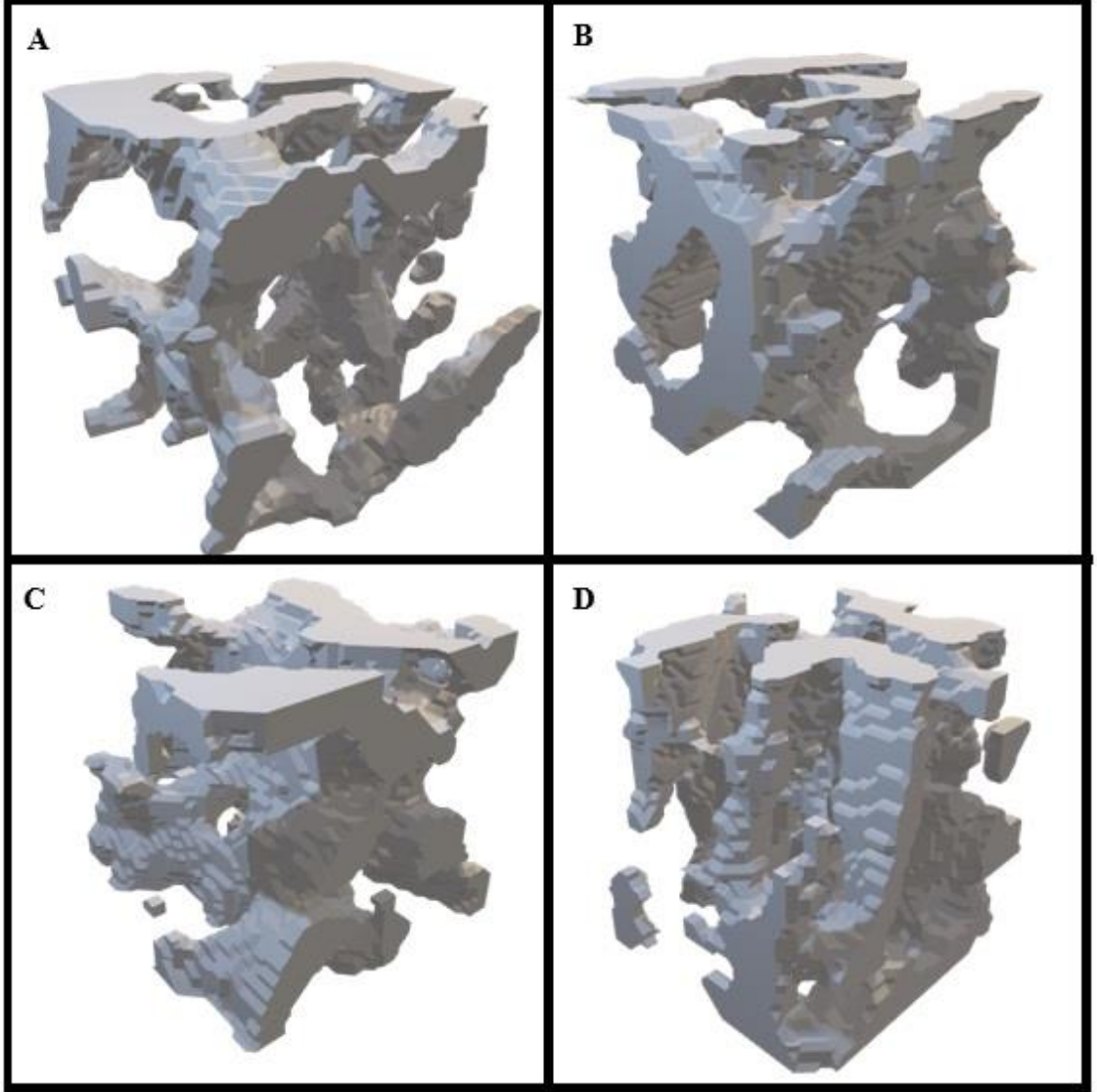
BV: Kemik Hacmi, TV: Doku Hacmi, BV/TV: Yüzdelik kemik hacmi, Tb.Th: Trabeküler Kalınlık, Tb.Sp: Trabeküler Seperasyon.

Tablo 7. Medial ve lateral tibianın mikro tomografi kemik hacim ölçümleri (n=5).

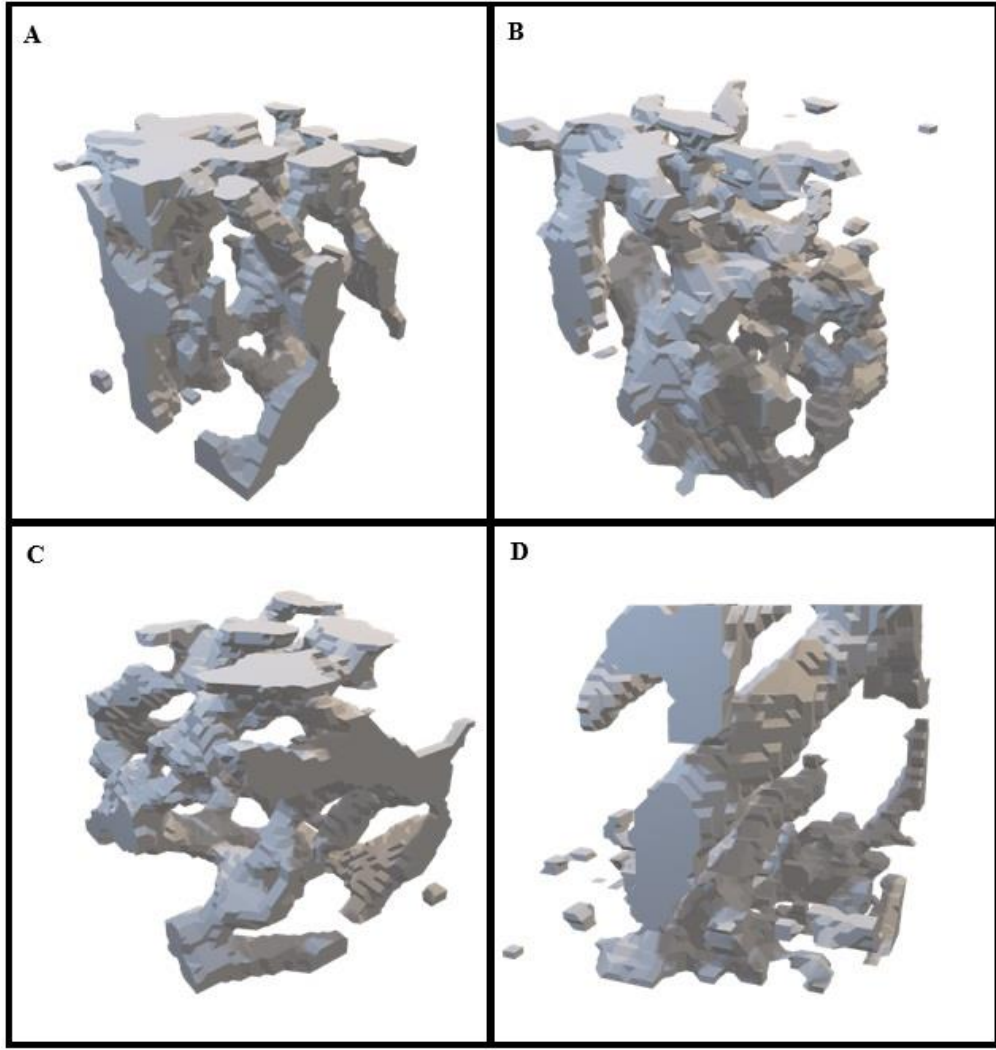
	Grup	Medial Tibia	p	Lateral Tibia	P Değeri
BV (mm³)	PRP	0,80±0,50		0,31±0,04	
	Kontrol	0,27±0,04	Ö.D.	0,35±0,30	Ö.D.
	Sağlıklı	0,43±0,01		0,42±0,02	
TV (mm³)	PRP	1,07±0,01		1,06±0,01	
	Kontrol	1,08±0,00	Ö.D.	1,07±0,08	Ö.D.
	Sağlıklı	1,08±0,00		1,08±0,00	
BV/TV (%)	PRP	0,27±0,02		0,29±0,35	
	Kontrol	0,25±0,03	0,02*	0,33±0,25	Ö.D.
	Sağlıklı	0,53±0,10		0,39±0,02	
Tb.Th (mm)	PRP	0,16±0,01		0,16±0,01	
	Kontrol	0,17±0,01	Ö.D.	0,19±0,01	Ö.D.
	Sağlıklı	0,19±0,01		0,18±0,00	
Tb.Sp (mm)	PRP	0,37±0,05		0,34±0,05	
	Kontrol	0,50±0,06	Ö.D.	0,42±0,40	Ö.D.
	Sağlıklı	0,33±0,01		0,31±0,02	
Yüzey Alanı (mm²)	PRP	9,42± 1,68		7,76±1,70	
	Kontrol	5,91±0,70	Ö.D.	6,87±0,50	Ö.D.
	Sağlıklı	8,19±0,25		8,13±0,40	

Ö.D.: Önemli Değil. *: p<0,05.

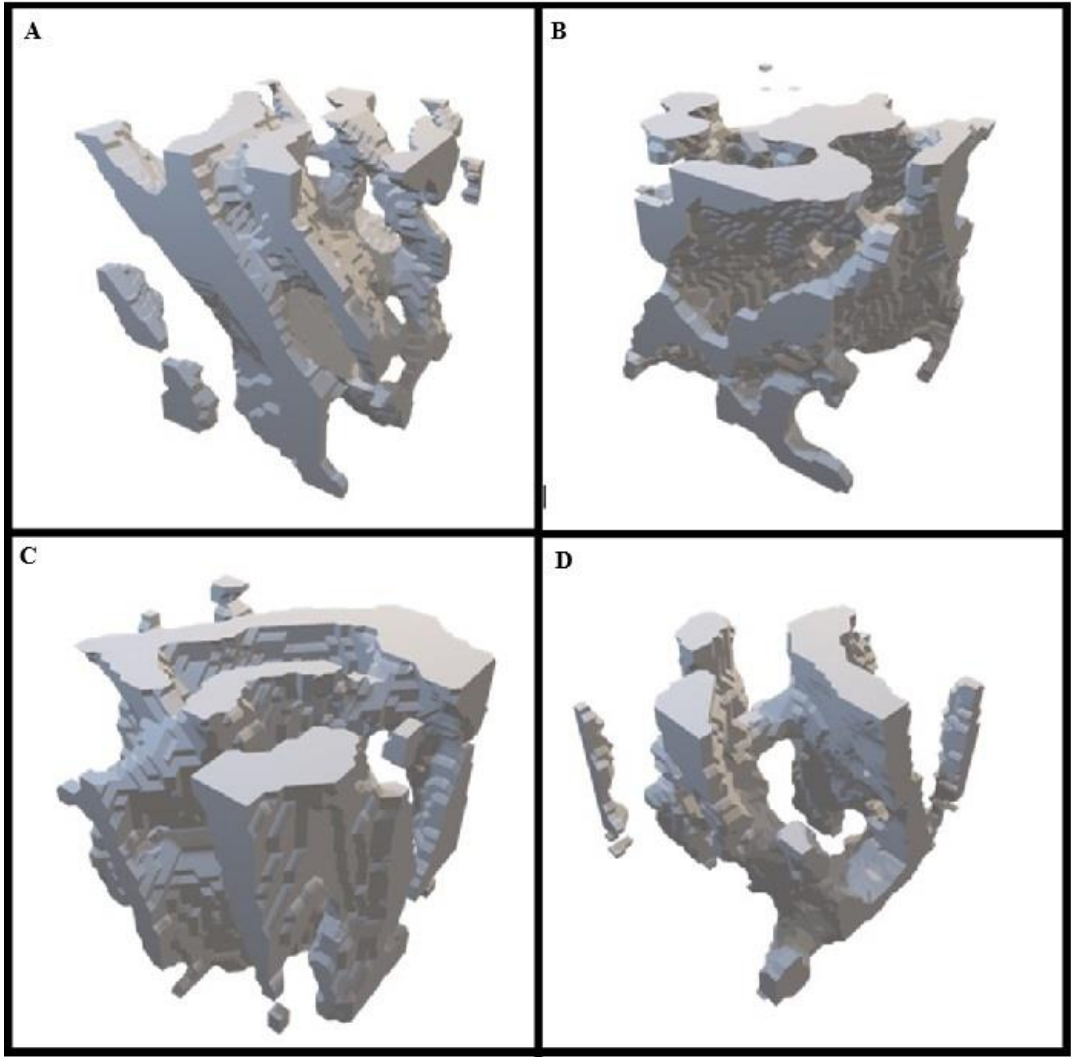
BV: Kemik Hacmi, TV: Doku Hacmi, BV/TV: Yüzdelik kemik hacmi, Tb.Th: Trabeküler Kalınlık, Tb.Sp: Trabeküler Seperasyon.



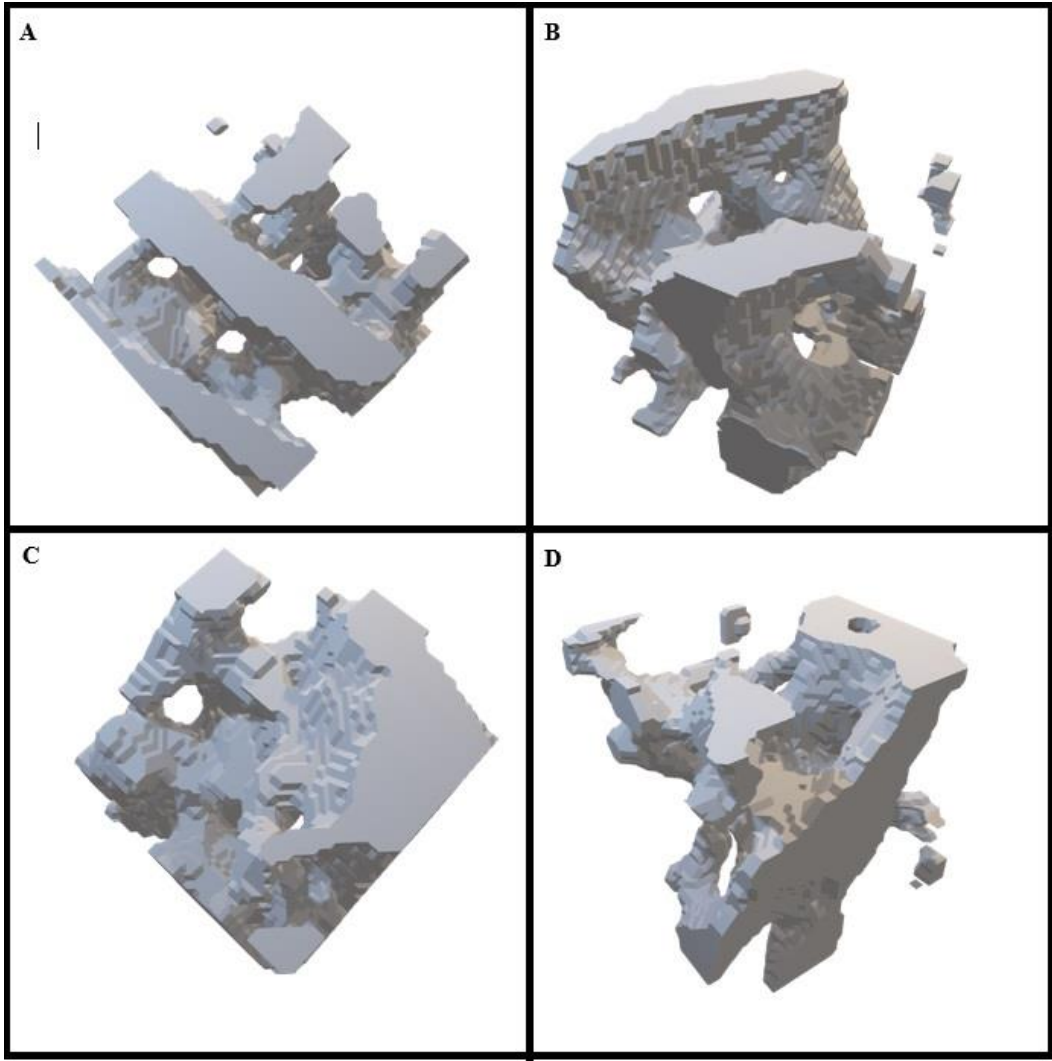
Resim 27. Kontrol grubu 2 numaralı ratın diz ekleminin 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model (A) medial femur, (B) lateral femur, (C) medial tibia ve (D) lateral tibia.



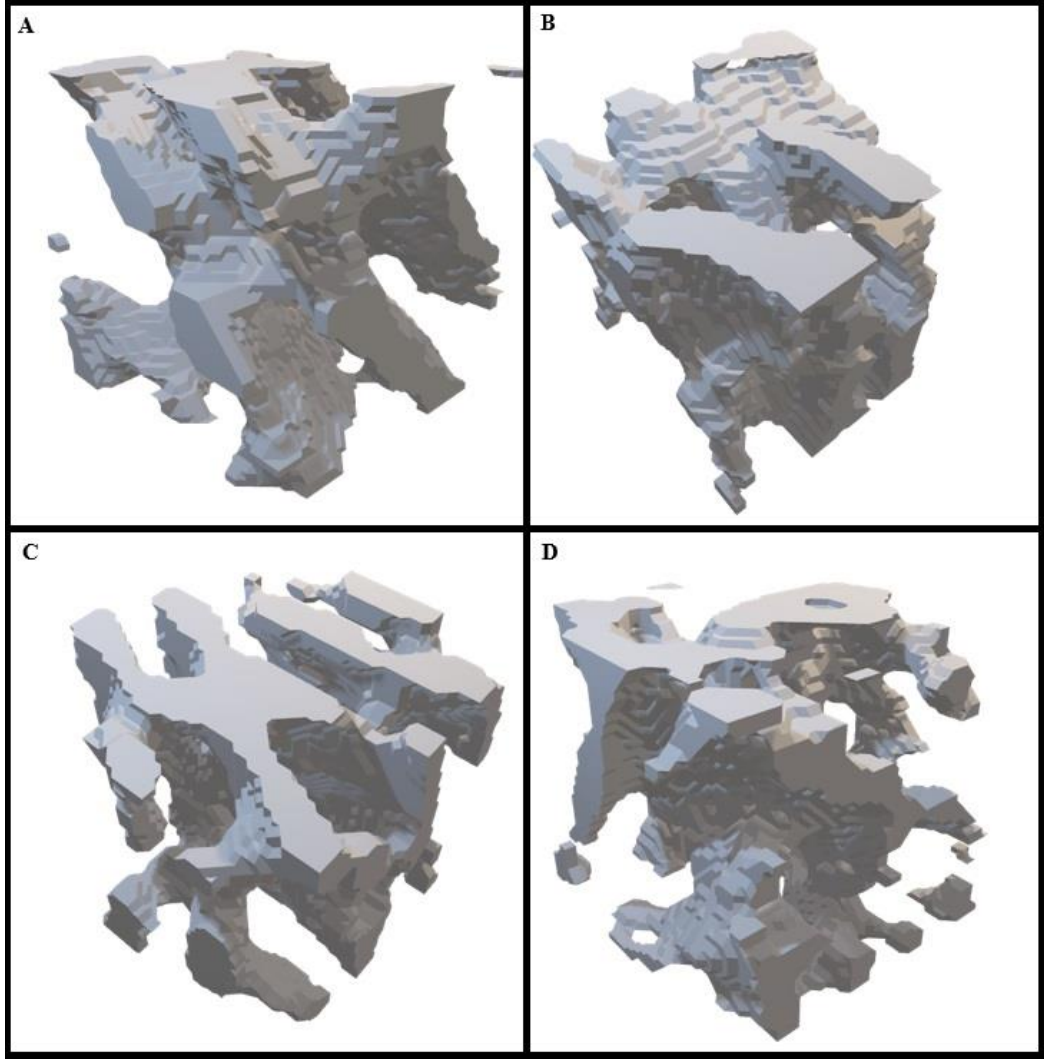
Resim 28. Kontrol grubu 5 numaralı ratın diz ekleminin 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model (A) medial femur, (B) lateral femur, (C) medial tibia ve (D) lateral tibia.



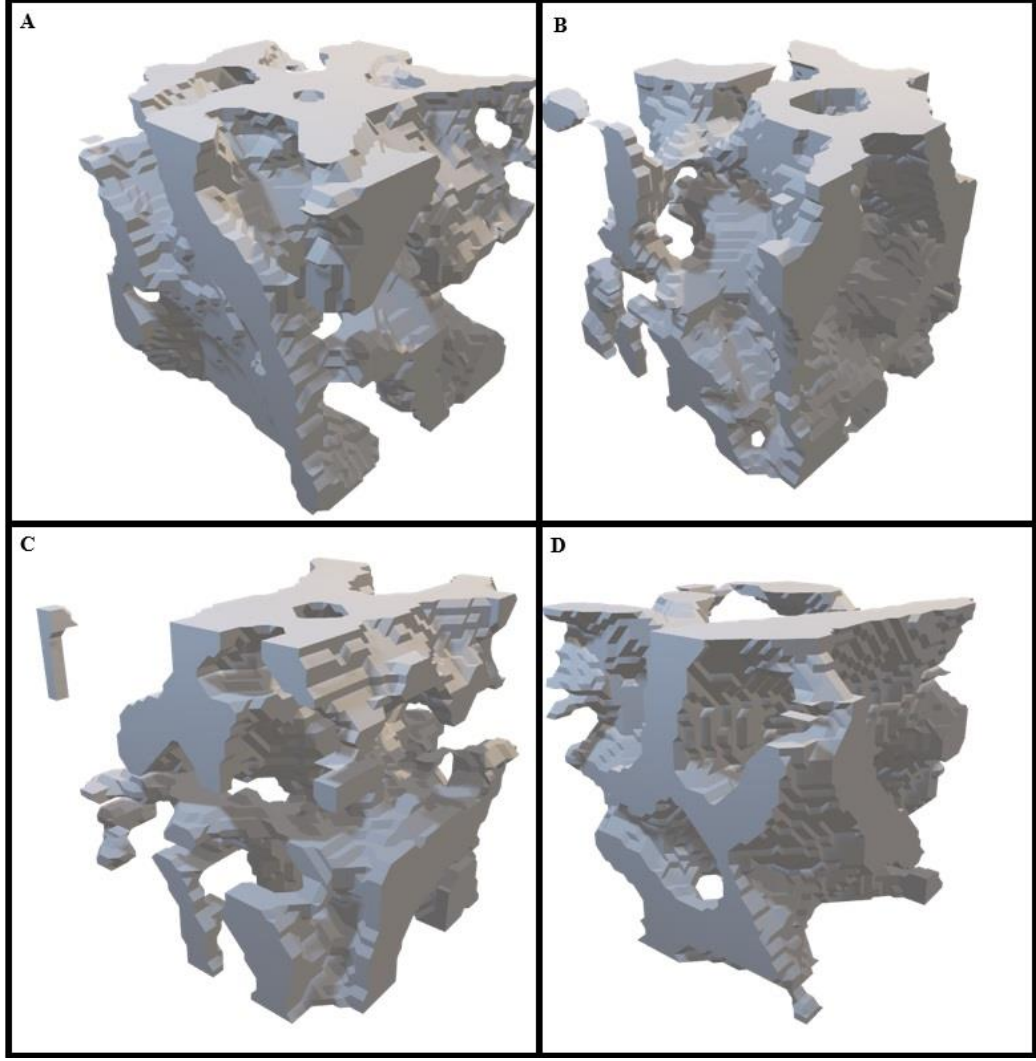
Resim 29. PRP grubu 4 numaralı ratın diz ekleminin 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model (A) medial femur, (B) lateral femur, (C) medial tibia ve (D) lateral tibia.



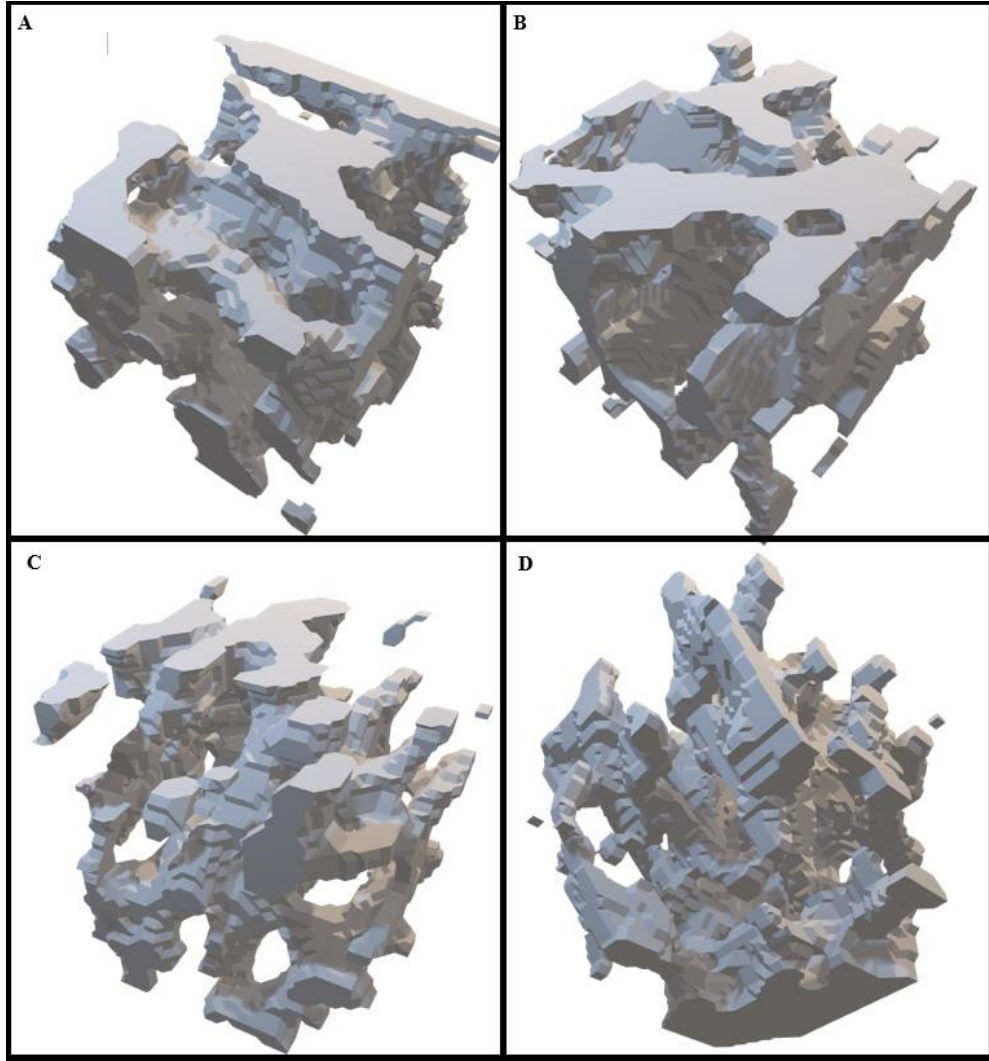
Resim 30. PRP grubu 5 numaralı ratın diz ekleminin 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model (A) medial femur, (B) lateral femur, (C) medial tibia ve (D) lateral tibia.



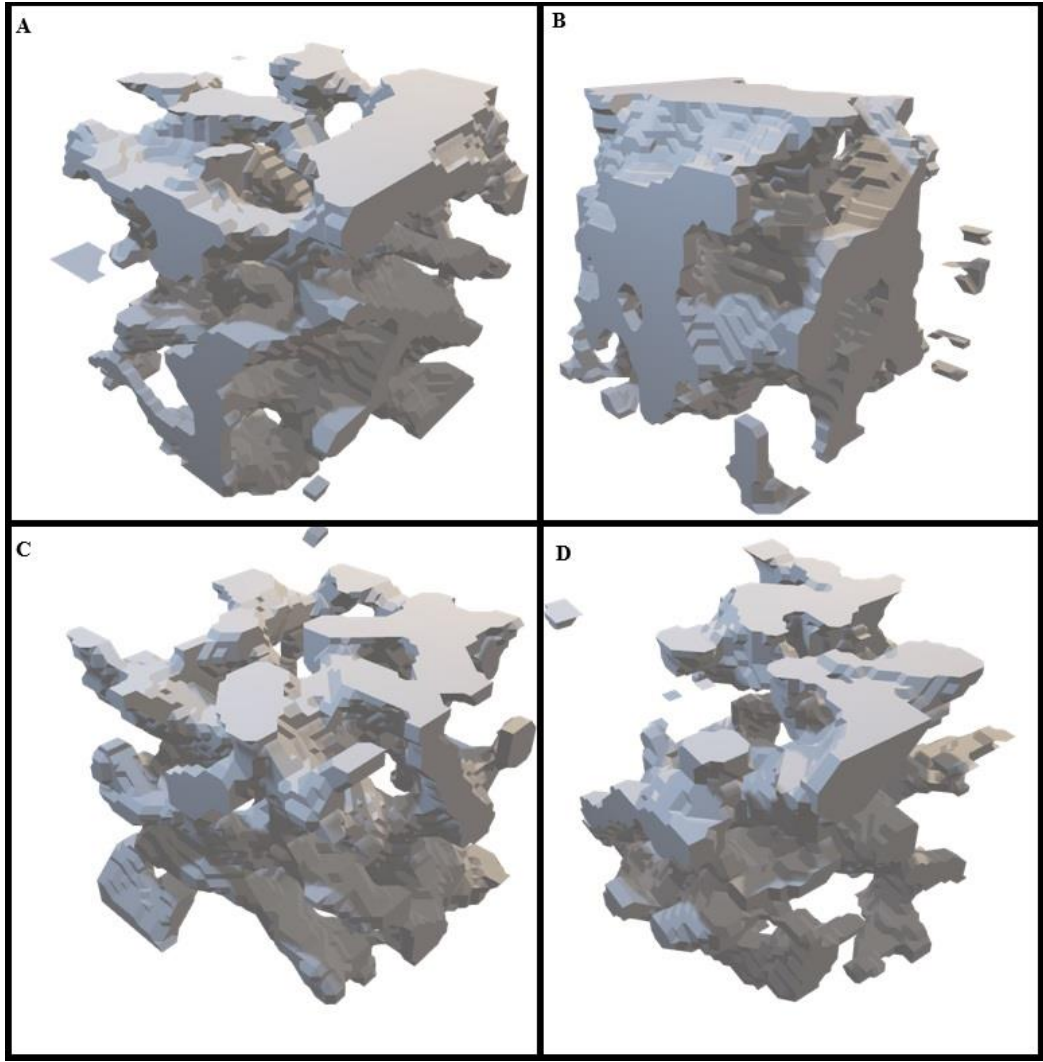
Resim 31. PRP grubu 1 numaralı ratın diz ekleminin 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model (A) medial femur, (B) lateral femur, (C) medial tibia ve (D) lateral tibia.



Resim 32. PRP grubu 2 numaralı ratın diz ekleminin 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model (A) medial femur, (B) lateral femur, (C) medial tibia ve (D) lateral tibia.



Resim 33. Kontrol grubu 1 numaralı ratın diz ekleminin 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model (A) medial femur, (B) lateral femur, (C) medial tibia ve (D) lateral tibia.



Resim 34. Kontrol grubu 3 numaralı ratın diz ekleminin 2 boyutlu mikro tomografi görüntüsü üzerinden yeniden oluşturulan üç boyutlu model (A) medial femur, (B) lateral femur, (C) medial tibia ve (D) lateral tibia.

4.4. Histopatolojik Değerlendirme

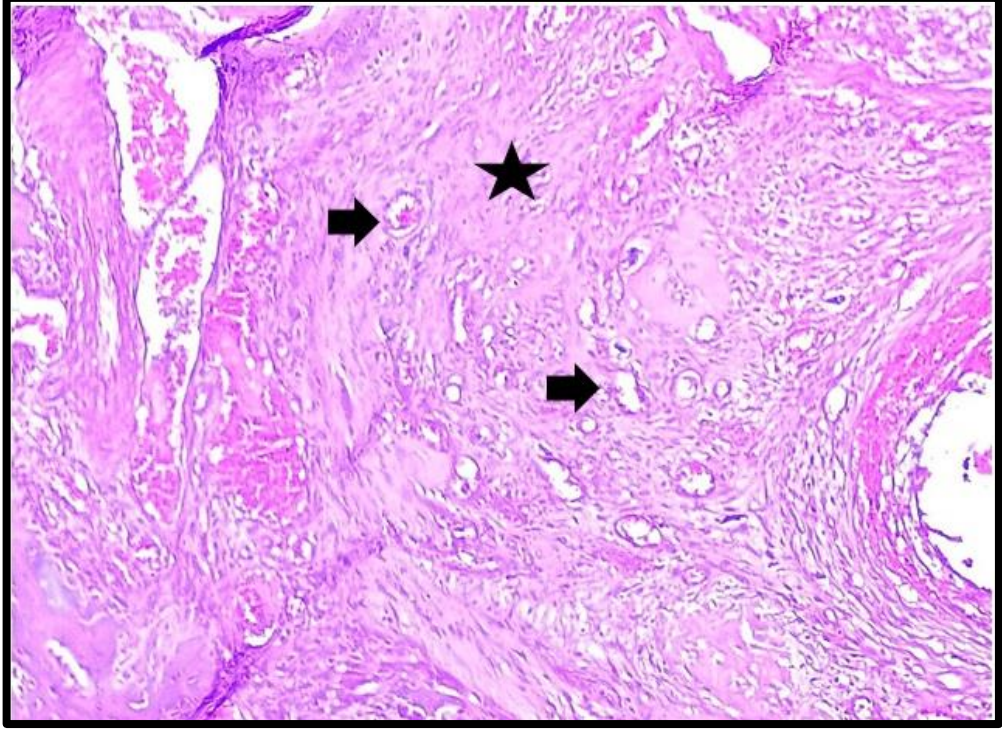
Deneme gruplarındaki ratların diseke edilen diz eklemlerinden alınan örneklerin mikroskopik bakışında kontrol grubundaki ratlarda kanama alanı, ödem, hücre infiltrasyonu, vasküler proliferasyon ve fibrozis (Resim 35 ve Resim 39); sağlıklı diz ekleminde normal eklem yüzeyi, az sayıda hücre infiltrasyonu (Resim 36) görüldü. PRP grubunda normal eklem yüzeyi ve aralığı (Resim 37); ödem ve hücre infiltrasyonu, kanama alanı (Resim 38) tespit edildi.

Histopatolojik skorlama sonucunda PRP grubunda kontrol grubuna kıyasla hücre sayısı ($p<0,05$), fibrozis ($p\leq 0,05$) ve vasküler proliferasyon ($p<0,05$) skorlarının anlamlı ölçüde düşük olduğu gözlemlendi. Diğer histopatolojik skorlama verilerinde istatistiksel anlamlılık bulunamadı (Tablo 8).

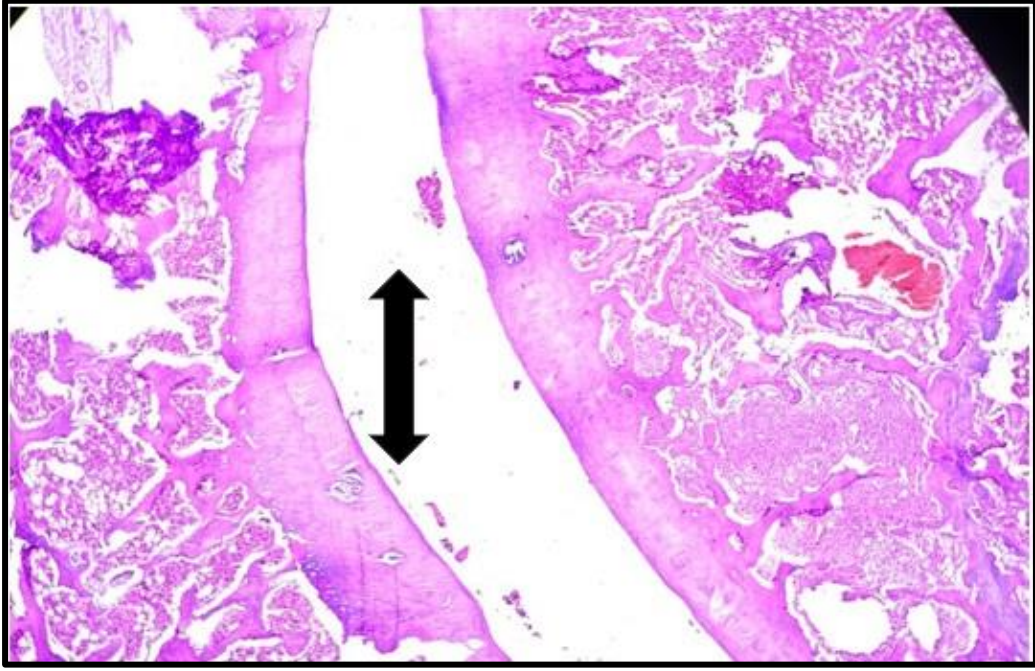
Tablo 8. Histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucu grupların karşılaştırılması (n=9).

Bulgular	Grup	Ortalama $\pm$ Standart Hata	P değeri
Ödem	PRP	0,44 $\pm$ 0,29	Ö.D.
	Kontrol	0,33 $\pm$ 0,17	
Kanama	PRP	0,56 $\pm$ 0,34	Ö.D.
	Kontrol	0,56 $\pm$ 0,18	
Hücre	PRP	1,01 $\pm$ 0,24	0,00*
	Kontrol	1,89 $\pm$ 0,11	
Fibrozis	PRP	1,44 $\pm$ 0,25	0,05*
	Kontrol	2,00 $\pm$ 0,00	
Proliferasyon	PRP	1,22 $\pm$ 0,28	0,00*
	Kontrol	2,22 $\pm$ 0,15	

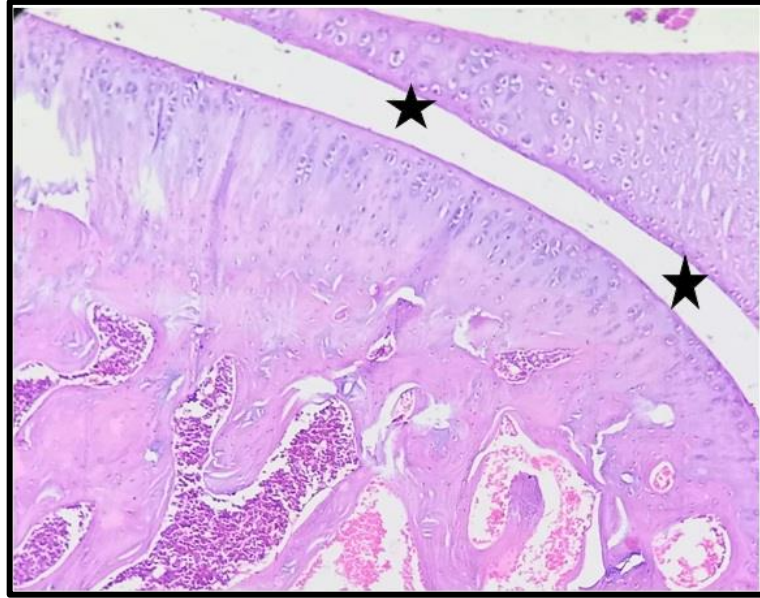
Ö.D.: Önemli Değil. *: $p<0,05$, $p\leq 0,05$.



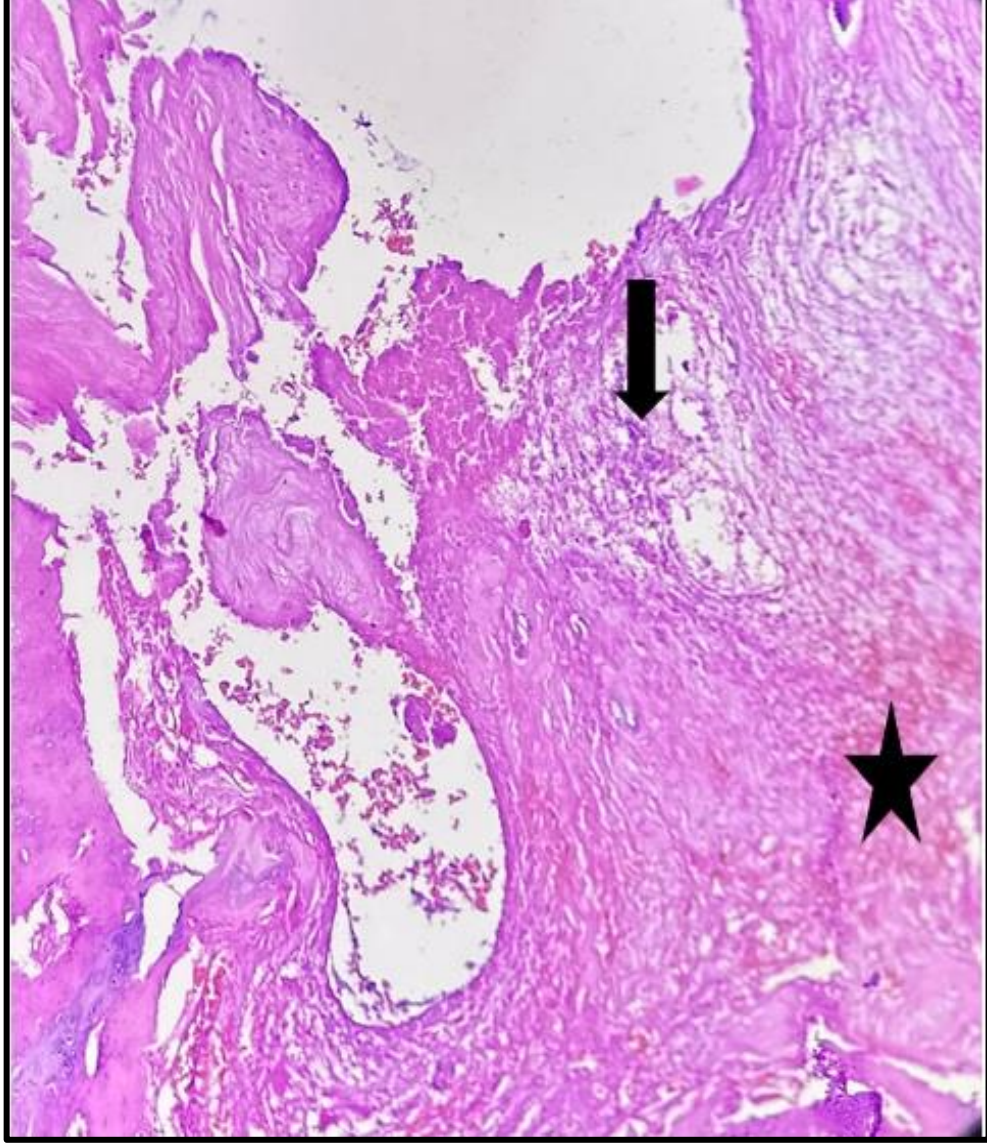
Resim 35. Kontrol grubundaki 1 numaralı ratın diz eklemine histopatolojik görüntüsü (H.E. X200), vasküler proliferasyon (ok), fibrozis (yıldız).



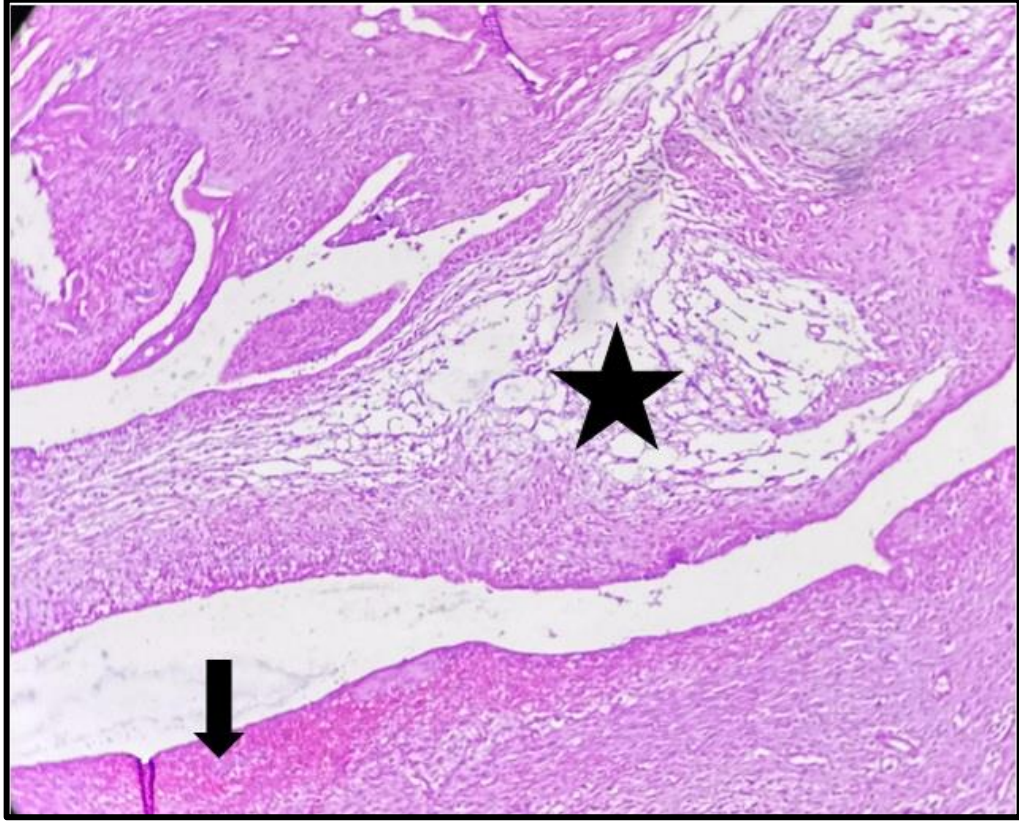
Resim 36. Sağlıklı diz eklemının histopatolojik görüntüsü (H.E. X200), normal eklem yüzeyi ve aralığı (ok), lümende az sayıda hücre infiltrasyonu.



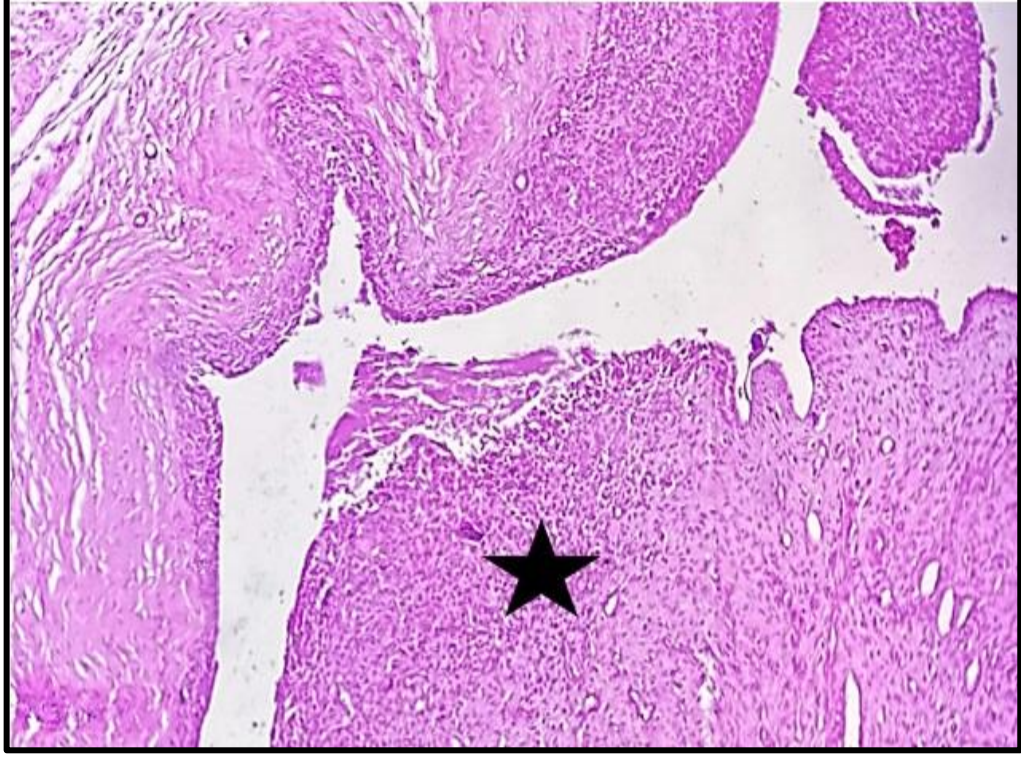
Resim 37. PRP grubundaki 1 numaralı ratın diz eklemının histopatolojik görüntüsü (H.E. X200), normal eklem yüzeyi ve aralığı (yıldız).



Resim 38. PRP grubundaki 4 numaralı ratın diz eklemine histopatolojik görüntüsü (H.E. X200), ödem ve hücre infiltrasyonu (siyah ok), kanama alanı (yıldız).



Resim 39. Kontrol grubundaki 4 numaralı ratın diz ekleminin histopatolojik görüntüsü (H.E. X200), kanama alanı (siyah ok), fibrozis, ödem ve hücre infiltrasyonu (yıldız).



Resim 40. Kontrol grubundaki 1 numaralı ratın diz eklemine histopatolojik görüntüsü (H.E. X200), fibrozis ve hücre infiltrasyonu (yıldız).

5. TARTIŞMA

Osteoarthritis, yavaş ilerleyen ve tüm sinoviyal eklemi içeren karmaşık bir hastalık sürecidir. Dünyadaki tüm arthritis formları arasında en yüksek yaygınlığa sahiptir ve ağrıya bağlı ortopedik bozuklukların önde gelen nedenidir (Kuyinu ve diğerleri, 2016; Neogi, 2013; Song ve diğerleri, 2024).

Eklemelerin amacı, ağırlık taşıma ve hareket esnasında vücuda en yüksek stabiliteyi sağlamaktır (DeCamp ve diğerleri, 2015). OA, eklem kıkırdağı ve eklem kapsülünü de kapsayacak şekilde eklemde bozulmaya yol açan; şiddeti, uzun süreli ve kronik ağrı yönetimi gerektirmesi nedeni ile hayvan refahını önemli derecede etkileyen bir hastalıktır (Jones ve diğerleri, 2022). Hyaluronik asit, trombositten zengin plazma, mezenkimal kök hücreler ve kortikosteroidler osteoartritisin sağaltımında uygulanan potansiyel eklem içi tedavi modelleri arasında yer almaktadırlar (Neagu ve diğerleri, 2023).

Sunulan çalışmada ratlarda intraartiküler monosodyum iodoasetat enjeksiyonu ile genu eklemine deneysel modelde oluşturulan osteoartritisin tedavisinde trombositten zengin plazmanın etkinliğinin histopatolojik ve üç boyutlu tomografi ile izlenmesi ve elde edilen sonuçların hayvanlarda OA sağaltımında uygulanabilirliği literatür bilgileri eşliğinde tartışıldı.

Deneysel olarak osteoarthritis oluşturmak amacıyla kimyasal ve cerrahi teknikler kullanılmaktadır (Bagi ve diğerleri, 2015; Kuyinu ve diğerleri, 2016; Serra ve Soler, 2019). MIA kondrosit glikolizisini inhibe ederek kondrosit ölümü yoluyla hızlı OA başlangıcına yol açmaktadır (Kauppinen ve diğerleri, 2024; McCoy, 2015). Farklı dozlarda eklem içi enjekte edilen sodyum iodoasetat ile OA patolojisinin gelişim hızının kontrol edilebildiği böylece OA'nın potansiyel modulatorlerini değerlendirmek açısından faydalı bir model sistemi sağladığı ifade edilmektedir (Guingamp ve diğerleri, 1997; Kobayashi ve diğerleri, 2003).

Çalışmada, literatür verilerde (Guingamp ve diğerleri, 1997; Kobayashi ve diğerleri, 2003) OA oluşturmak için optimum doz olarak kabul edilen 50 mikrolitre serum fizyolojik içerisinde 3 mg MIA çözeltisi anestezi altında ratların sağ genu eklemine aseptik koşullarda enjekte edildi. İkinci haftanın sonunda klinik ve radyografik bulgular ile OA şekillendiği görüldü.

Cuervo ve diğerleri (2020), MIA'nın eklemde kıkırdakta bozulma ve kayıp, osteofit oluşumu, eklem kapsülünün kalınlaşması ve sinovitis ile karakterize değişikliklere yol açtığını bildirmektedirler.

İntraartiküler MIA enjeksiyonunu takip eden ikinci hafta sonunda ratlarda spontan harekette azalma ve yürüyüşte değişiklik gibi klinik bulgular yanısıra eklem aralığında daralma, subkondral kemikte skleroz ve osteofit oluşumu gibi radyografik değişiklikler görüldü. Yukarıda anılan görüşlere paralel olarak bu lezyonların etkilenen eklemden rahatsızlık ve ağrıya yol açarak fonksiyonel sınırlamaya neden olduğu düşünüldü.

O'Dowd ve diğerleri (2019), hastalığın patogenezinin eklem yumuşak dokularında meydana gelen ikincil yangısal değişiklikler ile başladığını ve eklem kıkırdağının pürüzsüz görünümünü kaybettiğini, kıkırdağın aşınması ile eburnasyon geliştiğini bildirmektedirler. Kemik hafifçe kalınlaştığına, sertleştiğine ve yoğunlaştığına dikkat çekmektedirler. Aynı zamanda eklem bölgesinde düzensiz yeni kemik (osteofit) oluşumu başladığını ifade etmektedirler. Tüm bu değişiklikler eklem ağrısına ve eklemden ilerleyici hareket kısıtlılığına yol açmaktadır.

BT'nin eklem içi yumuşak doku yapıları, eklem kıkırdağı, subkondral kemik plakası, kortikal kemik ve yumuşak doku kalsifikasyonlarını görüntülemeye etkili bir yöntem olduğuna dikkat çekilmekte; mikrotomografinin yüksek çözünürlüklü görüntüler ve kemik yapıların hem 2 boyutlu hem de 3 boyutlu görüntüleme olanağı sağladığını bildirilmektedir (Radakovich ve diğerleri 2018; Roemer ve diğerleri, 2014; Pharr, 2008; Wenham ve diğerleri, 2014).

Sunulan çalışmada diz ekleminde OA patolojisine ilişkin meydana gelen değişikliklerin 2 ve 3 boyutlu görüntüler ile değerlendirilmesi tercih edildi. Yukarıda anılan görüşlere paralel olarak hastalığın patogenezisinde belirtilen değişiklikler iki ve üç boyutlu olarak görüldü. Ayrıca üç boyutlu görüntüler aracılığı ile kemik hacim ölçümleri gerçekleştirilerek mikrotomografinin OA'nın temel yönlerini tam olarak değerlendirmek ve veri yorumlamasını geliştirmek için güçlü bir kombinasyon sağladığı düşünüldü. Ratlara MIA enjeksiyonu sonrası kemiklerde lizis, sklerotik alan ve osteofitik üremeler iki boyutlu görüntülemeye saptandı. BT yüksek mekansal çözünürlüğü, çoklu sekanslı, çok parametrelili ve çok yönlü tarama özellikleri sayesinde ratların genu eklemindeki osteoartritisin seyri sırasında gelişen değişimlerin gözlenmesinde değerli bir tanısal araç olduğunu gösterdi.

PRP ve kontrol gruplarında deneme sonucu diz ekleminin iki boyutlu mikrotomografisi üzerinde osteofitlerin varlığı, osteofitlerin lokalizasyonu, subkondral kemikte kistik değişim, subkondral kemikte skleroz, artiküler kemikte lizis ve eklem içi yumuşak doku bulguları Radakovich ve diğerleri (2018) tarafından bildirilen kriterlere göre değerlendirildi.

Çalışmada eklem bir bütün olarak değerlendirildi, total skor hesaplandı. OA skorları her hayvanın tibia, femur ve patellasında gözlenen değişikliklerin kapsamlı değerlendirilmesini sağladı. Görüntülerin değerlendirilmesinden sonra osteofitlerin ağırlıklı olarak lokalizasyonunun femur ve patellada, tibiaya oranla daha yüksek bulunduğu görüldü. Mikrotomografi görüntüleri üzerinden iki boyutlu görüntü skorunu kullanan önceki çalışmalar (Afzali ve diğerleri, 2022; Alexa ve diğerleri, 2021; Dömbek, 2024; Radakovich ve diğerleri, 2018) göz önüne alındığında çalışmada elde edilen toplam skor sonucu OA varlığı doğrulandı. Subkondral kemikte kistik değişim, subkondral kemikte skleroz ve artiküler kemikte lizis skorları PRP grubunda daha düşük olmasına rağmen istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Önceki çalışmalara (Radakovich ve diğerleri, 2018) benzer olarak sunulan çalışmada da eklem içinde yumuşak doku varlığına rastlanmadı.

Subkondral kemikte skleroz bulgusu PRP grubunda yokken kontrol grubunda bulunmaktaydı. Hem PRP hem de kontrol grubunda eklem yüzeyinde düzensizlik ve osteofit varlığı gözlemlendi. Mikrotomografi görüntüleri üzerinden iki boyutlu ve üç boyutlu görüntülemelerde gözlenen ve skorlanan bulguların yanı sıra trabekül sayısında artış, trabekül kalınlığında azalma ve trabeküller arası mesafe artışı gibi subkondral değişiklikler meydana gelmektedir (Sulaiman ve diğerleri, 2021). Bu değişiklikler BV/TV, Tb. Th, Tb. Sp, yüzey alanı gibi kantitatif kemik ölçüm parametrelerini etkilemektedir (Mohan ve diğerleri, 2011; Sulaiman ve diğerleri, 2021). Sunulan çalışmada femur lateralinin yüzey alanı ölçümü PRP grubunda kontrol grubu ve sağlıklı diz eklem ölçümüne oranla istatistiksel açıdan daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Subkondral kemikteki hacim ölçümleri subkondral kemik dokusunun tamamından veya kemik dokularının farklı alanlarından seçilen bölgeler üzerinden de kantitatif olarak yapılmaktadır (Liu ve diğerleri, 2014; Salamanna ve diğerleri, 2019; Sulaiman ve diğerleri, 2021). Mevcut çalışmada da yukarıda anılan çalışmalarda olduğu gibi femur ve tibianın medial ve lateralinden 1 mm³'lük alan seçilerek ölçümler gerçekleştirildi.

Kemik hacminin toplam doku hacmine oranı, kemik hacmindeki değişikliklerin bir ölçüsü olan BV/TV olarak gösterilir (Ramme ve diğerleri, 2016; Sulaiman ve diğerleri, 2021). Dömbek (2024), çalışmasında BV/TV oranı için ölçümlerin sonucunda toplam doku hacmi (TV) değerinin benzer veya eşdeğer olduğunu bildirmiştir. Sunulan çalışmada da TV değeri ölçüm sonuçları sağ diz eklemlerinin tamamında benzer çıktı. Bu nedenle kemik hacmi (BV) değerinin azalması, BV/TV değerinin azalmasına yol açtı. Tibia mediali kemik hacim ölçüm ortalamaları BV/TV (%) oranı kontrol ve PRP gruplarında sağlıklı gruba göre istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0,05$). Sulaiman ve diğerleri (2021), BV/TV değerinin osteoartritisin indüklenmesinden sonra azaldığını bildirmektedirler. Sunulan çalışmada sağlıklı gruba oranla kontrol ve PRP grubunda düşüş olması ölçümlerin güvenilirliğini güçlendirmektedir. Ayrıca BV/TV değerindeki düşüş, MIA'nın sıçanların diz eklemine enjekte edilmesinden sonra arka ayakta ağırlık dağılımı değişikliklerini tetiklediği ve bunun da kemik kaybına yol açtığını bildiren çalışmalarda da (Guingamp ve diğerleri, 1997; Sulaiman ve diğerleri, 2021) ifade edildiği gibi, enjekte edilen dizde daha az yükleme yapılmasından kaynaklanabileceği şeklinde açıklanabilir. Yuan ve diğerleri (2014), BV/TV oranında artışın bulunmasını, osteoartritiste kemik oluşumu veya daha yüksek osteoblastik aktivitelerin hakim olduğu ve osteoartritisin ileri evresini temsil ettiğini bildirmektedir. Bu durum sunulan çalışmada BV/TV oranının düşük olmasının OA'nın PRP enjeksiyonundan sonra ilerleme hızının yavaşladığı veya henüz erken evrede olduğu kanısını kuvvetlendirdi.

Dümbek (2024), ratlarda deneysel olarak oluşturulan osteoartritisin tedavisinde intraartiküler botulinum toksin tip A (BoNT-A) uygulamasının etkinliğini araştırdığı çalışmada kontrol grubunun yüzey alanının 20 U BoNT-A grubuna kıyasla daha yüksek bulunduğunu, 10 U dozunda uygulanan BoNT-A'nın ise kontrol grubundan daha az olsa da 20 U dozunda uygulanan BoNT-A'ya kıyasla daha yüksek bulunduğunu bildirmektedir. Subkondral kemikteki hacim ölçümleri 21 ve 24. gün birlikte değerlendirildiğinde benzer şekilde bulgular ortaya çıkmıştır. Hiçbir değerde 10 U BoNT-A grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmaması eklem içi 10 U BoNT-A uygulamasının OA'nın ilerlemesinde subkondral kemikteki değişiklikleri azaltmadığı veya engellemediğini göstermiştir. 20 U BoNT-A grubundaki değerler kontrol grubuna göre OA'nın ilerlemesini arttırdığı yönünde anlamlı çıkmıştır. Sunulan çalışmada yüzey alanı ölçüm sonuçları PRP grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Trabeküllerin yüzey alanının yüksek bulunması PRP'nin osteoartritisin tedavisinde etkili olduğunu ve neo-subkondral kemiğin hem miktarını hem de kalitesini gösterdi. Bu, PRP'nin subkondral kemiğin olgunlaşmasını ve kalsiyum birikimini etkili bir şekilde desteklediğinin bir kanıtı olarak düşünülebilir. Kontrol grubunda ise daha az kemik kütlesi oluştu. Liu ve diğerleri (2014), bu farkın PRP'deki büyüme faktörlerine de atfedilebileceğini bildirmektedirler.

Subkondral kemik dokusu ve kemik mineral yoğunluğunu incelemek için 3 boyutlu segmentasyon ve analiz araçları geliştirildiği bildirilmektedir. Bunun OA'nın seyri sırasında kemik iliği lezyonlarının yapısını anlamak açısından değerli katkı sunduğu ifade edilmektedir (Cruz ve Hurtig, 2008; Wenham ve diğerleri 2014).

Felson ve diğerleri (2005), osteofitlerin OA'yı değerlendirmek için kullanılan bulgulardan birisi olduğunu ve ileri evrelerde boyut ve sayıca artış meydana geldiğini bildirmektedirler. Burr ve Gallant (2012) osteofitlerin eklem dokusu hasarından sonra salınan kondrositler tarafından salgılanan TGF- β gibi çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından düzenlendiğini bildirmektedirler. Sunulan çalışmada PRP ve kontrol gruplarında deneme sonucu diz eklemine üç boyutlu mikro tomografi görüntüleri üzerinden osteofitik üremelerin boyut ve lokalizasyonu aracılığı ile şiddetinin belirlenmesini amaçlayan Jones ve diğerleri (2010)'nin geliştirdiği 4 puanlık skorlama sistemi kullanıldı. Yapılan değerlendirme sonucunda PRP grubunun osteofit skorunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu belirlendi ($p \leq 0,05$).

Bagi ve diğerleri (2015) üç boyutlu görüntülerin, kıkırdak hasarı alanlarını göstererek eklem kıkırdağının histolojik değerlendirmesine rehberlik etmek için kullanılabildiğini ve böylece histolojik kesitlerde değerlendirmeyi gerektiren alanların atlanmamasını sağladığını bildirmektedirler.

Deneyisel model OA çalışmalarında görüntüleme yöntemlerinin yanında sıklıkla kullanılan bir diğer değerlendirme yöntemi histopatolojik incelemedir (Aigner ve diğerleri, 2010; Naveen ve diğerleri, 2013; Iseki ve diğerleri, 2024; Yamairi ve diğerleri, 2011). Kıkırdak yapısı, hücre yapısı ve sayısı, kıkırdak matriksine ait değişiklikler ve eklem yüzeyindeki değişiklikler osteoartritisin değerlendirilmesinde kullanılan histopatolojik kriterler olarak bildirilmektedir (Mankin ve diğerleri, 1971; Pritzker ve diğerleri, 2006).

Sunulan çalışmada her gruptan 9 örnek ödem, kanama, fibrozis, vasküler proliferasyon ve hücre infiltrasyonu yönünden histopatolojik olarak değerlendirildi. PRP grubunda kontrol grubuna kıyasla hücre infiltrasyonu ($p < 0,05$), fibrozis ($p \leq 0,05$) ve vasküler proliferasyon ($p < 0,05$) skorlarının anlamlı ölçüde düşük olduğu gözlemlendi.

Fibrozis, artan kolajen lif yoğunluğunu ifade etmektedir. Kolajen lif boyutunda veya yöneliminde bir değişiklik olmaksızın lifler arasındaki boşlukta azalma olarak yorumlanmaktadır (Pritzker ve diğerleri, 2006). Sinoviyal membranda, OA'da tipik olarak gözlenen histopatolojik özellikler fibrozis ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonudur (Henrotin ve diğerleri, 2014). Takahashi ve diğerleri (2017), MIA ile indüklenen osteoartritisi rat modelinde histopatolojik değerlendirmede inflamatuvar hücre infiltrasyonu, anjiyogenez, vazodilatasyon ve fibrozis gözlediklerini, bu değişiklikleri MIA toksisitesinin neden olduğu doku bozulmasına bir yanıt olarak değerlendirdiklerini bildirmektedirler.

Fawzy ve diğerleri (2025), OA'nın seyri sırasında sinoviyumda ve eklem boşluğunu kaplayan sinoviyositlerde hiperplazi, kan damarlarında tıkanıklık, kanın ekstremitasyonu ve lökosit infiltrasyonunun görüldüğünü bu durumun PRP uygulanan grupta görülmediğini ve bunun kıkırdak hasarının rejenerasyonu üzerinde PRP'nin antiosteoartrit etkisi ile olduğunu bildirmektedirler. Yasui ve diğerleri (2021), PRP'nin kollajen sentezini destekleyebileceğini, kondrosit proliferasyonunu yönlendirebileceğini, kıkırdak dejenerasyonunu ve yangıyı azaltabileceğini öne sürmektedirler. Mevcut çalışmada literatürler ile uyumlu olarak hücre infiltrasyonunun PRP grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ($p<0,05$) olarak düşük çıkması PRP'nin MIA'nın neden olduğu osteoarthritis bulguları için tedavi edici özelliğini kanıtlar niteliktedir.

Sağlıklı artiküler kıkırdakta kan damarlarının bulunmadığı, kan damarları da dahil olmak üzere hücresel elemanlar içeren kanalların, subkondral kemikten geldiği bildirilmektedir. Kalsifiye kıkırdak bölgesinin vasküler invazyonunun, OA'nın ilerlemesinde kritik bir bileşen olduğu belirtilmektedir (Franses ve diğerleri, 2010; Niemen ve diğerleri 2017). Çalışmada vasküler proliferasyon PRP grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulundu. Bu durum kontrol grubunda subkondral kemikten gelen damarların eklem kıkırdağına nüfuz ettiği, PRP'nin bunu engellediği şeklinde yorumlandı.

Liu ve diğerleri (2014), kıkırdak defektlerinin iyileşmesinde PRP ve hyaluronik asitin (HA) kıyaslandığı çalışmada, PRP grubu skorunun kontrol ve HA grubuna kıyasla daha düşük bulunduğunu bildirmektedirler. Çalışmada PRP'nin histopatolojik veriler ışığı altında kontrol grubuna göre vasküler proliferasyon, fibrozis ve hücre infiltrasyonu skorları açısından daha düşük değerlere sahip olduğu ve bunun PRP'nin kondroprotektif özelliğinden kaynaklanmış olabileceği kanısına varıldı.

PRP, fizyolojik üstü konsantrasyonda trombosit içeren biyolojik bir üründür (Goldring ve diğerleri, 2000; Foster ve diğerleri, 2009; Sharun ve diğerleri, 2021). Başka bir deyişle PRP, trombosit sayısı periferik kandan daha yüksek olan plazmadır (Collins ve diğerleri, 2021). Hastanın kendi kanının santrifüj edilmesiyle elde edilir ve elde edilen sıvıdaki trombosit oranı kandaki oranın 4-5 katıdır (Marques ve diğerleri, 2015). Otolog kökenli olması sebebiyle güvenli bir ürün olarak kabul edilmektedir (Cuervo ve diğerleri, 2020).

Yasui ve diğerleri (2021), PRP'nin rejeneratif kıkırdak dokusunun kalitesini artırma potansiyeline sahip olduğunu ancak seri PRP enjeksiyonlarının tek enjeksiyonlara göre belirgin bir avantaj sağlamadığı sonucunu bildirmektedir. Kıkırdağın vasküler bir kaynağının

olmadığını ve bu nedenle terapötik ajanın eklem içi uygulaması ile sonuç alınabileceğini ifade etmektedirler.

Çalışmada PRP Grubunu oluşturan ratların genu eklemi içerisine literatür ile uyumlu olarak bir kez 0.15 ml PRP; kontrol grubuna 10 gün arayla 5 kez serum fizyolojik 0.15 ml enjekte edildi (Altman ve diğerleri, 2016; Khatab ve diğerleri, 2018; Lin ve diğerleri, 2019; Yurtbay ve diğerleri, 2022). PRP hazırlanırken alınan kan örnekleri iki kez santrifüje edilmek yolu ile trombosit yoğunluğu açısından zenginleştirildi. Elde edilen PRP içindeki trombosit sayısı ölçülmedi ancak Marx (2001) insanlarda kandaki normal trombosit sayısının 150.000/ μ l- 350.000 μ l arasında değişim gösterdiğini; PRP içindeki trombosit konsantrasyonunun 1.000.000 trombosit/ μ l olduğunu bildirmektedir.

Trombositten zengin plazmanın hazırlanma aşamasında kullanılan farklı yöntemler ve uygulama sırasında klinik çeşitlilikler bulunmaktadır (Boswell ve diğerleri, 2012; Yurtbay ve diğerleri, 2023). PRP yalnızca antikoagüle edilmiş kandan geliştirilebilmektedir (Marx, 2001). PRP hazırlama metodolojileri tekli santrifüjleme, çiftli santrifüjleme, seçici kan filtreleme prosedürlerine, açık veya kapalı devrelerde çalıştırılan manuel ya da otomatik sistemlere dayanmaktadır (Andia ve diğerleri, 2013; Bosch ve diğerleri, 2020).

Çalışmada PRP elde etme aşamasında çift santrifüjleme tercih edildi. İlk santrifüjlemenin ardından kırmızı kan hücreleri yoğunlu. Santrifüj tüpünün tabanında plazmadan ayrıldı. Eritrosit tabakasının üzerinde beyaz kan hücrelerinin buffy kaplaması oluştu. Trombositler buffy kaplamasının hemen üzerinde ayrıldı. Buffy tabakası ve plazma bir enjektör yardımı ile aspire edildi. Trombosit konsantrasyonunu arttırmak için ikinci bir santrifüj işlemi gerçekleştirildi. İkinci santrifüj işleminden sonra plazmanın alt 1/3'lük kısmı ile "buffy coat" tabakası toplandı ve resüspansiyon tüpüne aktarıldı. Ayrıca, bireysel hatayı en aza indirmek ve standardizasyonu sağlamak amacı ile PRP kiti kullanıldı. Literatürlere (Alves ve Grimalt, 2018) paralel olarak PRP elde etmek için kan işlemede, mikrobiyolojik işleme sırasında ürünün kontaminasyonunun önlenmesinde azami dikkat sarf edildi, santrifüj ekipmanı ve uygulaması dahil CE işaretli ticari cihazlar kullanıldı.

PRP, santrifüjlemeden hemen sonra trombositten fakir plazmadan (PPP) ayrılmalıdır. Konsantre trombositler zamanla PPP'ye yayılacak ve PRP preparatının trombosit sayısını azaltacaktır (Marx, 2001). Mevcut çalışmada PRP, ticari PRP kiti ile santrifüj işleminden hemen sonra PPP'den ayrıldı ve kullanılmaya hazır durumdayken elde edildi. İntraartiküler yolla uygulandı.

Allojenik trombositten zengin plazma, otolog PRP'ye alternatif olarak klinik araştırmalarda odak noktası haline gelmiştir. Allojenik trombosit transfüzyonlarının klinik kullanımı, allojenik PRP'nin düşük immünojenitesini ve yüksek güvenlik profilini doğrulamaktadır (He ve diğeri, 2022; Zhang ve diğeri, 2013). Trombositler immünojenik antijenlere sahip olmalarına rağmen allojenik PRP tedavisi için önemli immun tepki riskinin minimum olduğunu ve bu nedenle doku iyileşmesinde klinik uygulamalar için potansiyel olarak güvenli bir seçenek olduğunu göstermektedir (Li ve diğeri, 2024). Sunulan çalışmada intrakardiyak punksiyonla 4 adet rattan kan alındıktan sonra bu ratlar deneme grubundan ayrıldı ve elde edilen allojenik PRP, PRP grubundaki diğeri ratlara uygulandı.

PRP'nin ağrı tedavisi ve diz eklemi fonksiyonu için HA veya plaseboya kıyasla artan etkinliği ve diz OA'nın tüm evrelerinde (erken, orta ve geç) olumlu sonuçlar bildirilmiştir (Dai ve diğeri, 2017; Kanchanatawan ve diğeri, 2016; O'Connell ve diğeri, 2019). Ek olarak, PRP' nin etkileri görünüşe göre daha uzun sürmektedir ve intramüsküler enjeksiyon tedavilerine kıyasla daha üstündür (Bansal ve diğeri, 2021; Prieto-Alhambra ve diğeri, 2014).

Sonuç olarak; OA'nın izlenmesinde iki ve üç boyutlu tomografik görüntülemenin değerli bilgiler sunduğu görüldü. Yapılan kemik hacim ölçüm sonuçları ve histopatolojik incelemelerden elde edilen veriler ışığı altında hayvanlarda OA sağaltımında PRP'nin intraartiküler uygulamasının yararlı olabileceği ve sağaltım modelleri arasında değerlendirilebileceği kanısına varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasından elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibi olmuştur

1. Diz eklemine enjekte edilen MIA dozunun 50 mikrolitre serum fizyolojik içerisine 3 mg dozda uygulanmasının 14 günün sonunda osteoarthritis oluşumunda yeterli olduğu,
2. Görüntüleme yöntemlerinden mikro tomografinin'nin izlenmesi ve bulguların değerlendirilmesinde kullanılabilecek değerli bir tanısal araç olduğu,
3. PRP' nin elde edilmesinde çift santrifüjleme metodunun kullanılmasının otolog tam kandan trombositleri yoğunlaştırmak için uygun bir metot olduğu; bireysel hatayı en aza indirmek ve standardizasyonu sağlamak için kullanılan PRP kitinin başarılı olduğu, eklem içi yolla uygulanan PRP' nin 0.15 ml enjeksiyonunun amaçlanan tedavide etkili olduğu;
4. Deneysel olarak yürütülen çalışma sonucunda elde edilen bulgular ışığı altında hayvanlarda osteoarthritis sağaltımında PRP'nin intraartiküler uygulamasının yararlı olabileceği ve sağaltım modelleri arasında değerlendirilebileceği;

sonucuna ulaşılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abramson, S.B., and Attur, M. (2009). Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 11, 1-9.
- Abumandour, M.M., Bassuoni, N. F., El-Gendy, S., Karkoura, A., and El-Bakary, R. (2020). Cross-anatomical, radiographic and computed tomographic study of the stifle joint of donkeys (*Equus africanus asinus*). *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 49(3), 402-416.
- Afzali, M.F., Radakovich, L. B., Sykes, M.M., Campbell, M.A., Patton, K.M., Sanford, J.L., ... and Santangelo, K.S. (2022). Early removal of the infrapatellar fat pad/synovium complex beneficially alters the pathogenesis of moderate stage idiopathic knee osteoarthritis in male Dunkin Hartley guinea pigs. *Arthritis Research and Therapy*, 24(1), 282.
- Aktaş, S.N., and Yana, M. (2023). Diz Osteoartritte Enjeksiyon Yöntemleri. *Unika Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(3), 608-622.
- Aigner, T., Söder, S., Gebhard, P.M., McAlinden, A., and Haag, J. (2007). Mechanisms of disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis structure, chaos and senescence. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 3(7), 391-399.
- Alexa P Spittler, Maryam F Afzali, Richard B Martinez, Lauren A Culver, Sarah E Leavell, Ariel E Timkovich, Joseph L Sanford, Melinda R Story and Kelly S Santangelo. (2021) Evaluation of electroacupuncture for symptom modification in a rodent model of spontaneous osteoarthritis. *Acupuncture in Medicine*, 700-707.
- Ali, A. (2021). Pathophysiology of osteoarthritis and Current Treatment. *Zagazig Veterinary Journal*, 49(1), 13-26.
- Al-Juhaishi, O.A., and Khalil, N.A. (2023). Anatomical study of stifle joint in dogs. *Tikrit Journal of Veterinary Sciences*, 23(1), 68-78.
- Alkan, Z., Bumin, A., Temizsoylu, M., and Sarierler, M. (2001). Clinical and Experimental Arthroscopy, Arthrography and Direct Radiography for the Diagnosis of Canine Stifle Joint Disorders. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 25(1), 57-64.
- Allen, K.D., Helmick, C.G., Schwartz, T.A., DeVellis, R.F., Renner, J.B., and Jordan, J.M. (2009). Racial differences in self-reported pain and function among individuals with radiographic hip and knee osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis and Cartilage*, 17(9), 1132-1136.

- Al-Saffar, F.J., Ganabadi, S., Yaakub, H., and Fakurazi, S. (2009). Collagenase and sodium iodoacetate-induced experimental osteoarthritis model in Sprague Dawley rats. *Asian Journal Scientific Research*, 2, 167-179.
- Altman, R.D., Devji, T., Bhandari, M., Fierlinger, A., Niazi, F., and Christensen, R. (2016, October). Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 151-159.
- Alves, C.J., Couto, M., Sousa, D.M., Magalhães, A., Neto, E., Leitão, L., ... and Lamghari, M. (2020). Nociceptive mechanisms driving pain in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Scientific Reports*, 10(1), 15271.
- Amanai, T., Nakamura, Y., Aoki, S. ve Mataga, I. (2008). Micro-CT analysis of experimental Candida osteoarthritis in rats. *Mycopathologia*, 166(3), 133–141. doi:10.1007/s11046-008-9134-z
- Anderson, K.L., Zulch, H., O'Neill, D.G., Meeson, R.L., and Collins, L.M. (2020). Risk factors for canine osteoarthritis and its predisposing arthropathies: a systematic review. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 220.
- Andia, I., and Abate, M. (2013). Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regenerative Medicine*, 8(5), 645-658.
- Anitua, E., Andia, I., Ardanza, B., Nurden, P., and Nurden, A.T. (2004). Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thrombosis and Haemostasis*, 91(01), 4-15.
- Anitua, E., Cugat, R., and Sánchez, M. (Eds.). (2018). *Platelet Rich Plasma in Orthopaedics and Sports Medicine* (pp. 83-92). Springer International Publishing.
- Aranega, A. ve Boulaiz, H. (2005). Cellular and Molecular Biology: Foreword. *Cellular and Molecular Biology*, 51(1), 1.
- Arıcan M, 2012. Veteriner Genel Radyoloji ve Kedi, Köpek İçin Tanısal Radyografi Atlası, Cilt II, *Hipokrat Kitapevi*, 390- 402.
- Arıcan, M., and Ceylan, C. (1999). The research on effect of Sodium Hyaluronate for cartilage metabolism in dogs with experimental Osteoarthritis. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 15(2), 67-74.

- Arıcan, M., and Çalım, K.N. (2004). Köpek artritilerinin oluşumunda enzimlerin rolü ve sağaltımına yeni bir bakış I: Osteoarthritis, romatoid arthritis, etiyoloji, patogeneze, teşhis, tedavi. *Veteriner Bilimleri Dergisi* (2004), 20 (1): 71-76.
- Arıcan, M., Parlak, K., and Satılmış, F. (2015). Köpeklerde articulatio genu lezyonlarının tanısında artroskopi uygulamaları. *Eurasian Journal of Veterinar Sciences* (2015), 31(1), 20-26.
- Arıcan, M., Uney, K., Parlak, K., Uzunlu, E. O., and Sonmez, G. (2022). Proteases and Collagenase Enzymes Activity After Autologous Platelet-Rich Plasma, Bio-Physically Activated PRP and Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis in Dogs. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi* (2022), 28(4): 437-445.
- Arokoski, J.P.A., Jurvelin, J.S., Väättäinen, U., and Helminen, H.J. (2000). Normal and pathological adaptations of articular cartilage to joint loading. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports: Review Article*, 10(4), 186-198.
- Arthurs, G., Brown, G., and Pettitt, R. (Ed.). (2018). BSAVA Manual of Canine and Feline Musculoskeletal Disorders: A Practical Guide to Lameness and Joint Disease (7. bs). *British Small Animal Veterinary Association*.
- Bagi, C.M., Zakur, D.E., Berryman, E., Andresen, C.J., and Wilkie, D. (2015). Correlation between μ CT imaging, histology and functional capacity of the osteoarthritic knee in the rat model of osteoarthritis. *Journal of Translational Medicine*, 13, 1-12.
- Bansal, H., Leon, J., Pont, J.L., Wilson, D.A., Bansal, A., Agarwal, D., and Preoteasa, I. (2021). Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: correct dose critical for long term clinical efficacy. *Scientific Reports*, 11(1), 3971.
- Barbe, M.F., Driban, J., Barr, A.E., Popoff, S.N., and Safadi, F.F. (2009). Structure and function of joints. *Bone Pathology*, 51-60.
- Basso, O., Johnson, D.P., and Amis, A.A. (2001). The anatomy of the patellar tendon. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 9(1), 2-5.
- Bendele, A.M. (2001). Animal models of osteoarthritis. *Journal Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 1(4), 363-76.
- Bierma-Zeinstra, S.M.A. (2019). Early OA outcomes: what should the targets be? *Osteoarthritis and Cartilage*, 27, S19.

- Blackburn, T. A., and Craig, E. (1980). Knee anatomy: a brief review. *Physical Therapy*, 60(12), 1556-1560.
- Blair-Levy, J.M., Watts, C.E., Fiorientino, N.M., Dimitriadis, E.K., Marini, J.C., and Lipsky, P.E. (2008). A type I collagen defect leads to rapidly progressive osteoarthritis in a mouse model. *Arthritis and Rheumatism*, 58(4), 1096-1106.
- Bland, Y. S., and Ashhurst, D. E. (1997). Fetal and postnatal development of the patella, patellar tendon and suprapatella in the rabbit; changes in the distribution of the fibrillar collagens. *Journal of Anatomy*, 190(3), 327-342.
- Boswell, S.G., Cole, B.J., Sundman, E.A., Karas, V., and Fortier, L.A. (2012). Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy: The journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 28(3), 429-439.
- Braun, H.J., and Gold, G.E. (2012). Diagnosis of osteoarthritis: imaging. *Bone*, 51(2), 278-288.
- Brosseau, L., Robinson, V., Wells, G.A., deBie, R., Gam, A., Harman, K., ... and de Bie, R. (2004). Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Brindle, T., Nyland, J., and Johnson, D.L. (2001). The meniscus: review of basic principles with application to surgery and rehabilitation. *Journal of Athletic Training*, 36(2), 160.
- Budsberg, S.C., and Bartges, J.W. (2006). Nutrition and osteoarthritis in dogs: does it help?. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 36(6), 1307-1323.
- Burr, D.B. (2004). Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of osteoarthrosis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 12, 20-30.
- Burr, D.B., and Gallant, M.A. (2012). Bone remodelling in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 8(11), 665-673
- Carpenter Jr, D.H., and Cooper, R.C. (2000). Mini review of canine stifle joint anatomy. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 29(6), 321-329.
- Chang, Y.M., Menges, S., Westhof, A., Kleinschmidt-Doerr, K., Brenneis, C. ve Pitsillides, A. A. (2021). Systematic analysis reveals that colony housing aligns gait profiles and strengthens link between histological and micro-CT bone markers in rat models of osteoarthritis. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 35(4), 1–12. doi:10.1096/fj.202002009R

- Chevalier, X. (2010). Intraarticular treatments for osteoarthritis: new perspectives. *Current Drug Targets*, 11(5), 546-560.
- Chevallier, N., Anagnostou, F., Zilber, S., Bodivit, G., Maurin, S., Barrault, A., ... and Rouard, H. (2010). Osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells with platelet lysate. *Biomaterials*, 31(2), 270-278.
- Collins, T., Alexander, D., and Barkatali, B. (2021). Platelet-rich plasma: a narrative review. *European Federation of National Associations of Orthopedics and Traumatology Open Reviews*, 6(4), 225-235.
- Cook, J.L., Hung, C.T., Kuroki, K., Stoker, A.M., Cook, C.R., Pfeiffer, F.M., ... and Stannard, J.P. (2014). Animal models of cartilage repair. *Bone and Joint Research*, 3(4), 89-94.
- Cruz, A.M., and Hurtig, M.B. (2008). Multiple pathways to osteoarthritis and articular fractures: is subchondral bone the culprit?. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 24(1), 101-116.
- Cuervo, B., Rubio, M., Chicharro, D., Damiá, E., Santana, A., Carrillo, J.M., ... and Sopena, J.J. (2020). Objective comparison between platelet rich plasma alone and in combination with physical therapy in dogs with osteoarthritis caused by hip dysplasia. *Animals*, 10(2), 175.
- Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J (2017) Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 33, 659–670
- Dalğın, D., Meral, Y., Önyay, T., and Çenesiz, M. (2017). Platelet rich plasma (PRP) treatment in a dog with heavily injured tail due to tail chasing behavior. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 6(1), 99-101.
- De La Mata, J. (2013). Platelet rich plasma. A new treatment tool for the rheumatologist? *Reumatología Clínica (English Edition)*, 9(3), 166-171.
- de Mos, M., van der Windt, A.E., Jahr, H., van Schie, H.T., Weinans, H., Verhaar, J.A., and van Osch, G. J. (2008). Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *The American Journal of Sports Medicine*, 36(6), 1171-1178.
- DeCamp, C.E., Johnston, S.A., Déjardin, L.M., and Schaefer, S. (2015). *Brinker, Piermattei and Flo's Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair*. Elsevier Health Sciences.

- DeLong, J.M., Russell, R.P., and Mazzocca, A.D. (2012). Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 28(7), 998-1009.
- Dhurat, R., and Suresh, M. (2014). Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 7(4), 189-197.
- Dombrowski, A., Imre, K., Yan, M., Kalnins, P., Gouge, L., Silver, D., and Zwickey, H. (2018). Treatment of Osteoarthritis With Low-level Laser Therapy, Acupuncture, and Herbal Therapy: A Case Report. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 17(2), 48.
- Duan, X., Sandell, L. J., Chinzei, N., Holguin, N., Silva, M. J., Schiavinato, A. ve Rai, M.F. (2017). Therapeutic efficacy of intra-articular hyaluronan derivative and platelet-rich plasma in mice following axial tibial loading. *PLoS ONE*, 12(4). doi:10.1371/journal.pone.0175682
- Dümbek, T.M. (2024). Ratlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Osteoartrit Tedavisinde İntraartiküler Botulinum Toksin Tip-A Uygulamasının Etkinliğinin Araştırılması.
- Fujiki, M., Shineha, J., Yamanokuchi, K., Misumi, K., and Sakamoto, H. (2007). Effects of treatment with polysulfated glycosaminoglycan on serum cartilage oligomeric matrix protein and C-reactive protein concentrations, serum matrix metalloproteinase-2 and-9 activities, and lameness in dogs with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 68(8), 827-833.
- Ehrenfest, D.M.D., Andia, I., Zumstein, M.A., Zhang, C.Q., Pinto, N.R., and Bielecki, T. (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 4(1), 3.
- Ehrenfest, D.M.D., Andia, I., Zumstein, M.A., Zhang, C.Q., Pinto, N.R., and Bielecki, T. (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 4(1), 3.

- Ehrenfest, D.M.D., Rasmusson, L., and Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, 27(3), 158-167.
- El-Bably, S.H., and Noor, N.A. (2017). Anatomical, radiological and magnetic resonance imaging on the normal stifle joint in red fox (*Vulpes vulpes*).
- Epstein, M.E. (2019). Anti-nerve growth factor monoclonal antibody: a prospective new therapy for canine and feline osteoarthritis. *The Veterinary Record*, 184(1), 20.
- Esmer, A. F., Başarır, K., and Binnet, M. (2011). Diz ekleminin cerrahi anatomisi. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi*, 10(1), 38-44.
- Evangelou, E., Chapman, K., Meulenbelt, I., Karassa, F. B., Loughlin, J., Carr, A., ... and Ioannidis, J.P. (2009). Large-scale analysis of association between GDF5 and FRZB variants and osteoarthritis of the hip, knee, and hand. *Arthritis and Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(6), 1710-1721.
- Fallouh, L., Nakagawa, K., Sasho, T., Arai, M., Kitahara, S., Wada, Y., ... and Takahashi, K. (2010). Effects of autologous platelet-rich plasma on cell viability and collagen synthesis in injured human anterior cruciate ligament. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 92(18), 2909-2916.
- Fawzy, I., Abdelmohdy, F., Atiba, A. S., Farrag, F., Shukry, M., and Kassab, M. (2025). Evaluating Platelet-Rich Plasma (PRP) for Treatment of Osteoarthritis in Rabbits Involved Histomorphology, Radiology and Biochemical Assessments. *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 56(6), 1327-1335.
- Felson, D.T., Chaisson, C.E., Hill, C.L., Totterman, S.M., Gale, M.E., Skinner, K.M., ... and Gale, D.R. (2001). The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Annals of Internal Medicine*, 134(7), 541-549.
- Fithian, D.C., Kelly, M.A., and Mow, V.C. (1990). Material properties and structure-function relationships in the menisci. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*, 252, 19-31.
- Foster, T.E., Puskas, B.L., Mandelbaum, B.R., Gerhardt, M.B., and Rodeo, S.A. (2009). Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *The American Journal of Sports Medicine*, 37(11), 2259-2272.

- Fox, S.M. (2017). Multimodal Management of Canine Osteoarthritis (2. bs). CRC Press.
- Franklin, S.L., Maffuli, N., and Morrey, M.E. (2013). The use of platelet-rich plasma for percutaneous treatment of tendinopathies. *Operative Techniques in Orthopaedics*, 23(2), 63-68.
- Franses, R.E., McWilliams, D.F., Mapp, P.I., and Walsh, D.A. (2010). Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18(4), 563-571
- Fu, K., Robbins, S.R., and McDougall, J.J. (2018). Osteoarthritis: the genesis of pain. *Rheumatology*, 57(suppl_4), iv43-iv50.
- Garg, A.K. (2001). Bone Induction with and without membranes and using platelet-rich plasma. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 13(3), 437-448.
- Glenn, L.L., and Samojla, B.G. (2002). A critical reexamination of the morphology, neurovasculature, and fiber architecture of knee extensor muscles in animal models and humans. *Biological Research for Nursing*, 4(2), 128-143.
- Godfrey, D. (2011). Diagnosis and management of osteoarthritis in cats. *In Practice*, 33(8), 380-385.
- Goldberg, M.E. (2021). Osteoarthritis in canines part 1: geriatric pain management. *The Veterinary Nurse*, 12(10), 456-462.
- Goldring, M.B. (2000). Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Current Rheumatology Reports*, 2(6), 459-465.
- Goldring, M.B. (2000). The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 43(9), 1916-1926.
- Goldring, S.R., and Goldring, M.B. (2016). Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage–bone crosstalk. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(11), 632-644.
- Gong, L., Thorn, C.F., Bertagnolli, M.M., Grosser, T., Altman, R.B., and Klein, T.E. (2012). Celecoxib pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and Genomics*, 22(4), 310-318.
- Goodwin, J.L., Kraemer, J.J., and Bajwa, Z.H. (2009). The use of opioids in the treatment of osteoarthritis: when, why, and how?. *Current Rheumatology Reports*, 11(1), 5-14

- Gregory, M.H., Capito, N., Kuroki, K., Stoker, A.M., Cook, J.L., and Sherman, S.L. (2012). A review of translational animal models for knee osteoarthritis. *Arthritis*, 2012(1), 764621.
- Guermazi, A., Burstein, D., Conaghan, P., Eckstein, F., Le Graverand-Gastineau, M.P.H., Keen, H., and Roemer, F.W. (2008). Imaging in osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34(3), 645-687.
- Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis Rheumatology*. 1997 Sep;40(9):1670-9. doi: 10.1002/art.1780400917. PMID: 9324022.
- Guingamp, C., Gegout-Pottie, P., Philippe, L., Terlain, B., Netter, P., and Gillet, P. (1997). Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis. A dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis and Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 40(9), 1670-1679.
- Guzman, R.A., Maruyama, M., Moeinzadeh, S., Lui, E., Zhang, N., Storaci, H.W., ... and Goodman, S.B. (2021). The effect of genetically modified platelet-derived growth factor-BB over-expressing mesenchymal stromal cells during core decompression for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in rabbits. *Stem Cell Research and Therapy*, 12, 1-17.
- Guzman, R.E., Evans, M.G., Bove, S., Morenko, B., and Kilgore, K. (2003). Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicologic Pathology*, 31(6), 619-624.
- Hakhamian, A., and Schulman, A.J. (2012). Platelet rich plasma: its place in cranial cruciate ligament repair.
- He, M., Chen, T., Lv, Y., Song, P., Deng, B., Guo, X., ... and Deng, W. (2022). The role of allogeneic platelet-rich plasma in patients with diabetic foot ulcer: Current perspectives and future challenges. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10, 993436.
- Hill, C.L., Hunter, D.J., Niu, J., Clancy, M., Guermazi, A., Genant, H., ... and Felson, D.T. (2007). Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(12), 1599-1603.

- Huang, G.S., Peng, Y.J., Hwang, D.W., Lee, H.S., Chang, Y.C., Chiang, S.W., ... Wang, C.Y. (2021). Assessment of the efficacy of intra-articular platelet rich plasma treatment in an ACLT experimental model by dynamic contrast enhancement MRI of knee subchondral bone marrow and MRI T2* measurement of articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*, 29(5), 718–727. doi:10.1016/j.joca.2021.02.001
- Hunter, D.J., Zhang, Y.Q., Niu, J.B., Tu, X., Amin, S., Clancy, M., ... and Felson, D.T. (2006). The association of meniscal pathologic changes with cartilage loss in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 54(3), 795-801.
- Iagnocco, A. (2010). Imaging the joint in osteoarthritis: a place for ultrasound? *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 24(1), 27-38.
- Innes, J. (1995). Diagnosis and treatment of osteoarthritis in dogs. *In Practice*, 17(3), 102-109.
- Jaegger, G., Marcellin-Little, D.J., and Levine, D. (2002). Reliability of goniometry in Labrador Retrievers. *American Journal of Veterinary Research*, 63(7), 979-986.
- Jagmin, M.G. (2000). Structure and function of the musculoskeletal system. *Pathophysiology: Biological and Behavioral Perspectives*. 2nd ed. Philadelphia, Saunders, 1126-1145.
- Jahn, S., Seror, J., and Klein, J. (2016). Lubrication of articular cartilage. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 18(1), 235-258.
- Jansson, N. (1996). Equine osteoarthritis: A review of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pferdeheilkunde*, 12, 111-118.
- Janusz, M.J., Hookfin, E.B., Heitmeyer, S.A., Woessner, J.F., Freemont, A.J., Hoyland, J.A., ... and Taiwo, Y.O. (2001). Moderation of iodoacetate-induced experimental osteoarthritis in rats by matrix metalloproteinase inhibitors. *Osteoarthritis and Cartilage*, 9(8), 751-760.
- Janusz, M.J., Hookfin, E.B., Heitmeyer, S.A., Woessner, J.F., Freemont, A.J., Hoyland, J.A., ... and Taiwo, Y.O. (2001). Moderation of iodoacetate-induced experimental osteoarthritis in rats by matrix metalloproteinase inhibitors. *Osteoarthritis and Cartilage*, 9(8), 751-760.
- Jayaram, P., Liu, C., Dawson, B., Ketkar, S., Patel, S.J., Lee, B. H. ve Grol, M.W. (2020). Leukocyte-dependent effects of platelet-rich plasma on cartilage loss and thermal hyperalgesia in a mouse model of post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 28(10), 1385–1393. doi:10.1016/j.joca.2020.06.004

- Jedlitschky, G., Tirschmann, K., Lubenow, L.E., Nieuwenhuis, H.K., Akkerman, J.W., Greinacher, A., and Kroemer, H.K. (2004). The nucleotide transporter MRP4 (ABCC4) is highly expressed in human platelets and present in dense granules, indicating a role in mediator storage. *Blood*, 104(12), 3603-3610.
- Jena, S., and Chawla, S. (2021). The Anatomy and Physiology of Laboratory Mouse. *Essentials of Laboratory Animal Science: Principles and Practices*, 159-185.
- Johnson, C.I., Argyle, D.J., and Clements, D.N. (2016). In vitro models for the study of osteoarthritis. *The Veterinary Journal*, 209, 40-49.
- Jones, G.M., Pitsillides, A.A., and Meeson, R L. (2022). Moving beyond the limits of detection: the past, the present, and the future of diagnostic imaging in canine osteoarthritis. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 789898.
- Jones, G., and Winzenberg, T. (2019). Osteoarthritis: a new short-term treatment option? *The Lancet*, 394(10213), 1967-1968.
- Jones, M.D., Tran, C.W., Li, G., Maksymowych, W.P., Zernicke, R.F. ve Doschak, M.R. (2010). In vivo microfocal computed tomography and micro-magnetic resonance imaging evaluation of antiresorptive and antiinflammatory drugs as preventive treatments of osteoarthritis in the rat. *Arthritis and Rheumatism*, 62(9), 2726–2735. doi:10.1002/art.27595
- Kamekura, S., Hoshi, K., Shimoaka, T., Chung, U., Chikuda, H., Yamada, T., ... and Kawaguchi, H. (2005). Osteoarthritis development in novel experimental mouse models induced by knee joint instability. *Osteoarthritis and Cartilage*, 13(7), 632-641.
- Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, Prasathaporn N, Boonard M, Piyapittayanun P, Kongtharvonskul J (2016) Shortterm outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surgery and Sport Traumatology Arthroscopy* 24: 1665–1677
- Karayannopoulou, M., Psalla, D., Kazakos, G., Loukopoulos, P., Giannakas, N., Savvas, I., ... and Papazoglou, L. G. (2015). Effect of locally injected autologous platelet-rich plasma on second intention wound healing of acute full-thickness skin defects in dogs. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 28(03), 172-178.
- Kauppinen, S., Fercher, D., Barreto, G., Karjalainen, V. P., Virtanen, V., Baixauli-Marin, L., ... Finnilä, M.A.J. (2024). Assessment of whole cartilage surface damage in an osteoarthritis

- rat model: The Cartilage Roughness Score (CRS) utilizing microcomputed tomography. *Osteoarthritis and Cartilage*, 33(1), 134–145. doi:10.1016/j.joca.2024.09.008
- Kellgren, J.H., and Lawrence, J.S. (1957). Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 16(4), 494-502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
- Khoshbin, A., Leroux, T., Wasserstein, D., Marks, P., Theodoropoulos, J., Ogilvie-Harris, D., ... and Chahal, J. (2013). The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 29(12), 2037-2048.
- Kibar Kurt, B. and Gürsel, A. and Şen, İ. (2023). Osteoarthritis in Small Animals. 1. 1-7. 10.5281/zenodo.8077713.
- Kobayashi, K., Imaizumi, R., Sumichika, H., Tanaka, H., Goda, M., Fukunari, A., and Komatsu, H. (2003). Sodium iodoacetate-induced experimental osteoarthritis and associated pain model in rats. *Journal of Veterinary Medical Science*, 65(11), 1195-1199.
- Kon, E., Filardo, G., Di Martino, A., and Marcacci, M. (2011). Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 19, 516-527.
- Kowaleski, M.P. (2014). Clinical exam tips for the stifle: how to improve your accuracy.
- Kuyinu, E.L., Narayanan, G., Nair, L.S., and Laurencin, C.T. (2016). Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 11, 1-27.
- Lampropoulou-Adamidou, K., Lelovas, P., Karadimas, E.V., Liakou, C., Triantafillopoulos, I. K., Dontas, I., and Papaioannou, N.A. (2014). Useful animal models for the research of osteoarthritis. *European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology*, 24, 263-271.
- Laufer, Y., and Dar, G. (2012). Effectiveness of thermal and athermal short-wave diathermy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*, 20(9), 957-966.
- Leeson, T., Leeson, C.R., and Paparo, A. (1988). *Text/Atlas of Histology*. Saunders Company.

- Liu, J., Song, W., Yuan, T., Xu, Z., Jia, W., and Zhang, C. (2014). A comparison between platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronate acid on the healing of cartilage defects. *Plos one*, 9(5), e97293.
- Li, X., Ellman, M., Muddasani, P., Wang, J.H.C., Cs-Szabo, G., Van Wijnen, A. J., and Im, H.J. (2009). Prostaglandin E2 and its cognate EP receptors control human adult articular cartilage homeostasis and are linked to the pathophysiology of osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 60(2), 513-523.
- Li, Y., Wang, X., Li, Y., Li, D., Li, S., and Shen, C. (2024). Efficacy and safety of allogeneic platelet-rich plasma in chronic wound treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*, 14(1), 25209.
- Lin, K.Y., Yang, C.C., Hsu, C. J., Yeh, M.L., and Renn, J.H. (2019). Intra-articular injection of platelet-rich plasma is superior to hyaluronic acid or saline solution in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, triple-parallel, placebo-controlled clinical trial. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 35(1), 106-117.
- Loeser, R.F., Goldring, S.R., Scanzello, C.R., and Goldring, M.B. (2012). Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis and Rheumatism*, 64(6), 1697.
- Luther, J.K., Cook, C.R., and Cook, J.L. (2009). Meniscal release in cruciate ligament intact stifles causes lameness and medial compartment cartilage pathology in dogs 12 weeks postoperatively. *Veterinary Surgery*, 38(4), 520-529.
- M. Dohan Ehrenfest, D., Bielecki, T., Jimbo, R., Barbe, G., Del Corso, M., Inchingolo, F., and Sammartino, G. (2012). Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(7), 1145-1152.
- Madden, E.G., Kean, C.O., Wrigley, T.V., Bennell, K.L., and Hinman, R.S. (2012). Effects of unstable rocker-soled shoes on knee load parameters in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20, S97-S98.
- Mankin, H.J., Dorfman, H., Lippiello, L., and Zarins, A. (1971). Biochemical and Metabolic Abnormalities in Articular Cartilage from Osteo-Arthritic Human Hips. *The Journal of*

Bone and Joint Surgery, 53(3), 523-537. <https://doi.org/10.2106/00004623-197153030-00009>.

- Nieminen, H.J., Gahunia, H.K., Pritzker, K.P.H., Ylitalo, T., Rieppo, L., Karhula, S.S., ... and Saarakkala, S. (2017). 3D histopathological grading of osteochondral tissue using contrast-enhanced micro-computed tomography. *Osteoarthritis and cartilage*, 25(10), 1680-1689.
- Henrotin, Y., Lambert, C., and Richette, P. (2014, April). Importance of synovitis in osteoarthritis: evidence for the use of glycosaminoglycans against synovial inflammation. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 43, No. 5, pp. 579-587). WB Saunders.
- McClure, S., and Weinberger, T. (2003). Extracorporeal shock wave therapy: clinical applications and regulation. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 2(4), 358-367
- Marques, L.F., Stessuk, T., Camargo, I.C.C., Sabeh Junior, N., Santos, L.D., and Ribeiro-Paes, J.T. (2015). Platelet-rich plasma (PRP): methodological aspects and clinical applications. *Platelets*, 26(2), 101-113.
- Martin, R., and Jakob, R.P. (2022). Review of KH Pridie (1959) on “A method of resurfacing osteoarthritic knee joints”. *Journal of ISAKOS*, 7(1), 39-46.
- Marx, R.E. (2001). Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?. *Implant Dentistry*, 10(4), 225-228.
- Marx, R.E. (2004). Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(4), 489-496.
- Maynard, D.M., Heijnen, H.F.G., Horne, M.K., White, J.G., and Gahl, W.A. (2007). Proteomic analysis of platelet α -granules using mass spectrometry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(9), 1945-1955.
- McCoy, A.M. (2015). Animal models of osteoarthritis: comparisons and key considerations. *Veterinary Pathology*, 52(5), 803-818.
- McGreevy, P.D., Wilson, B.J., Mansfield, C.S., Brodbelt, D.C., Church, D.B., Dhand, N., ... and O'Neill, D.G. (2018). Labrador retrievers under primary veterinary care in the UK: demography, mortality and disorders. *Canine Genetics and Epidemiology*, 5, 1-13.
- Meyer-Lindenberg, A., and Kilchling, T. (2018). Use of mesenchymal stemcells in dogs. *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*, 46(6), 416-425.

- Michael, J.W., Schlüter-Brust, K.U., and Eysel, P. (2010). The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Deutsches Arzteblatt International*, 107(9), 152.
- Mikhail, I.M., Pauk, J., Karev, D. ve Karev, B. (2020). The technique of articular rabbit cartilage roughness measurement and analysis of the effect of PRP in knee osteoarthritis therapy using atomic force microscopy.
- Mishra, A., Harmon, K., Woodall, J., and Vieira, A. (2012). Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(7), 1185-1195.
- Mohan, G., Perilli, E., Kuliwaba, J.S., Humphries, J.M., Parkinson, I.H. ve Fazzalari, N.L. (2011). Application of in vivo micro-computed tomography in the temporal characterisation of subchondral bone architecture in a rat model of low-dose monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 13(6), 1–14. doi:10.1186/ar3543.
- Mora, J.C., Przkora, R., and Cruz-Almeida, Y. (2018). Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *Journal of Pain Research*, 2189-2196.
- Moussa M, Lajeunesse D, Hilal G, et al. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Experimental Cell Research*. 2017;352(1):146-156. doi:10.1016/j.yexcr.2017.02.012
- Murray, M.M., Spindler, K.P., Devin, C., Snyder, B. S., Muller, J., Takahashi, M., ... and Zurakowski, D. (2006). Use of a collagen-platelet rich plasma scaffold to stimulate healing of a central defect in the canine ACL. *Journal of Orthopaedic Research*, 24(4), 820-830.
- Neogi, Tuhina. "The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis." *Osteoarthritis and Cartilage* 21.9 (2013): 1145-1153.
- Neagu, D., Leblond, C., Biriş, A., Codea, R., Popovici, C., and Mureşan, A. (2023). The management of arthritic pain in dogs—a review. *Scientific Papers Journal Veterinary Medicine*, 138.
- Ng, N.T.M., Heesch, K.C., and Brown, W.J. (2012). Strategies for managing osteoarthritis. *International Journal of Behavioral Medicine*, 19, 298-307.

- O'Connell, B., Wragg, N.M., and Wilson, S.L. (2019). The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell and Tissue Research*, 376, 143-152.
- O'Dowd, G., Bell, S., and Wright, S. (2019). *Wheater's Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology: Wheater's Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology*. Elsevier Health Sciences.
- Ornetti, P., Nourissat, G., Berenbaum, F., Sellam, J., Richette, P., and Chevalier, X. (2016). Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis?. *Joint Bone Spine*, 83(1), 31-36.
- Osiri, M., Welch, V., Brosseau, L., Shea, B., McGowan, J., Tugwell, P., and Wells, G. (2000). Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD002823-CD002823.
- Pardo-Camps, F., and Pardo-Bosch, F. (2023). New Infiltration Technique in the Treatment of the Plantar Fascia Syndrome Based on Platelet-Rich Plasma. *Journal of Clinical Medicine*, 13(1), 170.
- Patel, N.A., Zoeller, J., Stamper, D.L., Fujimoto, J.G. ve Brezinski, M.E. (2005). Monitoring Osteoarthritis in the Rat Model Using Optical Coherence Tomography. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 24(2), 155–159. doi:10.1109/TMI.2004.839360
- Pauli, C., Grogan, S.P., Patil, S., Otsuki, S., Hasegawa, A., Koziol, J., ... and D'Lima, D.D. (2011). Macroscopic and histopathologic analysis of human knee menisci in aging and osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19(9), 1132-1141.
- Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V., and Stojanovic, P. (2016). Platelet rich plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Medicine*, 11(1), 242-247.
- Payne, J.T., and Constantinescu, G.M. (1993). Stifle joint anatomy and surgical approaches in the dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 23(4), 691-701.
- Pettitt, R.A., and German, A.J. (2015). Investigation and management of canine osteoarthritis. *In Practice*, 37, 1-8.
- Philpott, H.T., O'Brien, M., and McDougall, J.J. (2017). Attenuation of early phase inflammation by cannabidiol prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis. *Pain*, 158(12), 2442-2451.

- Piscaer, T.M., Van Osch, G.J.V.M., Verhaar, J.A.N. ve Weinans, H. (2008). Imaging of experimental osteoarthritis in small animal models. *Biorheology*, 45(3–4), 355–364. doi:10.3233/BIR-2008-0482
- Pozzi, A., and Kim, S. E. (2017). Biomechanics of the Normal and Cranial Cruciate Ligament Deficient Stifle. *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 39-44.
- Prieto-Alhambra, D., Judge, A., Javaid, M. K., Cooper, C., Diez-Perez, A., and Arden, N. K. (2014). Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 73(9), 1659-1664.
- Pritzker, K.P., Gay, S., Jimenez, S.A., Ostergaard, K., Pelletier, J.P., Revell, P.A., ... and Van den Berg, W.B. (2006). Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14(1), 13-29.
- Pye, C., Bruniges, N., Peffers, M., and Comerford, E. (2022). Advances in the pharmaceutical treatment options for canine osteoarthritis. *Journal of Small Animal Practice*, 63(10), 721-738.
- Radakovich, L.B., Marolf, A.J., Shannon, J.P., Pannone, S.C., Sherk, V. D., and Santangelo, K.S. (2018). Development of a microcomputed tomography scoring system to characterize disease progression in the Hartley guinea pig model of spontaneous osteoarthritis. *Connective Tissue Research*, 59(6), 523-533.
- Radin, E.L., Paul, I.L., and Lowy, M. (1970). A comparison of the dynamic force transmitting properties of subchondral bone and articular cartilage. *The Journal of Orthopaedic Research*, 52(3), 444-456.
- Rahimzadeh, P., Imani, F., Faiz, S. H. R., Entezary, S. R., Zamanabadi, M. N., and Alebouyeh, M. R. (2018). The effects of injecting intra-articular platelet-rich plasma or prolotherapy on pain score and function in knee osteoarthritis. *Clinical Interventions in Aging*, 73-79.
- Ramme, A.J., Lendhey, M., Raya, J.G., Kirsch, T. ve Kennedy, O.D. (2016). A novel rat model for subchondral microdamage in acute knee injury: a potential mechanism in post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(10), 1776–1785. doi:10.1016/j.joca.2016.05.017.

- Reichenbach, S., Jüni, P., Hincapié, C.A., Schneider, C., Meli, D.N., Schürch, R., ... and da Costa, B.R. (2022). Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on knee pain and physical function in patients with symptomatic knee osteoarthritis: the ETRELKA randomized clinical trial. *Osteoarthritis and cartilage*, 30(3), 426-435.
- Renberg, W.C. (2005). Pathophysiology and management of arthritis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35(5), 1073-1091.
- Richard, M.J., Driban, J.B., and McAlindon, T.E. (2023). Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 31(4), 458-466.
- Roberts, M.J., Adams, S.B., Patel, N.A., Stamper, D.L., Westmore, M.S., Martin S.D., ... Brezinski, M.E. (2003). A new approach for assessing early osteoarthritis in the rat. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 377(6), 1003–1006. doi:10.1007/s00216-003-2225-2
- Roemer, F.W., Eckstein, F., Hayashi, D., and Guermazi, A. (2014). The role of imaging in osteoarthritis. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 28(1), 31-60.
- Rychel, J.K. (2010). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(1), 20-25.
- Sakata, R., McNary, S.M., Miyatake, K., Lee, C.A., Van den Bogaerde, J.M., Marder, R.A., and Reddi, A.H. (2015). Stimulation of the superficial zone protein and lubrication in the articular cartilage by human platelet-rich plasma. *The American Journal of Sports Medicine*, 43(6), 1467-1473.
- Selfe, T.K., and Taylor, A.G. (2008). Acupuncture and osteoarthritis of the knee: a review of randomized, controlled trials. *Family and Community Health*, 31(3), 247-254.
- Serra, C.I., and Soler, C. (2019). Animal models of osteoarthritis in small mammals. *Veterinary Clinics: Exotic Animal Practice*, 22(2), 211-221.
- Shapeero, L.G., Dye, S.F., Lipton, M.J., Gould, R.G., Galvin, E.G., and Genant, H.K. (1988). Functional dynamics of the knee joint by ultrafast, cine-CT. *Investigative Radiology*, 23(2), 118-123.
- Sharma, L. (2021). Osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*, 384(1), 51-59.

- Sharun, K., Jambagi, K., Dhama, K., and Kumar, R. (2021). Therapeutic potential of platelet-rich plasma in canine medicine. *Archives of Razi Institute*, 76(4), 721.
- Sharun, K., Pawde, A.M., and Amarpal. (2021). Classification and coding systems for platelet-rich plasma (PRP): a peek into the history. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 21(2), 121-123.
- Shi, S., and Klotz, U. (2008). Clinical use and pharmacological properties of selective COX-2 inhibitors. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64, 233-252.
- Slatter, D.H. (Ed.). (2003). *Textbook of small animal surgery* (Vol. 1). Elsevier health sciences.
- Smith, P.A. (2016). Intra-articular autologous conditioned plasma injections provide safe and efficacious treatment for knee osteoarthritis: an FDA-sanctioned, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *The American Journal of Sports Medicine*, 44(4), 884-891.
- Song, J., Zeng, X., Li, C., Yin, H., Mao, S., and Ren, D. (2024). Alteration in cartilage matrix stiffness as an indicator and modulator of osteoarthritis. *Bioscience Reports*, 44(1), BSR20231730.
- Spaková, T., Rosocha, J., Lacko, M., Harvanová, D., and Gharaibeh, A. (2012). Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(5), 411-417.
- Stausholm, M.B., Naterstad, I.F., Joensen, J., Lopes-Martins, R.Á.B., Sæbø, H., Lund, H., ... and Bjordal, J.M. (2019). Efficacy of low-level laser therapy on pain and disability in knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ open*, 9(10), e031142.
- Stok, K.S., Besler, B.A., Steiner, T.H., Escudero, A.V.V., Zulliger, M.A., Wilke, M., Atal, K., Quintin A., Koller B., Müller R., Nesic, D. (2016). Three-dimensional quantitative morphometric analysis (QMA) for in situ joint and tissue assessment of osteoarthritis in a preclinical rabbit disease model. *PloS one*, 11(1), 1–23. doi:10.1371/journal.pone.0147564
- Streckbein, P., Kleis, W., Buch, R.S., Hansen, T., and Weibrich, G. (2014). Bone healing with or without platelet-rich plasma around four different dental implant surfaces in beagle dogs. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 16(4), 479-486.

- Sugasawa, T., Kuji, T., Aoki, K., Yanazawa, K., Takenouchi, A., Watanabe, M., ... Takekoshi, K. (2020). Characterization of osteoarthritis in a medial meniscectomy-induced animal model using contrast-enhanced X-ray microtomography. *Biomedicines*, 8(3). doi:10.3390/biomedicines8030056
- Sulaiman, S.Z.S., Tan, W.M., Radzi, R., Shafie, I.N.F., Ajat, M., Mansor, R., ... Lau, S.F. (2021). Comparison of bone and articular cartilage changes in osteoarthritis: a micro-computed tomography and histological study of surgically and chemically induced osteoarthritic rabbit models. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16(1), 1–13. doi:10.1186/s13018-021-02781-z
- Sun, Y., Mauerhan, D.R., Kneisl, J.S., Norton, H.J., Zinchenko, N., Ingram, J., ... and Gruber, H.E. (2012). Histological examination of collagen and proteoglycan changes in osteoarthritic menisci. *The Open Rheumatology Journal*, 6, 24.
- Sundman, E.A., Cole, B.J., Karas, V., Della Valle, C., Tetreault, M.W., Mohammed, H.O., and Fortier, L.A. (2014). The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *The American Journal of Sports Medicine*, 42(1), 35-41.
- Takahashi, I., Matsuzaki, T., and Hosono, M. (2017). Long-term histopathological developments in knee-joint components in a rat model of osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate. *Journal of Physical Therapy Science*, 29(4), 590-597.
- Testa, G., Giardina, S.M.C., Culmone, A., Vescio, A., Turchetta, M., Cannavò, S., and Pavone, V. (2021). Intra-articular injections in knee osteoarthritis: A review of literature. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 6(1), 15.
- Tetlow, L.C., and Woolley, D.E. (2003). Histamine stimulates the proliferation of human articular chondrocytes in vitro and is expressed by chondrocytes in osteoarthritic cartilage. *Annals of The Rheumatic Diseases*, 62(10), 991-994.
- Thakur, M., Rahman, W., Hobbs, C., Dickenson, A.H., and Bennett, D.L. (2012). Characterisation of a peripheral neuropathic component of the rat monoiodoacetate model of osteoarthritis. *PloS one*, 7(3), e33730.
- Thote, T., Lin, A.S.P., Raji, Y., Moran, S., Stevens, H.Y., Hart, M., ... Willett, N.J. (2013). Localized 3D analysis of cartilage composition and morphology in small animal models of joint degeneration. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(8), 1132–1141. doi:10.1016/j.joca.2013.05.018

- Thrall, J.H., Li, X., Li, Q., Cruz, C., Do, S., Dreyer, K., and Brink, J. (2018). Artificial intelligence and machine learning in radiology: opportunities, challenges, pitfalls, and criteria for success. *Journal of the American College of Radiology*, 15(3), 504-508.
- Tirelioğlu, O., Bilgen, M. S., Atıcı, T., Yalçınkaya, U., and Bilgen, Ö. F. (2007). Tavşanda deneysel osteoartrit modelinde insan amniotik sıvısının eklem içi uygulamasının kıkırdak doku ve sinovya üzerindeki etkileri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 33(3), 121-125.
- Tobias, K. M., and Johnston, S.A. (2013). *Veterinary Surgery: Small Animal-E-BOOK: 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences.
- Tsai W.C., Yu T.Y., Chang G.J., Lin L.P., Lin M.S., Pang J.S. Platelet-rich plasma releasate promotes regeneration and decreases inflammation and apoptosis of injured skeletal muscle. *Am J Sports Med*. 2018;46(8):1980-1986. doi:10.1177/0363546518771076.
- Tyagi, S.K., Parmar, A.J., Tyagi, S., Dabas, V.S., Jhala, S.K., Suthar, D.N., and Bhatt, R.H. (2016). Veterinary Rehabilitation Science-A Review. *Veterinary Research*, 4(1), 18-23.
- Uthman, I., Raynauld, J.P., and Haraoui, B. (2003). Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgraduate Medical Journal*, 79(934), 449-453.
- Vance, C.G.T., Rakel, B.A., Blodgett, N.P., DeSantana, J.M., Amendola, A., Zimmerman, M.B., ... and Sluka, K.A. (2012). Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, pain sensitivity, and function in people with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Physical Therapy*, 92(7), 898-910.
- Vilar, J.M., Manera, M.E., Santana, A., Spinella, G., Rodriguez, O., Rubio, M., ... and Batista, M. (2018). Effect of leukocyte-reduced platelet-rich plasma on osteoarthritis caused by cranial cruciate ligament rupture: a canine gait analysis model. *PLoS One*, 13(3), e0194752.
- Wang, C.J., Huang, C.Y., Hsu, S.L., Chen, J.H. ve Cheng, J.H. (2014). Extracorporeal shockwave therapy in osteoporotic osteoarthritis of the knee in rats: An experiment in animals. *Arthritis Research and Therapy*, 16(4), 1–10. doi:10.1186/ar4601
- Waring, N. (2014). Canine osteoarthritis: Pathophysiology and management. *The Veterinary Nurse*, 5(8), 462-467.
- Wenham, C.Y.J., Grainger, A.J., and Conaghan, P.G. (2014). The role of imaging modalities in the diagnosis, differential diagnosis and clinical assessment of peripheral joint osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22(10), 1692-1702.

- Woodley, S.J., and Mercer, S.R. (2005). Hamstring muscles: architecture and innervation. *Cells Tissues Organs*, 179(3), 125-141.
- Woods, S. (2016). Osteoarthritis in brief. Part 1: aetiology, pathogenesis, pain and diagnosis. *Companion Animal*, 21(8), 442-447.
- Wright, V., and Dowson, D. (1976). Lubrication and cartilage. *Journal of Anatomy*, 121(Pt 1), 107.
- Xing, D., Liu, W., Wang, B., Li, J.J., Zhao, Y., Li, H., ... Lin, J. (2020). Intra-articular Injection of Cell-laden 3D Microcryogels Empower Low-dose Cell Therapy for Osteoarthritis in a Rat Model. *Cell Transplantation*, 29, 1–12. doi:10.1177/0963689720932142
- Yamairi, F., Utsumi, H., Ono, Y., Komorita, N., Tanaka, M., and Fukunari, A. (2011). Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with histopathological changes in rodent models of osteoarthritis. *Journal of Toxicologic Pathology*, 24(2), 137-142.
- Yasui, Y., Dankert, J.F., Tonogai, I., Mercer, N.P., Goodale, M.B., Fortier, L.A. ve Kennedy, J.G. (2021). The Effect of Single vs Serial Platelet-Rich Plasma Injections in Osteochondral Lesions Treated With Microfracture: An In Vivo Rabbit Model. *American Journal of Sports Medicine*, 49(14), 3876–3886. doi:10.1177/03635465211052512
- Yekeler, S., Kabak, Y.B. ve Onuk, B. (2024). Fare (Balb / C mice) ve Sıçan (Wistar Albino Rat)' da Articulatio Genus' un Karşılaştırılmalı Morfolojik İncelenmesi, 13(1), 56–62. doi:10.31196/huvfd.
- Yuan, X.L., Meng, H.Y., Wang, Y.C., Peng, J., Guo, Q.Y., Wang, A.Y., and Lu, S.B. (2014). Bone–cartilage interface crosstalk in osteoarthritis: potential pathways and future therapeutic strategies. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22(8), 1077-1089
- Yurtbay, A., Say, F., Çinka, H., and Ersoy, A. (2022). Multiple platelet-rich plasma injections are superior to single PRP injections or saline in osteoarthritis of the knee: the 2-year results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 1-14.
- Young, B., O'Dowd, G., and Stewart, W. (2009). *Wheater's Basic Pathology: A Text, Atlas and Review of Histopathology E-Book*. Elsevier Health Sciences.

- Zhang, R., Fang, H., Chen, Y., Shen, J., Lu, H., Zeng, C., ... and Zhao, Q. (2012). Gene expression analyses of subchondral bone in early experimental osteoarthritis by microarray. *PLoS One*, 7(2), e32356.
- Zhang, W., Moskowitz, R.W., Nuki, G., Abramson, S., Altman, R.D., Arden, N., ... and Tugwell, P. (2008). OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(2), 137-162.
- Zhang, Z.Y., Huang, A. W., Fan, J.J., Wei, K., Jin, D., Chen, B., ... and Pei, G. (2013). The potential use of allogeneic platelet-rich plasma for large bone defect treatment: immunogenicity and defect healing efficacy. *Cell transplantation*, 22(1), 175-187.
- Zhang, X.X., He, S.H., Liang, X., Li, W., Li, T.F., and Li, D.F. (2021). Aging, cell senescence, the pathogenesis and targeted therapies of osteoarthritis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 728100.
- Żylińska, B., Sobczyńska-Rak, A., Lisiecka, U., Stodolak-Zych, E., Jarosz, Ł., and Szponder, T. (2021). Structure and pathologies of articular cartilage. *in vivo*, 35(3), 1355-1363.

EKLER

Ek-1 (Aydın ADÜ-HADYЕК Kararı)



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYЕК)



Aydın, 22/04/2021

Oturum : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2021 Yılı IV. Oturum
Sayı : 64583101/2021/049
Proje Başlığı :Sodyum iodoasetat ile oluşturulan osteoartritisin sağaltımında trombositten zengin plazmanın etkinliğinin histopatolojik ve üç boyutlu tomografi ile izlenmesi: deneysel rat modeli.
ProjeYürütücüsü : Ali BELGE
Proje Ekibi : Gizem UÇMAN

Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

Hayvan Çalışması

İnsanlarda araştırma
İnsan olmayan primatların kullanılması
Transgenik hayvanların kullanılması
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Turhan DOST
Üye

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

Doç. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi A. Önder
ÜSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye

Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ
Sor. Vet. Hek.
Üye

Hidayet YAMAN
Serbest Vet. Hek. Üye

Öğr.Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER
Sor. Vet. Hek.
Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Mustafa ÇOBANOĞLU
Sivil Üye

(Toplantıya Katılmadı)
Şenay TEKİNBAS
HAYTAP Üye.

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

“Sodyum İodoasetat ile Oluşturulan Osteoartritisin Sağaltımında Trombositten Zengin Plazmanın Etkinliğinin Histopatolojik ve Üç Boyutlu Tomografi ile İzlenmesi: Deneysel Rat Modeli” başlıklı Doktora tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Gizem UÇMAN AKGÜN

06 / 02 / 2025

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : UÇMAN AKGÜN Gizem
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Isparta / 01.11.1994
Telefon : 0 541 885 8213
E-posta : gizemucman.1@gmail.com
Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	Adnan Menderes Üniversitesi	
Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi	2018

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2019-2020	Alinda Yörükler Et ve Et Ürünleri LTD.ŞTİ.	Veteriner Hekim
2020- halen	Tarım ve Orman Bakanlığı	Veteriner Hekim