



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
CERRAHİ ANABİLİM DALI



**CRANIAL CRUCIATE LIGAMENT RUPTURUNDA ERKEN
DÖNEM EKSTRA VE İNTRAARTİKÜLER TEDAVİ
SONUÇLARININ MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE
HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

CANAN ALTINCI SARIL

DOKTORA TEZİ

BURSA-2022





T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNER FAKÜLTESİ
CERRAHİ ANABİLİM DALI



**CRANİAL CRUCİATE LİGAMENT RUPTURUNDA ERKEN DÖNEM
EKSTRA VE İNTRAARTİKÜLER TEDAVİ SONUÇLARININ
MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE HİSTOPATOLOJİK
BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

Canan ALTINCI SARIL

(DOKTORA TEZİ)

**DANIŞMAN:
Prof.Dr. Hakan SALCI**

BURSA-2022

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Doktora tezi olarak sunduğum “Cranial Cruciate Ligament Rupturunda Erken Dönem Ekstra ve İntraartiküler Tedavi Sonuçlarının Magnetik Rezonans Görüntüleme Histopatolojik Bulgularla Karşılaştırılması” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Canan Altıncı Sarıl
Tarih ve İmza

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

27/01/2022

Adı Soyadı: Canan Altıncı Sarıl

Anabilim Dalı: Veteriner Cerrahi

Tez Konusu: ‘Cranial Cruciate Ligament Rupturunda Erken Dönem Ekstra ve İntraartiküler Tedavi Sonuçlarının Magnetik Rezonans Görüntüleme Histopatolojik Bulgularla Karşılaştırılması’

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>AÇIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	☒	q	
Dış Kapak Sayfası	☒	q	
İç Kapak Sayfası	☒	q	
Kabul Onay Sayfası	☒	q	
Sayfa Düzeni	☒	q	
İçindekiler Sayfası	☒	q	
Yazı Karakteri	☒	q	
Satır Aralıkları	☒	q	
Başlıklar	☒	q	
Sayfa Numaraları	☒	q	
Eklerin Yerleştirilmesi	☒	q	
Tabloların Yerleştirilmesi	☒	q	
Kaynaklar	☒	q	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Prof.Dr.Hakan SALCI

İmza:

İÇİNDEKİLER

DIŞ KAPAK	
İÇ KAPAK	
ETİK BEYAN	II
KABUL ONAY	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU	IV
İÇİNDEKİLER	V
TÜRKÇE ÖZET	VII
İNGİLİZCE ÖZET	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Eklem Anatomisi	6
2.1.1. Genu Eklemi.....	11
2.1.2. Genu Eklemının Ligamentleri.....	14
2.2. Eklem Histolojisi ve Fizyolojisi	17
2.2.1. Sinoviyal Eklemlerin Bileşenleri	19
2.2.1.1. Sinoviyal Membran.....	19
2.2.1.2. Sinoviyal Sıvı	20
2.2.1.3. Eklem Kıkırdığı	21
2.2.1.2.1. Eklem Kıkırdığının Hücresel Yapısı	23
2.2.1.3.2. Ekstraselüler Matriks	23
2.2.1.3.3. Eklem Kıkırdığının İyileşmesi	24
2.2.1.4. Ligamentler	26
2.3. Eklem Hastalıkları	26
2.3.1. Yangısal Olmayan Eklem Hastalıkları.....	27
2.3.1.1. Travmatik Eklem Hastalıkları	27
2.3.1.1.1. Cranial Cruciate Ligament (CrCL) Rupturu	27
2.3.1.1.1.1. Etiyoloji.....	27
2.3.1.1.1.2. Hastalık Geçmişi	29
2.3.1.1.1.3. Klinik Muayene Bulguları	30
2.3.1.1.1.4. Tanı	33
2.3.1.1.1.5. Tedavi.....	35
2.3.1.1.1.5.1. Ekstrakapsüler Stabilizasyon	36
2.3.1.1.1.5.2. İntrakapsüler Operasyon Teknikleri.....	41
2.3.1.1.1.5.2.1. Ototogreftler	41
2.3.1.1.1.5.2.2. Allogreftler	43
2.3.1.1.1.5.2.3. Sentetik Greftler	43
2.3.1.1.1.5.3. Osteotomi Operasyon Teknikleri	44
2.3.1.1.1.5.3.1. Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO)	44
2.3.1.1.1.5.3.2. Tibial Tuberosity Advancement (TTA)	45
2.3.1.1.1.5.3.3. Cranial Tibial Wedge Osteotomy (CTWO)	46
2.3.1.1.2. Caudal Cruciate Ligament (CaCL) Rupturu	46
2.3.1.1.3. Collateral Ligament Hasarı	47
2.3.1.1.4. Patella Luksasyonu.....	48
2.3.1.1.5. Menisküs Patolojileri	49
2.3.1.1.6. Osteokondritis Dissecans (OCD)	51
2.3.1.2. Dejeneratif Eklem Hastalığı - Osteoartrit (OA)	52

2.3.1.3. Neoplastik Eklem Hastalıkları	53
2.3.2. Yangısal Eklem Hastalıkları	54
2.3.2.1. Enfeksiyöz Eklem Hastalıkları.....	54
2.3.2.2. Enfeksiyöz Olmayan Eklem Hastaları	55
2.4. Eklem Hastalıklarında Tanısal Görüntüleme Teknikleri	58
2.4.1. Radyoloji	58
2.4.2. Ultrasonografi	60
2.4.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI).....	62
2.4.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	62
2.4.5. Artroskopi	63
2.4.6. Laboratuvar Analizleri	64
3. GEREÇ VE YÖNTEM	67
3.1. Klinik Muayene	67
3.2. Laboratuvar Analizleri	68
3.2.1. Hematolojik Analizler	68
3.2.2. Sinoviyal Sıvı Analizleri	68
3.2.3. Biyobelirteç Analizleri	69
3.3. Radyolojik Muayene	69
3.4. Operasyon Teknikleri	69
3.5. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	74
3.6. Histopatolojik Muayene.....	74
3.7. İstatistiksel Analizler	75
4. BULGULAR	76
4.1. Klinik Muayene Bulguları	76
4.2. Ortopedik Muayene Bulguları	77
4.3. Hematolojik Analiz Bulguları	78
4.4. Sinoviyal Sıvı Analiz Bulguları	80
4.5. Biyobelirteç Analiz Bulguları	82
4.6. Radyolojik Muayene Bulguları	84
4.7. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI) Bulguları	88
4.8. Histopatolojik Muayene Bulguları	91
4.9. İstatistiksel Analiz Bulguları	97
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	101
6. KAYNAKLAR	112
7. SİMGE VE KISALTMALAR.....	130
8. EKLER.....	132
9. TEŞEKKÜR	134
10. ÖZGEÇMİŞ.....	135

TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmada, cranial cruciate ligament (CrCL) rupturunun erken dönem ekstra ve intraartiküler tedavi sonuçlarının magnetik rezonans görüntüleme (MRI) ve histopatolojik bulgularla karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmada 21 adet Yeni Zelanda ırkı tavşan kullanıldı. Tavşanlara grup 1’de (GRI) (n=7) sağ CrCL’nin eksizyonu, grup 2’de (GRII) (n=7), sağ CrCL eksizyonu ve ekstrakapsüler TightRope tekniği ve grup 3’te (GRIII) (n=7), sağ CrCL eksizyonu ve Anchor dikiş ile prostetik CrCL yapıldı. Postoperatif 0, 7, 15 ve 30. günlerde klinik, ortopedik, hematolojik ve radyolojik muayeneler, sinoviyal sıvıda total protein, dansite, MMP-3 ve MMP-13 analizleri yapıldı. Tavşanlar 30. günde dekapite edildi ve MRI incelemeleri yapıldı. Genu eklemleri histopatolojik olarak incelendi ve tüm bulgular gruplararası anlamlılık yönünden “One Way Anova” testi ile analiz edildi. Klinik ve hematolojik bulgularda gruplararası fark yoktu. Topallık derecesi GRI’de şiddetli, GRII ve GRIII’te hafif; çekmece gözü hareketi GRI’de pozitif, GRII ve GRIII’te negatif; meniscal click sesi 30. günde GRI’de 3 ve GRIII’te 1 olguda pozitif. Eklem efüzyonu 7, 15 ve 30. günlerde tüm gruplarda benzerdi. Total protein ve dansite değerleri 7. günde tüm gruplarda artarken 15 ve 30. günlerde azaldı. Bu durum gruplararası anlamlı değildi. MMP-3 değerleri: 7. günde tüm gruplarda yüksek, 15. günde GRI ve GRIII’te düşükken GRII’de yüksek ve 30. günde GRI ve GRIII’te yüksekken ve GRII’de sabitti. MMP-13 değerleri: tüm gruplarda 7. günde yüksek, 15. günde düşme eğiliminde ve 30. günde de 0. gün değerlerine yaklaştı. MMP-3 ve MMP-13 değerleri açısından gruplararası anlamlılık yoktu. Radyolojik, MRI ve histopatolojik bulgular GRI’de daha şiddetliydi. Sonuç olarak, CrCL rupturu tedavisinde ekstra ve intraartiküler yöntemler stabilizasyon sağlar ancak eklem sağlığı düşünüldüğünde ekstraartiküler stabilizasyon yöntemleri tercih edilmelidir.

Anahtar sözcükler: Cranial cruciate ligament, histopatoloji, biyobelirteç, magnetik rezonans görüntüleme, Yeni Zelanda tavşanı.

İNGİLİZCE ÖZET

Comparison of Early Stage Extra and Intra-articular Treatment Results of Cranial Cruciate Ligament Rupture with Magnetic Resonance Imaging and Histopathological Findings

In this study, it was aimed to compare the early stage results of extra- and intra-articular treatment of cranial cruciate ligament (CrCL) rupture with magnetic resonance imaging (MRI) and histopathological findings. In the study, 21 New Zealand rabbits were used. In rabbits, right CrCL excision in group 1 (GRI) (n=7), right CrCL excision and extracapsular TightRope technique in group 2 (GRII) (n=7), and right CrCL excision and prosthetic CrCL with Anchor suture in group 3 (GRIII) (n=7) were performed. On postoperative 0, 7, 15 and 30 days, clinical, orthopedic, hematological and radiological examinations, and total protein, density, MMP-3 and MMP-13 analyzes in synovial fluid were performed. Rabbits were decapitated on day 30 and MRI examinations was performed. Genu joints were examined histopathologically and all findings were analyzed with “One Way Anova” test between the groups. There was no difference between groups in clinical and hematological findings. The degree of lameness was severe in GRI, mild in GRII and GRIII; cranial drawer motion was positive in GRI, negative in GRII and GRIII; meniscal click sound was positive in 3 cases in GRI and in 1 case in GRIII on the 30th day. Joint effusion was similar in all groups on days 7, 15 and 30. While total protein and density values increased in all groups on the 7th day, they decreased on the 15th and 30th days. This situation was not significant between groups. MMP-3 values were high in all groups on day 7, low in GRI and GRIII on day 15, high in GRII, and high in GRI and GRIII at day 30 and stable in GRII. In all groups, MMP-13 values were high on day 7, tended to decrease on day 15, and were approximate to day 0 values on day 30. There was no significance between groups in terms of MMP-3 and MMP-13 values. Radiological, MRI and histopathological findings were more severe in GRI. In conclusion, extra- and intra-articular methods provide stabilization in the treatment of CrCL rupture, but extra-articular stabilization methods should be preferred when joint health is considered.

Key words: Cranial cruciate ligament, histopathology, biomarker, magnetic resonance imaging, New Zealand rabbit.

1. GİRİŞ

Genu eklemi, femur ile tibia'nın hareketini sağlayan oynar bir eklemdir. Eklemden cranial ve caudal kısımda bulunan cruciate ligamentler, genu eklemının craniocaudal yönde hareketini önleyerek eklem stabilitesini sağlar. Ayrıca bu ligamentler ile tibia'nın içe ve dışa rotasyonu da sınırlanır. Cranial cruciate ligament (CrCL), femur'un lateral condilus'unun aksiyal yüzünden çıkarak tibia'daki area intercondilaris centralis'te sonlanır. Caudal cruciate ligament (CaCL), femur'un medial condilus'unun aksiyal yüzünden çıkar, incisura poplitea'nın medial kenarında sonlanır (Bahadır, & Yıldız, 2010). CrCL, genu eklemının stabilizasyonu için gereklidir ve bu ligamentin kopmasına bağlı şekillenen topallık arka ekstemite topallıklarının en yaygın sebebidir. CrCL'nin koptuğu durumlarda eklem stabilitesini düzeltmek, eklem tekrar fonksiyon kazandırmak ve şekillenebilecek osteoarthritis (OA) oluşumunu engellemek için cerrahi müdahale önerilir. Ancak operatif olarak intrakapsuler, ekstrakapsuler ve osteotomi teknikleri sıklıkla kullanılsa da en mükemmel özel bir cerrahi prosedür bulunmamaktadır (Canapp, Leasure, Cox, Ibrahim & Carr, 2016).

CrCL rupturu bulunan köpeklerde, tibia'nın cranial itme gücüne bağlı şekillenen anormal içe rotasyon, ilerleyici OA gelişmesine ve beraberinde oluşacak sekonder menisküs hasarına sebep olur. CrCL rupturu akut travmalar sonucu oluşabildiği gibi ligamentte oluşan kronik dejeneratif değişiklikler sonucu da ani olarak oluşabilir. CrCL'de dejeneratif değişikliklere sebep olan yaş, ırk, vücut ağırlığı ve aşırı tibial plato açısı gibi birçok etken vardır. Dejenere olmuş CrCL'nin histolojik incelenmesinde ligamentte kolajen ipliklerinin düzensizliği ve ligamentositlerdeki fenotipik değişiklikler rapor edilmiştir (Ichinohe ve ark., 2015).

Genu eklemінде şekillenmiş olan OA, genellikle fiziksel muayene ve radyolojik inceleme ile tanınır. Ortopedik muayenede; topallık, farklı derecelerde şekillenmiş genu eklemi instabilitesi, eklem kapsülasında kalınlaşma ve pasif eklem hareketlerinde krepitasyon gözlenir. Radyolojik incelemede; infrapatellar yağ

dokusunda radyopasite değişiklikleri, femoral condilus'un trochlear kenarının medial kısmında osteofit oluşumu, eklem kapsülasında opasite artışı, femur ve tibia'da CrCL'in yapışma yerinde değişiklikler görülür. Ultrasonografi, eklem sıvısı ve eklem yumuşak dokularında meydana gelen değişikliklerin tanısında yardımcı olur. Diğer yardımcı tanı yöntemleri [sintigrafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI)] daha optimal görüntü oluşturarak ligament ve eklem diğer dokularında meydana gelen patolojiler hakkında daha fazla detay sağlar. Ayrıca genu eklemine artroskopik incelemesi de eklem patolojilerinin tanı ve tedavisi için yapılabilir (Ramírez-Flores ve ark., 2017). MRI non-iyonize, non-invaziv, ve çok planda görüntü sunan bir yöntemdir. Lokomotor sistemde kıkırdak ve diğer yumuşak doku detaylarını daha iyi gösterdiği için özellikle OA tanı ve tedavisi sonrası değerlendirilmelerde güvenilir bir tanı yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Bu nedenle, MRI, eklem patolojilerinin tedavi takibinde yaygın olarak tercih edilmektedir (Wachsmuth ve ark., 2003).

CrCL rupturunun tedavisi sonrası optimum eklem fonksiyonu sağlamak için her boyuttaki hastalarda cerrahi stabilizasyon önerilir. Konservatif tedavi olarak istirahat ve antienflamatuar ilaç uygulanan hastalarda genellikle 6 hafta içerisinde topallığın belli derecede azalması ile tedaviye yanıt alındığı görülür. Bu hastalarda ekstremitenin normal fonksiyonunu kazanmış gibi görünse de eklem instabilitesi düzeltilmediği için çoğunlukla eklemlerde sekonder dejeneratif artrit ile ilişkili bulgular şekillenir. Vücut ağırlığı genellikle sağlam ekstremiteye kayar ve sağlam ekleminde şekillenen anormal yüklenme sonucu (sağlam CrCL'nin yaşlanma ile bağlantılı mekanik zayıflığı da olayı tetikler) 12-18 ay sonra sağlam genu ekleminde de CrCL problemi baş gösterir. CrCL rupturunda uygulanan intrakapsüler operatif teknik olarak; tensor fascia lata'dan oluşturulmuş distal ve proksimal fasiyal şeritin femur ve tibia'dan açılan kemik tüneline geçirilmesi ya da fasiyal şerit yerine allogreft ya da sentetik greft uygulanması kullanılmaktadır. Ekstrakapsüler operatif teknik olarak lateral fabellar dikiş, eklem sabitleyici askılar, caput fibula'nın transpozisyonu, gerdirme bandı ve fasiyal üst üste bindirme teknikleri uygulanmaktadır. Osteotomi teknikleri olarak; tibial plato düzleştirme osteotomisi, tibial kama osteotomisi ve tuberositas tibia ilerletme yöntemleri kullanılmaktadır (Fossum, 2012). Anchor dikiş yöntemi, tendo ve ligamentlerin kemiğe

sabitlenmesinde kullanılan farklı bir yöntemdir. Anchor dikiş, kemik üzerindeki yumuşak doku miktarının iyileşmeyi imkansız kıldığı durumlarda direkt onarıma destek olmaktadır. Başarı şansı, kullanıma ve klinik sonucu etkileyebilecek biyolojik ve biyomekanik faktörlere dayanır (Chaudhry, Dehne, & Hussain 2017). CrCL onarımı için birçok operatif ve konservatif tedavi tekniği kullanılsa da uygulanan tekniklerin hiçbiri OA gelişimine engel olamamaktadır (Muro, & Lanz, 2017).

OA, eklem kıkırdağı ve subkondral kemikte destrüksiyon ve reperasyon olayları arasındaki normal dengenin bozulması sonucu gelişen, sadece kıkırdak dokusunun değil, eklemi oluşturan ve destek sağlayan kemik, sinoviya, kapsüla, ligament, kas ve tendoların bütün olarak yer aldığı dinamik bir hastalık sürecidir (Murat, Karadam, Ozkal, Karatosun, & Gidener, 2007). OA'lı eklemde fonksiyon kısıtlanması ile birlikte kronik ağrıya neden olan eklem kıkırdağında progresif kayıp görülür. Sinoviyal inflamasyon, kıkırdak hasarının başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Sitokinler ve matriks azaltıcı enzimlerin kıkırdak yıkımını etkilediği düşünülmektedir. Matriks metalloproteinaz (MMP), monosit kökenli hücreler ve sinoviyal hücrelerce aktive edilerek interlökin (IL) -1 β gibi yangı öncesi sitokinler tarafından önemli ölçüde artar. MMP, kıkırdak matriksinin neredeyse bütün yapılarını direkt olarak yok eder. Bu nedenle OA tedavisinde yıkıcı faktörlerin belirlenerek azaltılması sonucu OA gelişimi yavaşlatılabilir (Akasaki ve ark., 2009).

OA ile ilgili patolojik değişiklikler yumuşama, fibrilasyon, ülserasyon ve eklem kıkırdağında kayıp olarak meydana gelir. Enzimatik ve mekanik faktörlerin etkisiyle matriksi içeren biyokimyasal değişiklikler bozulmaya uğrar. Matriks homeostasisinde ve kıkırdak yıkımında meydana gelen değişikliklerin ana sebebi kondrositlerin ürettiği aşırı MMP'dir. Normal eklem dokusunda metallaoproteinaz az miktarda sentezlenir. Osteofitler, eklemde OA ile ilişkili karakteristik morfolojik bulgulardır. Osteofitler kıkırdağı onarıcı yanıt olarak gelişmektedir ve periost ya da sinoviyumdan köken almaktadır. Osteofitlerin gelişimini tetikleyen sebep bilinmemektedir ancak eklem kapsülünde osteoartrozis ile ilişkili yangısal değişikliklerin, kıkırdak aşınma partiküllerinin ve çözünebilir kıkırdağa spesifik makromoleküllerin sebep olduğu düşünülür. Sinoviyal makrofajların kıkırdak aşınma partiküllerini fagosite etmesi sonucu sinoviyal membranda ve eklem kapsülünde kronik yangı şekillenir. Tümör nekrozis faktör (TNF) α , IL-1, IL-6 gibi yangısal

sitokinler ortaya çıkar (Klocke ve ark., 2005). Ekstraselüler matriks temel olarak kolajen, proteoglikan ve sudan oluşur. Sinoviyal sıvıda bulunan hidroksiprolin ve glikozaminoglikan konsantrasyonu yeni doğanlarda en yüksektir ve yaşlandıkça azalır. OA'lı eklemlerdeki bu maddelerin konsantrasyonu etkilenmeyen eklemlere kıyasla oldukça düşüktür. Hidroksiprolin kıkırdak dejenerasyon indeksi ve genel MMP aktivitesiyle ilişkilidir (van den Boom, Brama, Kiers, Groot, & van Weeren, 2004). Kondroid metaplazide meydana gelen karakteristik değişiklikler ekstraselüler matrikste oluşur. Ligamentlerin ekstraselüler matriksi, ligamentin gerilme gücü anlamına gelen yüksek miktarda tip I kolajenden oluşur. Dejenere olmuş ligamentlerde kondroid metaplazi tip I kolajenin azalmasına tip II, tip III ve x kolajeninin artmasına sebep olur (Ichinohe ve ark., 2015). Hyaluron sırasıyla kondrositler ve eklem kıkırdağı ile sinoviyal yapıda bulunan sinoviyal fibroblastlardan sentezlenir. Hyaluron, şoku absorbe etmesi ve yumuşak eklem hareketi sağlamasının yanı sıra oluşan yangı, ağrı ve kıkırdak hasarının sınırlı kalmasını sağlar. Yaralanma ve yaşlanma gibi etkenler eklem biyomekaniği ve fizyolojisini etkileyerek hyaluron'un miktarı ve kalitesinde farklılıklara yol açar. Kıkırdak ve sinoviyal sıvıda bulunan hyaluron azaldığı zaman geri dönüşümsüz OA'ya sebep olur (Venable, Stoker, Cook, Cockrell, & Cook, 2008).

Eklemdeki patolojik değişikliklerin standardizasyonu ve derecelendirilmesi için doku örneği almak güçtür. Eklemi oluşturan dokulardaki yapısal değişiklik ile bu değişiklikleri etkileyen risk faktörlerini belirlemek ve tedavi etkinliğini değerlendirmek için deneysel çalışmalar yapılmalıdır. Genellikle OA oluşturmak için travma, ameliyat, enzim gibi eklem instabilitesi ve matriks dejenerasyonu oluşturan ve kondrosit metabolizmasını bozan yöntemler tercih edilir. Proteolitik enzimlerden biri olan papain ile deneysel oluşturulan OA modelinde kıkırdak yapısındaki değişikliklerin "Modifiye Mankin" skorlaması kullanılarak zamana bağlı derecelendirilmesinin (eklem kıkırdağı yapıları, hücre sayıları, toluidin mavisi veya safranin-O ile boyanabilme özelliği, geçiş bölgesinin özelliği ve kıkırdak yüzeyde pannus formasyonu olup olmaması beş ayrı kategoride puan verilerek değerlendirilir) yapıldığı bildirilir (Murat ve ark., 2007).

Sitokinlerin ve yıkımlayıcı matriks enzimlerinin kıkırdak doku üzerinde direkt olarak etkisi düşünülerek katabolik faktörleri azaltmak, OA'nın ilerlemesini

yavaşlatmak veya tersine çevirmek için bazı ilaçlar kullanılmaktadır. Lipid düşürücü ilaçlardan olan statinlerin antienflamatuvar etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. İnsanlarda mononükleer hücrelerinden üretilen IL-1 β ve tavşanların makrofajlarından üretilen MMP-1, -3 ve -9'un bu maksatla geniş etkiye sahip olduğu görülmüştür. Tavşanlarda deneysel oluşturulan OA'nın gelişimi sırasında eklem içi statinin enjeksiyonunun, enflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve matriks yıkımlayıcı enzimlerin ekspresyonunu azaltabildiği ve kıkırdak yıkımını sınırlandırdığı belirlenmiştir (Akasaki ve ark., 2009).

OA gelişiminde iki ana etken vardır. Bunlar kondrositlerdeki ve ekstraselüler matriksteki kayıptır. Matriksteki kayıp, kondrositlerin homeostazisinde değişikliklere, proteolitik enzimlerde artışa, aşınmış ve OA'lı kıkırdağa sebep olur. Normal eklem kıkırdağı ile kıyaslandığında kondrositlerde apoptozis artışına neden olur. OA gelişiminde bazı genlerin apoptozisi indüklediği de belirtilmiştir. MMP-1, -9 ve -13 kolajenlere yapışan, MMP-3 de proteoglikanlara yapışan proteolitik enzimlerdir. Bu enzimlerin aktive olması kolajen ve proteoglikan içeren ekstraselüler matriksin yıkımına ve OA ile ilişkili fissurların ve fibrilasyonların oluşmasına sebep olur (Robertson ve ark., 2006).

IL-1 ve IL-6 gibi yangısal sitokinler kıkırdak dejenerasyonunda önemli rol oynar. Bu sitokinler MMP'lerin üretimini indükler ve tip II kolojen ve agrekan dahil doku spesifik makro moleküllerin sentezlenmesini azaltır. IL-1 β ve IL-6, OA'lı sinoviyal sıvı ve serumda artmaktadır. Non steroid antienflamatuvar tedavinin OA'lı olgularda sinoviyal sıvıda MMP üretimini arttırdığı tespit edilmiştir (Hashizume, & Mihara, 2009).

OA'nın erken dönem bulgularını değerlendirmek için tavşanlarda deneysel CrCL transeksiyon modelleri kullanılmaktadır. Ancak bu modeller ekstremite hareketini, sinoviyal sıvı bileşimini ve eklem kıkırdağı dejenerasyonunu tetiklediği için OA'nın erken dönem biyolojik değişikliklerinin değerlendirilmesini bazen zorlaştırabilir (Liu ve ark., 2016).

Yukarıdaki literatür bilgileri temelinde, sunulan tez çalışmasında, tavşanlarda deneysel oluşturulmuş CrCL rupturunun tedavisinde eklem stabilitesi sağlayan yöntemlerin (ekstra ve intraartiküler yöntemler) postoperatif erken dönem MRI ve histopatolojik bulgular temelinde karşılaştırmalı değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Eklem Anatomisi

Herhangi iki kemiğin birleştiği bölgeye artikülasyon ya da eklem denir. Eklem hareketi, ligament, tendo ve kaslar ile sağlanır (Reece, 2015).

Eklemler, kemikleri sıkıca birleştirilmek veya serbest hareket ettirmek için tasarlanmıştır. Bu nedenle, vücuttaki eklem yapılarında çeşitli farklılıklar vardır. Bu farklılıklar eklem sınıflandırmasını zorlaştırır. Eklemler; kemikleri yoğun bağ doku ile bir arada tutan fibröz, kemikleri kıkırdak doku ile bir arada tutan kartilajinöz ve kemiklerin birleşim yerinde içi sıvı ile dolu yapılardan oluşan sinoviyal olmak üzere üçe ayrılırlar (Dyce, Sack, & Wensing 2010).

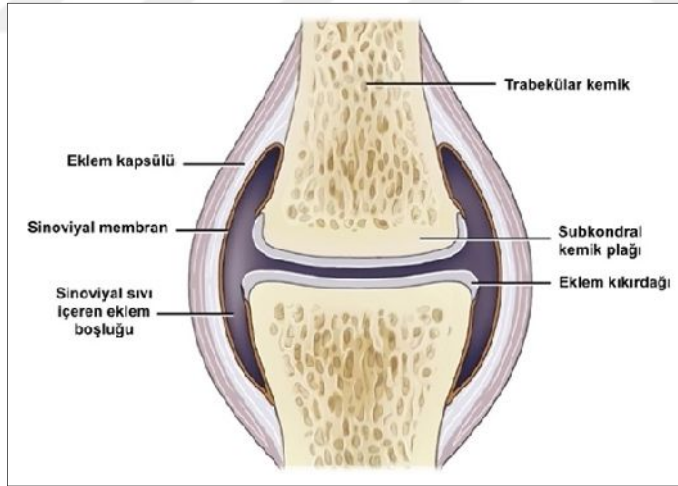
Fibröz eklem, sinartrosis (oynamaz eklem) olarak bilinir ve sindesmosis (bağ doku ile bağlantılı), sütur (dikiş benzeri bağlantı) ve gomfoz (gömme eklem) tipinde eklem yapılarını içerir. Hyoid apparatus'un temporal kemiğe olan bağlantısı sindesmosis'e, kafatasındaki düz kemiklerin birleşimi sütur ekleme ve fibröz doku ile dişlerin alveollere olan implantasyonu ise gomfoz ekleme iyi birer örnektir (Evans, & de Lahunta, 2013). Fibröz eklemlerde, eklem kapsülü yoktur ve kemikler önce fibröz doku ile birbiriyle tutunup daha sonra kemikleşirler (Akers, & Denbow, 2013).

Kartilajinöz eklemler, amfiartroz (yarı oynar) eklem olarak bilinir ve basınç veya esneme gibi sınırlı hareket imkanına sahiptirler. Kemiklerin birleşmesi hiyalin, fibröz veya her ikisinin kombinasyonu ile sağlanır. Gelişimini tamamlamamış uzun kemiklerin epifizi ile diyafizi arasındaki bağlantı ve kostakondral eklemler hiyalin kıkırdak eklemleridir. Uzun kemikler gelişimi tamamlandığında, sinostoz şekillenir ve kemiksel birleşme gerçekleşir (Evans, & de Lahunta, 2013). Kartilajinöz eklemlerin; sinkondrozis ve simfisis olmak üzere iki tipi vardır. Uzun kemiklerde bulunan epifizeal plaklar ve ilk kosta ile manubrium arasında bulunan eklem sinkondrozis için iyi bir örnektir. Simfisis pelvis, simfisis eklem için örnek olarak verilebilir (Akers, & Denbow, 2013).

Fibrokartilajinöz diskler, şok absorbsiyonu yapar ve birkaç eklemden üç değişik yapıda görülür. Genu ekleminde medial ve lateral olarak yerleşim gösteren iki adet disk vardır ve bu diskler ligamentler ile ekleme bağlıdır. Temporomandibular eklemden bulunan disk ise eklem boşluğunu iki parçaya ayırır ve biri diğerinin üzerine uzanır. İntervertebral diskler, iki vertebra arasındaki boşluğu tamamen doldurduğu için gerçek eklem olarak kabul edilmezler. İstisna olarak atlas ve axis arasında intervertebral disk olmadığından burada normal bir eklemlenme vardır (Budras, McCarthy, Fricke, & Richter, 2007).

Sinoviyal eklem, kapsüle olarak bilinen bir kılıf içine yerleştirilmiş bir yapıdır ve iki veya daha fazla kemiğin hareketini sağlar. Sinoviyal eklem farklı dokulardan oluşan bir organ olarak kabul edilir. Eklem içindeki bir dokuda oluşan hastalık diğer dokuları da etkiler (Archer, Dowthwaite, & Francis-West 2003).

Sinoviyal eklem, hareket imkanı sağlayan diartroidal (oynak eklem) veya gerçek eklem olarak bilinir. Tüm sinoviyal eklemler; eklem boşluğu, dış fibröz katman ve iç sinoviyal membrandan oluşan eklem kapsülü, sinoviyal sıvı ve eklem kıkırdağı gibi yapıları içerir (Şekil 1) (Evans, & de Lahunta, 2013).



Şekil 1. Diartroidal eklemin şematik yapısı (McIlwraith CW, Frisbie DD, Kawcak CE, van Weeren PR, 2016).

Sinoviyal eklemlerden bazıları eklem içi ligamentler, menisküs ve yağ doku desteği gibi yapılara sahiptir. Bu yapılar eklem kapsülünün fibröz membranından köken alırlar. Kan dolaşımı eklem yakınındaki arter ve venöz damar ağları ile sağlanır. Sinoviyal membranlarda eklem boşluğundaki bazı maddeleri hızla uzaklaştıran lenfatik damarlar da vardır. Sinoviyal eklemlerin sinirsel innervasyonu

eklem yakınındaki sinirler ile sağlanır. Eklem sinirleri vazomotor fonksiyonlarla ilişkili proprioseptif lifler, nosiseptör lifler ve sempatik viseral eferent ve viseral aferent liflerden oluşur. Sinirsel innervasyonun amacı propriosepsiyon ve açılal hareketlerin tanınmasıdır (Evans, & de Lahunta, 2010). Diartroidal eklemlerin uçları hiyalin kıkırdak ile kaplıdır. Eklem kıkırdağı hiposelüler, anöral, lenfatik ve avaskülerdir. Eklem bu eşsiz yapıları, sıkıştırma kuvvetlerine direnç sağlama, yük dağılımı ve sinoviyal sıvı ile birlikte eklem bileşenlerinin yüzeyel sürtünmelerini önleyen elastik bir malzeme olarak iş görür (Huber, Tratting, & Lintber 2000).

Sinoviyal eklemler altı gruba ayrılırlar: soket sinoviyal eklem, aynı zamanda siferoid veya triaksial olarak isimlendirilir ve en geniş hareket imkanına sahiptir. Kalça ve omuz eklemi bu tür sinoviyal eklemlerdir. Hinge sinoviyal eklem, aynı zamanda gingilimus veya monaksial eklem olarak da isimlendirilir. Bu eklem hareketi fleksiyon ve ekstensiyon ile sınırlıdır. Diz, dirsek ve interfalangeal eklemler bu eklem yapılarına örnektir. Pivot sinoviyal eklem, trokoid veya monaksial eklem olarak da isimlendirilir ve sınırlı rotasyon hareketi sağlar. Atlantoaxial ve proksimal radioulnar eklem bu eklem örnektir. Elipsoidal veya kondiloid sinoviyal eklem, biaksial olarak da isimlendirilir ve rotasyon hariç tüm açılal hareketlere izin verir. Radiocarpal eklem bu tip için örnek olabilir. Saddle sinoviyal eklem, sellar veya biaksial olarak da adlandırmaktadır, rotasyon dışındaki tüm hareketlere izin veren eklemlerdir. Carpometacarpal eklem bu eklem tipine iyi bir örnektir. Plane sinoviyal eklem, kayan eklem olarak da isimlendirilmektedir. Intercarpal ve intertarsal eklemler bu eklem grubundadırlar (Akers, & Denbow, 2013).

Eklem kapsülasında sinoviyal membran, sinoviyal sıvının üretiminden sorumlu vasküler bir dokudur. Sinoviyal membran kemik üzerine doğru uzanır ve periost ile birleşir. Sinoviyal membran, eklem kıkırdağı ve fibrokartilajinöz yapıların temas yüzeyleri hariç eklem içerisindeki tüm yapıları kapsar. Sinoviyal membran, eklem içindeki ligamentlerin etrafını ve eklem yakınından geçen kas, tendon, damar ve sinirleri de içine alır. Eklem kemiklerinin düzensiz kısımlarını yağ doku doldurur. Plika sinovialis, sinoviyal membran uzantısıdır ve yağ doku içermektedir. Sinoviyal membran, fibröz katmandan geçerek tendo ve ligamentler arasında bursal kese gibi işlev görebilir. Eklem kapsülasının fibröz membranı sarı elastik lifler içermektedir. Birçok eklemde ligamentler, fibröz kapsüla kısmının kalınlaşması ile oluşur. Ancak

genu eklemının patellar ligamenti, fibröz kapsüladan köken almaz. Patellar ligament, quadriseps kasının insersiyosunun tendojen uzantısı olarak düşünülür. Büyük hareketlerin şekillendiği eklemlerde fibröz membran, fleksor ve ekstensor yüzeylerde genellikle ince ve gevşektir. Hareketin en az olduğu kenarlarda ise kalındır. Fibröz membrandaki bu kalınlaşmalar kollateral ligament adını alır. Fibröz membran, eklem kıkırdağı kenarı ya da uzağındaki periosta yapışır (Evans, & de Lahunta, 2013).

Sinoviyal bursa ve sinoviyal kılıfların duvar yapıları eklem kapsülası ile aynıdır. Sinoviyal bursa, deri altında kemik ve tendoların arasında basınca maruz kalan alanlarda bulunur. Sinoviyal kılıflar tendoları yönlendirme ve onları bulundukları yerde tutmaya yardımcı olur (Budras ve ark., 2007).

Sinoviyal sıvı başlıca sinoviyal eklemlerin temas yüzeylerini kayganlaştırma görevi yapar. Bu yüzeyler hiyalin veya fibröz kıkırdaklardır. Fibröz kıkırdak birkaç kan damarı ve sinir içerirken, hiyalin kıkırdak içermez. Bu sebeple sinoviyal sıvı hiyalin kıkırdağı besleyici madde taşınma ve atık metabolitlerin uzaklaştırılması gibi ek fonksiyonlar içerir. Ayrıca sinoviya, lökositlerin eklem boşluğundaki sirkülasyonunu ve eklem kıkırdağının aşınma ve yıpranma ürünlerinin fagosite edilmesini sağlar. Yetişkin bir köpeğin genu eklemінде ortalama 0,2-2 ml sinoviyal sıvı bulunur. Sinoviyanın kimyasal birleşimi doku sıvısına yakın olduğu için diyalizat olarak düşünülür. Musin, sinoviyal membrandaki fibroblastlar tarafından üretilir. Musin tuz, albümin, yağ partikülleri ve hücrel atıkları içerir. Sinoviyanın kantitatif bileşimi büyük ölçüde yüzey fibroblastlarının altında yatan doku tipine ve bu dokunun damarlanma derecesine bağlıdır. Musin, içeriği nedeniyle sinoviyal eklem kıkırdağında yapışkan bir kılcal film oluşturur (Evans, & de Lahunta, 2010). Sinoviyal sıvı, eklemi kayganlaştırmak ve artiküler kıkırdağı beslemek için vasküler endotel ve interstisyumdan üretilir. Sinoviyal membran, sinoviyal A ve B hücreleri ile dendritik hücrelerden oluşur. Hyaluronik asit gibi mukoproteinler, sinoviyal sıvıya sinoviyal B hücreleri tarafından eklenir. Sinoviyal A hücreleri fagosit olarak işlev görür ve IL-1 ve prostaglandin E salgılar (Fossum, 2013).

Eklemlerde genellikle hiyalin kıkırdak bulunur. Hiyalin kıkırdak, ekstraselüler bir matriks içinde dağılmış kondrositlerden oluşan, yoğun beyaz bir bağ dokusudur. Eklem kıkırdağının yüzde yetmişi sıvıdır. Kondrositler matriks üretmektedirler ve bu nedenle kıkırdak oluşumu sırasında sayıca aktif olarak fazladır. Kondrositlerin

sayı ve metabolik etkinlikleri yaşla birlikte azalır (Fossum, 2013). Kıkırdak dokusu sinir ve kan damarı içermez ancak yaralanma veya kısmi rezeksiyon sonrasında rejenere olabilir. Kıkırdağın beslenmesi siynovia tarafından sağlanır. Eklem kıkırdağının kalınlığı farklı eklemlerde ve aynı eklemde farklı bölümlerinde değişiklik gösterebilir. Genç ve sağlıklı eklemlerde kalınlığı en fazladır. Sağlıklı eklem kıkırdağı esnekliği ve basınca dayanıklı olup yarı saydam ve mavimsi parlak renktedir (Evans, & de Lahunta, 2013).

Kıkırdak kalsifiye bir tabaka ile subkondral kemiğe bağlanır. Subkondral kemik, hareket ve aktivite ile oluşan biyomekanik kuvvetlerin zayıflatılmasında önemli rol oynar. Kıkırdak tabakası ile subkondral kemik arasındaki en önemli fark, subkondral kemiğin zengin vaskülarizasyon ve innervasyona sahip olmasıdır (McIlwraith, Frisbie, Kawcak, & van Weeren, 2016).

Genu eklemine eklem kapsülü birbiri ile bağlantılı üç farklı boşluklu bölümden oluşur. Bunlardan ikisi femoral ve tibial kondiluslar arasında (femorotibial) ve üçüncüsü ise patellanın altındadır (femoropatellar). Femorotibial bölüm, susam kemiklerinin eklemlerini birleştirmek için caudal ve dorsal olarak uzanır. Lateral femorotibial bölüm, longitudinal digital ekstansör kasın tendon kılıfı olarak ekstansör oluk boyunca distal olarak devam eder ve popliteus tendosunu çevreler (Evans, & de Lahunta, 2013).

Menisküsler eklem boşluğunu iki bölüme ayıran tam veya kısmi fibrokartilajinöz yapılardır. Genu eklemine gelen yükün aktarılması ve enerjinin emilimi ile birlikte ayrıca rotasyon ve varus-valgus hareketlerinin önlenmesine yardımcı olur. Temporomandibular ekleminde de benzer şekilde ince ve tam bir disk bulunur. Genu eklemine iki adet tam olmayan menisküs bulunur. Bu nedenle eklem boşluğunun tüm yapıları birbirleri ile iletişim halindedir. Menisküslerin küçükte olsa kan damarı ve sinirsel yapısı olduğundan dolayı rejenerasyon özellikleri bulunmaktadır. En önemli görevi travma nedeniyle eklem hasarını minimize etmektir (Evans, & de Lahunta, 2013; Fossum, 2013).

Ligamentler, iki veya daha fazla kemiği bir araya getiren, kolajen dokudan oluşan yapılardır. Birçok ligament ekstraartiküler olarak bulunurken, genu ve kalça eklemi gibi eklemlerde intraartiküler olarak da ligamentler bulunur. Eklem kapsülünün fibröz katmanından köken alırlar. Ligamentler sinoviyal membran ile

kaplıdır ve kemiklerin birbiri üzerinde kaydığı eklemlerin kenarlarında fazlaca bulunurlar. Ligamentler, histolojik olarak, paralel veya spiral kolajen liflerden oluşur ve genelde hepsi bir miktar sarı elastik lif içerir (Evans, & de Lahunta, 2013). Bulundukları ve uzandıkları yere göre ligamentlerin şekil ve boyutları farklıdır. Genellikle ligamentlerin yüzeylerini kaplayan “epiligament” olarak adlandırılan vasküler bir üst katman bulunur. Bu katman, ligamentten ayırt edilemez ve ligamentin bağlandığı kemiğin periostu ile birleşir. Epiligament, superior medial genikülat arterin bir dalından beslendiği için ligamentten daha vaskülerdir. Sinirsel olarak, duyuşal ve propriyoseptif sinirlerle birlikte daha hücrelidir (Frank, 2004).

2.1.1. Genu Eklemi

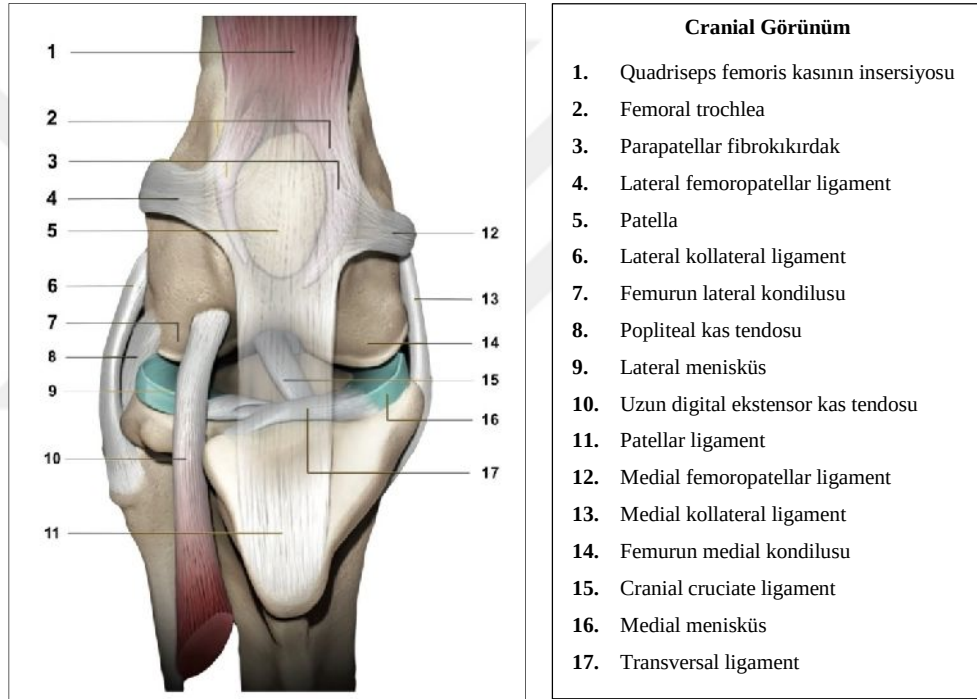
Genu eklemi, kas-iskelet sisteminin en büyük sinoviyal eklemdir. Femorotibial ve femoropatellar olmak üzere iki ayrı eklemden oluşur. Eklemde femur ve tibia arasında bulunan menisküs femorotibial eklemün uyumunu sağlar (Verez-Fraguela ve ark., 2017). Genu eklemünde kuvvetleri nötralize eden birtakım anatomik yapılar vardır. Eklem fonksiyonu; kuvvetli kas-iskelet yapıları, menisküs ve ligamentler ile statik desteğe sahiptir (de Rooster, Bruin, & Bree 2006).

Eklem hareketleri eklemi oluşturan anatomik yapıların işlevleri ile doğrudan ilişkilidir. Bu bileşenlerin herhangi birinde patoloji oluşması, eklemün diğer yapılarında dolaylı olarak hasar oluşumuna ve sonuçta eklem disfonksiyonuna yol açar. Bu nedenle, genu eklemünün normal anatomik yapı ve işlevinin bilinmesi eklem hasarının doğru tanı ve tedavisi için gereklidir (Carpenter, & Cooper, 2000).

Eklem temel olarak femurun distali, tibia ve fibulanın proksimali olmak üzere üç uzun kemik ve dört susam kemiğinden oluşur. Patella, en büyük susam kemiğidir. Diğerleri lateral, medial ve popliteal susam kemikleridir ki bu kemikler fabella olarak adlandırılır. Femurun dört köşeli distal ucu caudal olarak çıkıntı yapar. Bu çıkıntıların her biri medial ve lateral kondiluslarda ve trochlea’da olmak üzere üç ana eklem alanı oluşmasını sağlar. Medial ve lateral kondiluslar sagittal ve frontal olarak dışbükeydir ve interkondiloid fossa ile kalın ve silindirik yüzeyler oluştururlar (Tobias, & Johnston, 2012). Ana sferoidal kısım, eklemün femorotibial kısmını (articulatio femorotibialis) oluşturur. Bu yapı ile patella ve femur arasında femoropatellar eklem (articulatio femoropatellaris) bulunur. İki eklem, patella’nın

tibia'ya ligamentöz yapı tarafından sıkıca tutunmasını, femur ve tibia arasındaki hareketin patella ve femur arasında da meydana gelmesini sağlar. Tibia ve femur arasındaki uyum, medial ve lateral menisküsler ile sağlanır. Proksimal tibiafibular eklem de genu eklemi ile bağlantılıdır (Şekil 2) (Evans, & de Lahunta, 2013).

Femur'un interkondiler fossası, lateral ve medial interkondiler tüberküllerden oluşur. Bu tüberküller arasında menisküs ve çapraz bağların tutunması için cranial, sentral ve caudal intrakondiler bölgeler bulunur. Tüberisitas tibia'da digital ekstansor kas tendosu için cranial bir oluk bulunur ve burada popliteal çentik de caudal olarak görülebilir (Verez-Fraguela ve ark., 2017).



Şekil 2. Genu ekleminin anatomik yapılarının cranialden görünümü (Verez-Fraguela ve ark., 2017).

Femoropatellar eklem quadriceps kaslarının mekanik etkilerini artırır ve ekstensor fonksiyonunu kolaylaştırır (Slatter, 2003). İnsanlarda ve köpeklerde genu eklemi stabilitesinde aktif kas hareketlerinin etkisi vardır. Ekleme cranial'den quadriceps kası ve patellar tendo destek sağlarken, caudal'den gastrokinemius, hamstring ve diğer kaslar destek sağlar (de Rooster, Bruin, & Bree 2006).

Eklem kapsülasının birbiri ile ilişkili üç farklı boşluğu mevcuttur. En büyük boşluk patella ile femur arasında, diğer iki boşluk ise femoral ve tibial kondiluslar arasında bulunur. Eklem kapsülası yapısal olarak fibröz retinakulum ile eklemi

bağlayan ligament ve tendolar tarafından güçlendirilir. Patella'nın distalinde, eklem kapsülasının sinoviyal ve fibröz katmanları, infrapatellar yağ dokusu tarafından ayrılır. Bu infrapatellar yağ dokusu distale doğru kalınlaşır. İnfrapatellar yağ dokusunun yer değiştirmesi radyografide görüntülenebilir. Eklem kapsülasının kalınlaşması eklem efüzyonunu işaret eder (Slatter, 2003). Proksimaldeki eklem kapsülasının femoropatellar boşluğu, quadriceps femoris tendosuna 1,5 cm derinlik oluşturur. Büyük ırklarda eklem kapsülasının lateral ve medial patellar kısmı, trochlear kenardan femoral epikondilusa doğru yaklaşık 2 cm kadar uzanır. Patellanın distalinde, eklem kapsülasının cranial fibröz katmanı büyük miktarda yağ dokusu içerir (Evans, & de Lahunta, 2013).

Genu eklemine esas hareketi sagittal düzlemde gerçekleşen fleksiyon ve ekstensiyondur. Kollateral ve çapraz bağlar, menisküs ve femoral kondilusların makara şeklindeki geometrisi ile sadece tek düzlemli bir hareket oluşmaz. İkincil hareket türü, tibia'nın femur üzerinde transversal düzlemde meydana gelen döner hareketidir. Genu eklemine normal hareket aralığı fleksiyon ve ekstansiyonda yaklaşık 140 derecedir (Tobias, & Johnston, 2012).

Geniş eklem kapsülası cranial ve lateralde ince olmasına rağmen ligament ve tendolarla güçlenmiştir. Patella, eklem kapsülasının cranial duvarı ile bağlantılıdır. (Verez-Fraguela ve ark., 2017). Menisküs, eklem kapsülasının fibröz katından iki parça olarak gelişir ve keskin aksiyal kenarlar ile iletişim kurar. Bu kısımda tibia ve femur'un içbükey yapısıyla temas eder. Tibia'nın craniolateralinde ve tüberositas tibianın lateralinde sulkus muskularis vardır. Eklem bir boşluğu bu sulkusta distal olarak uzanır ve yaklaşık 2 cm boyunca ekstensor digitorum longus kas tendosu için bir kılıf oluşturur (Evans, & de Lahunta, 2013).

Lateral ve medial menisküs, semilunar, derin içbükey aksial ve kalın dışbükey abaksial sınırları olan fibrokartilajinöz disklerdir. Lateral menisküs biraz daha kalın olup medial menisküsten biraz daha büyük bir yay oluşturur. Menisküsler, sinoviyal eklemlerdeki ligamentler gibi, eklem kapsülasının fibröz katmanından meydana gelmiş yapılardır ve sinoviyal membran ile kaplıdır. Medial menisküs eklem kapsülasına bağlı iken lateral menisküs eklem kapsülasına bağlı değildir (Evans, & de Lahunta, 2013). Menisküsler, yaklaşık %64 su ve büyük miktarda kolajen, proteoglikan ve glikozaminoglikan içerir (Carpenter, & Cooper, 2000).

2.1.2. Genu Eklemının Ligamentleri

Genu eklemının ligamentleri sentral ve periferik olarak sınıflandırılır. Toplamda 15'ten fazla ligament bulunmaktadır. Bu ligamentlerin 7 tanesi menisküsler ve patella ile bağlantılıdır. Medial, lateral, cranial ve caudal yönlerde farklı periferik ligament grupları vardır. Genu eklemi stabilitesini sağlayan en önemli ligamentler; medial ve lateralde bulunan kollateral ligamentler ile klinik açıdan önemli olan sentral yerleşimli cranial ve caudal cruciate ligamentlerdir (Carpenter, & Cooper, 2000, Verez-Fraguela ve ark., 2017).

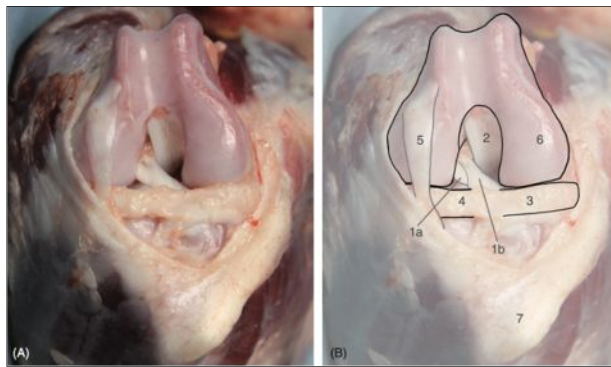
Meniskal ligamentler, menisküsleri tibia ve femura bağlar. Medial menisküsün cranial tibial ligamenti, menisküsün cranial aksiyal açısından çıkar ve tibianın cranial area interkondilarisine bağlanır. Medial menisküsün caudal tibial ligamenti, menisküsün caudal aksiyal açısından çıkar ve tibianın caudal area interkondilarisine bağlanır. Lateral menisküsün cranial tibial ligamenti, tibianın cranial area interkondilarisine bağlanır. Lateral menisküsün caudal tibial ligamenti, lateral menisküsün caudal aksiyal açısından çıkar ve tibia'nın popliteal kısmına bağlanır. Lateral menisküsün femoral ligamenti, menisküsün femura olan tek bağlantısı olup lateral menisküsün caudal aksiyal açısından çıkar ve medial femoral kondilusun dorsal kısmına bağlanır. Önceleri intermeniskal ligament olarak adlandırılan transversal ligament ise medial menisküsün cranial tibial ligamentinin caudal kısmından çıkan ve lateral menisküsün cranial tibial ligamentinin cranial kısmına yönelen küçük transversal lifli bir banttır (Evans, & de Lahunta, 2013).

Menisküsler kama şeklindedir ve periferde kenarları daha kalındır. İntermeniskal ligament CrCL'nin tibial bağlantısı üzerine uzanır ve cerrahi rekonstrüksiyonunda greft olarak kullanılabilir. Meniskal ligamentlere boynuz da denir ve hiyalinize alanlar bu boynuzlardan daha ziyade menisküsün gövdesinde bulunur. Meniskal boynuzlar kan damarı ve sinirlerden zengindir. Menisküs gövdesinin sadece %10-15'ine eklem kapsülasının sinoviyal pleksusundan damar sağlanır. Menisküs gövdesinin merkezi sinoviyal sıvının difüzyonu yoluyla beslenir. Menisküslerin fonksiyonları; enerji absorpsiyonu, ekleme gelen basınç transferi, eklem stabilizasyonu, eklem kayganlaştırılması, femorotibial eklem yüzeylerinin sürtünmesinin önlenmesidir. İnsanlarda menisküs ağırlığın %65'ini iletir (Slatter,

2003). Menisküsün avasküler özellik göstermesi menisküs tedavisine karar verme açısından önemlidir (Tobias, & Johnston, 2012).

Kollateral ligamentler eklem kapsülası ile birleşirler ve tamamen ekstraartikülerdirler. Cruciate ligamentler sinoviyal membran ile kaplıdır ve eklem caudal kenarından eklem kapsülasının içine doğru yönelirler. Cruciate ligamentler intraartiküler olarak bulunurlar ancak ekstrasinoviyaldirler. Lateral kollateral ligament tibia'nın varus, medial kollateral ligament tibia'nın valgus hareketlerinin önlenmesinden sorumludur (Slatter, 2003).

Çapraz bağlar, sentral olarak interkondiler fossada bulunur. Tibia'nın femur üzerindeki cranial ve caudal kayma hareketini önlerler. CrCL, femur'un lateral kondilusunun caudomedial kısmındaki interkondiloid fossadan çapraz şekilde çıkar ve tibia'nın cranial interkondiloid alanına doğru uzanır. CaCL, medial femoral kondilusun lateral yüzeyinden caudodistal yönde çıkarak tibianın popliteal çentiğinin lateral kenarına uzanır. CaCL, CrCL'ten biraz daha kalın ve uzundur (Evans, & de Lahunta, 2013). Her iki çapraz bağın uzunluğu eşit olsa da, tibiadaki distal bağlantı noktaları, femoral çıkış köklerinin neredeyse iki katı kadardır. Çapraz bağlar anatomi ve konumları nedeniyle, genu eklemine craniocaudal ve eksenel stabilitesi için en önemli desteği sağlarlar. CrCL cranial çekmece gözü hareketini önlerken, CaCL caudal çekmece gözü hareketini önleyerek eklemde stabilite sağlar. Ayrıca, CrCL genu eklemi kinematığı açısından önemli bir göreve sahiptir (Şekil 3) (de Rooster, Bruin, & Bree 2006).



Şekil 3. Genu eklemine fleksiyon pozisyonundaki şekli (A) ve hat çizimi (B). İnfrapatellar yağ pedinin uzaklaştırıldıktan sonraki cranial görünüm. 1a, CrCL'nin kaudolateral demeti; 1b, CrCL'nin craniomedial demeti; 2, CaCL; 3, medial menisküs; 4, lateral menisküs; 5, uzun digital ekstensor tendo; 6, medial femoral kondilus; 7, tüberositas tibia (Muir P, 2018).

Çapraz bağlar, interkondiler fossanın proksimal uçlarında çaprazlanarak birbirlerinin üzerinden geçerler. CaCL, CrCL'in medialinden uzanır. CrCL, travma,

aşırı kuvvet veya ligamentlerde dejenerasyon sonucu en sık yırtılan ligamenttir. Genu eklemleri fleksiyonda iken aşırı gerilir veya aşırı mediale rotasyona uğratılırsa CrCL yırtılır (Evans, & de Lahunta, 2013). CrCL yırtığında ligament kendi kendine iyileşemediğinden dolayı cerrahi rekonstrüksiyon endike olmaktadır. Cerrahi rekonstrüksiyon ile eklemlerde oluşabilecek dejeneratif değişiklikler önlenir, genu ekleminin kinematiği ve stabilitesi sağlanır (Duthon ve ark., 2006).

Çapraz bağlar tibiaadaki bağlantı noktalarına göre isim alır. Damarsal destekleri ise kemiklere bağlandığı yerlerden daha ziyade sinoviyal dokudandır. CrCL, craniomedial ve caudolateral kısım olarak iki fonksiyonel bölüme ayrılır. Craniomedial kısım hareket miktarına göre gerilir, caudolateral kısım ise ekstensiyonda gerilir fleksiyonda gevşer. Bu bilgi CrCL'in kısmi kopmalarının tanısında önemlidir. CrCL 20 µm genişliğinde kolajen lif demetinden oluşur. Temel olarak tip I kolajen ve daha az miktarda tip III kolajen bulunur. Lifler alt ve mikro olmak üzere iki farklı yapıdadır. CrCL'nin görevi cranial çekmece gözü hareketini ve hiperekstensiyonu sınırlamaktır. Ayrıca CaCL'nin bükülmesi ile tibianın içe rotasyonu da sınırlanır (Slatter, 2003). Köpeklerde CrCL'in uzunluğu vücut ağırlığı ile pozitif korelasyon olmakla birlikte ortalama 13,5-18,7 mm arasındadır (de Rooster, Bruin, & Bree 2006).

Patella, quadriceps kas grubunun insersiyon tendosu ile bağlı vücuttaki en büyük susam kemiğidir. Patella'da birleşen bu tendo patellar ligament olarak tüberositas tibiaa kadar devam eder. Patella'nın stabilitesi için ekstensor mekanizmanın anatomik ekseninde olması gerekir. Patella, eklemin cranial ve rotasyon stabilitesini sağlar ve hareket esnasında ekstensor mekanizmanın gerilimini koruyarak bir kaldıraç kolu görevi görür (Johnson, & Dunning, 2005).

Patellar ligament, eklem kapsülünün sinoviyal zarından distalteki yağ tabakası ile ayrılır. Patellar ligament ile tüberositas tibia arasında, bağlantı noktasına yakın küçük bir sinoviyal bursa bulunur. Patella, trochlea femoraliste fasiya lata ve daha ince olan medial femoral fasiya ile yerinde tutulur. Buna ek olarak medial ve lateral femoropatellar bağlar ile de stabilizasyon sağlanır. Bu bağlar üstteki femoral fasiya ile kısmen birlikte bulunur. Lateral bağ patellanın lateralinden gastrokinemius kasının lateralindeki fabellaya kadar izlenir. Lateraldekinden küçük olan medial bağ da femur'un medial epikondilusunun periostuna yapışır (Evans, & de Lahunta,

2013). Patella'nın her iki tarafında bulunan parapatellar fibrokıkırdak yapı dorsalde birleşir. Femoropatellar eklem, quadriceps kasının mekanik etkisini artırır ve genu eklemine ekstensiyonunu rahatlatır. Bu ekstensor mekanizma; quadriceps kas grubu, patella, trochlea, patellar tendo ve tuberositas tibia'dan oluşur (McKee, & Cook, 2006).

2.2. Eklem Histolojisi ve Fizyolojisi

Bir eklem fonksiyonunu tam yapabilmesi için, anabolik ve katabolik süreçlerin dengeli ve eklem biyomekanik yapısının stabil olması gerekir. Eklem herhangi bir organdan farklı olarak ayrı bileşenlere (kıkırdak, subkondral kemik, sinoviyal membran vb.) ve metabolik yapıya sahiptir (McIlwraith ve ark., 2016).

Eklemelerin kıkırdak morfolojileri kondrosit yapısına, kolajen lif oryantasyonuna, proteoglikan dağılımına ve eklem işlevine göre farklılık gösterir. Yüksek basınca maruz kalan eklemlerde kıkırdak daha sert ve proteoglikan içeriği artmış, düşük basınca maruz kalan eklemlerde ise kıkırdak daha yumuşamıştır. Hiyalin kıkırdak, uzun kemiklerin uç kısımlarında bulunan avasküler, anevral ve alenfatik bir dokudur. Neredeyse sürtünmesiz harekete izin veren ve aynı zamanda sıkıştırma yükünün ve dikey kuvvetlerin subkondral kemiğe iletilmesini sağlayan pürüzsüz, esnek ve aşınmaya dayanıklı bir dokudur. Kıkırdak doku, kondrositler ve ekstraselüler matriksten oluşur. Kondrositlerin sayısı doku hacminin %5'inden daha azdır. Kondrositler metabolik olarak aktif hücrelerdir ve ekstraselüler matriksin üretilmesi ve korunmasından sorumludurlar. Kondrosit, kapsül ve matriks kombinasyonu, "kondron" adı verilen fonksiyonel bir yapı oluşturur. Hücre dışı matriks temel olarak kolajen, proteoglikan ve sudan oluşur. Kolajen, proteoglikan ve su kombinasyonu, eklem gelen kuvveti subkondral kemik üzerine orantılı dağıtan ve eklemden pürüzsüz bir yüzey sağlayarak hareketi kolaylaştıran bir yüzey oluşturur. Kolajen, proteoglikan ve su kombinasyonunun normal miktarlarında farklılık olursa eklem kıkırdağı işlevi bozulur ve OAt başlar (Johnston, 1997).

Bağlayıcı doku lifleri; kolajen, retiküler ve elastik lifleri içerir. Kolajen, yetişkin bağlayıcı dokusunun başlıca lif tipidir. Kolajenin dönüşüm oranı dokuya bağlıdır ve aynı doku içinde değişebilir. Kolajen parçalanmasının çoğu metalloproteazların (örneğin kolajenaz) ve serin proteazların etkisiyle gerçekleşir. Lif

formundaki kolajenin moleküllerini elde etmek için propeptitlerin hücre dışı enzimatik bölünmesi şekillenir. Bu moleküller hücre dışı matrikste toplanır (Eurell, & Frappier, 2006). Kolajen fibrilleri, kıkırdak matriksine yapısal destek sağlamaktadır. Sıralı protein monomerlerinden oluşan farklı 19 kolajen türü vardır. Kolajen tip II, eklem kıkırdağındaki baskın kolajendir. Normal kıkırdakta az miktarlarda tip VI, IX, X ve V/XI kolajen bulunur. Tip VI kolajen, kondrositin periartiküler bölgesinde bulunmakta olup hücrenin matriks kolajen ve proteoglikanlara bağlanmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir. Proteoglikanlar, kolajen olmayan ve yetişkinlerde eklem kıkırdak ağırlığının %22-38'ini oluşturan hücre dışı matriksin yapısal bir parçasıdır. Bir proteoglikan monomeri, bir veya daha fazla tipte glikozaminoglikan zincirinin bağlandığı bir çekirdek proteinden oluşur. Eklem kıkırdağının yaygın glikozaminoglikanları; kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfat'tır. Hyaluronik asit, sülfatlı olmayan, kondroitin ve keratan sülfat gibi bir çekirdek proteine bağlanmayan bir glikozaminoglikandır. Hyaluronik asit hücre dışı matrikste bulunur, burada proteoglikan monomerleri ile kovalent olmayan bir etkileşime girerek zincir oluşturur. Hyaluronik asit, eklem kıkırdağı matriksi ve sinoviyal sıvının önemli bir bileşenidir. Hücre dışı matrikste bulunan hyaluronik asit kondrositler tarafından, sinoviyal sıvıda bulunan hyaluronik asit B tipi de sinoviyositler tarafından üretilir. Sinoviyal sıvıdaki hyaluronik asit eklemi yağlar ve moleküler bariyer görevi görür. Subkondral bölge, kalsifiye kıkırdak tabakası ile doğrudan temas halinde olan ince bir kemik plakası ve bu plakayı destekleyen süngerimsi kemikten oluşur. Eklem kapsülası üç katmana ayrılabilir: sinoviyal katman (sinoviyal intima veya membran olarak da adlandırılır), subsinoviyal katman (subintimal) ve fibröz eklem kapsülası. Sinoviyal katmanda tip A ve tip B olmak üzere iki tip sinoviyosit bulunur. Tip A, fagositik işlevdeki makrofaj benzeri sinoviyositlerdir. Tip B, kıkırdak ekstraselüler matriksinin ana bileşenidir. Hyaluronik asit ve glikozaminoglikan gibi proteinlerin ve diğer moleküllerin üretimi ve sinoviyal sıvıya salınımından sorumlu fibroblast benzeri sinoviyositlerdir. Tip B sinoviyositler degradatif enzimler üretebilmektedir. Her iki sinoviyosit türü sitokinler ve diğer mediatörleri de üretmektedirler (Johnston, 1997; McIlwraith ve ark., 2016).

2.2.1. Sinoviyal Eklemlerin Bileşenleri

Bütün sinoviyal eklemlerde eklem boşluğu, eklem kapsülası, sinoviyal sıvı, eklem kıkırdığı ve subkondral kemik bulunur. Kemiğin eklem yüzeyi hiyalin kıkırdak ile kaplıdır. Eklem kapsülası, sinoviyal sıvı üreten iç sinoviyal membran ve eklem stabilitesini sağlayan dış fibröz katmandan oluşur. Eklemlerin hareketleri kaslar, ligamentler, eklem kapsülası ve kemik şekilleri ile sınırlandırılır. Eklemi stabilize etmeye yarayan başlıca yapılar; kollateral, periartiküler ve çapraz bağlar ile menisküslerdir (McIlwraith ve ark., 2016). Eklemlerde yıpranmalar yaşlanma ile birlikte oluşur ancak travma ve hastalık gibi eklem kıkırdığında yapısal ve biyokimyasal değişikliklere neden olan etiyolojiler ile de yıpranma süreci hızlanır. Eklem kayganlığı sağlanarak eklem yüzeyinin geometrisi, sinoviyal membran ve sıvının fiziksel ve kimyasal özellikleri korunur (Piermattei, Flo, & DeCamp 2006).

2.2.1.1. Sinoviyal Membran

Eklem iç katmanını kaplayan sinoviyal membran, parlak pembe renkli, vasküler ve duyarlı bir bağ doku tabakasıdır. Membranın iç yüzeyinde, yüzey alanını arttıran çeşitli boyutlarda birçok fibriller uzantı mevcuttur. Müköz membranların aksine sinoviyal membran, sinoviyal sıvının kayganlaştırıcı bileşenlerinin (aminoglikanlar) üretiminden sorumludur. Diğer bileşenler ise kan plazmasından üretilir (Dyce ve ark., 2010).

Sinoviyal membran fibröz kapsülün içindedir. Femoropatellar boşluk ve kapsülün fibröz tabakasının sinoviyal membranı, cranialde infrapatellar yağ yastığı haline gelen yağ dokusundan ayrılır. Sinoviyal membran cranialde kıkırdak seviyesinde başlar, quadriseps femoris kasının altına doğru yönelir ve eklem boşluğunu genişleten sinoviyal boşluğun tabanını oluşturan supratrochlear girintiye neden olur. Sinoviyal membran caudalde, kondilusların kıkırdaklı kenarında femur ile bağlanır ve bunlara uygun yapıya bürünür (Verez-Fraguela ve ark., 2017).

Sinoviyal membran damardan zengindir. Kemikle karşılaştığı noktada periost ile birleşir ve eklem kıkırdığı ve menisküs hariç eklemlerdeki tüm yapıları kaplar. Temel olarak sinoviyositlerin (sinoviyal sıvı hücreleri) fagositozis ve sinoviyal sıvı üretimi olmak üzere iki fonksiyonu bulunur (Piermattei ve ark., 2006).

2.2.1.2. Sinoviyal Sıvı

Sinoviya, soluk saman renginden orta kahverengiye kadar değişen renkte viskoz bir sıvıdır. Genellikle çok az miktarlarda bulunsa da büyük eklemlerden fazlaca (at ve sığır eklemlerinden toplam 20-40 ml) elde edilebilir. Egzersiz yapan hayvanlarda sinoviya miktarının yüksek olduğu tespit edilmiştir (Dyce ve ark., 2010).

Sinoviyal sıvı, sinoviyositler tarafından üretilen bir kan diyaliz ürünüdür. Esas fonksiyonu eklem kıkırdağını kayganlaştırmaktır. Sinoviyal sıvı, aynı zamanda eklem kıkırdağının elektrolit ve metabolit dengesini korur. Sinoviyal sıvının temel glikozaminoglikanı, yüksek oranda polimerize olan ve büyük moleküler ağırlıklı serum proteinlerinin sinoviyal sıvıya girmesini önleyen hyaluronik asittir (Piermattei ve ark., 2006). Kan plazması ve sinoviyal boşluk arasındaki geçirgen yapı, besin maddelerinin sinoviyal sıvıya geçişine ve atık ürünlerin avasküler kıkırdaktan uzaklaşmasına izin verir. Bu değişim hem hidrostatik hem de plazma ve sinoviyal sıvı arasındaki kolloidal ozmotik basınç farklılığı ile şekillenir. Eklem iç basıncı subatmosferik (-2 ile -6 H₂O) olduğu için eklemün ultrafiltrasyonu kolaylaştır (McIlwraith ve ark., 2016).

Sinoviyal membran, normalde proteinler gibi büyük moleküllerin eklem boşluğuna girmesini seçici olarak önler. Sinoviyal sıvı, plazmaya benzer oranlarda elektrolit ve küçük moleküller (glikoz, laktat, oksijen vb.) içerir. Sinoviyal membran veya kondrositlerde yaralanma sonucu ortaya çıkan prostaglandinler ve sitokinler, sinoviyal membranın vasküler geçirgenliğinin artmasına neden olur. Bu durum, normal onkotik dengenin bozulmasına ve sinoviyal sıvının protein içeriğinde artışa yol açar. Sinoviyal sıvı üretiminin artması, yaralanma veya enflamasyonun bir sonucudur. İntraartriküler sıvı hacmi arttığında, sinoviyal membran yüzeyi boyunca küçük moleküllerin değişimi artar. Bu durumun, sinoviyal membran incilmesi ve sinoviyotisten kaynaklanmaktadır (Johnston, 1997).

Yangısal patolojilerde sinoviyal sıvı proteinleri artar. Bu durum ya hyaluronik asitin polimerize yapısındaki artış ya da subsinoviyal membranın kapillar permabilitesindeki artış sonucu oluşur. Her iki durum eklem efüzyonuna sebep olur. Bu nedenle yangısal ve non-yangısal eklem hastalıkları sinoviyal sıvı analizi ile kolayca ayırt edilebilir. Yangısal eklem hastalıklarında sinoviyal sıvı proteininin

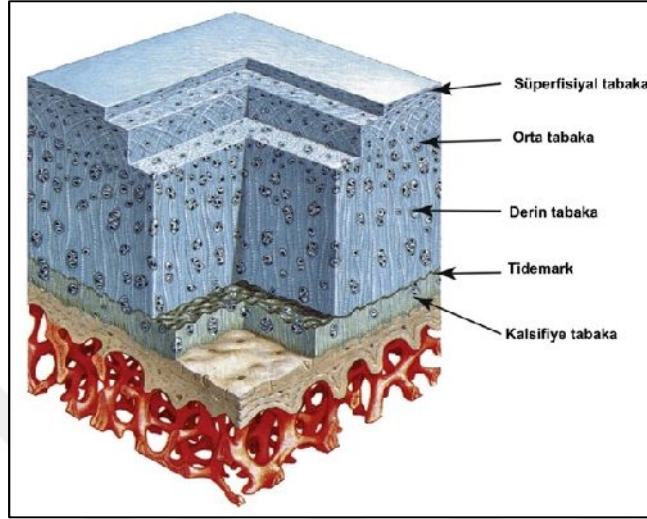
elektroforetik deseni değişikliğe uğrar, hücre popölasyonu artar ve hücre tip oranları da değişir. Glikozaminoglikan kalitesi enfeksiyon varlığında hızı, kronik OA’da ise yavaş olarak azalır. Sinoviyal sıvının viskozitesi mukoproteinlerle ilişkilidir (Piermattei ve ark., 2006).

2.2.1.3. Eklem Kıkırdağı

Eklem kıkırdağı, epifizise komşu olan ince subkondral kemik katmanına sıkıca bağlıdır. Kıkırdak perikondrium ile kaplı değildir ve eklem iç yüzeyi ile karşılaşan kıkırdak yüzeyi yumuşaktır. Eklem kıkırdağı, şekilsel olarak, eklem konvay yüzeyinin merkezinde ince konveks yüzeyin merkezinde ise kalındır. Kıkırdak matriksinin lif demetleri, kompresyon ve gerginliğin mekanik gücüne göre düzenlenir. Hiyalin kıkırdak matriksi, şoku absorbe etme özelliğindedir, esnektir ve viskoelastik yapıdadır. Eklem kıkırdağı; superfisial, intermedial, radial (derin) ve kalsifiye tabaka olarak bölümlenebilir. Superfisial tabaka, eklem kıkırdağının yüzeyine yakın ve stabilizeyi arttıran sıkı bir şekilde örölmüş kolajen liflerden oluşur. Kıkırdağın orta katmanını oluşturan intermedial tabaka yapısal olarak homojendir. Radial tabaka, kısmen bir arada şekillenmiş ışınsal kolojen liflerden oluşur. Kalsifiye tabaka da eklem kıkırdağı ve kemik arasında güçlü bir bağlantı sağlar (Şekil 4) (König, & Liebich, 2007).

Hücreler bulunduğu katmana göre farklı boyut, şekil ve metabolik aktiviteye sahiptirler. Superfisial tabaka, eklem kıkırdağının en ince bölgesidir. Düzleştirilmiş kondrositlerden oluşur ve yüksek konsantrasyonda su, düşük miktarda proteoglikan ve uniform kolajen lifi içerir. İntermedial tabaka, ekstraselöler matriks ile çevrelenmiş yuvarlak kondrositlerden oluşur. Kolajen lifleri rastgele düzenlenmiş olup proteoglikan miktarı artmıştır. Radial (derin) tabakada kondrositler sütunlar halindedir ve hücre hacmi en düşük düzeydedir. Bu kısım matriksin kondrositlerden en uzak tabakasıdır. Proteoglikan seviyesi yüksektir ve su konsantrasyonu da en düşük düzeydedir. “Tide mark” olarak adlandırılan dalgalı ve düzensiz hat, radial (derin) katmanı kalsifiye tabakadan ayırır. Tide mark’ın kenarları düzensizdir ve besin geçişi için kanal oluşturan küçük boşlukları içerir. Düzensizlikler dejeneratif lezyonların derecesi ile alakalıdır. Düzensizlikler en çok eklemlerin ağırlık taşımayan periferik kısımlarında belirgindir. Kalsifiye tabaka, yuvarlak kondrositler ve

proteoglikanların yokluğu ile karakterizedir. Kolajen lifler, artiküler yüzeye dik olarak yerleşmiştir ve kalsifiye bir matrikse tutunur. Subkondral kemik birçok eklemden çok incedir ve eklem paralel olarak yer alır (Şekil 4) (Huber, Trattning, & Lintner 2000).



Şekil 4. Eklem kıkırdağının katmanları (McIlwraith CW, Frisbie DD, Kawcak CE, van Weeren PR, 2016).

Bir sinoviyal eklem birincil derecede ağırlık taşıma yüzeyi eklem kıkırdağıdır. Eklem kıkırdağındaki kolajen ve proteoglikanlar, yüzeydeki gerilme ve kayma streslerine ve daha derinde de kıkırdak katmanlarındaki basınçlara dayanacak şekilde düzenlenmiştir. Kolajen, eklem yüzeyine doğru paralel, tide mark'ın hemen üzerindeki daha derin radial bölgeye (yani eklem kıkırdağı ve kalsifiye kıkırdak arasındaki bağlantı) doğru da dik olarak yönelir. Aynı zamanda, matriksin proteoglikan içeriği, eklem yüzeyinden tide mark'a kadar artar (Burr, 2004).

Eklem kıkırdağı, eklemlerin kayarak hareket etmesini sağlar. İskelet sisteminin en fazla darbe ve sarsıntı alıcı bölgeleridir. Kıkırdak esnekliği sayesinde darbeleri önlerken subkondral kemik şoku absorbe ederek kıkırdağı hasarlanmaya karşı korur. Normalde eklem kıkırdağı beyaz, pürüzsüz, parlak ve yarı saydamdır. Kan damarlarından, lenfatik damarlardan ve sinir uçlarından yoksundur. Besinler, kondrositlere ulaşmadan önce sinoviyal ve kıkırdak matriks bariyerlerini geçmelidir. Böylece, mekanik veya kimyasal bir eklem hasarı, sinoviyal reaksiyon oluşana kadar tanınmaz. Sinoviyal hastalığı tedavi etmek için kullanılan bazı ilaçlar (kortikosteroidlerin hyaluronik asit üretimini engellediği düşünülmektedir) eklem kıkırdağına zararlı olabilir. Kıkırdakta sinir uçları ve kan damarları bulunmaz. Derin

travmatik lezyonlar subkondral kemiğe ulaşmadıkça, kıkırdaktaki enflamatuvar onarım sürecinin başlaması imkansızdır. Kıkırdakların %80'i su, %10'u kolajen ve %10'u da proteoglikandır (Piermattei ve ark., 2006). Proteoglikanlar ve kolajen, kondrositler tarafından sentezlenir. Kıkırdaktaki kolajen lif ağı, kıkırdağa yük bindiğinde ortaya çıkan kuvvetlere direnmekten sorumludur. Proteoglikanlar, temel olarak hyaluronik asit ve glikozaminoglikanın bağlı olduğu birkaç çekirdek proteinden oluşan sert moleküllerdir. Kıkırdak matriksinin çoğunu oluşturan proteoglikanlar suyu bağlayabilirler (Montavon, Voss, & Langley-Hobbs 2009).

Eklem kıkırdağı avaskülerdir ve innervasyonu yoktur. İnnerve olmaması, eklem lezyonlarının hastada ağrı oluşturmada sinise ilerlemesinin nedenini açıklar. Oksijen ve besleyici gereksinimler sinoviyal sıvıdan, kıkırdak çevresindeki dokulardan ve kemik iliğine yakın damarlardan karşılanır. Difüzyonun oluşumuna, eklem hareketleri esnasında sıkıştırılırken sıvıyı emen ve takiben bu sıvıyı serbest bırakan kıkırdak matriksinin gözenekliliği yardımcı olur (Dyce ve ark., 2010).

2.2.1.3.1. Eklem Kıkırdağının Hücresel Yapısı

Olgun kıkırdakta kondrositler seyrek olarak bulunur ancak metabolik olarak oldukça aktiftirler. Kıkırdağın orta bölgesindeki hücreler, protein ve matriks bileşenlerinin yanı sıra kolajenlerin sentezlenmesinde de aktiftirler. Olgunlaşmamış kıkırdakta, mitoz bölünme yüzeyde ve bazillar tabakalarda görülür. İskelet olgunlaştığında, kıkırdak hücrelerinde mitoz bölünme görülmez. Kıkırdak hasarı ve OA gibi belirli durumlarda, kondrositlerin hücre sentezi ve çoklu bölünmesini yeniden başlattığına dair bilgiler olduğu bildirilir (Piermattei ve ark., 2006).

Kondrositler üniform değildirler ve kıkırdağın farklı bölgelerinde sayı ve şekil bakımından farklılık gösterirler. Kondrositler, ekstraselüler matriksi üretirler ve kolajen, proteoglikan ve kolajen olmayan proteinlerin sentezini ve ayrıca ekstraselüler matriks tarafından iletilen mekanik, elektriksel ve fizikokimyasal sinyalleri olarak metabolik aktiviteleri düzenlerler (Huber ve ark., 2000).

2.2.1.3.2. Ekstraselüler Matriks

Normal eklem kıkırdağının tek hücre tipi olan kondrosit, tüm ekstraselüler matriks bileşenlerini üretir. Kolajen molekülleri hücre içinde prokolajen şeklinde

üretir ve kolajen ağına entegre edilmeden önce C ve N terminal propeptitlerin enzimatik bölünmesi ile hücre dışına modifiye edilerek sunulur. Bu yapı işlevsel eklem kıkırdağının mukavemetini ve esnekliğini korur. Kolajen yıkımlanmasının kolajenaz ve MMP'ler tarafından (MMP-1, -8 ve -13) gerçekleştirildiği, özellikle MMP-13'ün tip II kolajen bölünmesinde etkili olduğu tespit edilmiştir (McIlwraith ve ark., 2016).

Ekstraselüler matriks doku sıvısı ve kolajenler, proteoglikanlar ve kolajenöz olmayan proteinler olmak üzere makromoleküllerden oluşur. Eklem ve eklemdeki bölge ve artan yaşa bağlı olarak matriksin içeriğinde farklılıklar olabilir. Doku sıvısı, su içinde çözünmüş elektrolitler, gazlar, küçük proteinler ve metabolitlerden oluşur. Sıvı ve matriks makromolekülleri arasındaki etkileşimler, dokunun sertliğini ve mekanik kuvvetlere karşı dayanıklılığını sağlar (Huber ve ark., 2000).

Proteoglikanların alt birimleri, kondroitin 6-sülfat, kondroitin 4-sülfat ve keratosülfat gibi glikozaminoglikanlardır. Bu makromoleküller, güçlü negatif yüklerinin bir sonucu olarak uzayabilmektedir. Hidrofiliktirler ve kolajen liflerine bağlanırlar. Böylece maddelerin sinoviyal sıvıdan emilimi için engel oluştururlar. Sadece moleküler ağırlığı düşük olan maddeler normal eklem kıkırdağına nüfuz edebilmektedir. Kıkırdak matriksinin sağlığı, toluidin mavisi ya da safranin gibi metakromatik histokimyasal boyalar ile ölçülebilir. Köpeklerde 11 hafta boyunca yapılan genu eklemi immobilizasyonu sonucu artiküler kıkırdakta belirgin yumuşama görüldüğü, 10 gün boyunca immobilize edilmiş tavşan dizlerinde de geniş metakromatik boyama kaybı belirlendiği tespit edilmiştir. Dolayısıyla mobilizasyon, eklem kıkırdağının sağlığı için kritik öneme sahiptir. Matriks veya lifleri etkileyen hastalıklar, yaralanmalar veya toksik ajanlar kalıcı, ağrılı ve sakatlanmaya neden olabilecek değişikliklerle sonuçlanır. Bu mekanizmaları iyi anlamak, intraartiküler değişikliklerin iyileştirilmesi açısından önemlidir (Piermattei ve ark., 2006).

2.2.1.3.3. Eklem Kıkırdağının İyileşmesi

Eklemlerde meydana gelen travma sonucu, kıkırdak yırtılması veya aşınması, eklem kapsülası ve bağlarının yırtılmasına neden olur. Travma, sinoviyotis ve eklem efüzyonuna neden olan enflamatuvar süreci başlatır. Rejeneratif ve dejeneratif süreçler, eklem yaralanmalarının iyileşme aşamalarında eşzamanlı olarak ortaya

çıkar. Kıkırdak, çok sınırlı iyileşme kapasitesine sahip avasküler bir dokudur. Bu nedenle yangı hücreleri ve kan damarlarının kıkırdaktaki hasarlı bölgeye erişimi yoktur. Kıkırdaktaki iyileşme, hasarlı bölgeyi çevreleyen kondrositlerden yeni sentezlenecek matrikse bağlıdır. Bu matriks büyük lezyonları doldurmak için genellikle yeterli değildir. Eğer lezyon subkondral kemiğe ulaşmışsa, yangı hücreleri ve kan damarları kemikteki lezyona girebilir. Kıkırdaktaki lezyon, daha sonra fibroblast benzeri hücreler ve kolajen lifler ile değiştirilecek olan fibrin pıhtısı ile doldurulur. Fibroblast benzeri hücreler yaklaşık 2 hafta sonra kondroblastlara ayrılır ve kıkırdak matriksini sentezler. Yeni oluşmuş kıkırdak, hiyalin kıkırdak ile aynı kalite, kalınlık ve mekanik özelliklere sahip olmadığı için kolayca fibrilasyon ve erozyona uğrar (Montavon ve ark., 2009).

Normalde, erişkin hayvanların eklem kıkırdaklarında mitotik aktiviteler görülmez. Eklem kıkırdağı laserasyonlarında veya osteoartrozda, kondrositler DNA sentezi ve hücre bölünmesini yeniden başlatabilir. Erişkin hayvanlarda şekillenmiş laserasyonlar avasküler eklem kıkırdağının üstü ile sınırlıysa, enflamasyon ve iyileşme meydana gelmez. Sadece mitotik aktivite meydana gelir ancak yaralanmadan 1 hafta sonra bu mitotik aktivite kaybolur. Lezyonlar derin ve subkondral vasküler kemiğe yayıldığında, onarıcı granülasyon dokusu defekti sarar ve daha sonra metaplazi ile fibrokartilajinöz yapıya dönüşür (Piermattei ve ark., 2006).

CrCL ve CaCL gibi eklem içinde bulunan ligamentler intrinsik vasküler desteğe ve çevresel hücre göçüne sahip olmadığı için iyileşemezler. Periartriküler fibrozis ve eklem kapsülasının kalınlaşması, vücudun hasta eklemi stabilize etme girişimidir. Eklem kapsülası ve kollateral bağ rupturlarının iyileşmesi; kan damarları, enflamatuar hücreler ve çevre dokulardan fibroblastların lokal olarak bölgeye gelmesi ile oluşur. Eklem yaralanmaları, eklemde her zaman dejeneratif değişiklikleri başlatır. Eklemdeki yaralanma proteoglikan ve su kaybına neden olur ve bu durum eklem kıkırdağında zamanla daha fazla dejenerasyona yol açar. Eklem kıkırdağının esnekliğini azalır ve kıkırdak mekanik hasara duyarlı hale gelir. Sinoviyal sıvının miktarı ve kalitesindeki değişiklikler kıkırdağın kayganlaşmasının azalmasına ve eklem yüzeylerinin sürtünmesine sebep olur (Montavon ve ark., 2009).

2.2.1.4. Ligamentler

CrCL'deki baskın hücre tipi fibroblastlardır. Fibroblastlar fusiform (iğ), oval ve sferoid olarak üç tiptedir. Bu hücrelerin birbirlerinden farklı metabolik işleve sahip olmadığı sorusu halen daha cevaplanamamıştır. Fusiform fibroblastların sitoplazması, hücre dışındaki kolajene bağlanır ve fibrilleri kıvrılmış dalga formundadır. İnsan CrCL'sinin farklı bölgelerinde farklı tiplerde fibroblastlar tespit edilmiştir (Hayashi ve ark., 2003). CrCL, ekstraselüler matriks tarafından spesifik makromoleküllerden oluşmuş heterojen kompozit bir yapıya sahiptir. Kolajen, çapraz bağların yapısında yaygın bulunan bir makromoleküldür. Ligamentte bulunan kolajen miktarının %90'ından fazlası tip I kolajen, kalan kısım ise tip III kolajenden oluşmaktadır. Bu moleküller gevşek bağ dokuda bulunan fibroblastlar tarafından üretilir (de Rosster ve ark., 2006).

Kolajen lifler matrikse gömülüdür ve ışık mikroskobu tarafından normal olarak görünmezler. Faz kontrast mikroskobu veya elektron mikroskobu ile ancak görülebilirler. Kıkırdak fibrillerinin yüzeyi, sinoviyal sıvı ile kayganlaştırıldığında eklem yüzeylerinin sürtünmesini önleyen hafif düzensiz bir yüzey sağlar. Bu yüzeysel kolajen lif tabakası, eklem hareketi sırasında kesme kuvvetlerine dayanır. Yüzeye basınç uygulandığında, fibrillerin kalınlıkları azalırken, genişlikleri yana doğru artar. Basınç kalktığında, lifler elastik olduğu için eski haline döner. Bu elastikiyet yaşla birlikte azalır. Kıkırdak esnekliği ayrıca matriks proteoglikanları tarafından desteklenen fibrillere de bağlıdır. Ara katman yüksek su içeriği nedeniyle şok emici özelliğe sahiptir. Yüzeysel lif katmanı travma nedeniyle kaybedilirse, matriks katmanı eklem enzimleriyle temas eder ve eklemdeki patoloji daha da ilerler. Bu katman kıkırdak için ilk koruyucu hattır (Piermattei ve ark., 2006).

2.3. Eklem Hastalıkları

Ağrı, deformasyon ve ekstremitelerde meydana gelen fonksiyon bozuklukları, eklem fizyolojisinde meydana gelen bozukluktan kaynaklanır. Birçok akut eklem patolojisi, kronik OA'ya kadar ilerler. Sinoviyal sıvıda meydana gelen değişiklikler ile eklem hastalığının sınıflandırması yapılır (Piermattei ve ark., 2006). Eklem hastalıkları, yangısal ve yangısal olmayan eklem hastalıkları olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.3.1. Yangısal Olmayan Eklem Hastalıkları

Enfeksiyöz olmayan eklem hastalıkları eroziv veya non-eroziv olabilmektedir. Kedi ve köpeklerde yaygın olarak görülen yangısal olmayan eklem hastalıkları; dejeneratif eklem hastalığı (kalça veya dirsek displazisi, CrCL rupturu vb.), travma veya neoplazi sonucu şekillenmektedir (Fossum., 2013).

2.3.1.1. Travmatik Eklem Hastalıkları

Eklem bir organdır ve bu organda meydana gelen travmatik hasar sonucu eklem kıkırdağında patoloji oluşur. İnsanlarda OA için risk faktörleri olarak normal kıkırdak üzerindeki anormal yüklenme ya da anormal kıkırdak üzerinde normal yüklenmenin olumsuz etkileri sonucu travmatik eklem hastalıklarının oluştuğu bildirilir (Goldring, & Goldring, 2007).

2.3.1.1.1. Cranial Cruciate Ligament (CrCL) Rupturu

Genu eklemi, birçok dokudan oluşan bir organdır. Çapraz bağ hasarı genu ekleminde OA, topallık, ağrı ve ekstremitte disfonksiyonu gibi klinik bulgulara neden olur. Aslında eklemde biyomekanik ve anormal biyolojik süreçlere neden olan bir patolojidir. CrCL, intraartiküler yerleşimli olup ekstrasinoviyal konumda bulunur. Eklem kıkırdağı, sinoviyal intima ve menisküs gibi intrasinoviyal diğer yapılar CrCL ile iletişim halindedir. Ligament rupturunda eklem stabilitesi ortadan kalktığı için tüm intraartiküler yapılar birbirleri ile iletişim haline geçer ve eklem dokuları hasarlanır (Cook, 2010).

2.3.1.1.1. Etiyoloji

Köpeklerde arka ekstremitte topallıkları genellikle CrCL rupturu ile ilişkilidir. CrCL patolojisi ile ilgili ilk bilgi 1929 yılında yayınlandığından beri ruptur oluşum sebebine ve kullanılacak en uygun tedaviye ilişkin açıklamalar halen daha devam etmektedir (Slatter, 2003). CrCL, köpeklerde genu ekleminin ana destek yapısıdır. CrCL rupturu direkt travma ile total olabildiği gibi yavaş ilerleyen ve tam ruptur haline gelen kısmi rupturlar sonucunda da oluşabilir (Verez-Fraguela ve ark., 2017).

CrCL rupturu oluşumu için tek bir risk faktörü bulunmaz. Bu nedenle etiyolojik olarak çevresel ve genetik faktörlerin beraber düşünülmesi gerekir (Baker,

& Muir, 2018). Akut CrCL rupturu genelde travma sonucu meydana gelir. Olguların çoğunda ligament içindeki kronik dejeneratif değişikliklerin ruptura yol açtığı görülür. Başlangıçta CrCL'te oluşan hafif hasar, topallığa ve eklemde hafif bir instabiliteye sebep olarak eklem dejenerasyonunu başlatır. Total ruptur şekillendikten sonra sekonder olarak progresif artrit ve menisküs hasarı gibi patolojiler de gelişir (Hayashi, 2018).

Genu eklemine etkileyen hastalıklar ve anormallikler de ruptur oluşumunda etkilidir. Enfektif eklem hastalıkları veya immün ilişkili eklem hastalıkları CrCL'de patolojik değişikliklere sebep olarak ruptura yol açabilir (Denny, & Butterworth, 2000). CrCL rupturu kronik bir dejeneratif süreç sonucunda şekillendiğinden dolayı önceleri orta yaş köpeklerin patolojisi olarak düşünülmüştür. Köpeklerde başlangıç yaşının 4 olduğu ve özellikle 10 yaşın üzerindeki köpeklerde genelde hastalığa rastlanılmadığı belirtilir (Reif, & Probst, 2003,).

CrCL rupturu gelişiminde genu eklemi anatomik özelliklerinin de risk faktörü olduğu düşünülmektedir. CrCL rupturuna yatkınlıkla ilişkili anatomik faktörler arasında; interkondüler çıkıntının darlığı, aşırı artmış veya patolojik görünümlü tibial plato açısı (TPA), nispeten küçük proksimal tibia genişliği, tibia'nın proksimal kısmının cranial angulasyonu ve femorun distal kısmının torsiyonu sayılabilir (Baker, & Muir, 2018). Anormal derecede artmış TPA ve CrCL rupturu arasında pozitif yönlü bir korelasyon bulunmaktadır. Normal bir genu eklemine hasar görmemiş bir CrCL, tibianın cranial itme kuvvetini önler. Aslında bu kuvvet eklemin ağırlık taşıması sırasında tibianın kompresyondan kaynaklanan cranial yönlenme hareketidir (Reif, & Probst, 2003).

Cinsiyet farkının CrCL rupturu üzerine etkili olup olmadığı belirsizdir. Kısırlaştırılmış dişilerde CrCL rupturu prevalansında artış olduğu ancak erkeklerde ise böyle bir riskle karşılaşmadığı belirtilir (Baker, & Muir, 2018; Powers, Martinez, Lincoln, Temple, & Arnaiz, 2005).

Vücut ağırlık artışı ile CrCL rupturu arasında pozitif bir korelasyon olduğu düşünülür. Teorik olarak obez hayvanlarda ekstremitelere ve dolaylı olarak eklem ligamentlerine fazla yük bineceği için ligamentlerde ruptur oluşma yatkınlığı artmaktadır. Ayrıca yağ dokusu tarafından salgılanan proenflamatuar adipokinler (leptin ve adiponektinin kondrosit sağlığı üzerine olumsuz etkisi var), ligament

rupturunda altta yatan etiyoloji olarak dejeneratif sürece katkıda bulunabilir (Adams, Bolus, Middleton, Moores, & Grierson, 2011).

Bilateral CrCL rupturunun dejeneratif değişikliklere bağlı olması muhtemeldir. Ancak tek taraflı CrCL rupturu şekillendikten sonra, kontralateral bacakta yük ve kuvvet artışına bağlı olarak, genellikle birçok olguda 12 ay içinde diğer CrCL'de ruptur şekillenir. Tek taraflı CrCL rupturu şekillenmiş olguların sağlam genu eklemlerinde efüzyon ve osteofit görülmesi, ilerleyen dönemde oluşabilecek ligament rupturu için önemli bir bulgu olabilir (Baker, & Muir, 2018; Adams ve ark., 2011).

CrCL rupturunda patolojinin başlamasını sağlayan risk faktörü genetikdir. Genetik risk her birey için değişkendir ancak çevresel etki ile birlikte CrCL rupturu için zemin hazırlar. CrCL rupturunun kalıtım derecesi orta düzeydedir ve Boxer, Newfoundland ve Labrador Retriever köpek ırkları için tahmini kalıtım dereceleri 0,26 ile 0,48 arasında değişmektedir (Baker, & Muir, 2018).

Hormonlar ve metabolizma ile ilişkili değişiklikler de direkt veya indirekt CrCL rupturu oluşumuna katkı sağlar. Erken kısırlaştırma, büyüme plaklarına ve ligamentlerle bağlantılı konformasyonel değişikliklere yol açar. Kemik, ligament ve kıkırdak metabolizması, tiroid ve paratiroid hormonları, D vitamini, mukopolisakkaridozlar, büyüme faktörleri, besinler ve yıkıcı enzimler gibi sistemik metabolik faktörlerin varlığı veya yokluğu da CrCL rupturu oluşumunu dolaylı bir şekilde etkiler. Yağ metabolizması, eklem kıkırdağı ve subkondral kemik metabolizması, menisküs dejenerasyonu ve/veya sinoviyotisten köken alan yangı mediatörleri ligament ve eklem sağlığını etkiler (Cook, 2010).

2.3.1.1.1.2. Hastalık Geçmişi

Her ne kadar hasta sahipleri travmayı düşündüren bir hastalık geçmişi sunsa da, olgu dikkatli bir şekilde değerlendirildiğinde topallığın ya sinsi seyrettiği ya da normal günlük aktivite ile ilişkili küçük bir travma olayından sonra topallığın geliştiğini göstermiştir. Motorlu taşıt kazası gibi bir travma sonucu CrCL rupturu olabilmektedir. Bu gibi travmalarda ligamentin bağlanma yerinde avülzyon kırığı ortaya çıkar. Epidemiyolojik olarak orta ile büyük ırk köpeklerin %1'inden daha azında avülzyon kırığı görülür (Muir, 2018).

Ekstremiteye aşırı yük binmesi, travmatik hiperekstensiyon ve/veya tibanın aşırı iç rotasyonu CrCL’te ruptura neden olabilir (Şekil 5). Ruptur şekillendiğinde ciddi ağrı, eklem efüzyonu, topallık ve eklem instabilitesi görülür (Tobias, & Johnston, 2012). CrCL rupturu ilerleyici, edinilmiş ve dejeneratif bir patolojidir. Topallığı olan köpekler genellikle ekstremitelerini kullanılır ancak egzersiz sonrası eklem daha kötü hale gelir. Bazen yürüyüş sırasında tıklama sesi işitilir (Muir, 2018).



Şekil 5. Cranial cruciate ligament rupturu (Verez-Fraguela ve ark., 2017)

2.3.1.1.1.3. Klinik Muayene Bulguları

Çoğu hayvanda topallık ile birlikte ağrı farkedilmesine rağmen, gözden kaçan olgularda 2-3 hafta sonra ekstremitenin yavaş yavaş kullanılmaya başlandığı görülür. Bu durum sekonder menisküs hasarına ve sonrasında ekstremitte fonksiyonunda kademeli ve ani azalmaya neden olur (Piermattei ve ark., 2006). Bu olgularda yürüyüş analizi yapılmalı, topallığın derecesi ve bilateral olup olmadığı tespit edilmelidir. Vücut konformasyonu ve postür dikkatli değerlendirilmelidir. Ekstremitte muayenesi ile birlikte lumbosakral omurlar da muayene edilmeli ve olası diğer topallık sebepleri de tespit edilmelidir (Houlton, Cook, Innes, & Bobbs, 2006).

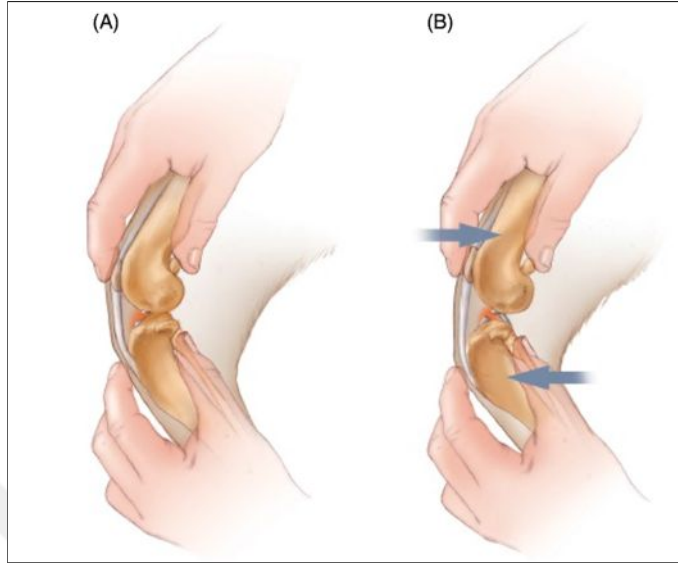
Fiziksel muayenede, genellikle unilateral veya bilateral topallık gözlemlenir. Unilateral olgularda etkilenen ekstremitenin yürüyüş esnasında eksternal rotasyon pozisyonunda tutulduğu görülür. Oturma sırasında da ekstremitte eksternal rotasyondadır ve genu eklemi fleksiyonu azalmıştır. Yürüyüş veya manipulasyon sırasında, menisküs hasarı için bir gösterge olan “click” sesi işitilebilir. Bilateral

CrCL rupturu olan olgular nörolojik hastalıklar yönünden de değerlendirilmelidir (Muir, 2018). CrCL rupturu tanısı, signalement, anamnez, fiziki muayene ve görüntülü tanı yöntemleri ile yapılan incelemeler sonucunda konur. Fiziki muayene kapsamlı yapılmazsa CrCL rupturu kalça displazisi ile karışabilir (Powers ve ark., 2005).

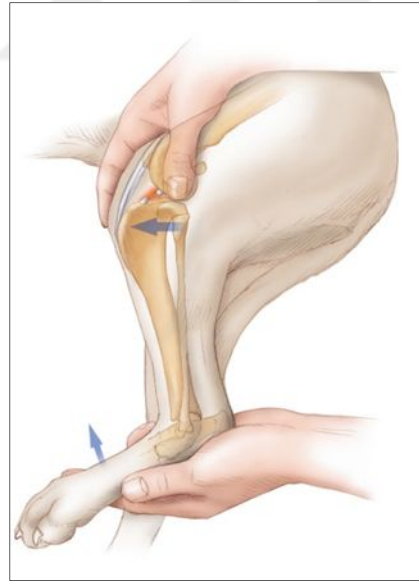
Palpasyonda hissedilen genu eklemindeki efüzyon bulgusu tipiktir. Efüzyon az miktarda ise fiziksel muayenede saptamak zordur. CrCL rupturu tam tanınamayan olgularda bilateral radyografiler alınmalıdır. Eklem hareketleri kısıtlı olup özellikle fleksiyon ve ekstensiyonda krepitasyon algılanır. CrCL rupturu sonucu tibiada internal rotasyon görülebilir. Genu ekleminin medial ve lateraline basınç uygulanarak kollateral ligamentlerin stabilitesi değerlendirilir. Kronik olgularda, quadriseps kaslarında belirgin atrofi ve eklemin medialinde periartiküler fibrozisin göstergesi olan kalınlaşma hissedilir (Muir, 2018; Tobias, & Johnson, 2012).

Tibia ve femur arasındaki craniocaudal instabilite, cranial çekmece gözü hareketi veya tibial kompresyon testi ile tespit edilmelidir (Muir, 2018). Cranial çekmece gözü hareketi testi için (Şekil 6), bir elin baş parmağı lateral fabella arkasına ve işaret parmağı da patella üzerine konur. Diğer elin baş parmağı fibular başın arkasına ve işaret parmağı da tuberositas tibiaya yerleştirilir. Tibia, caudal ve cranial yönde sıkıca manipüle edilir ve sagital düzlemdeki hareket izlenir. Genellikle yetişkin hayvanlarda algılanan minimal hareket anormal kabul edilir. Genç köpeklerde ise az miktarda minimal hareket (fizyolojik instabilite) normaldir. Tibial kompresyon testinde (Şekil 7) ise bir elin işaret parmağı tüberositas tibiaya yerleştirilirken aynı elin başparmağı, avuç içi ve kalan diğer parmakları femoral kondilusları kavramak ve genu ekleminin ekstensiyonunu korumak için kullanılır. Diğer el metatarsusu kavramak için kullanılır. Tarsocrural eklem dönüşümlü olarak fleksiyon ve ekstensiyon pozisyonuna getirilerek gastrocnemius kasının kontraksiyonunu ve dolayısıyla tibial kompresyon mekanizmasını uyarır. Tüberositas tibia'nın sagital düzlemde craniocaudal hareketi CrCL rupturu için pozitif sonuçtur (Tobias, & Johnson, 2012). Testler lateral yatış pozisyonunda ve her iki genu eklemine fleksiyon ve ekstensiyon yaparak uygulanmalıdır. Olgulara sedasyon veya genel anestezi uygulanması testlere daha iyi sonuç alınması için gereklidir.

Eklemdeki instablite ve tibianın cranial yönlenmesi CrCL'nin biyomekanik olarak problemlili olduğunu gösterir (Muir, 2018).



Şekil 6. Cranial çekmece gözü testi (A) işaret parmağın patella üzerine, baş parmağın lateral fabella üzerine yerleştirilerek; karşı el ile, baş parmağın fibula başı caudal olarak ve işaret parmağının ucu ise proksimal tibia üzerine yerleştirilerek tibia kavranır. Alt el ise daha sonra (B) proksimal tibiayı cranial olarak nazıkçe iter. Tibianın ileri gitmesi CrCL rupturunu gösterir (Warnock, & Duerr, 2020).



Şekil 7. Cranial tibial kompresyon testinde, işaret parmağı tüberositas tibiaya yerleştirilen elin ayası ile cranialden distal femur kavranır. Diğer el ile tarsal eklem fleksiyon konumuna getirilir. Tibianın craniale hareketi CrCL rupturunu gösterir (Warnock J, Duerr FM, 2020).

Köpeklerde CrCL, longitudinal olarak yönlenmiş kolajen lif demetlerini içermektedir. CrCL craniomedial ve caudolateral bileşenlere sahiptir. Craniomedial bileşen hem fleksiyon hem de ekstensiyonda gerginken, caudolateral bileşen sadece

ekstensiyonda gergindir (Muir, 2018). Ligament hasarı matriks hasarının derecesine ve klinik muayene bulgularına göre I, II ve III. derece olarak sınıflandırılır. I. derecede, ligamentte kopma yoktur ancak klinik olarak eklem laksitesi vardır ve ligament hafif gerilmiştir. II. derecede, bazı liflerin yırtılmıştır ve eklemde bariz bir instabilite vardır. III. derecede ise liflerde kopma ve belirgin eklem gevşekliği bulunur (Muir, 2018; Provenazo, Heisey, Hayashi, Lakes, & Vanderby, 2002).

Eklem instabilitesi ile OA gelişimi birbiri ile ilişkilidir. Onbeş kg'ın üzerindeki köpeklerde ve büyük ırklarda periartiküler osteofitlerin gelişimi görülür. Küçük ırk köpeklerde ise minimal osteofit reaksiyonu izlenir. Eklemde medial tarafında kademeli olarak oluşan periartiküler fibrozis nedenli genu eklemi restabilize olur. Restabilizasyon ortalama 6-8 hafta içinde gerçekleşir ve özellikle küçük ırk köpeklerde bu periyotta topallık azalır. Aksine büyük ırk köpeklerde, bu süreçte OA'ya bağlı değişikliklerle birlikte menisküs hasarı şekillenebilir ve farklı derecelerde kalıcı topallık oluşabilir (Denny, & Butterworth, 2000).

İnstabilite, anatomik anormallikler, kas güçsüzlüğü ve eklem restabilizasyonu doğrudan enflamasyon, apoptozis, nekrozis ve doku dejenerasyonuna yol açabilir. Hücrel yanıt ve yıkıcı enzim salınımı direkt olarak kinematik, nöromusküler disfonksiyon ve eklem hastalıkları ile sonuçlanır. Bazı reparatif süreçler anormal süreçlerin zararlı etkilerini iyileştirmeye kısmen yardımcı olur. Bunlar osteofit gelişimi, kas hipertrofisi ve periartiküler fibrozis, pasif stabilizasyon, doku kaybı ve biyomekanik bozukluğu önlemeye yardımcı olan biyolojik tepkilerdir (Cook, 2010).

2.3.1.1.1.4. Tanı

CrCL rupturu tanısı genellikle fiziksel ve radyolojik muayene bulgularına göre konur. Fiziksel muayene, eklem efüzyonu ve kemiksel kalınlaşmaları tespit edebilmek için palpasyonu ve eklem instabilitesinin tespiti için yapılan testleri içerir. Radyolojik olarak osteofit oluşumu ve/veya infrapatellar yağ dokusunda değişiklikler gözlemlenebilir. Eklem instabilitesini tespit etmek için genellikle cranial çekmece gözü ve tibial kompresyon testleri uygulanır. Spesifik olarak güvenilir tek bir test yoktur ve bu iki testin de hatalı sonuç verme ihtimali bulunur (Carobbi, & Ness, 2009).

Mediolateral ve caudocranial yönde alınan radyografilerde TPA, angular ve rotasyonel ekstremitelerdeki deformiteler değerlendirilir (McKee, & Cook, 2006).

Radyografilerde, patella distalinde ve femoral trochlea kenarında başlayan osteofit oluşumları daha sonra fabella, interkondiler çentik, fibula başı, tibia ve femoral kondiluslarda görülür. Radyolojik muayene neoplasi, kırık veya eroziv eklem hastalıkları nedeni oluşan diğer anormalitelerin elimine edilmesi açısından yarar sağlar. Kontralateral genu ekleminin de radyolojik muayenesi bilateral dejeneratif değişikliklerin saptanması açısından önemlidir (Jerram, & Walker, 2003). Lateral radyografide, patellanın distalinde ve femurotibial eklemin cranialinde bulunan üçgen şeklindeki yağ dokusu radyolusent olarak görülür. Fibrosis veya eklem efüzyonu mevcut olduğunda femurun cranialinde yumuşak doku opasitesi artışı saptanır. Sağlıklı bir genu ekleminde, nötr pozisyonda alınan radyografilerde femurun kondiluslarının caudalinden ve fabelladan aşağı indirilen düz çizgi fibula başına denk gelmelidir ancak CrCL rupturu şekillendiğinde tibia craniale yer değiştirir ve bu çizgi fibulanın caudaline denk gelir. Genç hayvanlarda genellikle avulzyon kırıkları şekillenir ve radyografilerde bu kırıklar da gözlenebilir (Piermattei ve ark., 2006). Tüberositas tibiaya basınç uygulanarak (tibial kompresyon) alınan radyografiler kısmı CrCL rupturu tanısına yardımcı olur. Tarsal eklem fleksiyon pozisyonuna getirilirken genu eklemi de 90° açılı olarak fleksiyon konumuna getirilir ve radyografi alınır. Tarsal eklemin fleksiyonu, tibianın craniale doğru hareket etmesini sağlar (Marino, & Laughin, 2010). Kronik OA'lı olgularda subkondral kemiğin sklerozu ve yumuşak doku mineralizasyonu dikkati çeker (Denny, & Butteworth, 2000). Patolojinin belirlendiği eklemin radyografileri alındıktan sonra doğru tanı için diğer eklemin de radyografileri alınmalıdır (Verez-Fraguela ve ark., 2017).

Sinoviyal sıvı analizi artropatilerin tanısı açısından önemlidir. Sinoviyal efüzyon oluşumu kıkırdak hasarı ve sinovitis başlatabilir. Subsinoviyal damarlarda vazodilatasyon vasküler permeabilitenin artmasına ve protein ve enflamatuar hücrelerin sinoviyal sıvıya geçmesine neden olur (Montavon et al., 2009). Yangısal açıdan OA'nın seyrinin belirlenmesi ve sepsis durumu için de sinoviyal sıvı analizlerinin tanısal önemi büyüktür (McKee, & Cook, 2006). Sinoviyal sıvıda lökositlerin bulunması ve bunların tiplendirilmesi de hastalıkların tanısı açısından yarar sağlar (Montavon ve ark., 2009).

Ultrasonografi, BT ve MRI gibi ileri tanısal görüntüleme teknikleri kemik ve yumuşak dokuların daha iyi değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ultrasonografi, radyolojik bulgulara ilave olarak eklem içi yumuşak dokuların görüntülenmesini sağlar. Kıkırdak anormallikleri, menisküs yırtığı, kas, tendo ve ligament patolojileri ve neoplazilerin tanısında ultrasonografik muayene kullanılabilir (Soler ve ark., 2007).

CrCL'in anatomik bütünlüğünün değerlendirilmesinde MRI en güvenilir tanısal tekniktir. MRI'da, koronal düzlemde CrCL'i görüntülemenin yanısıra sagittal düzlemde ve genu eklemi ekstensiyon pozisyonundayken paralel olarak her iki ligament görüntülenebilir (Irrarrazaval, Albers, Chao, & Fu, 2016). MRI'da CrCL rupturunun yeri tipik olarak femurun interkondiler fossası ve tibianın interkondiler yükseltisinde belirlenir (Marino, & Laughin, 2010). BT, kemik yapılarının değerlendirilmesi için uygundur ancak çapraz bağın cerrahi operasyonlarından sonra ve özellikle replasman cerrahisi esnasında rehber olarak üç boyutlu BT'den yararlanılır (Soler ve ark., 2007).

2.3.1.1.1.5. Tedavi

CrCL rupturlu köpeklerde tedavi seçeneği belirlenirken hayvanın yaşı, boyutu, kilosu, kullanım amacı, mevcut ortopedik problemleri ve sahibinin ekonomik durumu dikkate alınır (Slatter, 2003). Konservatif tedavi, 10 kg ağırlığındaki hastalar için uygundur. Ekstremitenin optimum işlev sağlaması için her büyüklükteki hastalarda stabilizasyon önerilir. Genellikle dinlenme ve antienflamatuar ilaç uygulaması sonucu 6 hafta içerisinde topallık azalır. Azalan topallık ekstremitenin normal fonksiyon yaptığı olarak düşünülse de eklemden CrCL rupturuna bağlı sekonder dejeneratif değişiklikler oluşur. Cerrahi tedavi intrakapsüler, ekstrakapsüler ve korrektif osteotomi tekniklerini içerir (Schulz, 2013). Günümüzde uygulanan cerrahi tedavi seçenekleri CrCL onarımını değil genu eklemi instabilitesinin düzeltilmesini amaçlamaktadır. Stabilizasyon, tibia osteotomisi veya ekstrakapsüler yöntemler ile gerçekleştirilir (Muir, 2018). En yaygın kullanılan cerrahi prosedürler; lateral ekstrakapsüler dikiş, tibial platonun yükseltme osteotomisi (Tibial Plateau Leveling Osteotomy: TPLO) ve tüberistas tibianın ileri yönlendirilmesidir (Tibial Tuberosity Advancement: TTA). Bu teknikler, ekstremit fonksiyonunun arttırılması

ve topallığın azalması yönleriyle başarılıdır (Berg, Sullivan, Ferrel, Troy, & Budsberg, 2014). Küçük ırk köpekler için (ortalama 9,1 kg) ekstrastabilizasyon yöntemleri önerilirken büyük ırk köpeklerde (ortalama 27,2 kg) TPLO tekniği önerilir. Eğer kısmi ligament rupturu söz konusu ise istirahat ve medikal tedavi olarak nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, glikozamin ve kondroitin sülfat önerilir (Duerr, Martin, Rishniw, Palmer, & Selmic, 2014). Medikal tedavi önerilen hasta eğer aşırı kilolu ise kontrollü diyet programı uygulanmalı, atlama ve tırmanma gibi egzersiz hareketleri kısıtlanmalıdır. Periartiküler fibrozis gelişirken femorotibial instabilite de zamanla azalır ancak OA oluşumu kaçınılmazdır. Ağırlığı 15 kg'ın üzerindeki köpeklerde medikal tedavinin başarı şansı azdır ve bu hastalarda topallık kalıcı olabilir (McKee, & Cook, 2006). Medikal tedavi yapılan deneysel uygulamalarda intraartiküler hyaluronik asit enjeksiyonunun OA'nın ilerlemesine etki etmediği ve eklem kıkırdağında bulunan proteoglikan konsantrasyonunu azalttığı bildirilir. İntraartiküler sodyum hyaluronat enjeksiyonu, eklem kıkırdağındaki hasarı önemli ölçüde azaltmaktadır. Glikozaminoglikan'ın kıkırdak doku canlılığını arttırdığı ve kolajenaz seviyesini azalttığı tespit edilmiştir (Slatter, 2003).

2.3.1.1.1.5.1. Ekstrakapsüler Stabilizasyon

Ekstrakapsüler stabilizasyon, CrCL hasarı olan genu eklemine stabilize etmek için tasarlanmış bir dizi farklı cerrahi tekniği kapsar. Biyolojik veya sentetik malzemeler kullanılarak eklem medial ve/veya lateralindeki bölgede yüzeysel olarak stabilizasyon yapılır. Ekstrakapsüler stabilizasyonda amaç, CrCL rupturunun neden olduğu translasyonel ve rotasyonel instabiliteye karşı koymaktır. Ekstrakapsüler stabilizasyonun diğer tekniklerden avantajları; prosedürün güvenliği, eklem içi rotasyonun azaltılması, daha kolay ve uygulanılabilir teknik oluşu, minimum ekipman gereksinimi ve daha düşük maliyetidir (Tinga, & Kim, 2018). Ekstrakapsüler dikiş yöntemi ile stabilizasyon eklem izometrisi üzerinde önemli etkiye sahiptir ve uygulama sonrasında cranial çekmece gözü hareketi azalır ya da ortadan kalkar. Ekstrakapsüler uygulanan dikişler, kemik anchorları veya kemik tünelleri ile sabitlenir (Fossum, 2013).

İmbrikasyon teknikleri, CrCL rupturu tedavisinde genellikle diğer tekniklere ek olarak uygulanmaktadır. Bu teknik fascia lata üzerinde gerçekleştirilir. Spesifik

“pants-over-vest” dikiş modeli kullanılarak ya direkt ya da bir miktar kısmi eksizyon yapıldıktan sonra fascia lata sıkıca dikilir (Fossum, 2013).

Retinaküler teknik, lateral fabella’nın bir veya iki dikiş ile distal patellar ligamentin üzerine sabitlenmesini içerir. Bu teknik ile cranial çekmece gözü hareketi için kısıtlama oluşturulur (Pieremattei ve ark., 2006).

Modifiye edilmiş retinaküler imbrikasyon tekniğinde, patellar ligamente sabitlenmiş lateral fabella çevresinde bir veya iki dikiş yerine, mattress dikişler hem lateral hem de medial fabella etrafından geçirilir ve tüberositas tibia’da açılan bir delik ile sabitlenir. Diğer bir dikiş, lateral fabella’dan patella’nın lateral kenarı boyunca retinakulum’a doğru geçirilir ve bir imbrikasyon dikişi görevi görür. İmbrikasyon dikişi sadece küçük köpeklerde uygulanır, 20 kg’ın üzerindeki köpeklerde tüberositas tibia’ya ikinci bir lateral dikiş uygulanır. Kopan çapraz bağın kalıntılarını ve büyük osteofitleri uzaklaştırmak ve menisküsü incelemek için medial kısımdan artrotomi yapılır. Stabilizasyondan önce artrotomi ensizyonu dikilerek kapatılır (Pieremattei et al., 2006). Retinaküler imbrikasyonun deavantajı zamanla gevşemesi veya bozulmasıdır (Verez-Fraguela ve ark., 2017).

Lateral fabellotibial dikiş tekniği, ekstrakapsüler retinaküler tekniğin değiştirilmiş şeklidir ve en yaygın uygulanan prosedürlerden biridir. Bu teknik, diğer cerrahi tekniklerden daha düşük per- ve postoperatif komplikasyona sahiptir. Vücut ağırlığı fazla genç köpeklerde komplikasyon riski daha fazladır (Casale, & McCarthy, 2009). Operasyonda, genu eklemine lateral yaklaşım ile artrotomi yapılır ve CrCL incelenir. Küçük bir prob ile ligament palpe edilerek ruptur ve laksite kontrol edilir. Hasara uğramış CrCL kalıntıları uzaklaştırılır. Eklem içi bol miktarda fizyolojik tuzlu su ile yıkanır ve eklem kapsülası horizontal mattress veya imbrikasyon tekniğindeki benzer dikiş yöntemi ile kapatılır. Lateral fabella belirlenir ve mattress dikişi uygulanır. Proksimal tibia, üzerindeki kas ve fascia ekarte edilerek tüberositas tibia açığa çıkarılır. Tüberositas tibia’nın cranialden birkaç mm caudaline ve patellar ligamentin bağlantı noktasının proksimaline drill ile bir veya iki delik açılır. Dikiş materyali, mattress dikişini tamamlamak için medialden laterale doğru, patellar ligamentin altında açılmış olan delikten geçirilir. Ekstremit, yaklaşık 100 derecelik fleksiyonda konumlandırılır ve dikiş materyali, cranial çekmece gözü hareketini nötralize etmek için yeterince gerilir. Eklem

hareketini kısıtlamaması ve dikiş materyalinin aşırı temas basıncı oluşturmaması için gerginlik çok uygulanmaz. Dikiş düğümlenir ve eklem stabilitesi, cranial çekmece gözü ve tibial kompresyon testi ile doğrulanır (Tobias, & Johnston, 2012). Cerrahi teknik operasyon sonrası ekstremit fonksiyonunu etkileyebilir (Conzemius ve ark., 2005).

Üçü bir arada (Three-in-one) tekniği, modifiye edilmiş retinaküler imbrikasyon tekniğinin biraz değiştirilmiş şeklidir. Başlıca farklılıklar; postoperatif destek olması için caudal sartorius kasının medial olarak, biceps femoris kasının lateral olarak ilerletilmesi ve düğümlerin fabella üzerinde olmasıdır (Pieremattai ve ark., 2006).

Fibular başın ilerletilmesi (Fibular head advancement) tekniği, tibianın internal rotasyonu ve anormal çekmece gözü hareketini önlemek için lateral kollateral ligamentin ilerletilmesi esasına dayanır. Lateral kollateral ligamentin yerleştiği nokta olan fibular baş cerrahi olarak ilerletilir. Bu prosedür tek başına veya diğer stabilizasyon teknikleri ile kombinasyon halinde uygulanabilir. Operasyonda, artrotomi ile eklem içerisindeki CrCL kalıntıları uzaklaştırılır ve menisküsler incelenerek gerekirse meniskal serbestleştirme uygulanır. Artrotomi ensizyonu dikilerek kapatıldıktan sonra eklem lateralden yaklaşarak eklem aralığının 2-3 cm distalindeki fascia lata'ya craniocaudal ensizyon yapılır. Keskin bir disektör veya elevatör kullanılarak fibulanın başı cranial ve caudal olarak tibial epifizten serbestleştirilir. Ligament-kemik kompleksinin craniale transpozisyonuna izin vermek için lateral kollateral ligamentin cranial ve caudal kenarlarına ensizyon yapılır. Tibiaya eksternal rotasyon yaptırılır ve sivri uçlu redüksiyon forsepsi kullanılarak fibula başı craniale doğru ilerletilir ve küçük bir Steinmann pin, gerdirme teli veya bir vida ile fibula başı stabilize edilir (Fossum, 2013). Bu teknik uygulama sonrasında rotasyonel instabilitenin mevcut olduğu, radyografide OA bulgularının olduğu görülür. Lateral kollateral ligamentin gerdirilmesi ile ilgili erken dönem ve sonrasında devam eden eklem instabilitesi ve implantın çıkarılma ihtiyacı gibi nedenlerden dolayı çoğu cerrah tarafından tercih edilmemektedir (Tobias, & Johnston, 2012).

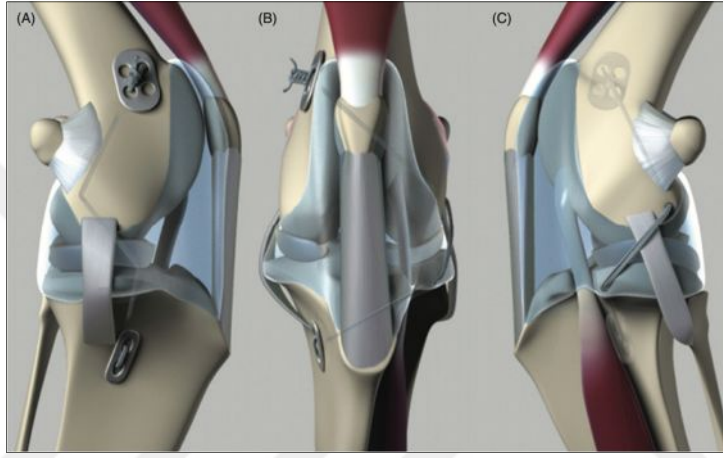
Tightrope stabilizasyon tekniği, büyük köpeklerde CrCL stabilizasyonu için bir alternatif olarak geliştirilmiştir. Teknik, dikiş için kemikte dayanak noktası

oluşturur ve implantasyon sonrası implantın gevşeme riskini önler. Tightrope, multiflament dikiş materyali lateral fabellotibial dikiş tekniğinde kullanılan naylon monofilament dikiş materyaline kıyasla biyomekanik olarak daha güçlüdür (Biskup, Griffon, Socie, Schaeffer, & Kurath, 2014). Tightrope tekniğinin avantajları; teknik kolaylık, daha kısa cerrahi ve anestezi süresi ve daha güvenilir olmasıdır. Tightrope tekniğinin komplikasyonu azdır ve köpeklerde CrCL rupturunun tedavisi sonrası uzun dönemde en iyi sonuçlara sahip olduğu bildirilir (Christopher, Beetem, & Cook 2013). Tightrope tekniğinde, yüksek dayanım ve minimal genişleme özelliği olan, örgülü, polifilament, sentetik, emilmeyen bir dikiş malzemesi (fiber bant) kullanılır. Genelde monofilament dikiş materyalleri yeterince kuvvetli düşünülmez ancak multifilament dikiş materyallerinin yüksek enfeksiyon riski bulunur (Harasen, 2010).

“Kemikten kemiğe (bone to bone)” olarak adlandırılan anchor sistemi, femur ve tibia’da tüneller oluşturularak düz bir dikiş materyalinin bu tünellerden geçirilmesi ile yapılan minimal invaziv bir operasyon tekniğidir. Tightrope prosedürü, normal eklem hareketini korurken, genu eklem stabilitesini arttırmak için anchor dikiş tekniği ile yüksek gerilme kuvveti sağlanmış olur (Tobias, & Johnston, 2012). Femur ve tibia’ya anchor dikişleri uygulanırken eklem ekstensiyon ve fleksiyon hareketlerinin kısıtlanmaması için dikişlerin izometrik olarak konumlandırılması (iki nokta eşit uzaklıkta) gerekir (Hulse, Saunders, Beale, & Kowaleski, 2011). Ancak femur’un kondüler yapısı, ligament ve kas gerdirmeleri nedeniyle femur ve tibia arasındaki aksiyal rotasyon sabit kalmaz. Femur ve tibia’daki anchor uygulama bölgelerinin radyolojik olarak belirlenmiş en uygun izometrik konumları; femur için fabella’nın distal kutbunun yakını ve lateral kondilusun caudal kenarı, tibia için ise sulkus ekstensorius ve patellar ligmentin tibia’ya bağlandığı noktanın yakınıdır (Tobias, & Johnston, 2012).

Operasyon artroskopi eşliğinde veya artrotomi ile yapılır. Hasarlı CrCL kalıntıları uzaklaştırılır ve menisküs yırtıkları incelenerek gerekirse menisküs serbestleştirilmesi işlemi gerçekleştirilir. Lateral femoral kondilus ve lateral fabella aralığı palpe edildikten sonra, caudal sınıra ve distale yakın noktadan Tightrope rehberli drill ile mediale doğru ve proksimal olarak yönlendirilmiş bir açıyla bir tünel oluşturulur. Tünelin medialdeki çıkış noktası patellanın proksimal kutbu seviyesinde olmalıdır. Daha sonra proksimal tibianın lateralinde, sulkus muskularis içinde

seyreden ekstensor digitalis longus kasının tendosu palpe edilir ve caudalindeki noktada proksimal tibia'dan geçerek medialde proksimal metafiz hizasından çıkacak şekilde drill ile ikinci bir tünel açılır. Femur'da ve tibia'da açılan tünellerden lateralden mediale doğru Tightrope rehberli fiber bant iplerine sabitlenmiş toggle pin geçirilir. Germe aleti kullanılarak iplerde yeterli gerginlik oluşturulur ve Tightrope düğmesi kortikal kemik üzerine tam olarak oturtulur. Germe aleti gevşetilmeden 4-5 adet düğüm atılır. Lateral retinaculum mattress dikişleri ve diğer dokular kuralına uygun olarak dikilerek kapatılır (Şekil 8) (Fossum, 2013).



Şekil 8. Tightrope tekniğinin medial (A), cranial (B) ve lateral (C) görseli (Muir P, 2018).

Düğümsüz Swivelock anchor tekniğinde ise anchor ve 2 mm multifilament fiber bant kullanılarak genu eklemi stabilize edilir. Bu teknik CrCL rupturu tedavisinde köpeklerde kullanılmış ve uzun vadede oldukça iyi klinik sonuçlar sergilediği için etkili bir cerrahi seçenek olarak belirtilmiştir (Raske, & Hulse, 2013).

Kuşkusuz vücut ağırlığı arttıkça, dikiş materyali üzerindeki mekanik etki de artar. Bazı ekstraartiküler prosedürlerde, normal eklem hareketini sağlamak ve dikiş materyalinin ömrünü uzatmak amacıyla femur ve tibia üzerinde uygulanan dikişlerin izometrik bağlanma bölgelerine odaklanılmıştır. Tüm tekniklerde dikiş malzemesinin fiksasyon bölgelerinde mekanik stres yarattığı bildirilir (Rose, Goerke, Evans, & Conzemius, 2014). Ekstrakaprüler tekniklerde kullanılan protez materyalinin 6-8 haftadan sonra gerginliğini korumadığı bilinir. Başlangıçta sağlanan gerginliğin iki ay boyunca korunması yeterli iyileşme ve fonksiyon sağlamak için uygun bir süreç olarak ileri sürülse de bazı köpeklerde eklem adaptasyonunu sağlamak, ekstremit fonksiyonunu yeniden kazanmak ve postoperatif menisküs

yaralanmalarını önlemek için daha uzun süreli stabilizasyona gerek duyulmaktadır. Kullanılan materyalin başarısızlığının en yaygın sebebi esneme, kopma ve implantasyon bölgesinde şekillenen gevşemedir. Bu nedenle ekstrakaprüler stabilizasyonda kullanılacak malzemenin sağlam ve iyi düğümlenebilir olması gerekir (Tonks, Lewis, & Pozzi 2011).

2.3.1.1.1.5.2. İntrakapsüler Operasyon Teknikleri

Operasyonda, CrCL'nin anatomik konumuna mümkün olduğunca yakın, biyomekanik özellikleri normal ligament ile aynı olan bir greft veya protez uygulanır (McKee ve Cook, 2006). Köpeklerde, greftlerde meydana gelen hasarlanma, greflerin uygulama ve bağlama zorlukları nedeniyle CrCL rekonstrüksiyonu daha fazla uygulanır (Ho-Eckart, Seki, Luizza, Kearney, & Lopez, 2017).

Otojen dokuların eklem içi yerleştirilmesi gerek insan ve gerekse hayvanlarda CrCL replasmanında uygulanmaktadır. Biyolojik doku (allogreft veya xenogreft), sentetik veya sentetik-biyolojik materyal (kompozit) ile CrCL yeniden yapılabilir. CrCL yapılan materyallerin hepsi başlangıçta avaskülerdir. Revaskülarizasyon ve remodeling süreci yaklaşık 20 hafta kadar sürer. Bu süreçte enflamasyon, greft nekrozu, revaskülarizasyon ve hücre infiltrasyonu oluşur (Tobias, & Johnston, 2012).

CrCL tedavisinde altın standart bulunmamaktadır. İnsanlarda CrCL rupturu tedavisinde greft uygulama %3-5 oranında re-operasyona ihtiyaç gösterir ve hastaların %20'sinden daha azında progresif OA gelişir. Köpeklerin %30'unda total CrCL rupturu sonucu menisküs hasarı oluşur ve tedavi edilen bu köpeklerin hepsinde 2 yıl içerisinde progresif OA şekillenir (Biskup, & Conzemius, 2018).

2.3.1.1.1.5.2.1. Otogreftler

Otogreft, doğal ligamente benzer biyomekanik özelliktedir ve biyokimyasal ve yapısal birleşim sağlayabilen doğal ekstrasellüler bir matriks yapısıdır. Otogreftler eklemin fiziksel ve mekanik özelliklerine sahip olduğu için lokal hastalık bulaşma riskini de en aza indirirler. Enzimatik olarak plazmin, MMP ve glikozidazlar dahil olmak üzere yaralanma veya ameliyattan sonra mevcut olan intraartiküler enflamatuar metabolitlere karşı dirençli olmalıdır (Murray, 2009).

Veteriner hekimlikte, patellar tendonun bir kısmının veya fascia latanın otogreft olarak kullanılması yaygındır. Deri, proneus longus, fleksor digitalis pedis longus, ekstensor digitalis longus, periosteum, semitendinosus ve gracilis kası tendosu da otogreft olarak kullanılabilir (Biskup, & Conzemius, 2018).

İnsanlarda semitendinosus ve gracilis tendolarından şerit çıkarılarak yapılan greftler (hamsring grefti) hızlı biyolojik uyum, daha iyi eklem stabilitesi, minimal ağrı ve donör bölgesi morbiditesi nedeniyle popüler olarak kullanılır. Köpeklerde CrCL rekonstrüksiyonunda kullanılan hamstring greftinin 12. haftadaki artroskopi bulgularında greftin yüksek vaskülarize olarak ligament yapısını aldığı görülmüştür (Lopez, Markel, Kalscheur, Lu, & Manley, 2003).

Greftlerin fikzasyon noktalarının (kemik-greft-kemik) problemleri erken postoperatif dönemde en yaygın karşılaşılan komplikasyonlardır. Vida ve pin ile yapılan greft fikzasyon yöntemleri en güvenilir olanlarıdır (Slatter, 2003).

Paatsama tekniği, ilk geliştirilen ve hala uygulanmakta olan intrakapsüler operasyon tekniklerinden biridir. Fascia lata'nın distali bağlantılı olacak şekilde bir şerit olarak hazırlanır ve femur ve tibiada CrCL'nin anatomik bağlantı noktalarına CaCL'ye zarar vermeyecek şekilde dril ile delikler açılır. Fascia latanın şerit ucu yuvarlak uçlu tel ile bu deliklerden geçirilir ve daha sonra sıkıca çekilerek patellar tendo boyunca dikişlerle sabitlenir (Pieremattei ve ark., 2006). Paatsama tekniğinin dezavantajı olarak; greftin yetersiz gerilme kuvveti, izometrik greft yerleşmesine neden olmayan kemik tünellerinin açılması ve greft-tünel arayüzünde olası aşınmayı içerir (Slatter, 2003).

Over the top ligamentoplasti tekniğinde patellanın hasarlanması olacağı için greftin hazırlanması zordur. Teknik genu ekleminin medial artrotomisi ile başlar. Patellar tendo 1/3'e ayrılır ancak patella ve tibiaya bağlı bırakılır. Patellar tendon ve fascia lata'daki ensizyon proksimale devam ettirilir ve küçük bir osteotomi ile patella'dan ayrılır. Fascia, kemik ve ligamentten oluşan şeridin tüberistas tibia ve patella arasındaki mesafeden uzun olması gerekir. Bu fascial şerit; periosteum, fascia ve lateral kollateral ligamente sabitlenir ve takiben eklem ensizyonları kapatılır (Pieremattei ve ark., 2006).

Under and over tekniğinde, paatsama tekniğinde olduğu gibi fascial şerit kullanılır. İntermeniskal ligamentin altında bir tünel yapılır ve greft intermeniskal

ligamentin altından eklemin iç kısmına doğru geçirilir. Daha sonra fascial şerit lateral kondilus-fabella bölgesinin üstünden çekilerek bir vida ile lateral femoral kondilusa sabitlenir (Pieremattei ve ark., 2006).

Four-in-one over the top tekniği, dört operasyon prosedürünün stabilizasyon etkilerini kombine etmektedir: caudal sartorius ve biceps femoris kaslarının tibiada oluşturdukları caudal traksiyon, lateral imbrikasyon dikişinin çekmece gözü hareketini önlemesi ve intra-artiküler uygulanan grefti koruması, lateral retinakulum imbrikasyonunun fascial defekti kapatması ve fascial şeridin CrCL'nin yerini alması. Bu teknik, ağırlığı 15 kg'ın üzerinde olan hayvanlar için endikedir ve av köpekleri gibi atletik olan daha küçük ırklarda da kullanılabilir (Pieremattei ve ark., 2006).

2.3.1.1.1.5.2.2. Allogreftler

Allogreftler, doğal bir ekstraselüler matriks yapısı içerir. İntraoperatif hazırlığa ihtiyaç duymadan kolayca elde edilir ve patellar tendonun üçte biri yerine veya cruciate ligament olarak kullanılabilir. Allogreftlerin bu avantajları olmasına rağmen, hastalık bulaştırma ve immunolojik reaksiyon gibi riskleri vardır. Özellikle uygun donör bulunursa, greftler steril teknikle toplanırsa ve greft takibi sağlanırsa hastalık bulaşma riski düşüktür. Ticari olarak greft sağlayan şirketlerden kolayca elde edilebilir (Biskup, & Conzemius, 2018). Donörden alıcıya bulaşıcı hastalık bulaşma potansiyelinden kaçınmak ve mikrobiyal güvenliği sağlamak için allogreftler gama radyasyonu veya hızlandırılmış elektron radyasyonu ile sterilize edilmelidir (Gut, Marowska, Jastrzebska, Olender, & Kaminski, 2016).

2.3.1.1.1.5.2.3. Sentetik Greftler

Sentetik greftler protezler, iyileştirici destek materyaller veya yapı biyomateryalleri olarak farklı özelliklere sahiptir. Protezler, doğal ligamentin işlevini taklit eder ancak uzun süre sonunda esneme ve dayanıklılığını yitirirler. Destek materyaller, biyolojik greftin zayıf olduğu durumda greft birleşiminin korunması için kullanılır (Tobias, & Johnston, 2012).

Doku mühendisliği tarafından oluşturulmuş yapı biyomateryalleri, iyileşmeyi hızlandırmak veya tendo ve ligamentleri tamamen yeniden oluşturmak için

geliştirilmiştir (Biskup, & Conzemi, 2018). Yapı biyomateryalleri, gözenekli yapıları nedeniyle doku büyümesine izin vermek ve teşvik etmek için özel olarak tasarlanmıştır. Ayrıca bu materyaller remodeling işlemini optimize ettikten sonra yeni dokuya yük aktarımına izin vererek zamanla rezorbe olurlar (Tobias, & Johnston, 2012). Sentetik greftler, donör bölge morbiditesini elimine ederler, hastalık bulaştırma riskini ortadan kaldırır ve başlangıçtaki kuvvet dayanımlarını daima sağlarlar. Ligament rekonstrüksiyonunda kullanılabilen materyallerin bazıları; örgülü naylon, teflon, supramid, goretex ve dacron'dur (Biskup, & Conzemi, 2018).

Rekonstrüksiyon için kullanılacak materyal, doğal ligamente benzer şekilde davranmalı ve yük verme sırasında doğal ligamentte meydana gelen esneme özelliklerine sahip olmalıdır. Bununla birlikte, bir protezin uygunluğu sadece gerilme davranışına bağlı değildir. Sentetik malzemenin geri kazanılabilir elastik özellikleri klinik kullanım için önemlidir. İmplantın ciddi şekilde esnemesi ve gerilmesi durumunda eklem stabilitesi şekillenmez (de Rooster ve ark., 2001). Köpeklerde intraartiküler protez greftinin, CrCL hasarının iyileşmesine katkı sağladığı tespit edilmiştir (Lopez ve ark., 2006).

2.3.1.1.5.3. Osteotomi Operasyon Teknikleri

Son cerrahi teknikler kemik geometrisini değiştirerek cruciate ligament eksikliği olan genu ekleminde dinamik stabilitenin oluşturulmasına yönelmiştir. Bu maksatla TPLO, TTA, cranial tibial wedge osteotomy (CTWO), proximal tibial intraarticular osteotomy (PTIO) ve triple tibial osteotomy (TTO) gibi tibial osteotomi teknikleri geliştirilmiştir (Kim, Pozzi, Kowaleski, & Lewis, 2008).

2.3.1.1.5.3.1. Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO)

TPLO, 1993 yılında Slocum tarafından cruciate ligament rupturuna bağlı olarak oluşan genu eklemi instabilitesini onarmak için uygulanan bir teknik olarak tanımlanmıştır. Bu teknik ile tibial platonun caudodistal yönlenmesi yani eklemin ağırlık taşıma sırasında kompresyonla üretilen cranial tibial itme kuvveti azaltılır (Schaefer, 2018). Tibial platonun düzgün rotasyon yapmasını sağlamak için tibia da kavisli bir osteotomi yapılır ve daha sonra fregmanlar özel bir plaka ile sabitlenir.

Bu teknik genu valgum ve genu varum gibi farklı ekstremitte bozukluklarının düzeltilmesi açısından avantaja sahiptir (Marti, 2017).

TPLO şu anda kullanılan en yaygın tibial osteotomi tekniğidir ve birçok veteriner hekim tarafından orta ve büyük ırk köpeklerde iyi bir cerrahi seçenek olarak kullanılır. Tekniğin avantajları arasında geometrik hassasiyet, tüberisitas tibianın orijinal pozisyonunun ve patellofemoral eklemin korunması yer alır. Dezavantajları; iatrojenik açısal ve torsiyonel deformite oluşumu, teknik zorluk ve genu ekleminin biyomekanik bozukluğudur (Kim ve ark., 2008). TPLO tekniğinin özellikle uzun vadede orta ve büyük köpeklerde genellikle çok olumlu sonuçlar gösterdiği, daha az dejeneratif OA gelişimi, daha fazla fonksiyonel stabilite ve eklem esnekliğinin ile kas kütlesinin daha iyi korunduğu bildirilir (Marti, 2017). TPLO ile ilişkili komplikasyonlar, plaka ve vida uygulanan diğer invaziv ortopedik tekniklerde olan komplikasyonlardan daha büyük değildir (Stauffer ve ark., 2006).

2.3.1.1.1.5.3.2. Tibial Tuberosity Advancement (TTA)

TTA prosedürü, 2002 yılında Tepic ve Montavon tarafından TPLO tekniğine alternatif olarak geliştirilmiştir. TTA, tüberositas tibia'nın ve dolayısıyla patellar ligamentin cranial olarak ilerletilmesinden oluşur. Teorik olarak bu teknikte femorotibial eklem geometrisi cranial tibial itme kuvvetlerini azaltmak için değiştirilir (Hoffmann ve ark., 2006).

Köpeklerde ve insanlarda genu eklemindeki eklem kuvvetinin patellar ligament ile paralel olduğu ve ağırlık taşıma sırasında tibial plato ile patellar ligament arasında 90°'den fazla bir açı şekillendiği öne sürülmektedir. Bu durum tibiofemoral eklemin cranial itme gücü üretiminden sorumludur. Böylece CrCL'ye aşırı yük biner. Eğer patellar ligament ve tibial plato arasındaki açı ağırlık taşıma esnasında 90° ise cruciate ligamentlerde gerginlik oluşmaz (Guerrero, 2017). Tüberositas tibia'nın yer değiştirme miktarına bağlı olarak eklem biyomekaniği önemli ölçüde etkilenir ve tibiofemoral gerilim kuvvetlerinde değişik oluşur (Shirazi-Adl, & Mesfar, 2007).

Genu eklemini değerlendirmek için standart craniocaudal ve mediolateral radyografiler çekilir. Mediolateral radyografide, her iki femoral kondilusun üst üste olması sağlanır ve eklem tam ekstensiyona yakın yaklaşık 135°'lik açı ile çekim yapılır. Tibial ilerleme boyutunu, tüberisitas tibia boyunca plaka pozisyonunu ve

boyutunu belirlemek için standartlaştırılmış bir TTA yazılımı kullanılır. Tibial ilerletme miktarı, patellar tendon açısı ve tibial plato eğimi kullanılarak belirlenir. Sadece proksimal tibial platonun değil aynı zamanda distal femurun anatomisindeki değişiklikler nedeniyle, patellar tendon açısının temas noktalarında tibial ve femoral yüzeyler arasındaki tanjantın belirlenmesi önerilir (Tobias, & Johnston, 2012).

Birinci ve ikinci nesil teknikle cerrahi gerçekleştirilir. Birinci nesil teknikte; tibianın ileri yönlendirilmesi için bir titanyum kafes ve stabilite sağlamak için bir titanyum plak kullanılır. Bu teknikte tüberositas tibia'nın patella bazlı ilerletilmesi ve patellanın yer değiştirmemesi gerekir. Ayrıca tartışmalı olmakla birlikte osteotomi boşluğuna greft uygulaması da yapılır. İkinci nesilde ise teknik geliştirilmekte olup sadece titanyum kafes uygulanır plaka uygulanmaz (Boudrieau, 2018).

En önemli komplikasyonlar; ensizyon hattında enflemasyon, enfeksiyon ve kemik kırıklarıdır. Çok kilolu köpeklerde patellar tendo açısında bozulmayla da karşılaşmaktadır (Wolf, Scavelli, Hoelzler, Fulcher, & Bastian, 2012).

2.3.1.1.5.3.3. Cranial Tibial Wedge Osteotomy (CTWO)

CTWO, tibial plato açısını azaltarak cranial tibial itme kuvvetini ortadan kaldırmayı amaçlayan bir prosedürdür. Başlangıçta pasif stabilizasyon sağlayan prosedürlere (fasiyal imbrikasyon gibi) ek olarak tavsiye edilen CTWO, proksimal tibiadan cranial kama ostektomisi yapılarak tibial plato açısının düzeltilmesi prensibine dayanmaktadır. Ostektomi bölgesinin kenarları yaklaştırılarak iki kemik segmenti medialden plaka ile stabilize edilir. Ostektomi, her segmentte en az üç vida ile fiksasyona izin verecek kadar büyük bir proksimal kemik segmenti korunarak mümkün olduğunca proksimalden gerçekleştirilir (Kim ve ark., 2008).

2.3.1.1.2. Caudal Cruciate Ligament (CaCL) Rupturu

CaCL, interkondiler fossada, medial femoral kondilusun lateral kenarından çıkar ve kaudodistal olarak tibianın popliteal çentiğinin lateral kenarına doğru uzanarak bağlanır. CaCL, sinoviyal membran ile kaplı, intraartiküler yerleşimli ve ekstrasinoviyal bir bağdır. İki fonksiyonel kısımdan oluşur; ekstensiyonda gevşek fleksiyonda gergin olan kranial kısım ve ekstensiyonda gergin, fleksiyonda gevşek olan caudal kısım (McKee, & Cook, 2006). CaCL, tibia'nın caudal translasyonunu ve

internal rotasyonunu sınırlandırarak genu eklemine stabilizasyonunu sağlar. CaCL, yakınındaki diğer ligament ve eklem yapıları ile korunur. Bundan dolayı ruptur oluşumu nadirdir ve genellikle CrCL ile eşzamanlı olarak CaCL rupturuyla karşılaşılır (Denny, & Butterworth, 2000). Eklemde oluşan direkt travma ve ligamentte şekillenen aşırı gerginlik sonucu özellikle genç ve büyük ırk köpeklerde ruptur meydana gelir. Orta ya da hafif şiddette topallık görülür ve eklem palpasyonunda ağrı hissedilir (Slatter, 2003). CaCL, tibia'nın caudal subluksasyona ve tibial çökme olarak adlandırılan tüberositas tibia çıkıntısının belirgin şekilde azalmasına neden olur. CaCL rupturunda genu eklemdeki anormal çekmece gözü hareketi tipiktir ancak caudal çekmece gözü hareketinin cranial çekmece gözü hareketinden ayırt edilmesi zordur. Doğru tanı için, tibia'nın nötr pozisyonu ve yer değiştirme yönünün anlaşılması gerekir (Kowaleski, Boudrieau, & Pozzi 2012).

CaCL rupturu olan eklemlerin radyografilerinde avülzyon kırıkları ve OA'yı görmek mümkündür. Eklem efüzyonu, infrapatellar yağ dokusunda ödem, tibianın caudale subluksasyonu ve yumuşak doku opasitesinde artış görülür (Kowaleski ve ark., 2012). Büyük ırk köpeklerde, avülzyon kırığı olanlarda, iş ve av köpeklerinde cerrahi stabilizasyon beklemeden yapılmalıdır. Eklem eksplorasyonu yapılarak menisküs, CaCL ve eklem yüzeyi incelenir ve ekstrakapsüler stabilizasyon önerilir. Prognoz genelde olumludur (Slatter, 2003).

2.3.1.1.3. Collateral Ligament Hasarı

Medial kollateral ligament, eklem medial yüzeyinde eklem kapsülü ve medial menisküs ile güçlü bir bağ oluşturur. Bu bağ, medial menisküs stabilizasyonu için önemlidir fakat menisküsün caudal gövdesi, CrCL rupturu olduğu zaman hasar oluşmasına neden olur. Medial ve lateral kollateral ligamentlerin görevi, genu eklemine varus ve valgus hareketlerini sınırlamaktır. Eklem ekstensiyonunda her iki kollateral ligament de gerilir. Fleksiyonda, medial kollateral ligament gerginken, lateral ligament tibianın rotasyonuna izin vermemek için gevşer ve böylece ekstremit vücut altına alınabilir (Schulz, 2013). Kollateral ligament yaralanmaları, köpeklerden daha ziyade kedilerde sıklıkla gözlenir. Birçok durumda, kollateral ligamentin rupturuna, CrCL ve medial menisküs hasarı eşlik eder. Bu nedenle anestezi altında ayrıntılı bir klinik muayene yapılması önemlidir. Medial kollateral

ligament rupturu, lateral kollateral ligament rupturundan daha yaygın olarak görülür (Verez-Freguela ve ark., 2017).

Birinci derece ligament hasarı minimal klinik bulguya sahiptir ancak ikinci ve üçüncü derece ligament hasarında yumuşak doku şişkinliği ve ağrı görülür. Üçüncü derece ruptur olgularında eklemde varus ve valgus instabilitesi tespit edilir. Stres radyografilerinde etkilenen tarafa zıt olarak eklemde açıldığı, ligament bağlantı noktalarında avülzyon kırığı gözlemlenebilir. Birinci ve ikinci derece hasarlı olgularda konservatif tedavi önerilirken üçüncü derece hasarlı olgularda ligament uçlarının dikilmesi, protez ligament uygulama ve eğer mevcutsa avülzyon kırığının vida ile sabitlenmesi yapılır (Montavon ve ark., 2009).

2.3.1.1.4. Patella Luksasyonu

Patella luksasyonu, patellanın sulkus trochleristen mediale veya laterale doğru yer değiştirmesidir (Schulz, 2013). Patella luksasyonu çok yaygın görülen bir ortopedik problemdir ve özellikle küçük ırk köpeklerde ve nadiren de kedilerde görülür. Mediale, laterale ve her iki yöne olduğu gibi nedenine göre kongenital veya travmatik olarak sınıflandırılır (Verez-Freguela ve ark., 2017). Patellanın stabil olması için ekstensör mekanizmanın, femoral açının, trochlear oluk ve tüberisitas tibianın uygun ve aynı hizada olması gerekir.

Patella luksasyonunun fiziki muayene bulguları luksasyonun derecesine göre değişir. Birinci derece luksasyonda topallık genelde görülmezken, ikinci derece luksasyonda yürürken veya koşarken arasıra sıçrama hareketi ve topallık görülür. Üçüncü derece luksasyonda belirgin derecede topallık vardır ve dördüncü derece luksasyonda arka ekstremiteleri çömelmiş pozisyonda tutarak yürüme isteği görülür. Bunun nedeni ise genu eklemine tam ekstensiyona gelememesidir (Schulz, 2013). Birinci derece luksasyonda; genu eklemi ekstensiyonda iken patella palpasyonla yerinden çıkarılabilir fakat serbest bırakıldığı zaman normal konumuna döner. Tibia'da rotasyon minimaldir ve fleksiyonda tarsal eklemde abduksiyon olmaksızın ekstremiteler aynı hizada bulunur. İkinci derece luksasyonda; patella genellikle sulcus trochlearis dışındadır ve ekstremiteler fleksiyon konumundayken ağırlık taşır. Tibiaya lateral olarak rotasyon uygulandığında (tibia sagittal düzlemde yaklaşık 30° döndürülebilir) patella yer değiştirir ve tibia serbest bırakıldığında tekrar yerine gelir.

Patella mediale çıkarıldığında tarsusun abduksiyonu gözlenir. Üçüncü derece luksasyonda; patella sulcus trochlearisten kalıcı olarak çıkar ve tibia'da yaklaşık 30-60° rotasyon tespit edilir. Ekstremité sadece fleksiyon konumunda kullanılabilir. Dördüncü derece luksasyonda; patella kalıcı olarak lukse halledir ve palpasyonda yerine gelmez. Tibia'da yaklaşık 60-90° rotasyon vardır (Verez-Freguela ve ark., 2017).

Spontan luksasyon olgularında radyolojik olarak herhangi birşey görülmeyebilir (Kowaleski ve ark., 2012). Lateral radyografilerde patellanın konumu değerlendirilir; luksasyon durumunda patella femurun kondiluslarıyla süperpoze olur. Craniocaudal radyografilerde patellanın lateral ya da medialde tespit edilmesi ve valgus-varus deformitesinin değerlendirilmesi yapılır. Femur'un torsiyon açısını değerlendirmek için aksiyal radyografi ve sulcus trochlearis'in derinliği ile kenarları değerlendirmek için tanjant radyografisi alınır (Dona, Valle, & Fatone 2018).

Topallığın ve OA'nın derecesinin hafif olduğu olgularda birinci derece luksasyonlarda antienflamatuar ilaç uygulaması, kilo kontrolü ve fizik tedavi uygulamaları ile konservatif tedavi önerilir. İleri yaşta ve luksasyon derecesi artan olgularda cerrahi tedavi uygulanmalıdır (Dona ve ark., 2018). Cerrahi olarak genu ekleminin ekstensor mekanizmasını onarmak gerekir. Köpeklerde medial patellar luksasyonu düzeltmeye yönelik olarak uygulanan cerrahi prosedürler; yumuşak doku rekonstrüksiyonu, femoral trochleanın derinleştirilmesi ve tüberositas tibianın lateral transpozisyonudur. İleri derecedeki olgularda femur ve tibia'nın torsiyonel ve angüler deformitelerini tedavi etmek için korrekatif osteotomi endike olabilir (Wangdee, Theyse, Techakumphu, Soontornvipart, & Hazelwinkel, 2013).

2.3.1.1.5. Menisküs Patolojileri

Menisküsler, femorotibial stabilitenin sağlanmasında, yük dağılımında ve eklemin kayganlaştırılmasında önemli görevler yapar (McKee, & Cook, 2006). Menisküs dokusu, hiyalin kıkırdak ile karşılaştırıldığında düşük basınç sertliğine ve geçirgenliğine sahip olduğu, enerji dağılmasına ve absorbe etmesine izin vererek etkili bir amortisör görevi üstlendiği görülür (Luther, 2010). Duyusal fonksiyonları sayesinde eklem proprioepsiyonuna katkıda bulunabilir ve bölgesel kasları içeren nöral refleks bağlantıları yoluyla da ligamentlerin aşırı gerilmesine karşı

korunmasına yardımcı olur. Gövdesinin periferik %15'i eklem kapsülünün damarları ile beslenir. Meniskal boynuzlar, kan damarları ve sinirlerden zengindir ancak menisküsün merkezi avasküler olduğu için bu bölgenin iyileşmesi zayıftır. Lateral menisküs yaralanmaları nadirdir ve genellikle medial menisküs yaralanmalarıyla karşılaşılır. Medial menisküs, medial kollateral ligamentlere ve dolayısıyla femur'a sıkı bir şekilde bağlıdır. Hareket sırasında femur ve tibia arasında oluşan cranial itme gücü, menisküsün medial femoral kondilus ve tibial plato arasında sıkışmasına neden olur (McKee, & Cook, 2006).

CrCL rupturu gibi patolojilerin eklemde meydana getirdiği biyomekanik değişiklikler sonucu menisküs hasarı oluşur (Luther, 2010). Köpeklerde CrCL rupturu onarımında uygulanan TTA veya TPLO gibi cerrahi prosedürler esnasında da menisküs hasarı ile karşılaşılır (McCready, & Ness, 2016). Genu eklemının stabilizasyonunda meydana gelen değişiklikler sonucu meniskokapsüler ayrılma ve kopmalar meydana gelir. Radial yırtıklar, aksiyal ve abaksiyal yönde seyreden yırtıklardır. Sirkumferansiyal yırtıklar, menisküsün kavislenmesi sonucu oluşur. Çember tarzında (bucket) yırtılmalar, menisküsün ayrıldığı transversal veya çevresel yırtılmalardır (Schulz, 2013). Menisküs yırtıkları içerisinde %57 oranla en yaygın olarak görüleni çember tarzında olan yırtıklardır (Neal, Ting, Bonczynski, & Yasuda, 2015).

Menisküs hasarları cerrahi olarak artroskopi ve artrotomi esnasında tanınır (Plesman, Gilbert, & Campbell 2013). Ultrasonografi, menisküs hasarının tanısında non-invazif olarak kullanılır. MRI ile menisküs içerisindeki dejeneratif değişiklikler tespit edilebilir (McCready, & Ness, 2016). MRI ile atipik yırtıkları tespit etmek zordur. Özellikle tibial platonun caudomedial veya caudoaksiyal bölgelerinde subkondral lezyonların varlığı, medial menisküsteki hasar şüphesini büyük ölçüde güçlendirir (Olive, d'Anjou, Cabassu, & Blond, 2014).

Veteriner ortopedide, medial menisküsün serbestleştirilmesi veya hemimeniskektomi teknikleri rutin olarak gerçekleştirilir (Pozzi ve ark., 2006). Eğer CrCL rupturu erken teşhis edilirse menisküs hasarının ilerlemesi engellenmiş olur. Özellikle menisküste hasar oluşumu yüksek olabilen ırklarda cerrahi seçeneğinin geciktirilmemesi gerekir. Çünkü uzun dönemde kıkırdak dejenerasyonu ve OA şekillenebilir (Hayes, Langley-Hobbs, & Jeffery, 2010).

2.3.1.1.6. Osteokondritis Dissecans (OCD)

Osteokondritis dissecans (OCD), eklem kıkırdağının subkondral kemikten ayrılması ile karakterize olan bir eklem hastalığıdır. Özellikle omuz eklemine karşılaşılmakla birlikte kalça, dirsek, tarsal ve sıklıkla genu eklemine görülür. Klinik olarak erkek hayvanlarda daha yaygındır ve en fazla 5-7 aylık yaşlarda karşılaşılr. Olguların %85'i lateral femoral kondilusta ve interkondiler alanda bulunur (Verez-Fraguela ve ark., 2017).

OCD'nin etiyolojisi karmaşıktır; hem yapısal hem de travmatik olabilir. Tekrarlayan mikrotravmalar, genetik predispozisyon, yangısal hastalıklar, vasküler anormallikler gibi nedenlerden dolayı OCD oluşur (Grimm, Wiess, Kessler, & Aoki, 2014). OCD, epifiziel ve fizeal eklem kıkırdağının gelişimsel bir patolojisidir ve normal endokondral osifikasyonun yıkımlanması ile karakterizedir. Kıkırdak gelişiminde, normal endokondral osifikasyonda oluşan hata sonucu eklem kıkırdağında kalınlaşma meydana gelir. Kalınlaşan kıkırdak, biyomekanik değişiklikleri tolere etmede yeteriz kalır ve difüzyon yoluyla sinoviyal sıvıdan yeterli besinleri alamaz. Kıkırdak dokunun derin alanlarında doku ölümü ve fissurlar oluşur, bunun sonucu olarak da eklem kıkırdağında flep tarzında ayrılmalar meydana gelir (McKee, & Cook, 2006).

OCD tanısı, kapsamlı bir anamnez ve fiziksel muayene ile başlar ve daha sonra radyografi ve MRI ile çok yönlü bir tanısal yaklaşıma ihtiyaç gösterir (Grimm ve ark., 2014). Klinik muayenede, genu eklemine palpasyonunda ağrı ve krepitasyon vardır ancak instabilite yoktur. OCD, genellikle sinoviyal efüzyonla ilişkilidir ve palpasyonda patellar ligament boyunca şişkinlik hissedilir. Radyolojik değerlendirmede, infrapatellar yağ dokusunun ana hatlarının bozulması sinoviyal efüzyonun kanıtı olabilir. Eklem aralığında “eklem faresi” olarak adlandırılan kalsifiye fragmentler görülebilir (Denny, & Butterworth, 2000).

Genç hayvanlarda kıkırdak hasarları kendiliğinden iyileşebileceği için antienflamatuar ilaç alımı ve istirahati içeren konservatif tedavi uygulanabilir. Büyük köpeklerde kıkırdak flepleri pinlerle (tercihen biyolojik olarak yıkımlanabilen polimerden yapılmış) sabitlenebilir veya serbest fragment olarak çıkarılır. Revaskülarizasyonu sağlamak için eklem kıkırdağı üzerine nokta şeklinde delikler

oluşturulur ve lateral menisküste anormallik görülürse, kısmi rezeksiyon yapılmalıdır (Verez-Fraguela ve ark., 2017).

2.3.1.2. Dejeneratif Eklem Hastalığı – Osteoartritis (OA)

OA, dejeneratif eklem hastalığı olarak da bilinen, esas olarak eklem kıkırdağını etkileyen fakat sinoviya ve subkondral kemikte de değişikliklere sebep olan bir hastalıktır (Denny, & Butterworth, 2000). Hastalık yavaş ilerler ve klinik olarak ağrı, deformite, sınırlı hareketlilik, lokal eroziv yaralanmalar, eklem kıkırdağında yıkım, subkondral sklerozis, kist ve osteofit oluşumu ile kendini gösterir (Verez-Fraguela ve ark., 2017). OA, primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer OA’da, neden bilinmemektedir ve dolayısıyla idiopatik olarak da adlandırılır. Sekonder OA, köpeklerde en yaygın görülen formudur ve sıklıkla, osteokondrosis, kalça displazisi, cruciate ligament rupturu, kollateral ligament hasarları, eklem luksasyonu ve eklem içi kırıklar gibi nedenlerden dolayı oluşmaktadır (Denny, & Butterworth, 2000). Eklem kıkırdağında, çeşitli etkenler sonucu hücrel ve mitotik aktivitede artış ile birlikte anabolik bir yanıt oluşur. Artan matriks sentezi ve doku kütlelerinde genel bir artış şekillenir. Bu anabolik aktivite, kolajen ağının bozulmasıyla artan katabolik aktivite, proteoglikan ve aggrekan parçalayan enzimlerin artan aktivitesi ile karşılaşır. Bu proteolitik aktivite sonucunda kolajen ağ bozulur ve böylece kıkırdağın basınç sertliği ve gerilme mukavemeti azalır. Devam eden enzimatik aktivite doku kaybına yol açar ve 3-5 yıl içinde tam kıkırdak lezyonları oluşabilir (Sample, 2018).

Hem normal matriks hem de OA’nın homeostazında bazı sitokinler ve büyüme faktörleri rol oynar. IL-1 (OA, enflamatuvar eklem hastalıkları ve romatoid artritiste arttığı tespit edilen) ve TNF- α , OA patogenezinde rol oynar ve sinoviyal kondrositlerden ve fibroblastlardan proteaz üretimini stimüle ederler. Bu enzimler, kolajen ve proteoglikanların matriksini parçalayabilir ve sentezini baskılayabilir (Verez-Fraguela ve ark., 2017). Obezite ile ilişkili metabolik faktörler, özellikle adipokinler, proenflamatuvar sitokinleri ve yıkımlayıcı enzimleri indükleyerek OA gelişimine katkıda bulunur ve kıkırdak matriksinde bozukluğa ve subkondral kemiğin yeniden şekillenmesine yol açar (Wang, Hunter, Xu, & Ding, 2015). CrCL rupturu oluşmadan önce başlayan OA, CrCL rupturunun konservatif veya operatif tedavisi sonrasında bile ilerlemeye devam eder. OA’nın derecesi, tercih edilecek

tedavi seçeneğini ve prognozu etkilemektedir (Gilbert, Langenbach, Marcellin-Little, Pease, & Ru, 2018). Genu eklemi stabilizasyonu sonrası şekillenen sekonder OA'nın ilerlemesinin nedeni olarak devam eden eklem instabilitesi, menisküsün total alınması veya serbestleştirilmesi ile eklem temas alanlarında mekanik etkilenim sayılabilir (Sample, 2018).

Radyoloji, OA'nın değerlendirilmesinde standart diagnostik bir yaklaşımdır. Kemikteki değişikliklerinin görüntülenmesini ve OA'nın derecesinin belirlenmesini sağlar. OA genellikle eklem proksimal, lateral ve caudal yönlerine karşılık gelen apikal patellar, proksimal lateral tibia ve sesamoid kemiklerde görülür (Gilbert ve ark., 2018). Radyografilerde; subkondral kemik sklerozisi, artiküler veya periartiküler osteofit oluşumları, eklem aralığında daralma, eklem efüzyonu, periartiküler yumuşak doku artışı ve kas atrofisi gözlenir. Artroskopi ile değişik derecelerde kıkırdak hasarı ve sinoviyal proliferasyon tespit edilir (Schulz, 2013).

OA'nın medikal tedavisi, altta yatan nedenden daha ziyade hastalığın semptomlarını hafifletmeye yöneliktir. Anajlezikler, antienflamatuar ilaçlar tedavinin temelini oluşturur (Volpi, 2004). Kondroitin sülfat, glukozamin ve hyaluronik asit OA tedavisinde yaygın olarak kullanılan ajanlardır. Kombinasyon halinde veya tek başına glukozamin ve kondroitin sülfat içeren preparatlar kondroprotektif olarak önerilir. Hyaluronik asit, sinoviyal sıvının önemli bir bileşenidir. Hyaluronik asitin eklem içi uygulanması ile eklem kayganlaştırılmış ve eklem içine olabilecek lökosit ekstrevasasyonu önleyerek kıkırdak korunmuş olur. OA, çok ileri aşamaya ulaşırsa, fonksiyon eksikliğine neden olan ağrı konservatif tedaviye yanıt vermezse ve lokal bozukluklar korrektif osteoplastiyi engelliyorsa, seçenek olarak artrodez, eksizyon artroplastisi veya total eklem protezi tercih edilmelidir (Verez-Fraguela ve ark., 2017).

2.3.1.3. Neoplastik Eklem Hastalıkları

Eklemelerin neoplastik hastalıkları çok nadirdir. Görülen neoplaziler sinoviyoma, sinoviyal sarkoma ve dev hücre tümörleridir. Bu tümörler yavaş büyüyen şişkinlikle karakterizedir ve büyüdükçe eklem hareketinde ağrıya neden olurlar. Tümör çevresinde kapsula görülebilir fakat çoğu zaman tümör fasiyal yapılara ve çevre dokulara uzantılar verir. Bu nedenle cerrahi olarak çıkarıldıktan

sonra tümör yüksek oranda nükseder (Pieremattei ve ark., 2006). Lezyonlar, sinoviyoblastik mezenşim dokudan, sinoviyal veya fascial destek dokulardan, fibröz doku, yağ doku, damar veya sinirden köken alır. Köpek ve kedilerde, malignant tümörler benign tümörlerden daha fazla görülür. Kesin tanı için, ince iğne aspirasyonu ile sitolojik veya histopatolojik inceleme yapılması önerilir (Pool, & Thompson, 2002). Tümörler orta yaşlı ve büyük ırk köpeklerde ve özellikle genu eklemünde görülür. Her ne kadar sinoviyal hücre sarkomunun köpeklerde en sık karşılaşılan tümör olduğu bildirilse de genelde histiyositik hücre kökenli olduğu rapor edilir (Craig, Julian, & Ferracone 2002).

2.3.2. Yangısal Eklem Hastalıkları

Enfeksiyon veya immunolojik faktörlerin neden olduğu enflamatuvar eklem hastalıkları genelde görülmez. Yangısal eklem hastalıkları; sinoviyal sıvı ve membranda meydana gelen değişikliklerle karakterizedir ve enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan eklem hastalıkları olarak sınıflandırılır (Pieremattei ve ark., 2006).

2.3.2.1. Enfeksiyöz Eklem Hastalıkları

Enfeksiyöz artrit, enfektif bir organizmanın sebep olduğu yangısal eklem patolojileridir. Virüsler, bakteriler, mikoplazmalar, klamidia, mantar ve protozoal etkenler gibi çeşitli mikroorganizmalar tarafından şekillenir. Bakteriyel artritte etken ya, operasyon sırasında direkt olarak ya da açık bir yara ile (penetre travmatik yaralar) yumuşak doku veya kemiğe ve oradan da kan yoluyla eklemlere ulaşmaktadır. Genelde tek bir eklemden etkilenim vardır ancak immunsupresif bir durumu varsa veya hayvan yavru ise sistemik enfeksiyon ile birlikte birkaç eklem de etkilenebilir (Abercromby, Innes, & May 2006). En sık izole edilen bakteriler; *Staphylococci*, *Streptococci*, *Corynebacterium spp.* ve *Coliform*'lardır. Sinoviyumun bakteriyel kontaminasyonu yangıya neden olur ve oluşan yangı ile fibrin, pıhtılaşma faktörleri, polimorfnükleer lökositler ve protein içeriği yüksek olan seröz sıvının eklem içerisinde şekillenir. Eklem kıkırdığı yüzeyinde fibrin toplanması, sinoviyal sıvı penetrasyonunu önler. Lökositler bakterileri fagosite eder ve kıkırdak matriksini parçalayan ve kolajen fibrilleri tahrip eden lizozomal enzimler salgılanır. Matriks ile

kolajen fibrillerin enzimatik yıkımı normal sinoviyal sıvı içeriğinin kaybına ve mekanik travma ile kartilajinöz eklem yüzey kaybına yol açar (Schulz, 2013).

Enfektif artrit, hızlı tanı ve tedavi gerektiren acil bir durumdur (Sharff, Richards, & Townes 2013). Enfektif artrit tedavisi, enfeksiyona neden olan bakterinin tanımlanması, etkili antibiyotik seçimi, gelişmiş tanı protokolleri ve yöntemlerine ihtiyaç duymaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), sinoviyal sıvıdaki bakterilerin tanımlanması için en güvenilir yöntemdir (Scharf ve ark., 2015).

2.3.2.2. Enfeksiyöz Olmayan Eklem Hastalıkları

İmmün kökenli poliartritler, sinoviyal enflamasyon, sinoviyal sıvı kültüründe mikrobiyal bir etiyolojinin tanımlanamaması ve immunsupresif tedaviye klinik yanıt veren hastalıklar bu klasmanda değerlendirilir. Bu hastalıklar immunopatojenik özelliklere sahiptir ve klinik, radyolojik, patolojik ve serolojik bulgular göre alt gruplara ayrılabilir. Artritlerin sınıflandırılması, tedavi ve prognoza karar vermek için yararlıdır (Kohn, 2007). İmmün kökenli artritler benzer klinik semptomlar gösterdiğinden dolayı tanınmaları zordur. Eklemde eroziv değişikliklerin olup olmamasına göre eroziv ve non-eroziv olarak sınıflandırılırlar. İmmün kökenli artritlerin bütün türlerinde, sinoviyal membran patolojik olayın başladığı ilk alandır. Erken dönemde, sinoviyal membranın mikrovasküler endotelium tabakasında hasar şekillenir. Bu değişiklikler, sinoviti tetikleyen bir faktörün dolaşım yoluyla eklem taşındığını göstermektedir (May, & Bennett, 1994).

İmmün kökenli poliartritin eroziv formunda, granülasyon dokusu çoğalır ve eklem kıkırdığı ve subkondral kemiğe doğru yayılır. Bu granülasyon dokusunun bir hastalık nedeni veya sonucu olup olmadığı belirsizdir ancak proteolitik enzimlerin granülasyon dokusundan salınması ile ekstraselüler matriksin yıkımlanması arasında bir bağlantı vardır (Innes, 2012).

Sinoviyal sıvıda nötrofilik enflamasyon görülmesi tanıyı doğrular. Köpeklerde immün kökenli poliartritiste, sinoviyal sıvı hacmi genellikle artar. Elde edilen sıvı bulanık ve/veya renksiz olabilir ve tipik olarak azaltılmış viskoziteye sahiptir. Protein ve çekirdekli hücre sayısı genellikle fazladır (5000/ml'den çok). Patolojik eklemlerden alınan sıvının pıhtılaşması daha olasıdır. Nötrofillerin yüzdesi genellikle toplam çekirdekli hücrelerin %10-95'i kadardır ve tipik olarak diferensiyasyon olmamış

nötrofillerdir. Sinoviyal sıvı analiz sonuçları her zaman tanıyı desteklese de, nadiren sinoviyal membran biyopsisi gerekir (Johnson, & Mackin, 2012).

Romatoid artritis, etiyojisi bilinmeyen ilerleyici bir poliartritis olarak tanımlanır (Piermattei ve ark., 2006). En yaygın eroziv poliartritis türüdür ve çoğunlukla küçük ırk ve orta yaşlı köpeklerde görülür. Eroziv formları, non-eroziv formlara kıyasla daha nadirdir (Kohn, 2007). Bu hastalığın etiyojisi bilinmemekle birlikte olguların çoğunda artmış romatoid faktör (RhF) seviyesinden şüphelenilir. RhF, immunglobulin (Ig) G'nin otoantikorudur ve bu ikisi arasındaki etkileşim, bağışıklık komplekslerinin üretimine sebep olur. Bu kompleksler, sinoviyal membrana lokalize olarak tip III hipersensitiviteye ve enflamatuvar eklem hastalığı oluşmasına neden olmaktadır (Denny, & Butterworth, 2000).

Romatoid artritisin klinik bulguları ve seyri, insanlarda olduğu gibi köpeklerde de farklılık göstermektedir. Topallık olsun ya da olmasın depresyon, ateş ve anoreksi ortaya çıkabilir ve genellikle birden fazla eklem etkilenir. Kronik ve ciddi olgularda, palpasyonda krepitasyon ve kırıldak erozyonu tespit edilebilir. Erozyonlar, eklem yüzeyinden ilerleyen veya sinoviyal eklemlerde subkondral kemiği istila eden proliferatif granülasyon dokusu ile açıklanabilir (Piermattei ve ark., 2006). Köpeklerde romatoid artritis için tanı kriterleri insanlardan uyarlanmıştır;

- Dinlenme sonrası eklem tutukluğu,
- En az bir eklemde manipülasyonda ağrı,
- En az 3 ay boyunca artritis belirtileri,
- Periartriküler yumuşak dokuda şişkinlik,
- Tipik radyografik değişiklikler (subkondral kemik yıkımı, eklem yüzeyinin düzensizliği veya erozyonlar, epifizisin demineralizasyonu, eklem çevresindeki yumuşak dokunun kalsifikasyonu, eklem boşluğunda artma/azalma), eklem deformitesi ile birlikte geniş kemik yıkımlanması,
- Subkutan nodüller,
- Enflamatuvar sinoviyal sıvı,
- Distal eklemlerin karakteristik ve simetrik deformasyonları,
- Serumda romatoid faktörlerin saptanması,
- Sinoviyal membranda karakteristik histopatolojik değişiklikler,
- Tendosinovitis, lenfadenopati ve ekstra eklem semptomları.

Bu kriterlerden 5'inin varlığı romatoid artritisi gösterirken 7 pozitif olan kriterle tanı kesin olarak konulmaktadır (Kohn, 2007). Tedavide, enflamasyon cevaba bağlı lokal mediatörlerin üretimi ve aktivasyonunu bloke eden antienflamatuar ilaçlar ile immunsupresif ilaçlar kullanılır (Piermattei ve ark., 2006).

İdiopatik non-eroziv yangısal eklem hastalıklarının spesifik bir nedeni yoktur. Poliartritis, septik artrit, ricketsial artrit, romatoid poliartritis, diğer yangılı non-eroziv poliartriti ve OA nedenleri elenerek tanı konur (Schulz, 2013).

İdiopatik immün kökenli poliartritis, altta yatan nedene göre 4 gruba ayrılır; tanımlanan bir neden olmayanlar (tip-1), enfeksiyon ile ilişkili olanlar (tip-2), gastrointestinal sistem hastalığı ile ilişkili olanlar (tip-3) ve neoplazilerle ilişkili olanlar (tip-4) (Clements, Gear, Tattersall, Carmichael, & Bennett, 2004). Reaktif form olan tip-2'de enfeksiyöz süreç, immün kompleks oluşumu için antijenik bir kaynak sağlayabilir. Eklem dışındaki, solunum yollarında, ürogenital kanalda, ağız içinde veya kanda şekillenen enfeksiyonlar etken olabilmektedir. Enteropatik/hepatopatik form olan tip-3'te, hastalıklı bağırsak, immün komplekslerin üretimini uyarabilen antijenlere karşı artan bir geçirgenlik gösterebilir. Paraneoplastik form olan tip 4'te, neoplazi immün komplekslerin oluşumunu uyarabilir (Kohn, 2007). Tip-1 idiyopatik poliartritisin çoklu sinoviyal sıvı analizleri hariç klinik bulguları genellikle spesifik değildir. Çoğu köpek immunsupresif tedaviye yanıt vermektedir fakat nüks şekillenebilir (Clements ve ark., 2004). Tip-2,-3 ve -4'ün tedavisi altta yatan hastalığa yönelik yapılır. Bazı durumlarda analjezik/antienflamatuar ilaçlar veya kortikosteroidler endike olmaktadır. Herhangi bir ilacın (hayatı tehdit eden patolojiyi tedavi etmek için gereken ilaç) immün kökenli hastalığı tetikleyecek potansiyeli varsa, kesinlikle gerekli olanlar dışındaki tüm ilaçlar geri çekilmelidir (Kohn, 2007).

Sistemik lupus eritematozus, antinükleer antikorların görünümü ile ilişkili, çok sistemli ve immün kökenli bir hastalıktır. Sistemik lupus eritematozus patognomonik tek bir klinik belirti veya sendrom yoktur (Innes, 2012). Bu nadir görülen hastalığın nedeni belirsizliğini korumaktadır. Patogenezisi, otoimmünite ve immün kompleks hipersensitivitesi olarak kabul edilmiştir. Antikorlar eritrositlere, trombositlere karşı üretilir ve daha sonra oluşan immün kompleksler, sinoviya, glomeruli, dermal/epidermal bağlantı ve/veya birkaç vücut sisteminden birinde

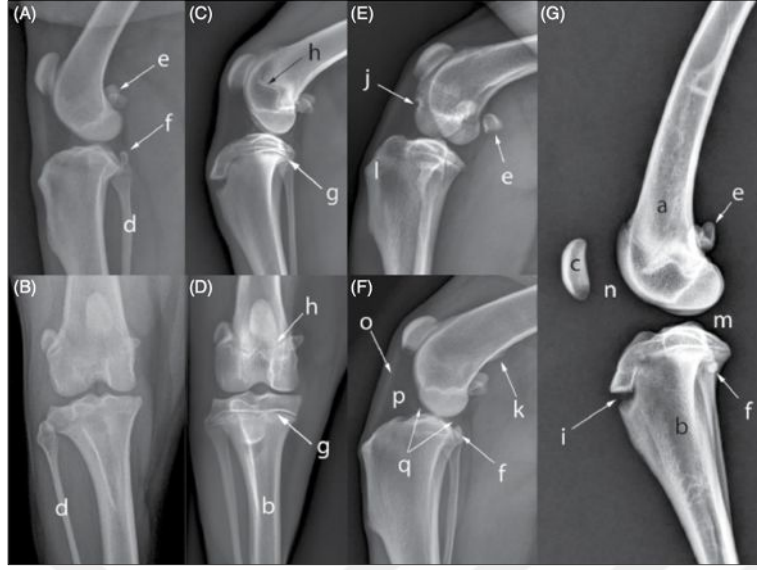
birikebilir. Bu durum hastalığın multisistemik doğasını ve geniş yelpazesini açılar (Denny, & Butterworth, 2000). Sistemik lupus eritematozusun tanısı en az iki ana belirtinin (deri lezyonları, poliartritis, hemolitik anemi, glomerulonefritis veya ciddi hematüri, polimiyozit, lökopeni ve trombositopeni) ortaya çıkmasına veya köpeğin antinükleer antikor titresinin 160'dan fazla olmasına dayanır (Perry, 2015). Tedavide, başlangıç için glukokortikoidler tercih edilir. Uzun iyileşme dönemi nedeniyle bazen ilaçlar kesilebilir ama çoğunlukla hayat boyu devam eder. Azatioprin ve siklosporin immunsuprasyon amacı ile kullanılır (Schulz, 2013).

2.4. Eklem Hastalıklarında Tanısal Görüntüleme Teknikleri

2.4.1. Radyoloji

Normalde eklem kıkırdağı, sinoviyal sıvı ve eklem kapsülası radyolojik muayenede görülmez ancak subkondral kemiğin, erişkin hayvanlarda metafiz korteksiyle birleştiği görülebilir. Genu eklemünde infrapatellar yağ pedi, laterolateral radyografilerde patellar ligamentin caudalinde üçgen şeklinde radyolusent alan olarak gözlemlenir. Patellar ligament, patelladan tibiaya doğru uzanan ve tüberositas tibiaya yapışan yumuşak doku opasitesinde bir bant şeklinde görülür. İnfrapatellar yağ dokusu kontrast verdiği için dolayı eklem efüzyonu veya kapsüler kalınlaşma da radyolojik olarak tanımlanabilir (Kealy, McAllister, & Graham 2011). Genu eklemi patolojilerinin radyolojik muayenelerinde; infrapatellar yağ dokusunun kompresyonu, sinoviyal sıvı volümünde artış veya sinoviyal membranda kalınlaşma, eklem aralığında değişiklik, subkondral kemik opasitesinde artma veya azalma, yumuşak dokularda mineralizasyon, intraartiküler mineralizasyon, eklem yer değiştirmesi veya eklem malformasyonu gibi bulgular tespit edilebilir. Tanı amacıyla standart radyografik pozisyonların (mediolateral ve craniocaudal) kullanımı yeterlidir (Şekil 9) (Marino, & Laughin, 2010).

Sinoviyal sıvı veya yumuşak doku opasitesi arttığında (enflamatuvar yanıt ve efüzyon kombinasyonu) infrapatellar yağ pedi şeklinin değişmesine ve daha az görünür olmasına neden olur. Eklem aralığı, subkondral kemik yüzeyleri arasındaki görüntülenilen bölgedir. Eklem hastalıklarının erken döneminde, sinoviyal efüzyon nedeniyle eklem aralığı genişler. Hastalık ilerledikçe, eklem kıkırdağında yıpranma ve eklem aralığının daralması ile karşılaşılır (Allan, & Davies, 2018).



Şekil 9. Genu eklemının normal radyolojik anatomisi: (A, B, E, F) erişkin bir köpeğin genu eklemının lateral ve craniocaudal görüntüsü); (C, D, G) genç bir köpeğin genu eklemının lateral ve craniocaudal görüntüsü). (a) femur; (b) tibia; (c) patella; (d) fibula; (e) fabella, lateral/medial gastrokinemius susam kemiği; (f) popliteal susam kemiği; (g) proksimal tibial fizis; (h) distal femoral fizis; (i) tüberositas tibia apofizi; (j) ekstensor fossa, uzun digital ekstensor tendonun köken aldığı fossa; (k) medial ve lateral suprakondiler tüberositas (gastrokinemius kasının kökeni) ve süperfisyal digital fleksor (lateral tüberositas); (l) tüberositas tibia; (m) femorotibial eklem; (n) femoropatellar eklem; (o) patellar ligament; (p) infrapatellar yağ pedi; (q) menisküsün cranial ve caudal boynuzu/eklem sıvısı (Warnock, & Duerr, 2020).

CrCL rupturu, köpeklerde en yaygın genu eklemi patolojisi ve bazen cranial çekmece gözü hareketi veya tibial kompresyon testi ile zor tanınabilir. İntraartiküler şişkinlik, tibianın cranial yer değiştirmesi ve kronik OA olguların radyografilerinde tespit edilebilir (Marino, & Laughin, 2010). CrCL rupturunun değerlendirilmesinde, direkt radyografiler oldukça faydalıdır ve kesin tanı için stres radyografileri çekilmelidir. CrCL rupturunun neden olduğu instabilite nedeniyle subluksasyonun saptanması, cranial tibial translyasyon basıncı uyguladıktan sonra, tibianın femura göre craniocaudal olarak önde olması mediolateral pozisyonda alınan görüntüler ile tespit edilir (Kim, 2018). Unilateral tespit edilen CrCL rupturu değerlendirilirken bilateral eklem radyografisi alınmalıdır (Fuller ve ark., 2014).

OA, genellikle fiziksel ve radyolojik inceleme ile teşhis edilir. OA'nın erken dönemindeki eklem efüzyonu yaygın bir bulgudur ve birçok hastada çok az miktarda olduğundan dolayı radyografilerde tespit etmek zordur. Başlangıçta, infrapatellar yağ pedinin radyoopasitesinde azalma, femoral kondilusların trochlea kenarlarında osteofit oluşumları, eklem kapsülünde anormallikler, ilerlemiş olgularda ligament ve

menisküslerde kalsifikasyonla birlikte generalize osteofit oluşumları tespit edilebilir (Ramirez-Flores ve ark., 2017).

Osteokondritis, genellikle medial veya lateral femoral kondiluslarda görülen eklem kıkırdığında lezyonlara neden olan osteokondral osifikasyonun bozukluğudur. Radyografide, subkondral kemik defekti, defekt kenarlarında sklerozis, osteokondral fragmentler ve sekonder OA bulguları tespit edilebilir (Marino, & Laughin, 2010). Ölü kıkırdak alanı, kıkırdak ve subkondral kemiğin birleştiği yerde lokal kalabilir veya ayrılarak bir flep veya serbest parça oluşturabilir. Kıkırdak flebi mineralleşebilir ve radyografilerde mineral opak bir yapı olarak görülebilir. Bazen flebin bir kısmı ayrılarak etkilenen eklemde serbestçe yüzer ve bu tür cisimler “eklem faresi” olarak adlandırılırlar (Kealy ve ark., 2011).

Kongenital patella luksasyonu olan olguların radyografilerinde; femoral trochleada malformasyon, femur ve tibia arasında uyumsuzluk, proksimal tibiada rotasyon gibi anormallikler tespit edilir. Edinsel olan olguların craniocaudal radyografilerinde patella normal konumda veya femurun lateral/medialinde görülebilir. Eklem fleksiyona getirilerek alınan tanjant radyografilerinde lukse olmuş patella ve sığ bir sulcus trochlearis görülür. Proksimal tibiada rotasyon, femorotibial eklem anormal angülasyonu ve kemik anormallikleri de belirlenir (Kealy ve ark., 2011).

Genu eklemde neoplazi olan olguların radyografilerinde yumuşak doku opasitesinde şişkinlik ve periostal proliferasyon görüntülenir. En belirgin özelliği, patella, fabella, tibia, femur ve eklem bölgelerine uzanan periartiküler bölgelerde çok odaklı kemik yıkım alanlarıdır (Marino, & Laughin, 2010).

İntraartiküler pozitif ve negatif kontrast radyografiler, eklem içerisindeki anormallikleri görmek için uygulanır. Pozitif kontrast için, suda çözünür bir organik iyotlu kontrast madde önerilirken, negatif kontrast için azot veya karbondioksit gibi bir gazın (genelde oda havası) kullanılması önerilir (Allan, & Nicoll, 2005).

2.4.2. Ultrasonografi

Eklem ultrasonografisi küçük hayvanlarda nadiren kullanılmaktadır. Ultrasonografi özellikle genu eklemi gibi karmaşık eklemlerin değerlendirilmesinde yarar sağlar (Arnault ve ark., 2009). Genu eklemine ultrasonografik muayenesi en

iyi 10-18 MHz yüksek çözünürlüklü linear prob ile yapılır. Artefaktları en aza indirmek için, eklem çevresi tıraş edilmeli ve ultrasonografi jeli kullanılmalıdır. Linear prob, artefaktları minimize eder ve yüzeysel yapıların detaylı görüntülenmesine olanak sağlar (Cook, 2018). Eklem farklı yapılarının daha iyi yorumlamak için, her bölgenin detaylı incelenmesi gerekir. Suprapatellar bölgede patella, akustik gölgeleme ile hiperekojenik, konveks, pürüzsüz bir yapı olarak ortaya çıkar. Femoral kondilusların eklem kıkırdağı, pürüzsüz, belirgin, hipoekojenik bir hat olarak görülür. Quadriceps femoris kasının tendosunun fibril yapısı ise hipoekojeniktir (Soler ve ark., 2007). Cranial eklem boşluğu, patellar tendo boyunca görüntülenir. Patellar tendo, hem transversal hem de sagittal düzlemlerde, orta ekojenitede ve lineer hiperekojenik intersitisyel liflere sahip yüzeysel bir yapı olarak görülür. Peritendinöz doku ince ve hiperekojenik bir çizgi olarak belirlenir. Patellar tendonun derininde, daha hipoekojenik infrapatellar yağ pedi bulunur (Cook, 2018).

CrCL, patellar ligament ile karşılaştırıldığında hipoekojenik bir bant olarak görüntülenir. Tibial platonun cranial kenarından, femoral kondiluslar arasındaki bölgeye uzanır. CaCL, femoral bağlantı noktasında, tibianın popliteal çentiğine doğru, hipoekojenik fakat CrCL ile izoekojenik bir bant olarak izlenir. Eklem tam fleksiyonunda her iki cruciate ligament V şeklinde aynı anda görüntülenebilir. Lateral ve medial bölgelerin değerlendirmesinde menisküs, orta derecede ekojeniteye sahip homojen üçgen yapılar olarak tanımlanır (Soler ve ark., 2007). CrCL rupturunda, akut olgularda, belirgin bir hemartroz varsa eklem efüzyonu hafif ile şiddetli olabilir. Ligamentin rupturu, tibial bağlantı noktasının yakınındaysa tanımlanabilir ve orta bölüm veya femoral bağlantı noktasına yakın ise görünemeyebilir. Kronik olgularda ruptur bölgesinde uçların geri çekilmesi ile düzensiz ve kalınlaşmış bir cruciate ligament görülebilir (Cook, 2018). Eklem efüzyonu, özellikle suprapatellar eklem kesesinde ve menisküsün proksimalinde kolayca görülebilir. Ultrasonografi osteokartilajinöz lezyonları ortaya çıkarabilir. Osteofitler düzensiz kemik yüzeyleri ile karakterizedir ve trochlear kenar boyunca görüntülenebilir. Menisküs lezyonları, menisküste şişkinlik, abaksial yüzeyin yer değiştirmesi ile ilişkili heterojen alanlar olarak görülür (Arnault ve ark., 2009).

2.4.3. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

MRI, genu eklemine anatomisini ve patolojilerini değerlendirmeyi sağlayan non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir (Przeworski, Adamiak, & Glodek 2016). MRI, dokuların farklı magnetik özelliklerini vurgulayarak farklı görüntü elde edilmesi ile gerçekleştirilir. T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve proton yoğunluğu özellikleri ile görüntüleme sağlanmaktadır. T1 ağırlıklı görüntüler dokunun anatomik özelliklerini vurgular, proton yoğunluğu görüntüleri her dokunun nispi serbest proton konsantrasyonlarına dayanarak doku kontrastını gösterir ve T2 ağırlıklı görüntüler dokunun sıvı özelliklerini vurgular ve belirli patolojik değişiklik tiplerine duyarlıdır (Hoskinson, & Tucker, 2001). MRI'nın yumuşak doku kontrastı çok yüksektir ve esas olarak nörolojik bozuklukları ve yumuşak doku, kas ve iskelet sistemi bozukluklarını teşhis etmek için kullanılır. Tümör veya enflamasyon gibi normal ve anormal dokular daha net ayırt edilir. MRI için 45 dakika ile 1 saat arası süren bir zaman ve genel anestezi gereklidir (Gielen, van Caelenberg, & van Bree 2012).

MRI ile köpeklerde genu eklemine şekillenen OA'nın erken dönem semptomlarını, subkondral kemik ve kemik iliğindeki lezyonları, ligament rupturlarını veya menisküs lezyonları teşhis edilebilir (Przeworski ve ark., 2016). MRI endikasyonları arasında; eklem kıkırdağı, intraartiküler serbest cisim varlığı, OCD ve menisküs yırtığı sayılabilir (Pujol ve ark., 2011). Genel olarak, cruciate ligamentler, teşhis kalitesinin iyi olduğu sagittal düzlemde daha iyi değerlendirilir (Przeworski ve ark., 2016).

Sağlıklı eklem kıkırdağı, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde orta sinyal yoğunluğuna ve yağ baskılama tekniği uygulanan sekanslarda ise yüksek sinyal yoğunluğuna sahiptir. Sinoviyal sıvı ve ödem T2 ağırlıklı sekanslarda yüksek sinyal yoğunluğuna ve T1 ağırlıklı sekanslarda düşük sinyal yoğunluğuna sahiptir. Kortikal kemik, tendolar, ligamentler ve menisküslerden gelen sinyal yoğunluğu zayıftır çünkü bunlar su içeriği fazla olan dokular değildirler ve bu nedenle hareketli protonlardan yoksundurlar (Marino, & Loughin, 2010).

2.4.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, günümüzde kullanılabilirliği gittikçe artan bir görüntüleme tekniğidir. BT, bir nesnenin üçüncü boyutu hakkında enine kesitsel bilgi vermek üzere, iki boyutlu

bir matris oluşturmak için matematiksel olarak x ışınlarının dokular tarafından farklı absorpsiyonunu kullanır. Radyografide, tek bir düzlemsel görüntüde olduğu için bir cismin tüm yapılarının bilgisini yansıtmaz ve süperpozisyon oluşturur. Bir yapının kesitler halinde incelenmesi, süperpozisyon durumunun ortadan kaldırılması ve verilerin üç boyutlu daha göze çarpan bir görüntüde sunulması BT ile mümkündür (Ballegeer, 2016). BT, iskelet bozuklukları, eklem hastalıkları ve onkolojik hastalıkları tespit etmek için kullanılmaktadır. Sadece tümörlerin boyutunu belirlemekle kalmaz aynı zamanda torakstaki küçük metastazları da tespit edebilir. Küçük hayvanlarda ve atlarda burun, sinüs ve diş hastalıklarının teşhisinde de fayda sağlar. Bir bölgeyi tarayan çoklu kesit cihazlar ile BT inceleme sadece birkaç dakika sürer. Bu nedenle BT inceleme için hayvanlara sadece sedasyon yapmak yeterli olabilir (Gielen ve ark., 2012).

BT'nin kemik lezyonlarına karşı yüksek hassasiyeti nedeniyle osteoliz, skleroz ve yeni kemik oluşumu gibi patolojilerin erken tespitinde önemli bilgi sağlar (Gielen ve ark., 2012). CrCL rupturunun tam veya kısmi tespitinde, iç eklem yapılarının süperpoze olmadan incelenmesinde ve doğru pencere uygulandığında yumuşak dokuların detaylı görüntülenmesinde kullanılabilir. Genu eklemi için enine taramalar eklem boşluğuna paralel olarak yapılır. Kesit kalınlığı eklem boşluğunda 1 mm ile distal femur ve proksimal tibia düzeyinde 2 mm arasında değişir (Gielen, & Van Bree, 2018). İncelenen eklem yapılarında yumuşak doku penceresi kullanıldığında, tendolar, ligamentler ve kaslar farklı yoğunlukta görülürken kemikler hiperdens olarak görüntülenir. Sinoviyal sıvı ve kan damarları hipodens, kas dokuları ise en düşük yoğunlukta, tendolar ve ligamentler kaslardan daha yoğun olarak görülür (Soler ve ark., 2007).

2.4.5. Artroskopi

Genu eklemi lezyonları fiziksel ve radyolojik muayeneler ile değerlendirilir ancak eklem içi lezyonlarının doğru tanısı sınırlıdır. Bu nedenle genu ekleminin artroskopisi noninvaziv bir doğru tanı aracı olarak kullanılmaktadır (Arıcan, Parlak, & Satılmış 2015). Artroskopi, daha az postoperatif ağrı, daha az morbidite, daha az postoperatif komplikasyon, daha hızlı iyileşme ve daha hızlı fonksiyon kazanma gibi

avantajlara sahiptir. Buna ilaveten artroskopi, opere edilen eklemin daha kapsamlı olarak incelemesine izin verir (Payne, 2011).

Artroskopik cerrahinin genu eklemindeki en yaygın endikasyonları arasında, CrCL rupturu olgularında stabilizasyon öncesi cruciate ligament kalıntılarının debridmanı, menisküsün yırtılmış kısımlarının incelenmesi ve çıkarılması, OCD lezyonlarının debridmanı, intraartiküler veya sinoviyal membran kökenli tümör biyopsisi ve tanı konulamayan olgularda eklem anormalliklerinin değerlendirilmesi bulunmaktadır. Daha sınırlı olarak, kondilus ve patella kırıklarının değerlendirilmesi ve septik eklemlerin debridmanında kullanılır (Payne, 2011). Muayenede patella, trochlear oluk, femoral kondülüs, tibial plato, cruciate ligamentler ve menisküsler kapsamlı olarak değerlendirilir. Ligamentlerde hasar varsa artroskopi ile açıkça görülebilmektedir (Beale, Hulse, Pozzi, & Muir, 2018). CrCL rupturu olan köpeklerde periartiküler osteofitler hızla oluşur ve 3-4 hafta içinde artroskopik olarak görülür (Whitney, 2003).

2.4.6. Laboratuvar Analizleri

Sinoviyal sıvı analizi, eklem hastalıklarının tanısı açısından önemlidir. Sinoviyal efüzyon oluşumu, kıkırdak hasarı ve sinovitis başlatır. Subsinoviyal kılcal damar vazodilatasyonu, artan vasküler geçirgenliğe ve sıvı, protein ve enflamatuar hücrelerin sinoviyal sıvıya geçmesine neden olur (Ohlert, Voss, & Steffen 2009).

Sinoviyal sıvı, yüksek hyaluronik asit içeren, eklem dokuları tarafından salgılanan bir plazma diyalizatıdır. Hyaluronik asit, eklemden yapışkan-yapışkanlık işlev gören hyaluronik asit-protein kompleksini oluşturmak için sinoviyal sıvıdaki proteinlerle polimerize olan B tipi sinoviyal membran hücrelerinin salgıladığı bir üründür. Hyaluronik asit, polimorfonükleer lökosit enzimleri tarafından depolimerize olduğu için yangılı eklemlerde sinoviyal sıvı düşük viskoziteli olmaktadır. Patoloji nedeniyle, sinoviyal sıvının hacim ve bileşimindeki değişiklik sinoviyum ve kıkırdak içinde meydana gelen enflamasyon ve enzim aracılı bozunma gibi biyokimyasal olayları yansıtır (Brannan, & Jerrard, 2006).

Sinoviyal efüzyon eklemin patolojilerine göre değişir. Bulanık ve purulent eklem sıvıları genellikle enfeksiyondan kaynaklanır. Tamamen berrak ve şeffaf renge sahip eklem sıvısı, akut osteoartrit durumunda oluşur ve bulanıklık enflamasyon ile

ilgilidir (Pascual, & Jovani, 2005). Normal sinoviyal sıvı viskoz, saman renginde ve berraktır. Sıvının berraklığı lökosit sayısı ile ilişkilidir. Lökosit sayısı ne kadar yüksek olursa, sinoviyal sıvı da o kadar opak olur. Enfektif sinoviyal sıvı düşük viskoziteli ve daha bulanıktır (Brannan, & Jerrard, 2006). Sinoviyal sıvının viskozitesi, hyaluronik asit konsantrasyonuna bağlıdır. Yangısal durumlarda hyaluronik asit üretimi azalır, yıkımlayıcı enzimlerin miktarı artar ve viskozitede azalma meydana gelir. Sinoviyal sıvının viskozitesi bir pipetten sinoviyal sıvının serbest bırakılması ile (bir ip gibi uzar) değerlendirilmektedir (Denton, 2012).

Eklemlerdeki patolojiler enflamatuvar ve non-enflamatuvar olmak üzere iki şekilde etkilenir. Enflamasyon sinoviyal membranı etkiler ve bazı hücrel oluşumlar sinoviyal sıvıda tespit edilebilir (Pascual, & Jovani, 2005).

Eklem efüzyonlarında, periartiküler kalınlaşma görülen olgularda, eklem sıvısının arttığı patolojilerde, sepsis ve immün aracılı eklem hastalıklarında eklem sıvısının muayenesi endike olmaktadır (Clements, 2006). Sağlıklı sinoviyal sıvının mikroskop muayenesinde genellikle 100 hücre/mm³'ten daha az hücre gözlenir (Dougados, 1996). Sinoviyal sıvı analizi fiziksel ve sitolojik olarak yapılır. Fiziksel muayenede hacim, renk, yoğunluk ve bulanıklık incelenir. Sitolojik olarak ise hücre sayısı ve bakteri varlığı irdelenir. Ayrıca musin pıhtı testi, glukoz ve protein analizleri gibi daha ileri sıvı analizleri de yapılmaktadır (Clements, 2006). (Tablo 1).

Romatoid artritli insanlarda genellikle C reaktif protein (CRP), alfa2-makroglobulin kompleksleri, kollajen dejenerasyon ürünleri, matriks metalloproteinaz (MMP) ve MMP'lerin doku inhibitörleri göze çarpmaktadır (Tchetverikov ve ark., 2004).

CrCL rupturu sonrası, eklem sıvısında proteoglikan ve kollajen miktarının artması kıkırdak hasarını gösterir. Bu artış ilk birkaç hafta maksimumdur ve yaralanma sonrasını izleyen ileriki zamanlarda sinoviyal sıvıda önemli ölçüde yüksek konsantrasyonda kalabilir. MMP-3, metalloproteinaz doku inhibitörü ve kıkırdak oligometrik matriks proteini gibi diğer matriks moleküllerinin de çapraz bağ hasarından sonra sinoviyal sıvıda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu görülmüştür (Catterall, Stabler, Flannery, & Kraus, 2010).

Tablo 1. Eklem hastalıklarına göre sinoviyal sıvı muayene bulguları (Clements, 2006).

Hastalık Durumu	Hacim	Görünüm	Yoğunluk	Musin Pıhtı Testi	Toplam çekirdekli hücre sayısı (x10 ⁹ /litre)	Farklı hücre sayısı %	
						Mononükleer hücre	Nötrofi
Normal	<0,5 ml	Renksiz, açık sarı berrak	Yüksek	İyi	<3	≥90	≤10
Dejeneratif Artropati	Azalmış, normal veya artmış	Renksiz açık sarı berrak	Yüksek veya hafif azalmış	İyi veya orta	<5	≥90	≤10
Travmatik Artropati	Normal veya artmış	Sarı veya hafif kanlı	Azalmış	Raporlanmamış	2,5-3	≥90	≤10
Enfeksiyöz Artropati	Artmış	Sarı, sarı-yeşil veya serosanginöz, genellikle bulanık	Azalmış	Orta veya kötü	>3	<75 Genellikle <10	>25 Genellikle >90
İmmün ilişkili Artropati	Normal veya artmış	Sarı, sarı-yeşil veya serosanginöz, genellikle bulanık	Azalmış	Orta veya kötü	>3	<80 Genellikle <20	>20 Genellikle >80

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın yapılabilmesi için Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 2018-13/07) (Ek 1).

Çalışmada cinsiyet ayrımı gözetilmeksizin yaklaşık 1,5 yaşlı, Yeni Zelanda ırkı, ortopedik problemi olmayan ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan toplam 21 adet (n=21) sağlıklı tavşan kullanıldı. Tavşanların sadece sağ genu eklemlerine cerrahi işlem uygulandı. Tavşanlar 3 grup altında değerlendirilerek grup 1'deki (GRI) (n=7) tavşanların sağ genu eklemine artrotomi yapıldı ve ön çapraz bağ (CrCL) eksizyon ile çıkarıldı. Grup 2'de (GRII) (n=7), GRI'deki tavşanlara yapılan işlemler tekrarlandı ve ekstrakapsüler teknik ile (anchor dikiş ile TightRope tekniği) eklem stabilizasyonu sağlandı. Grup 3'teki (GRIII) (n=7) tavşanlara da GRI'de uygulamalar tekrarlandıktan sonra TightRope tekniğinde kullanılan anchor dikiş materyali ile anatomik yapı ve pozisyonuna uygun yeni bir prostetik ön çapraz bağ (CrCL) yapıldı.

Çalışmadaki tüm tavşanların klinik ve ortopedik muayeneleri, laboratuvar analizleri ve genu eklemi radyolojik incelemeleri yapıldı. Bu muayene ve analizler sonucu, sistemik hastalığı olan ya da doğumsal veya edinsel ortopedik problemi tespit edilen tavşanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca, postoperatif dönemde enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz sağlık problemi şekillenmiş tavşanlar da çalışmadan çıkarılarak yerlerine yenileri dahil edildi. Böylece grupların homojenitesi sağlanmış ve analizlerde varyasyon oluşma ihtimali azaltılarak meydana gelen tavşan kayıpları çalışmada değerlendirilmemiş oldu.

3.1. Klinik Muayene

Tüm tavşanların preoperatif (0. gün) ve postoperatif (7, 15 ve 30. günler) dönemlerde vital parametreleri (pulzasyon, respirasyon, beden ısı, kapiller dolum süresi ve mukozal membran rengi) alındı ve günlük dışkı ve idrar yapısı yapılmadıkları incelendi. Tavşanlar yine klinik muayenelerin yapıldığı günlerde ortopedik olarak da muayene edildi. Postoperatif dönemde klinik (genel durum bozulması ve farklı

sistemik hastalık şekillenmesi) ve ortopedik olarak (çalışma esnasında başka bir hastalığa bağlı oluşan topallığın gün geçtikçe şiddetlenmesi vb.) komplikasyon şekillenmiş tavşanlar çalışma dışında bırakıldı. Ortopedik muayenede var, yok ve hafif, orta ve şiddetli olarak topallık derecesi, çekmece gözü hareketi, meniscal click sesi ve eklem efüzyonu değerlendirildi.

3.2. Laboratuvar Analizleri

Hematolojik muayene ve biyobelirteçlerin analizleri için çalışmanın 0, 7, 15 ve 30. günlerinde gruptaki tüm tavşanların vena jugularis'lerinden uygun çapta kanül kullanılarak steril EDTA'lı tüplere 2 ml ve serum elde etmek için antikoagülansız tüplere yine 2 ml kan örnekleri alındı.

3.2.1. Hematolojik Analizler

Alınan kan örneklerinde hematolojik olarak total lökosit (WBC), nötrofil (Neu), lenfosit (Lym), monosit (Mon), eozinofil (Eos), bazofil (Bas), alyuvar (RBC), hemoglobin (Hgb), hematokrit (Hct) ve trombosit (PLT) değerleri incelendi (BC-5000Vet®, Mindray, İstanbul). Hemogram işlemi sonrası tavşanların plazma ve serumları ayrıldı ve analiz gününe kadar -80°C'ta saklandı.

3.2.2. Sinoviyal Sıvı Analizleri

Çalışmanın 0, 7, 15 ve 30. günlerinde tekniğine uygun olarak artrosentez yoluyla eklem sıvıları alındı. Eklem sıvısı alımı için sedasyon amacı ile tavşanlara xylazine HCl (5 mg/kg, im) uygulandı. Genu eklemi bölgesinin kılları tıraş edildikten sonra bölgenin asepsisi sağlandı. Steril eldiven, steril serviyet steril enjektör (2 ml) ve kanül (22 no) kullanılarak sinoviyal sıvılar alındı. Tavşanlar sırtüstü yatış pozisyonunda ve genu eklemi fleksiyon konumunda iken eklem craniolateralinde, rektopatellar tendonun lateralinden ve eklem aralığının orta noktasından bölgeye yaklaşım uygulanarak sinoviyal sıvı aspire edildi. Alınan eklem sıvıları EDTA'lı tüplere konuldu ve inceleme gününe kadar -80°C'ta saklandı.

Sinoviyal sıvılar renk ve bulanıklık ile total protein, dansite ve hacim yönünden değerlendirildi. Sinoviyal sıvıların total protein ve dansite ölçümleri el refraktometresi (Atago®, Japonya) ile yapıldı.

3.2.3. Biyobelirteç Analizleri

Çalışma gruplarındaki tavşanlardan 0, 7, 15 ve 30. günlerde alınan sinoviyal sıvılarda MMP-3 ve MMP-13 değerlerinin analizi hizmet alımı yapılarak (Algen Diagnostic Medikal Ltd. Şti, Ankara) gerçekleştirildi.

MMP değerlerinin, in-vitro kantitatif ölçümleri için ticari bir firmanın (Cloud Clone Corp®, ABD) “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (Elisa) test kiti ile [MMP-3 (Katolog no: SEA101Rb) ve MMP-13 (Katolog no: SEA099Rb)] ve Elisa tekniği kullanılarak analiz edildi. Kitlerin ölçüm aralıkları MMP-3 için 0,312-20 ng/ml; ve MMP-13 için ise 0,156-10 ng/ml idi.

3.3. Radyolojik Muayene

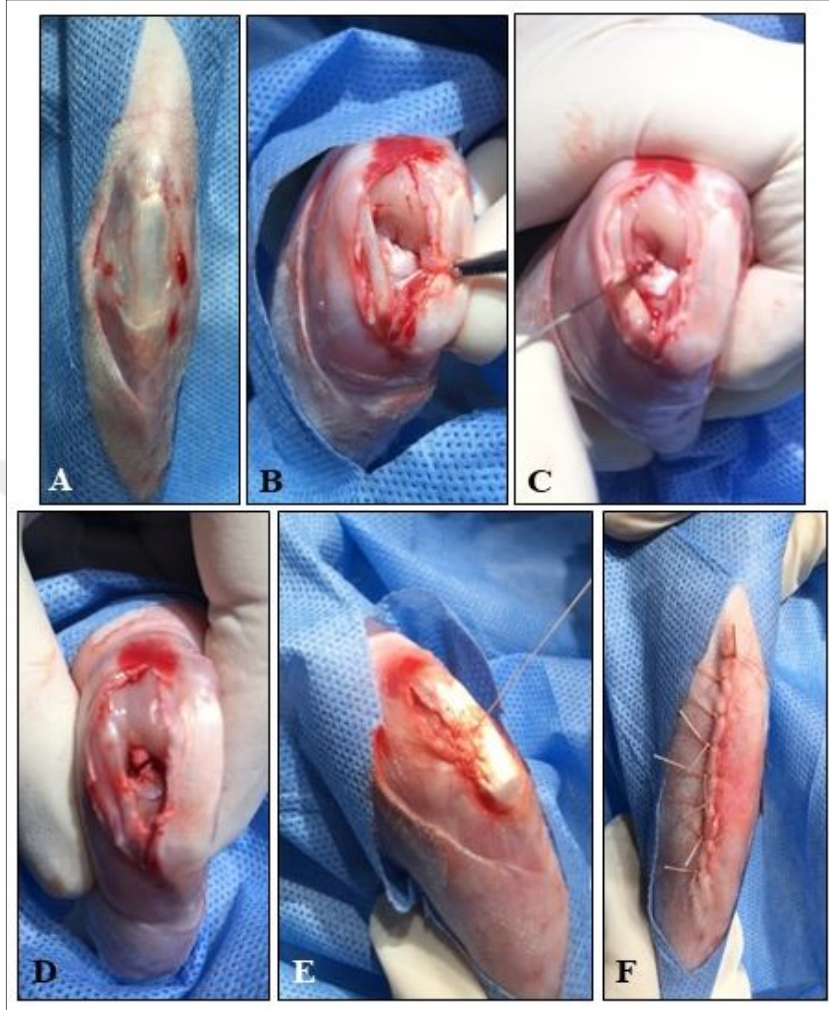
Çalışmanın 0, 7, 15 ve 30. günlerinde, radyolojik muayene için, tüm tavşanların sağ genu eklemlerinin craniocaudal ve mediolateral olmak üzere çift yönlü radyografileri alındı. Radyolojik işlemlerde röntgen cihazı (838R X-RAY, Hasvet®, Antalya) ve bilgisayarlı röntgen sistemi (FCR Prima T2®, Fujifilm, İstanbul) kullanıldı. Radyografilerde tibial dislokasyon, yumuşak doku opasitesi, sinovyal efüzyon ve osteofitik üreme bulguları yönünden incelemeler yapıldı. Radyolojik değerlendimelerde bulgular var (+) ya da yok (-) olarak belirlendi.

3.4. Operasyon Teknikleri

Tavşanlara sırasıyla preanestezik ve indüksiyon olarak, xylazin HCl (5mg/kg, im) ve ketamin HCl (35mg/kg im) uygulandı ve uygun çapta endotrakeal tüp ile entübasyonları gerçekleştirildi. Genel anestezik ve idame olarak %2 izofloran kullanıldı. Operasyon esnasında tavşanların vital parametreleri (EKG, pulzasyon ve respirasyon sayıları ile SpO₂) takip edildi.

Operasyon masasına sırtüstü yatırılan tavşanların sağ genu eklemine çevresi tıraş edildi ve bölgenin asepsisi sağlandıktan sonra steril operasyon serviyetleri ile bölge sınırlandırıldı. Lokal cerrahi hazırlık sonrası, GRI'deki tavşanlarda sağ genu eklemine medial parapatellar bir ensizyon ile artrotomi yapıldı ve takiben CrCL'nin desmetomisi gerçekleştirildi (Şekil 10). GRII'de, GRI'deki uygulamalar aynı şekilde yerine getirildi ve desmetomi yerine desmektomi yapılarak anchor dikiş materyali ile ekstrakapsüler TightRope tekniğine uygun stabilizasyon sağlandı. GRIII'te yine

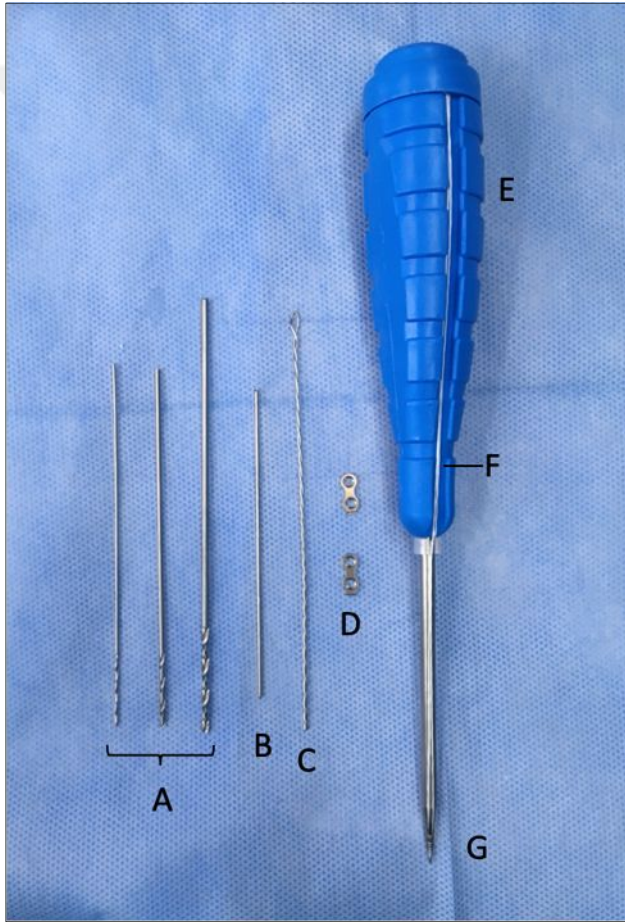
desmektomi yapıldıktan sonra anchor dikiş materyali kullanılarak CrCL yerine prostetik ligament yapıldı.



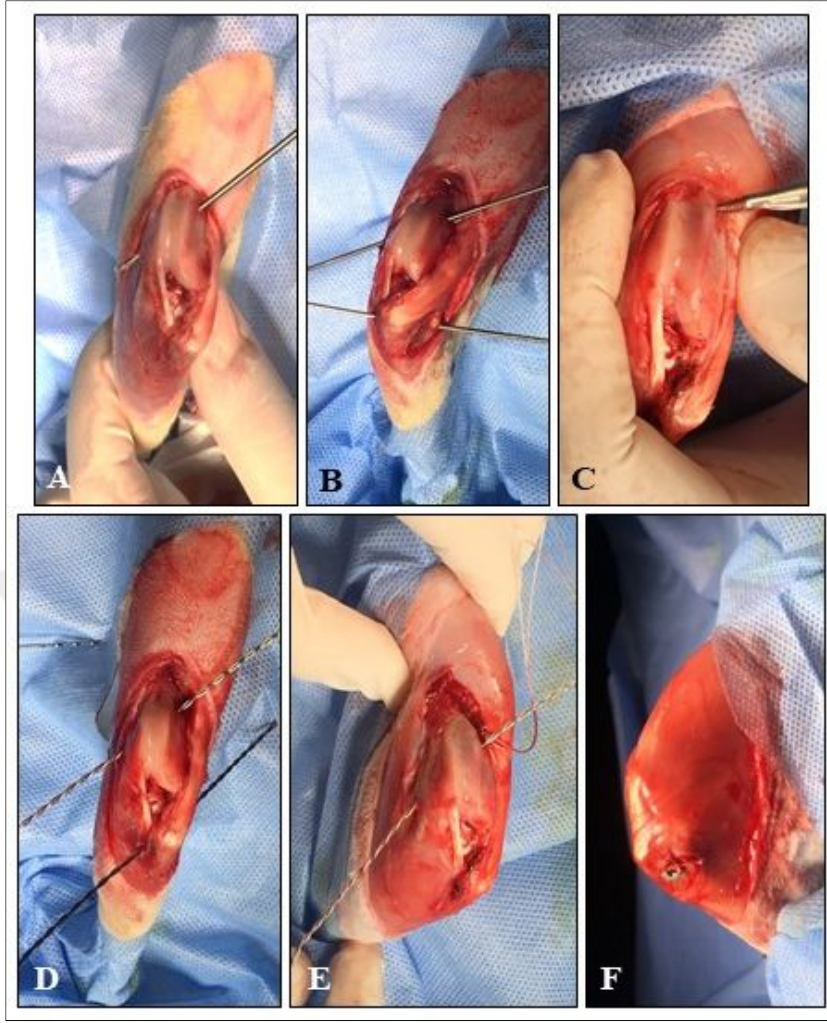
Şekil 10. GRI'e ait operasyon esnasındaki görüntüler. **A:** Ekleme yaklaşımda yapılan ensizyon, **B:** Ekleme içi yapıların görünümü, **C:** CrCL'nin desmetomisi, **D:** Desmetomi uygulanmış CrCL'nin görünümü, **E:** Ekleme kapsülünün basit sürekli dikiş ile kapatılması, **F:** Deri ensizyonunun basit ayrı dikişler ile kapatıldıktan sonraki görünümü.

Ekstrakapsüler TightRope operasyon tekniği; multiflament bir suture materyalinin femur ve tibiada açılan bikortikal kemik tünellerden geçirildiği ve kemiğe sabitleme düğmeleri kullanılarak her kemiğin medial tarafına sabitlendiği bir cerrahi prosedürdür (Tinga, & Kim, 2019). Grup II'de desmektomi sonrası, 1 numara drill ucu kullanılarak matkap ile medial kondilusun proksimalinden intramedüller boşluğa girilerek, lateral kondilus distalinden çıkacak şekilde bir tünel oluşturuldu. Daha sonra, tibia proksimalinde sulcus ekstensorius'un caudalinden girilerek krista tibianın medialinden çıkacak şekilde distale doğru matkap ile ikinci bir tünel yapıldı. Bir ucunda MRI uyumlu vida, diğer ucunda kemiğe sabitleme düğmesi bulunan 0 no

polietilen anchor dikiş materyali (Orthomed®, Orthomed Sağlık Hiz., Ankara) (Şekil 11) kullanılarak stabilizasyon yapıldı. Stabilizasyon işleminde; ilk olarak vida, medial femoral kondilusta bulunan tünel girişinin 1 mm proksimalindeki kemiğe sabitlendi ve sonra dikiş materyali önce femoral tünelden daha sonra tibial tünelden rehber kullanılarak geçirildi. Genu eklemi ektensiyon pozisyonuna getirildikten sonra eklemin stabilizasyonu sağlanacak şekilde dikiş materyalinde gerginlik oluşturularak sabitleme düğmesi ile eklem sabitlendi ve dikiş ipliği düğümlendi. Çekmece gözü hareketi yapılarak eklemin stabilizasyonundan emin olundu ve dokular cerrahi tekniğe uygun şekilde dikilerek kapatıldı (Şekil 12).



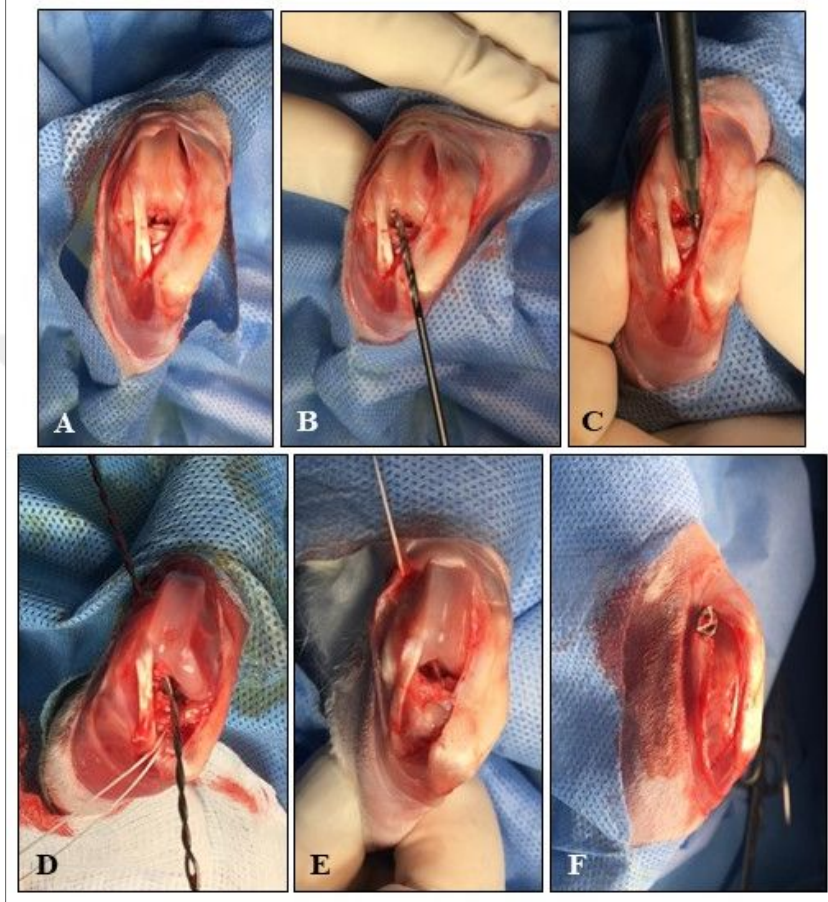
Şekil 11: GR II ve GR III'te kullanılan anchor dikiş materyali. **A.** 1, 2 ve 3 no matkap ucu, **B.** Kichner teli, **C.** Rehber, **D.** Sabitleme düğmeleri, **E.** Anchor tornavida sapı, **F:** Anchor dikiş materyali, **G:** Anchor vidası).



Şekil 12. GRII'ye ait operasyon esnasındaki görüntüler. **A:** Matkap ile femurun kondilusuna kanal açılması, **B:** Femurun kondilusu ile tibianın proksimaline açılan tüneller, **C:** Anchor dikiş vidasının yerleştirilmesi, **D:** Açılan kanallara rehber yerleştirilmesi, **E:** Rehber yardımı ile anchor dikişin kanaldan geçirilmesi, **F:** Sabitlenme düğmesi ile anchor dikişin sabitlenmiş görünümü.

Anchor dikiş materyali ile prostetik ligament yapımı; CrCL, lateral femoral kondilusun kaudomedial kısmından interkondiler olarak çıkar ve distokranial olarak ilerleyerek tibianın kranial bağlanır (Evans, & de Lahunta, 2013). Grup III'de desmektomi gerçekleştirildikten sonra 1 numara dril ucu ile eklem içerisinden, CrCL'nin femoral interkondiler bağlantı noktasına girilerek lateral kondilusta fabella hizasının proksimalinden çıkacak şekilde bir kemik tüneli oluşturuldu. Anchor dikiş vidası CrCL'in tibial bağlantı noktasına yerleştirildikten sonra, 0 no polietilen anchor dikiş materyali (Orthomed®, Orthomed Sağlık Hiz., Ankara) bir rehber ile interkondiler alandan tünel boyunca proksimale doğru ilerletildi. Genu eklemi ekstansiyona getirildi ve eklemin stabilizasyonu sağlanacak şekilde anchor dikiş

materyalinde gerginlik oluşturuldu. Daha sonra lateral femor kondilusunda bulunan çıkış noktasında bir sabitleme düğmesi kullanarak düğümleme gerçekleştirildi. ekmece gözü hareketi yapılarak stabilizasyonun sağlandığından emin olundu ve dokular cerrahi tekniğe uygun şekilde dikilerek kapatıldı (şekil 13).

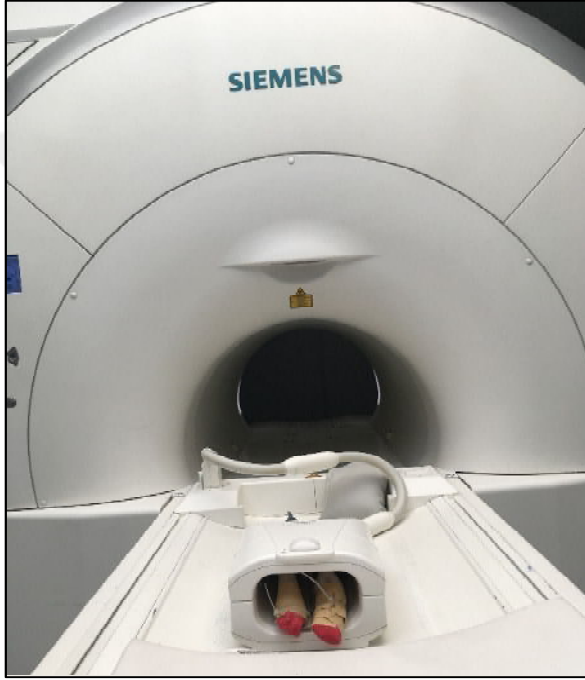


şekil 13. GRIII'e ait operasyon esnasındaki görüntüler. **A:** CrCL'nin desmektomisi, **B:** Matkap ile area interkondilaristen femorun kondilusuna kanal açılması, **C:** Anchor vidasının tibiaya yerleştirilmesi, **D:** Rehber yardımı ile anchor dikişin kanaldan geçirilmesi, **E:** Anchor dikişin eklem içerisindeki görünümü, **F:** Sabitleme düğmesi ile anchor dikişin sabitlenmiş hali.

Gruplardaki tüm bu işlemler sonrası artrotomi ensizyonu kuralına uygun olarak 3/0 emilebilir iplik (poliglaktin 910; Vicryl[®], Ethicon, ABD) kullanılarak kapatıldı ve deri dikişleri uygulanmasını takiben genu eklemine pamuk ve sargı bezi ile hafif bir pansuman uygulandı. Tüm tavşanlara postoperatif dönemde antibiyotik olarak enrofloksasin (10 mg/kg im. günde 1 kez 7 gün süreyle) verildi.

3.5. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Gruplardaki tavşanların postoperatif 30. günde dekapitasyon işlemleri yapılır yapılmaz 1,5 Tesla magnetik yoğunlukta MRI cihazı kullanılarak (Magnetom Essenza®, Siemens, Almanya) genu eklemlerinin sagittal planda görüntülenmesi yapıldı (Şekil 14). Elde edilen görüntüler eklem efüzyonu, menisküs yırtığı, eklem yüzeyinde dejenerasyon, kas rupturu ve kemik ödemi yönleriyle incelendi. Bu bulgular var (+) ve yok (-) olarak değerlendirildi.



Şekil 14: Çalışmada MRI işlemi esnasında alınan görüntü.

3.6. Histopatolojik Muayene

Tavşanların dekapitasyon işlemi sonrasında genu eklemleri çıkarıldı ve femoro-eklem kıkırdağındaki (medial ve lateral kondilus, tibial plato) lezyon olduğu düşünülen alanlardan ve sinoviyal membrandan numuneler alındı. Otoliz ve pütrifikasyonu önlemek için dokular %10'luk formaldehit solüsyonuna konularak tespit edildi. Tespit işleminden sonra alınan eklem dokuları hidroklorik asit ve formik asit ile hazırlanmış dekalsifikasyon solüsyonunda bekletildi. Dekalsifikasyon işleminden sonra etanol ile örnekler dehidre edildi ve ksilene aktarıldı. Örnekler sonra parafine gömüldü ve mikrotom bıçağı ile uygun kalınlıkta sagittal kesitler alınarak

preparatlar hazırlandı. Bu preparatlar hematoksilin-eozin (H&E) ile boyandıktan sonra mikroskop altında değerlendirildi.

Histopatolojik olarak sinoviyal membran ve kıkırdak doku incelendi. Sinoviyal membranda proliferasyon, lenfoplazmasitik infiltrat, stromada villöz hiperplazi, fibroblast proliferasyonu, kapillar damar proliferasyonu ve stromada kıkırdak parçası varlığı değerlendirildi. Bulgular yok (-), hafif (+), orta (++) ve şiddetli (+++) olarak sınıflandırıldı. Kıkırdak doku da yapılan incelemelerde kıkırdak hasar derecesi (1, 2 ve 3), kondrosit dizilimi (düzenli-düzensiz), kondrosit proliferasyonu (hafif, orta ve şiddetli), kondrositlerde kümelenme (yok, hafif, orta ve şiddetli) ve enkondral çizgi (düzenli-düzensiz) değerlendirildi.

3.7. İstatistiksel Analizler

Çalışmadan elde edilen sinoviyal sıvı analiz bulgularının ortalama ve standart sapmaları Office 2016 Excel (Microsoft®, ABD) programı kullanılarak hesaplandı. İstatistiksel analizlerde SPSS 23.0 versiyon (IBM® Corp., ABD) istatistik paket programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi. Gruplardaki bulguların karşılaştırılmasında “One way Anova testi” ve tüm parametrelerin grup içi median, minimum, maksimum değerleri için deskriptiv analiz uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmadaki gruplarda yer alan tavşanların klinik, laboratuvar, radyolojik, MRI ve histopatolojik muayene bulguları aşağıda verilmektedir.

4.1. Klinik Muayene Bulguları

Gruplardaki tavşanlara ait 0, 7, 15 ve 30. günlerdeki pulzasyon, respirasyon ve beden ısı bulgularının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 2, 3, 4 ve 5'te verilmektedir. Tavşanlara ait tablolarda verilmeyen kapillar dolum süresi ve mukozal membran renkleri ilgili kontrol günlerinde normaldi. Tablolar incelendiğinde; pulzasyon değerlerinin referans aralığında, respirasyon değerlerinin referans aralığının üzerinde ve beden ısılarının ise 0 ve 7. günlerde referans aralığının altında, 15 ve 30. günlerde ise GRI'de referans aralığında, GRII ve GRIII'te referans aralığının altında olduğu saptandı.

Tablo 2. Gruplardaki vital parametrelerin 0. gün ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
Pulzasyon (dk)	176,54±30,29	153,57±25,6	137,88±6,82	130-325
Respirasyon (dk)	*75,27±9,35	*84,14±12,22	*92,00±6,08	32-60
Beden Isısı (°C)	*38,19±1,02	*37,55±0,54	*37,93±0,3	38,5-40

*: Referans aralığı dışında.

Tablo 3. Gruplardaki vital parametrelerin 7. gün ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
Pulzasyon (dk)	178,30±24,12	172,85±7,92	140,00±4,89	130-325
Respirasyon (dk)	*76,20±5,63	*89,14±3,28	*93,55±4,66	32-60
Beden Isısı (°C)	*38,46±1,13	*37,84±0,44	*38,03±0,19	38,5-40

*: Referans aralığı dışında.

Tablo 4. Gruplardaki vital parametrelerin 15. gün ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
Pulzasyon (dk)	183,66±8,04	176,57±6,5	139,85±2,96	130-325
Respirasyon (dk)	*83,77±5,47	*87,85±4,63	*89,14±3,43	32-60
Beden Isısı (°C)	39,04±0,76	*37,88±0,2	*37,92±0,19	38,5-40

*: Referans aralığı dışında.

Tablo 5. Gruplardaki vital parametrelerin 30. gün ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
Pulzasyon (dk)	184,00±5,29	168,28±14,40	145±4,43	130-325
Respirasyon (dk)	*83,25±6,56	*90,57±7,27	*90±3,83	32-60
Beden Isısı (°C)	38,72±0,65	*38,14±0,39	*38±0,23	38,5-40

Referans Değer: Hedley, 2011, *: Referans aralığı dışında

4.2. Ortopedik Muayene Bulguları

GRI, GRII ve GRIII'e ait 0, 7, 15 ve 30. günlerde kaydedilen ortopedik muayene bulguları Tablo 6, 7 ve 8'de verilmiştir. Gruplar incelendiğinde;

0. günde; topallıkların derecesi GRI'deki tüm olgularda şiddetli, GRII ve GRIII'teki 2 olguda şiddetli ve 5 olguda da orta derece olarak tespit edildi. Çekmece gözü hareketi, GRI'in tüm olgularında mevcut iken, GRII ve GRIII 'te tespit edilmedi. Meniscal click sesi ve eklem efüzyonu üç grupta da tespit edilmedi.

7. günde; topallık derecesi GRI'de 4 olguda şiddetli, 3 olguda orta derecede, GRII'de 1 olguda şiddetli, 3 olguda orta, 3 olguda hafif derecede, GRIII'te 3 olguda orta, 4 olguda hafif derece olarak tespit edildi. Çekmece gözü hareketi, GRI'in tüm olgularında mevcut iken, GRII'de 1 olguda saptandı ve GRIII'n olgularında ise hiç tespit edilmedi. Meniscal click sesi üç grupta da tespit edilmedi. Eklem efüzyonu, GRI'de 3 olguda şiddetli, 4 olguda hafif derecede, GRII'de 2 olguda şiddetli, 2 olguda orta ve 3 olguda hafif derecede, GRIII'te ise 3 olguda orta ve 4 olguda hafif derece olarak tespit edildi.

15. günde; topallık derecesi GRI'de 1 olguda şiddetli, 5 olguda orta ve 1 olguda hafif derece; GRII'de 1 olguda orta ve 6 olguda hafif derece; GRIII'te 1 olguda orta, 4 olguda hafif derece görüldü ancak 2 olguda topallık tespit edilmedi. Çekmece gözü hareketi, GRI'de tüm olgularda mevcut iken, GRII ve GRIII'te sadece 1 olguda tespit edildi. Meniscal click sesi GRI'de 2 olguda hissedildi ancak GRII ve GRIII'te hissedilmedi. Eklem efüzyonu, GRI'de 1 olguda şiddetli, 5 olguda orta ve 1 olguda hafif derece, GRII'de 1 olguda şiddetli ve 6 olguda hafif derece, GRIII'te 3 olguda orta ve 4 olguda hafif derece olarak belirlendi.

30. günde; topallık derecesi GRI'de 1 olguda şiddetli, 4 olguda orta ve 2 olguda hafif derece, GRII'de 1 olguda orta, 1 olguda hafif ve 5 olguda ise yoktu. GRIII'te ise 3 olguda hafif ve 4 olguda da topallık olmadığı görüldü. Çekmece gözü hareketi, GRI'de tüm olgularda, GRII'de 2 olguda ve GRIII'te 3 olguda pozitif olarak tespit

edildi. Meniscal click sesi, GRI'de 3 ve GRIII'te 1 olguda tespit edilirken, GRII'de belirlenmedi. Eklem efüzyonu, GRI'de 2 olguda orta ve 5 olguda hafif derece, GRII'de 1 olguda orta ve 6 olguda hafif derece, GRIII'te de 3 olguda orta ve 4 olguda hafif derece olarak görüldü.

Tablo 6. GRI'in ortopedik muayene bulguları.

	0. gün				7. gün				15. gün				30. gün			
	TD	ÇH	MC	EE	TD	ÇH	MC	EE	TD	ÇH	MC	EE	TD	ÇH	MC	EE
GRI-1	+++	++	-	-	+++	++	-	+	++	++	-	+++	++	++	-	++
GRI-2	+++	++	-	-	+++	++	-	+	++	++	+	++	++	++	+	++
GRI-3	+++	++	-	-	++	++	-	+++	++	++	+	++	++	++	+	+
GRI-4	+++	++	-	-	+++	++	-	+++	+++	++	-	++	+++	++	-	+
GRI-5	+++	++	-	-	+++	++	-	+++	++	++	-	++	++	++	-	+
GRI-6	+++	++	-	-	++	++	-	+	+	++	-	++	+	++	-	+
GRI-7	+++	++	-	-	++	++	-	+	++	++	+	+	+	++	+	+

TD: Topallık derecesi, ÇH: Çekmece gözü hareketi, MC: Meniscal click sesi, EE: Eklem Efüzyonu, -:Yok, +: Hafif, ++: Orta, +++: Şiddetli.

Tablo 7. GRII'nin ortopedik muayene bulguları.

	0. gün				7. gün				15. gün				30. gün			
	TD	ÇH	MC	EE	TD	ÇH	MC	EE	TD	ÇH	MC	EE	TD	ÇH	MC	EE
GRII-1	+++	-	-	-	+++	-	-	+++	++	-	-	+++	++	+	-	++
GRII-2	++	-	-	-	++	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+
GRII-3	++	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+
GRII-4	++	-	-	-	++	-	-	+++	+	-	-	+	-	-	-	+
GRII-5	+++	-	-	-	++	+	-	++	+	+	-	+	+	+	-	+
GRII-6	++	-	-	-	+	-	-	++	+	-	-	+	-	-	-	+
GRII-7	++	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+

TD: Topallık derecesi, ÇH: Çekmece gözü hareketi, MC: Meniscal click sesi, EE: Eklem Efüzyonu, -:Yok, +: Hafif, ++: Orta, +++: Şiddetli.

Tablo 8. GRIII'ün ortopedik muayene bulguları.

	0. gün				7. gün				15. gün				30. gün			
	TD	ÇH	MC	EE	TD	ÇH	MC	EE	TD	ÇH	MC	EE	TD	ÇH	MC	EE
GRIII-1	+++	-	-	-	++	-	-	+	+	+	-	++	+	+	+	++
GRIII-2	++	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+
GRIII-3	++	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+
GRIII-4	+++	-	-	-	++	-	-	++	++	-	-	++	+	-	-	++
GRIII-5	++	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+
GRIII-6	++	-	-	-	+	-	-	++	+	-	-	+	-	-	-	+
GRIII-7	++	-	-	-	++	-	-	++	+	-	-	++	+	-	-	++

TD: Topallık derecesi, ÇH: Çekmece gözü hareketi, MC: Meniscal click sesi, EE: Eklem Efüzyonu, -:Yok, +: Hafif, ++: Orta, +++: Şiddetli.

4.3. Hematolojik Analiz Bulguları

GRI, GRII ve GRIII'e ait 0, 7, 15 ve 30. günlerde ölçülen hematolojik parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 9, 10, 11 ve 12'de verilmiştir.

0. günde; ortalama değerlere göre Hct değeri GRII'de referans aralığının altındayken diğer tüm parametrelerin gruplarda referans aralığında olduğu görüldü.

7. günde; tüm gruplarda WBC, Neu, Mon, Eos, Bas ve RBC değerleri referans aralığındayken, GRI ve GRII'de Hgb, Hct ve PLT değerlerinin referans aralıklarının dışında olduğu tespit edildi.

15. günde; GRI'de Lym ve Hgb değerleri, GRII'de RBC, Hgb ve Hct değerleri ile GRIII'te Lym, Mon, RBC, Hgb ve Hct değerleri referans aralığı dışındaydı.

30. günde; tüm gruplarda Lym değeri ile GRI ve GRII'de RBC, Hgb ve Hct değerlerinin referans aralığının dışında olduğu belirlendi.

Tablo 9. Grupların 0. gün hematolojik parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	8,89±4,05	9,7±2,45	6,04±1,08	5,2-12,5
Neu ($10^3/\text{mm}^3$)	5,29±2,39	3,78±1,19	2,78±0,71	2-7,5
Lym ($10^3/\text{mm}^3$)	3,19±1,73	4,1±1,26	2,47±0,72	3-8,5
Mon ($10^3/\text{mm}^3$)	0,4±0,24	1±0,47	0,45±0,14	0-1
Eos ($10^3/\text{mm}^3$)	0,014±0,009	0,03±0,02	0,04±0,05	0-0,5
Bas ($10^3/\text{mm}^3$)	0,16±0,04	0,77±0,33	0,29±0,12	0-1
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5,79±1,04	4,92±0,49	5,26±0,77	4,9-7,8
Hgb (gr/dL)	10,26±2,21	10,28±1,18	11±1,7	10-17,4
Hct (%)	37,53±8,60	*30,77±3,23	33,18±4,17	31-50
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	917,4±323,7	598,4±247,0	490,8±317,5	200-1000

WBC: Total lökosit, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, Mon: Monosit, Eos: Eozinofil, Bas: Bazofil, RBC: Eritrosit, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Trombosit, Ref: Referans aralığı (Washington & Van Hoosier, 2012), *: Referans aralığı dışında.

Tablo 10. Grupların 7. gün hematolojik parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	9,75±3,99	9,13±4,96	7,59±1,5	5,2-12,5
Neu ($10^3/\text{mm}^3$)	5,94±3,11	5,18±4,62	3,79±0,89	2-7,5
Lym ($10^3/\text{mm}^3$)	3,77±1,58	*2,44±0,87	*2,71±2,2	3-8,5
Mon ($10^3/\text{mm}^3$)	0,51±0,44	0,9±0,56	0,98±0,96	0-1
Eos ($10^3/\text{mm}^3$)	0,011±0,01	0,07±0,09	0,04±0,03	0-0,5
Bas ($10^3/\text{mm}^3$)	0,17±0,08	0,52±0,21	0,71±0,69	0-1
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	4,35±2,16	4,32±0,57	5,11±0,38	4,9-7,8
Hgb (gr/dL)	*7,32±3,69	*8,91±1,23	10,61±1,07	10-17,4
Hct (%)	*27,29±13,43	*26,95±3,42	32,24±2,42	31-50
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	*1556,5±552,2	*1021,4±303,2	807,4±324,7	200-1000

WBC: Total lökosit, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, Mon: Monosit, Eos: Eozinofil, Bas: Bazofil, RBC: Eritrosit, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Trombosit, Ref: Referans aralığı (Washington & Van Hoosier, 2012), *: Referans aralığı dışında.

Tablo 11. Grupların 15. gün hematolojik parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	8,3±2,06	7,79±1,69	7,79±2,98	5,2-12,5
Neu ($10^3/\text{mm}^3$)	5,56±1,42	3,84±1,59	3,64±1,75	2-7,5
Lym ($10^3/\text{mm}^3$)	*2,36±0,76	3,05±0,54	*1,92±1,4	3-8,5
Mon ($10^3/\text{mm}^3$)	0,36±0,18	0,52±0,20	*1,19±1,01	0-1
Eos ($10^3/\text{mm}^3$)	0,011±0,008	0,02±0,01	0,11±0,16	0-0,5
Bas ($10^3/\text{mm}^3$)	0,18±0,06	0,35±0,13	0,92±0,79	0-1
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5,75±0,57	*4,64±0,48	*4,73±0,97	4,9-7,8
Hgb (gr/dL)	*9,82±1,05	*9,45±1,33	*9,6±1,84	10-17,4
Hct (%)	36,28±3,79	*28,68±3,3	*29,21±5,33	31-50
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	1248,2±287,7	761,5±316,4	1008,5±400,1	200-1000

WBC: Total lökosit, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, Mon: Monosit, Eos: Eozinofil, Bas: Bazofil, RBC: Eritrosit, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Trombosit, Ref: Referans aralığı (Washington & Van Hoosier, 2012), *: Referans aralığı dışında.

Tablo 12. Grupların 30. gün hematolojik parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri.

PARAMETRE	GRI	GRII	GRIII	Referans Aralığı
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	6,86±3,43	7,04± 2,31	7,29±3,09	5,2-12,5
Neu ($10^3/\text{mm}^3$)	3,76±1,29	3,93±2,31	4,06±2,53	2-7,5
Lym ($10^3/\text{mm}^3$)	*2,72±2,06	*2,23±0,58	*1,88±0,72	3-8,5
Mon ($10^3/\text{mm}^3$)	0,37±0,16	0,5±0,16	0,71±0,49	0-1
Eos ($10^3/\text{mm}^3$)	0,015±0,007	0,09±0,08	0,1±0,06	0-0,5
Bas ($10^3/\text{mm}^3$)	0,18±0,06	0,27±0,09	0,52±0,40	0-1
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	*4,76±0,75	*4,68±0,59	5,28±0,90	4,9-7,8
Hgb (gr/dL)	*8,2±1,09	*9,41±0,92	10,38±1,79	10-17,4
Hct (%)	*30,08±3,68	*28,48±1,75	32,21±6,09	31-50
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	952,5±278,6	859,5±150,0	820,4±559,0	200-1000

WBC: Total lökosit, Neu: Nötrofil, Lym: Lenfosit, Mon: Monosit, Eos: Eozinofil, Bas: Bazofil, RBC: Eritrosit, Hgb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, PLT: Trombosit, Ref: Referans aralığı (Washington & Van Hoosier, 2012), *: Referans aralığı dışında.

4.4. Sinoviyal Sıvı Analiz Bulguları

Gruplardaki sinoviyal sıvılar renk ve bulanıklık olarak değerlendirildiğinde; 0. gündeki sinoviyal sıvıların berrak ve renksiz olduğu, 7. ve 15. günlerde sıvıların bulanık ve hafif kanlı, 30. günde ise normale yakın hafif bulanık olduğu görüldü.

GRI, GRII ve GRIII'e ait 0, 7, 15 ve 30. günlerde ölçülen sinoviyal sıvının total protein, dansite ve hacim değerleri Tablo 13, 14 ve 15'te verilmiştir. Total protein ve dansite ölçümlerinin ortalama değerleri dikkate alınarak Grafik 1 ve 2'nin gruplararası karşılaştırılmasında; 7. günde tüm gruplarda değerlerin arttığı, 15. günde ise tüm gruplarda değerlerin düşmeye başladığı ve 30. günde de düşmeye devam ederek 0. gün değerlerine yaklaştığı tespit edildi.

Tablo 13. GRI'in sinoviyal sıvı analiz bulguları.

	0. gün			7. gün			15. gün			30. gün		
	TP (g/dl)	D (g/ml)	H (ml)	TP (g/dl)	D (g/ml)	H (ml)	TP (g/dl)	D (g/ml)	H (ml)	TP (g/dl)	D (g/ml)	H (ml)
GRI-1	2,4	1022	0,10	5,9	1038	0,10	4,0	1030	0,10	3,4	1027	0,10
GRI-2	4,2	1030	0,10	5,8	1035	0,20	4,0	1032	0,25	2,2	1022	0,10
GRI-3	4,0	1032	0,10	5,9	1035	0,10	2,6	1023	0,25	2,8	1025	0,30
GRI-4	2,0	1020	0,05	5,0	1034	0,10	4,2	1030	0,25	3,0	1025	0,35
GRI-5	2,4	1022	0,05	4,8	1033	0,15	4,2	1030	0,35	3,0	1025	0,30
GRI-6	2,2	1022	0,10	5,0	1032	0,10	4,0	1030	0,20	3,8	1028	0,15
GRI-7	1,5	1015	0,10	4,0	1028	0,20	3,8	1026	0,25	3,4	1024	0,15

TP: Total protein, D: Dansite, H: Hacim.

Tablo 14. GRII'nin sinoviyal sıvı analiz bulguları.

	0. gün			7. gün			15. gün			30. gün		
	TP (g/dl)	D (g/ml)	H (ml)	TP (g/dl)	D (g/ml)	H (ml)	TP (g/dl)	D (g/ml)	H (ml)	TP (g/dl)	D (g/ml)	H (ml)
GRII-1	2,6	1024	0,10	7,0	1042	0,05	2,0	1020	0,05	3,6	1030	0,10
GRII-2	2,0	1020	0,10	5,8	1035	0,10	4,0	1030	0,20	3,0	1025	0,25
GRII-3	1,5	1015	0,10	6,4	1038	0,15	2,9	1024	0,25	2,6	1022	0,30
GRII-4	1,7	1018	0,10	5,0	1034	0,15	3,2	1025	0,10	2,2	1022	0,20
GRII-5	2,0	1020	0,10	8,0	1045	0,10	4,0	1027	0,25	3,0	1025	0,30
GRII-6	2,2	1022	0,10	4,8	1032	0,20	3,8	1027	0,10	2,8	1026	0,10
GRII-7	1,5	1015	0,10	6,0	1037	0,05	2,4	1022	0,20	3,2	1028	0,60

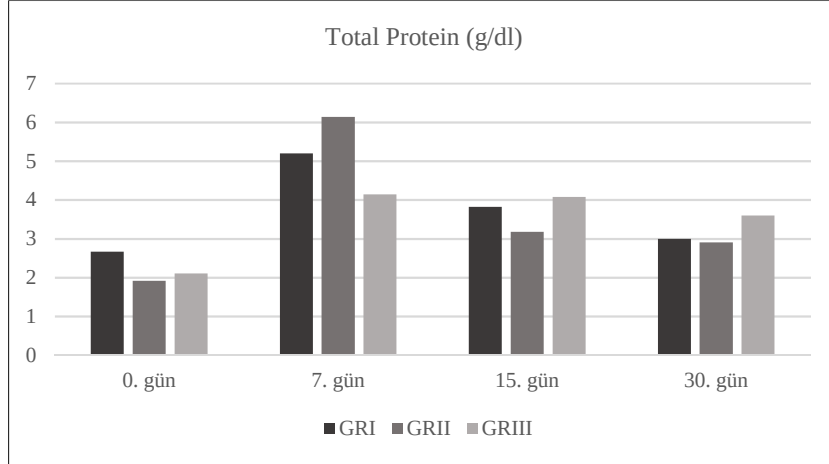
TP: Total protein, D: Dansite, H: Hacim.

Tablo 15. GRIII'ün sinoviyal sıvı analiz bulguları.

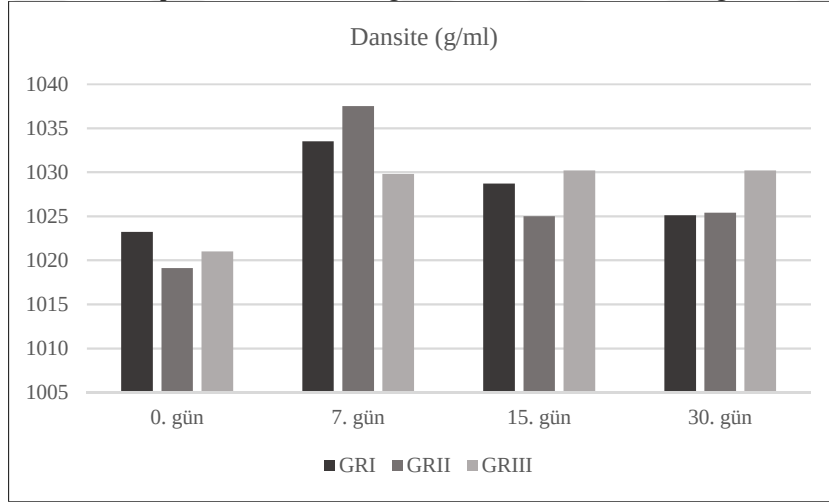
	0. gün			7. gün			15. gün			30. gün		
	TP (g/dl)	D (g/ml)	H (ml)	TP (g/dl)	D (g/ml)	H (ml)	TP (g/dl)	D (g/ml)	H (ml)	TP (g/dl)	D (g/ml)	H (ml)
GRIII-1	2,0	1020	0,10	3,6	1027	0,10	4,0	1030	0,10	3,6	1030	0,15
GRIII-2	2,1	1021	0,10	4,4	1030	0,15	4,0	1030	0,20	3,4	1032	0,20
GRIII-3	2,0	1020	0,10	4,8	1032	0,20	4,2	1032	0,10	3,0	1032	0,20
GRIII-4	2,6	1024	0,10	4,0	1030	0,10	4,2	1030	0,15	4,0	1030	0,30
GRIII-5	2,0	1020	0,10	4,0	1028	0,20	4,0	1030	0,10	3,6	1028	0,25
GRIII-6	2,0	1020	0,10	4,2	1032	0,25	4,4	1032	0,30	4,0	1030	0,15
GRIII-7	2,1	1022	0,10	4,0	1030	0,20	3,8	1028	0,20	3,6	1030	0,20

TP: Total protein, D: Dansite, H: Hacim.

Grafik 1. Grupların 0, 7, 15 ve 30. günlerdeki ortalama total protein değerleri.



Grafik 2. Grupların 0, 7, 15 ve 30. günlerdeki ortalama dansite değerleri.



4.5. Biyobelirteç Analiz Bulguları

GRI, GRII ve GRIII'e ait 0, 7, 15 ve 30. günlerdeki MMP-3 ve MMP-13 değerleri Tablo 16, 17 ve 18'de verilmiştir. Ayrıca MMP-3 ve MMP-13'ün gruplardaki ortalama değerleri dikkate alınarak Grafik 3 ve 4 oluşturuldu.

MMP-3'e ait Grafik 3 incelendiğinde; 7. günde tüm gruplarda değerlerin arttığı, 15. günde GRI ve GRIII'ün ortalama değerlerinin azaldığı ve GRII'nin ortalama değerlerinin ise arttığı tespit edildi. 30. günde de GRI ve GRIII'ün ortalama değerlerinin arttığı ve GRII'nin ortalama değerinin değişmediği belirlendi.

MMP-13'e ait Grafik 4 incelendiğinde; tüm gruplarda değerlerin 7.günde arttığı, 15. günde düşmeye başladığı ve 30. günde de 0. gün değerlerine yaklaştığı görüldü.

Tablo 16: GRI'in 0, 7, 15 ve 30. günlerdeki MMP-3 ve MMP-13 değerleri (ng/ml).

	0. gün		7. gün		15. gün		30. gün	
	MMP-3 (ng/mL)	MMP-13 (ng/mL)	MMP-3 (ng/mL)	MMP-13 (ng/mL)	MMP-3 (ng/mL)	MMP-13 (ng/mL)	MMP-3 (ng/mL)	MMP-13 (ng/mL)
GRI-1	0,5	1,7	1,9	2,7	1,6	3,2	0,1	1,3
GRI-2	1,4	2,8	1,8	2,6	1,2	2,5	1,3	2,0
GRI-3	1,8	1,9	2,8	4,2	1,9	2,1	1,7	1,7
GRI-4	2,1	1,6	1,7	3,2	1,8	3,2	5,9	3,2
GRI-5	1,4	1,5	1,6	2,7	3,3	2,8	3,7	2,7
GRI-6	1,9	1,7	2,5	2,6	1,9	2,9	1,1	1,5
GRI-7	0,8	1,4	2,7	3,2	1,4	2,7	1,6	2,2
Ortalama± Standart Sapma	1,41±0,58	1,8±0,46	2,14±0,5	3,02±0,57	1,87±0,68	2,77±0,39	2,2±1,95	2,08±0,67

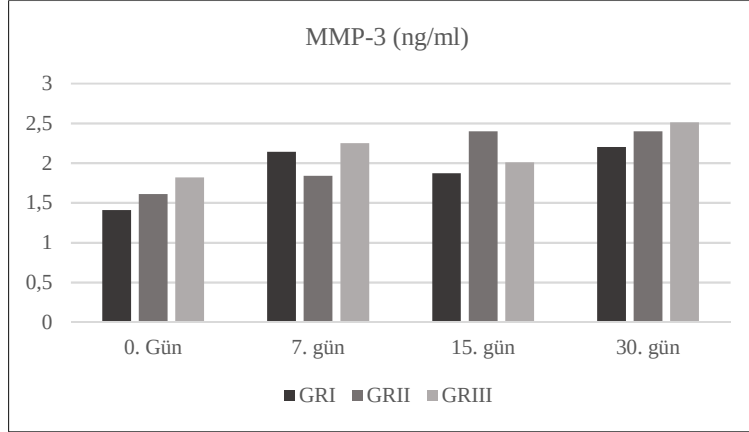
Tablo 17: GRII'nin 0, 7, 15 ve 30. günlerdeki MMP-3 ve MMP-13 değerleri (ng/ml).

	0. gün		7. gün		15. gün		30. gün	
	MMP-3 (ng/mL)	MMP-13 (ng/mL)	MMP-3 (ng/mL)	MMP-13 (ng/mL)	MMP-3 (ng/mL)	MMP-13 (ng/mL)	MMP-3 (ng/mL)	MMP-13 (ng/mL)
GRII-1	1,6	1,2	3,6	9,0	1,8	1,7	2,9	2,7
GRII-2	1,9	1,4	1,4	3,3	4,0	4,5	3,7	2,0
GRII-3	1,3	3,7	1,5	2,7	2,6	2,7	2,4	2,3
GRII-4	2,2	1,5	2,0	2,8	2,1	2,3	1,8	1,6
GRII-5	1,3	1,2	1,7	3,6	2,4	3,5	2,3	2,2
GRII-6	2,7	2,8	1,7	3,1	2,1	2,3	1,3	1,4
GRII-7	0,6	1,1	1,0	1,5	1,8	2,7	3,9	3,0
Ortalama± Standart Sapma	1,61±0,74	1,84±1	1,84±0,83	3,71±2,42	2,4±0,76	2,81±0,92	2,4±0,83	2,17±0,56

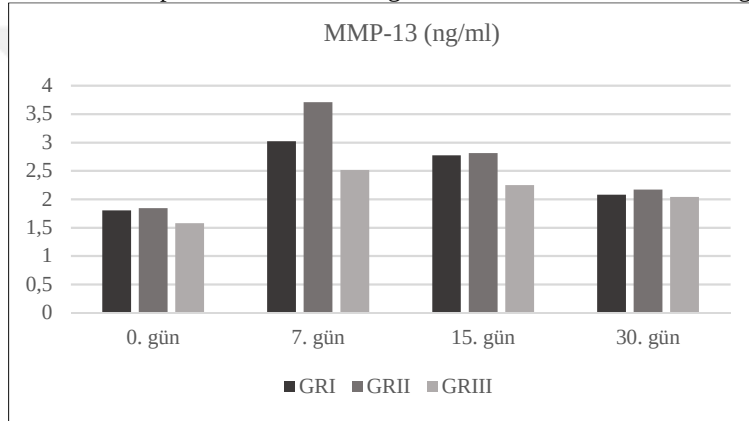
Tablo 18: GRIII'ün 0, 7, 15 ve 30. günlerdeki MMP-3 ve MMP-13 değerleri (ng/ml).

	0. gün		7. gün		15. gün		30. gün	
	MMP-3 (ng/mL)	MMP-13 (ng/mL)	MMP-3 (ng/mL)	MMP-13 (ng/mL)	MMP-3 (ng/mL)	MMP-13 (ng/mL)	MMP-3 (ng/mL)	MMP-13 (ng/mL)
GRIII-1	2,0	1,8	1,6	2,0	1,8	2,1	2,1	1,5
GRIII-2	1,2	1,3	2,5	2,4	2,2	3,0	1,8	1,4
GRIII-3	2,0	1,8	2,2	3,0	2,4	1,6	3,2	1,7
GRIII-4	1,7	1,7	1,7	1,5	1,7	2,8	2,7	2,7
GRIII-5	2,3	1,4	2,9	2,5	2,1	1,6	2,6	2,7
GRIII-6	1,4	1,6	2,1	3,1	1,7	2,7	2,9	2,3
GRIII-7	2,2	1,5	2,8	3,1	2,2	2,0	2,3	2,0
Ortalama± Standart Sapma	1,82±0,41	1,58±0,19	2,25±0,5	2,51±0,6	2,01±0,27	2,25±0,57	2,51±0,48	2,04±0,54

Grafik 3. Grupların 0, 7, 15 ve 30. günlerdeki ortalama MMP-3 değerleri.



Grafik 4. Grupların 0, 7, 15 ve 30. günlerdeki ortalama MMP-13 değerleri.



4.6. Radyolojik Muayene Bulguları

GRI, GRII ve GRIII'e ait pre- (Şekil 15) ve postoperatif 0, 7, 15 ve 30. günlerde elde edilen radyolojik muayene bulguları Tablo 19, 20 ve 21'de verilmiştir.

0. günde; tibial dislokasyon sadece GRI'in tüm olgularında görüldü (Şekil 16). GRI ve GRII'nin tüm ve GRIII'ün 3 olgusunda yumuşak doku opasitesinde artış belirlendi. Sinoviyal efüzyon ve osteofitik üreme üç grupta da yoktu.

7. günde; tibial dislokasyon GRI'in tüm olgularında, GRIII'ün 1 olgusunda görüldü, GRII'de tespit edilmedi. Yumuşak doku opasitesinde artış GRI ve GRIII'ün tüm olgularında ve GRII'nin 6 olgusunda gözlendi (Şekil 17). Sinoviyal efüzyon, GRI'de 5, GRII ve GRIII'te 6 olguda görüldü (Şekil 18). Osteofitik üreme üç grupta da yoktu.

15. günde; tibial dislokasyon GRI'deki tüm olgularda ve GRIII'teki 1 olguda görülürken GRII'de hiç tespit edilmedi. Yumuşak doku opasitesinde artış tüm gruplardaki olgularda gözlendi. Sinoviyal efüzyon, GRI'de 6 olguda, GRII'de 5

olguda ve GRIII'te tüm olgularda vardı. Osteofitik üreme ise hiçbir grupta belirlenmedi.

30. günde; tibial dislokasyon, GRI'in tüm olgularında, GRII ve GRIII'ün 1'er olgusunda gözlemlendi. Yumuşak doku opasitesinde artış, GRI'in tüm (Şekil 19), GRII'nin 4 (Şekil 20) ve GRIII'ün 6 olgusunda tespit edildi. Sinoviyal efüzyon, GRI'de 5, GRII ve GRIII'ün 1'er olgusunda (Şekil 21), osteofitik üreme de sadece GRI'de 3 ve GRII'de 1 olguda belirlendi.

Tablo 19. GRI'in radyolojik muayene bulguları.

	0. gün				7. gün				15. gün				30. gün			
	TD	YD	SE	OÜ	TD	YD	SE	OÜ	TD	YD	SE	OÜ	TD	YD	SE	OÜ
GRI-1	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-
GRI-2	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+
GRI-3	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
GRI-4	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
GRI-5	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+
GRI-6	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+
GRI-7	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-

TD: Tibial dislokasyon, YD: Yumuşak doku opasitesi, SE: Sinoviyal efüzyon, OÜ: Osteofitik üreme, +: Var, -: Yok

Tablo 20. GRII'nin radyolojik muayene bulguları.

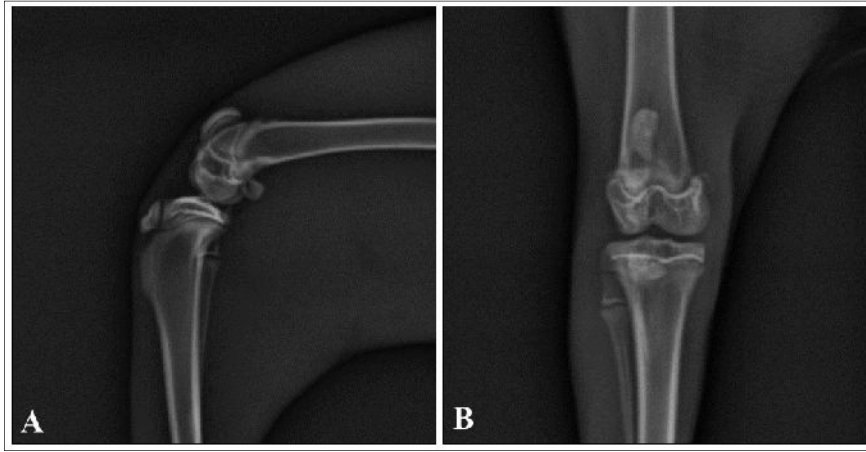
	0. gün				7. gün				15. gün				30. gün			
	TD	YD	SE	OÜ	TD	YD	SE	OÜ	TD	YD	SE	OÜ	TD	YD	SE	OÜ
GRII-1	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+
GRII-2	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-
GRII-3	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-
GRII-4	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
GRII-5	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
GRII-6	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
GRII-7	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	-

TD: Tibial dislokasyon, YD: Yumuşak doku opasitesi, SE: Sinoviyal efüzyon, OÜ: Osteofitik üreme, +: Var, -: Yok

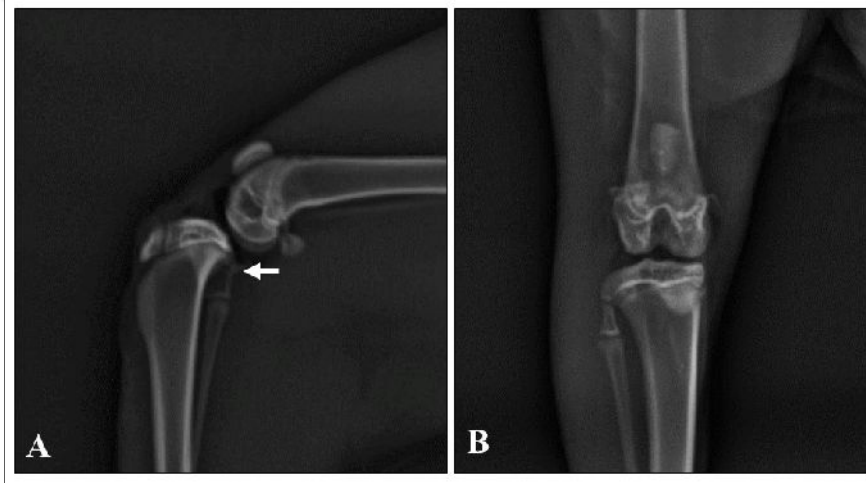
Tablo 21. GRIII'ün radyolojik muayene bulguları.

	0. gün				7. gün				15. gün				30. gün			
	TD	YD	SE	OÜ	TD	YD	SE	OÜ	TD	YD	SE	OÜ	TD	YD	SE	OÜ
GRIII-1	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-
GRIII-2	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-
GRIII-3	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-
GRIII-4	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-
GRIII-5	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-
GRIII-6	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-
GRIII-7	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-

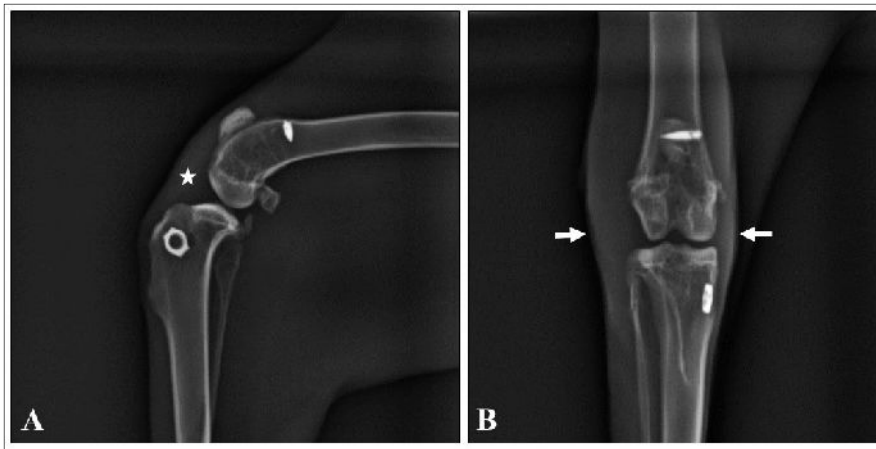
TD: Tibial dislokasyon, YD: Yumuşak doku opasitesi, SE: Sinoviyal efüzyon, OÜ: Osteofitik üreme, +: Var, -: Yok



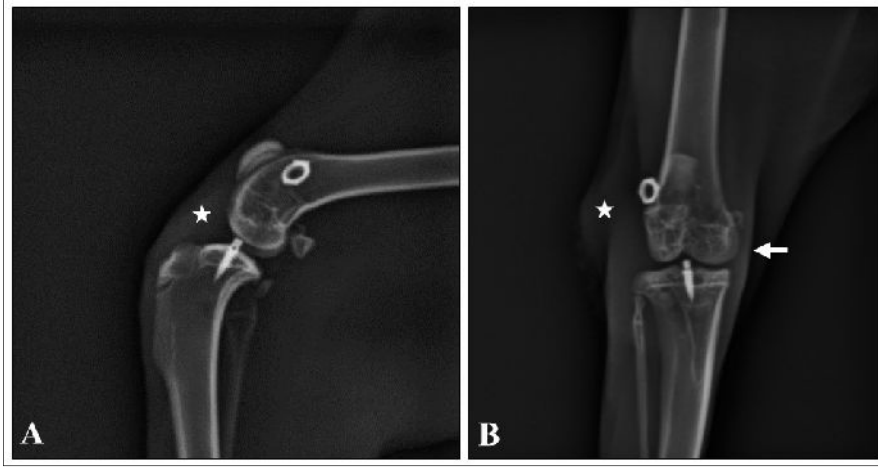
Şekil 15. GRI-1'e ait preoperatif 0. gün alınan mediolateral (A) ve craniocaudal (B) pozisyonundaki radyografiler.



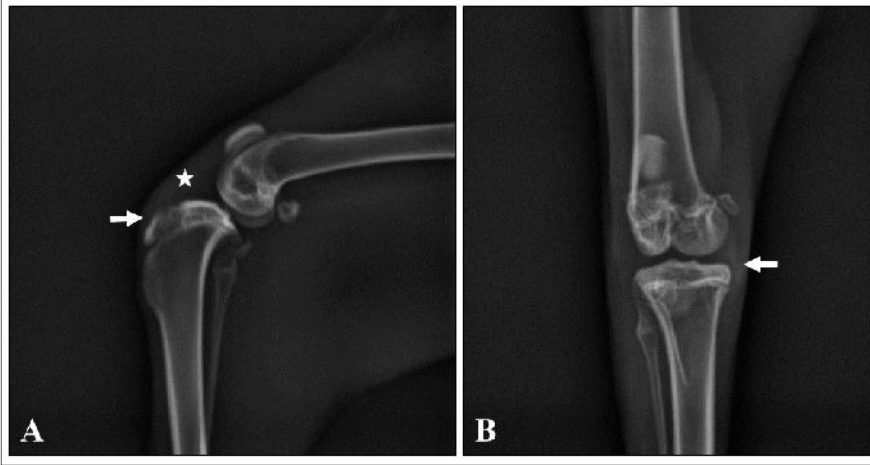
Şekil 16. GRI-5'e ait postoperatif 0. gün radyografiler (ok: tibiannın öne dislokasyonu).



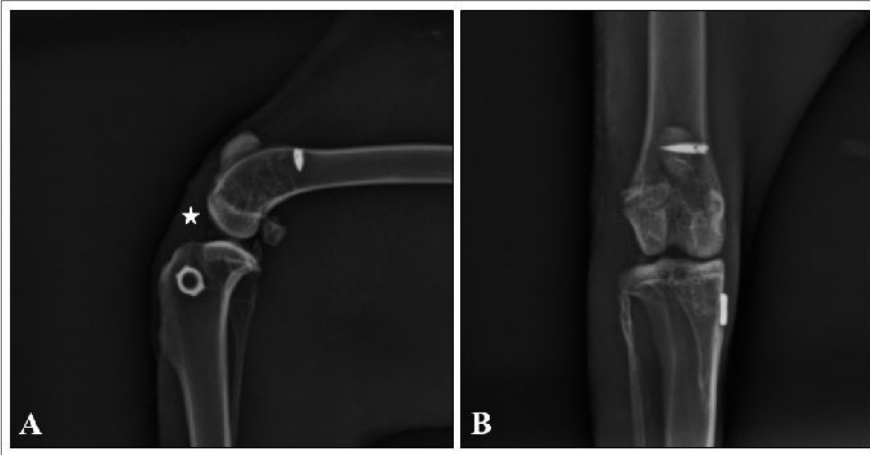
Şekil 17. GRII-7'ye ait 7. gün mediolateral ve craniocaudal pozisyonunda alınmış radyografiler. **A:** Eklem kranialinde yumuşak doku opasitesinde artış (yıldız), **B:** Sinoviyal efüzyona bağlı eklem kapsülasında bombeleşme (sağ ve sol oklar).



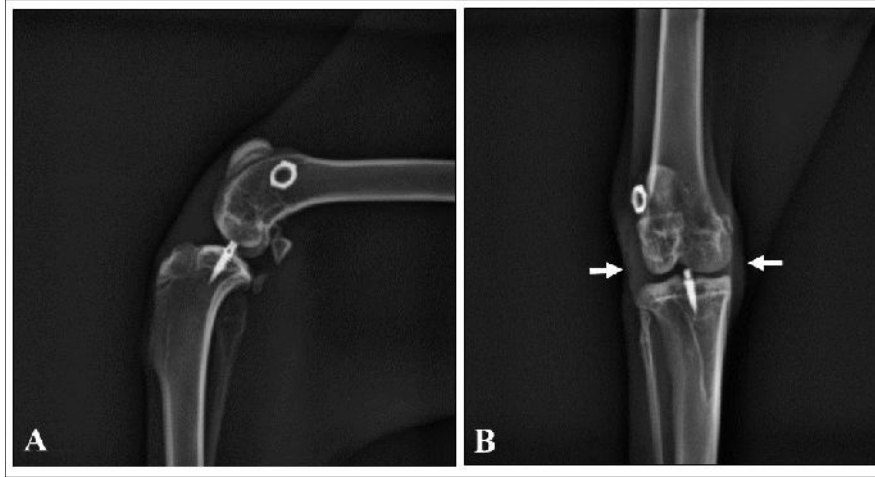
Şekil 18. GRIII-2'ye ait 7. günde alınan radyografiler. **A:** Eklem kranialinde yumuşak doku opasitesinde artış (yıldız), **B:** Yumuşak doku opasitesinde artış (yıldız) ile birlikte sinoviyal efüzyona bağlı eklem kapsülünde bombeleşme (sol ok).



Şekil 19. GRI-5'e ait 30. gün radyografileri. **A:** Genu eklemi cranialinde artmış yumuşak doku opasitesi (yıldız), tüberositas tibiada osteofitik üremeler (sağ ok), **B:** Sinoviyal efüzyona bağlı eklem kapsülünde belirginleşme (sol ok).



Şekil 20. GRII-7'ye ait 30. gün mediolateral ve craniocaudal pozisyona alınmış radyografiler. Eklem kranialinde yumuşak doku opasitesinde artış (yıldız).



Şekil 21. GRIII-2'ye ait postoperatif 30. gün mediolateral ve craniocaudal pozisyonda alınmış radyografileri. **A:** Eklem stabil görünümü, **B:** Sinoviyal efüzyona bağlı eklem kapsülünde bombeleşme (sağ ve sol yönlü oklar).

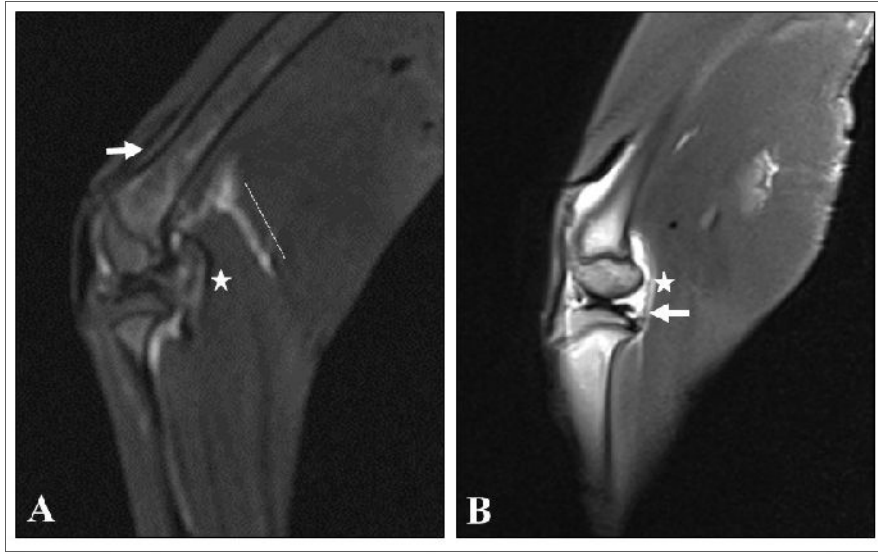
4.7. Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI) Bulguları

GRI'e ait 30. gün MRI bulguları Tablo 22'de verilmiştir. Bu bulgulara göre; eklem efüzyonu 6 olguda ve menisküs yırtığı 2 olguda tespit edildi. Olguların hiçbirinde eklem yüzeyinde dejenerasyon görülmedi. Olguların 3'ünde gastrocnemius kas rupturu ve 3 olguda kemik ödemi belirlendi (Şekil 22).

Tablo 22. GRI'in MRI bulguları.

	Eklem Efüzyonu	Menisküs Yırtığı	Eklem Yüzeyinde Dejenerasyon	Kas Rupturu	Kemik Ödemi
GRI-1	+	-	-	+	-
GRI-2	+	-	-	+	+
GRI-3	+	+	-	-	+
GRI-4	+	-	-	-	+
GRI-5	+	-	-	-	-
GRI-6	+	-	-	+	-
GRI-7	-	+	-	-	-

+: Var, -: Yok



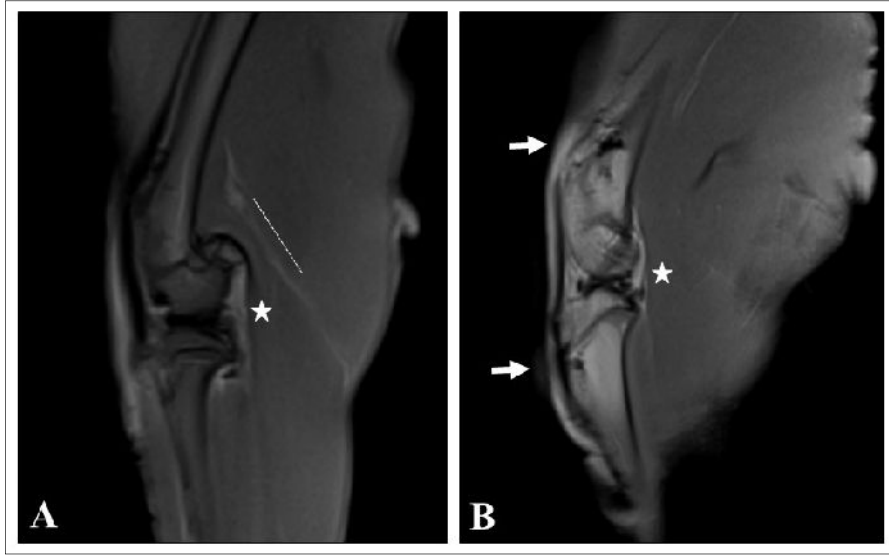
Şekil 22. GRI-2 (A) ve GRI-3'e (B) ait sagittal T2 sekans MRI görüntüleri. **A-B:** Eklem cranialinde ve caudalinde sinoviyal efüzyona bağlı olarak gelişen sinyal yoğunluğu artışı (yıldız), gastrocnemius kasında meydana gelen ruptur sonucu görülen sinyal yoğunluğunda artış (kesikli çizgi), femurda meydana gelen kemik ödeminin heterojen görüntüsü (sağ yönlü ok), menisküste oluşan transversal yırtıkta görülen sinyal yoğunluğunda artış (sol yönlü ok).

GRII'ye ait MRI bulguları Tablo 23'te verilmiştir. Bu bulgulara göre; tüm olgularda eklem efüzyonu ve 1 olguda menisküs yırtığı görüldü. Ayrıca 1 olguda eklem yüzeyinde dejenerasyon, gastrocnemius kas rupturu ve kemik ödemi belirlendi (Şekil 23).

Tablo 23. GRII'nin MRI bulguları.

	Eklem Efüzyonu	Menisküs Yırtığı	Eklem Yüzeyinde Dejenerasyon	Kas Rupturu	Kemik Ödemi
GRII-1	+	-	+	+	+
GRII-2	+	-	-	-	-
GRII-3	+	-	-	-	-
GRII-4	+	+	-	-	-
GRII-5	+	-	-	-	-
GRII-6	+	-	-	-	-
GRII-7	+	-	-	-	-

+: Var, -: Yok



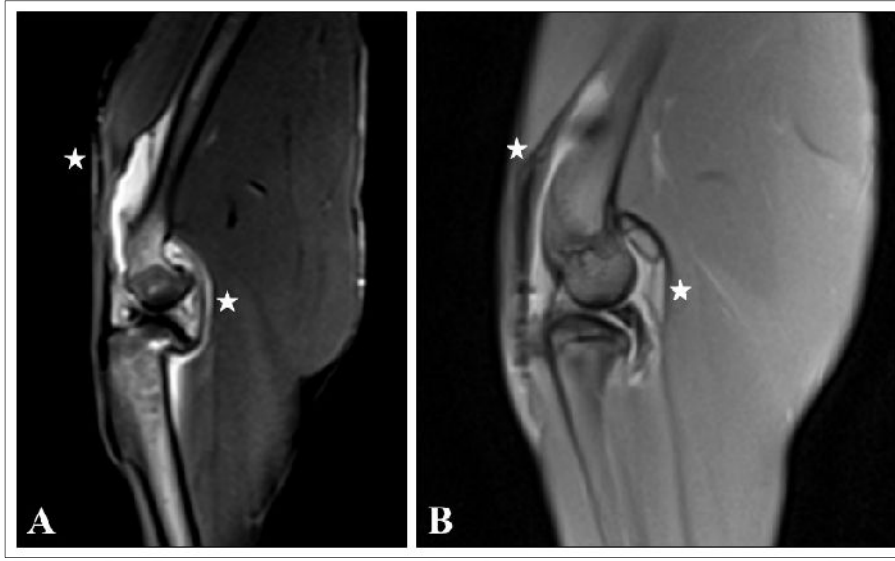
Şekil 23. GRII-2'ye ait sagittal T2 sekans MRI görüntüleri. **A-B:** Eklem caudalinde sinoviyal efüzyona bağlı olarak gelişen sinyal yoğunluğu artışı (yıldız), gastrocnemius kasında meydana gelen ruptur sonucu görülen sinyal yoğunluğunda artış (kesikli çizgi), Anchor dikiş implantlarının çıkarıldığı alanlarda sinyal yoğunluğunda azalma (sağ yönlü ok).

GRIII'e ait MRI bulguları Tablo 24'te verilmiştir. Bu bulgulara göre; tüm olgularda eklem efüzyonu tespit edilirken, eklem yüzeyinde dejenerasyon hiçbir olguda görülmedi. Menisküs yırtığı ve gastrocnemius kas rupturu 1 olguda belirlendi ve kemik ödemi ise 3 olguda görüldü (Şekil 24).

Tablo 24. GRIII'ün MRI bulguları.

	Eklem Efüzyonu	Menisküs Yırtığı	Eklem Yüzeyinde Dejenerasyon	Kas Rupturu	Kemik Ödemi
GRIII-1	+	-	-	-	+
GRIII-2	+	-	-	-	+
GRIII-3	+	-	-	+	-
GRIII-4	+	-	-	-	-
GRIII-5	+	-	-	-	-
GRIII-6	+	-	-	-	-
GRIII-7	+	+	-	-	+

+: Var, -: Yok



Şekil 24. GRIII-1 (A) ve GRIII-4'e (B) ait sagittal T2 sekans MRI görüntüleri. **A-B:** Eklemin cranialinde ve caudalinde sinoviyal efüzyona bağlı olarak gelişen sinyal yoğunluğu artışı (yıldızlar).

4.8. Histopatolojik Muayene Bulguları

GRI, GRII ve GRIII'e ait histopatolojik incelemede eklemlerin sinoviyal membran ve kıkırdak dokuları değerlendirilmiş ve bulgular Tablo 25, 26, 27, 28, 29 ve 30'da verilmiştir.

GRI'e ait sinoviyal membran bulguları incelendiğinde; sinoviyosit proliferasyonu, 5 olguda şiddetli, 1 olguda orta ve 1 olguda hafif derece olarak gözlemlendi. Lenfoplazmatik infiltrasyon, 4 olguda orta derecede iken 3 olguda hafif derece olarak görüldü. Stromada meydana gelen villöz hiperplazi, 6 olguda orta ve 1 olguda şiddetli olarak değerlendirildi. Fibroblast proliferasyonu, 3 olguda şiddetli, 3 olguda orta ve 1 olguda hafif derece olarak tespit edildi (Şekil 25). Sinoviyal membrandaki kapillar damar proliferasyonu ise 4 olguda orta, 2 olguda şiddetli ve 1 olguda hafif derece olarak görüldü. Kıkırdak yıkımlanması sonucu stromada görülen kıkırdak parçası, 2 olguda hafif dereceli iken 5 olguda tespit edilmedi.

GRI'in kıkırdak dokusuna ait bulgular incelendiğinde; kıkırdağın hasar dereceleri 5 olguda 3. ve 2 olguda da 4. derecedeydi. Kondrosit dizilimi tüm olgularda düzensiz olarak değerlendirilirken, kondrosit proliferasyonu 6 olguda orta ve 1 olguda da şiddetli olarak görüldü. Kondrositlerde kümelenme, 3 olguda orta, 3 olguda hafif ve 1 olguda da şiddetli olarak belirlendi. Enkondral çizgi tüm olgularda düzensizdi (Şekil 26).

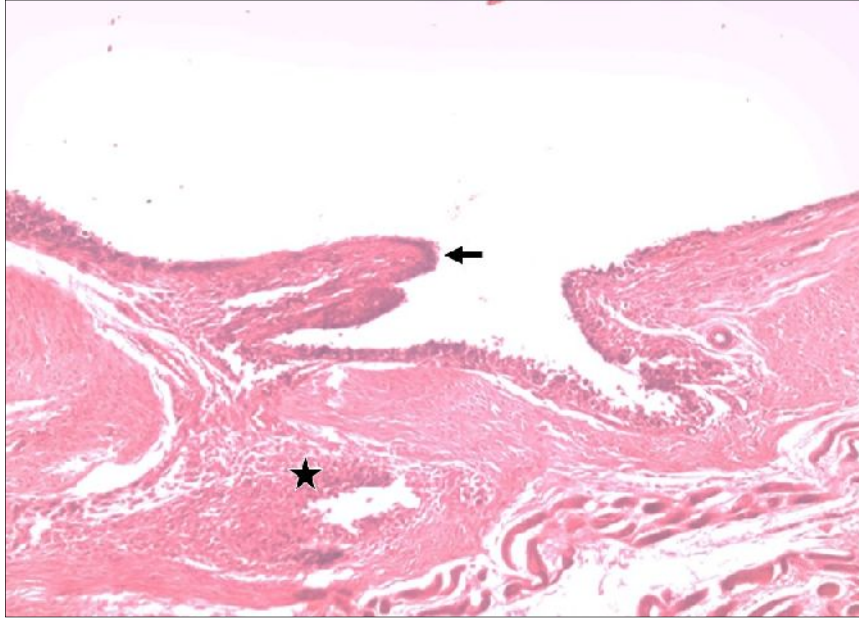
Tablo 25. GRI'in eklemlerindeki sinoviyal membrana ait histopatolojik bulgular.

	Sinoviyosit proliferasyonu	Lenfoplazmasitik infiltrat	Stromada villöz hiperplazi	Fibroblast proliferasyonu	Kapillar damar proliferasyonu	Stromada kıkırdak parçası
GRI-1	+	+	++	++	+++	—
GRI-2	+++	++	++	+++	+++	—
GRI-3	++	++	++	+	+	—
GRI-4	+++	++	+++	++	++	—
GRI-5	+++	++	++	+++	++	—
GRI-6	+++	+	++	+++	++	+
GRI-7	+++	+	++	++	++	+

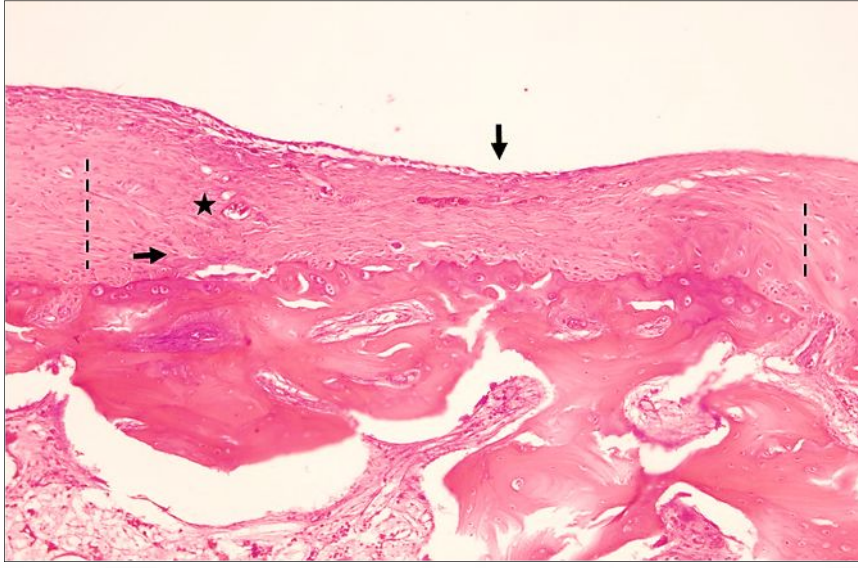
—: Yok, +: Hafif, ++: Orta, +++: Şiddetli

Tablo 26. GRI'in eklemlerindeki kıkırdak dokulara ait histopatolojik bulgular.

	Hasar derecesi	Kondrosit dizilimi	Kondrosit proliferasyonu	Kondrositlerde kümelenme	Enkondral çizgi
GRI-1	3. derece	Düzensiz	Orta	Orta	Düzensiz
GRI-2	4. derece	Düzensiz	Orta	Orta	Düzensiz
GRI-3	3. derece	Düzensiz	Orta	Orta	Düzensiz
GRI-4	4. derece	Düzensiz	Şiddetli	Şiddetli	Düzensiz
GRI-5	3. derece	Düzensiz	Orta	Hafif	Düzensiz
GRI-6	3. derece	Düzensiz	Orta	Hafif	Düzensiz
GRI-7	3. derece	Düzensiz	Orta	Hafif	Düzensiz



Şekil 25. GRI'e ait sinoviyal membran. Lenfoplazmasitik infiltrat (yıldız), stromada villöz hiperplazi (sol yönlü ok) ve fibroblast proliferasyonu (H&E, x100).



Şekil 26. GRI'e ait kıkırdak doku 3. derece kıkırdak hasarı (aşağı ok), kondrosit proliferasyonu ve kümelenme (yıldız), düzensiz kondrosit dizilimi (kesikli çizgi), düzensiz enkondral çizgi (sağ ok) (H&E, x100).

GRII'ye ait sinoviyal membran bulguları incelendiğinde; sinoviyosit proliferasyonu, 1 olguda şiddetli, 2 olguda orta ve 4 olguda hafif derece olarak değerlendirildi. Lenfoplazmasitik infiltrasyon, 1 olguda şiddetli, 1 olguda orta ve 5 olguda hafif derece olarak görüldü. Stromada meydana gelen villöz hiperplazi, 3 olguda orta ve 4 olguda hafif derece olarak gözlemlendi. Fibroblast proliferasyonu, 1 olguda şiddetli, 4 olguda orta ve 2 olguda hafif derece olarak tespit edildi (Şekil 27). Sinoviyal membrandaki kapillar damar proliferasyonu ise 1 olguda şiddetli, 3 olguda orta ve 3 olguda hafif derece olarak belirlendi. Kıkırdak yıkımlanması sonucu stromada görülen kıkırdak parçası, 2 olguda hafif iken 5 olguda tespit edilemedi.

GRII'nin kıkırdak dokusuna ait bulgular incelendiğinde; kıkırdağın hasar dereceleri 1 olguda 4., 2 olguda 3., 3 olguda 2. ve 1 olguda da 1. derecedeydi. Kondrosit dizilimi, 6 olguda düzenli (Şekil 28) ve 1 olguda düzensiz olarak görüldü. Kondrosit proliferasyonu, 1 olguda şiddetli, 3 olguda orta ve 3 olguda da hafif derecedeydi. Kondrositlerde kümelenme, 3 olguda orta ve 2 olguda hafif derece olarak tespit edildi ve 2 olguda ise kümelenme gözlenmedi. Enkondral çizgi, 5 olguda düzenli ve 2 olguda ise düzensizdi.

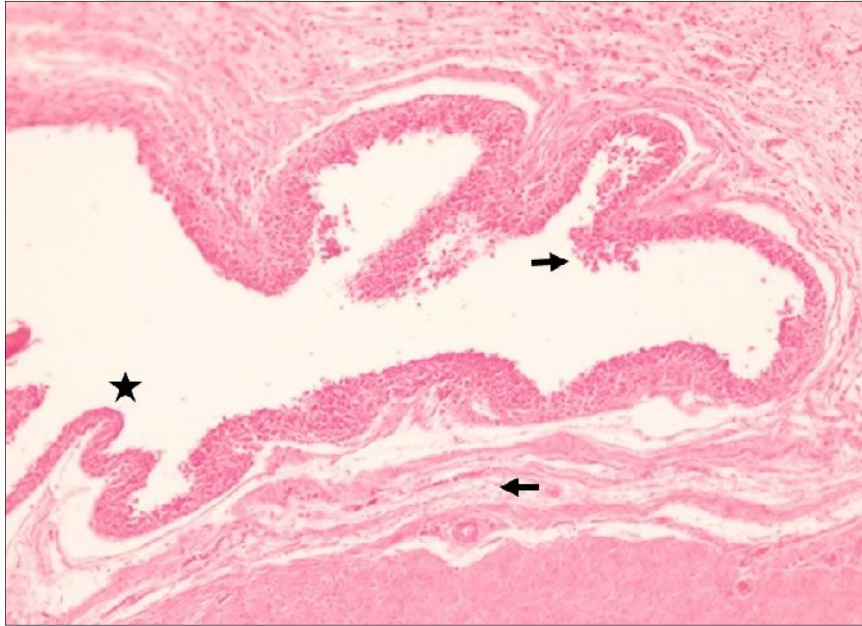
Tablo 27. GRII'nin eklemlerindeki sinoviyal membrana ait histopatolojik bulgular.

	Sinoviyosit proliferasyonu	Lenfoplazmasitik infiltrat	Stromada villöz hiperplazi	Fibroblast proliferasyonu	Kapillar damar proliferasyonu	Stromada kıkırdak parçası
GRII-1	+++	+++	++	+++	+++	+
GRII-2	+	+	+	++	++	+
GRII-3	+	+	+	++	+	—
GRII-4	+	+	+	+	++	—
GRII-5	++	++	++	++	+	—
GRII-6	+	+	+	+	++	—
GRII-7	++	+	++	++	+	—

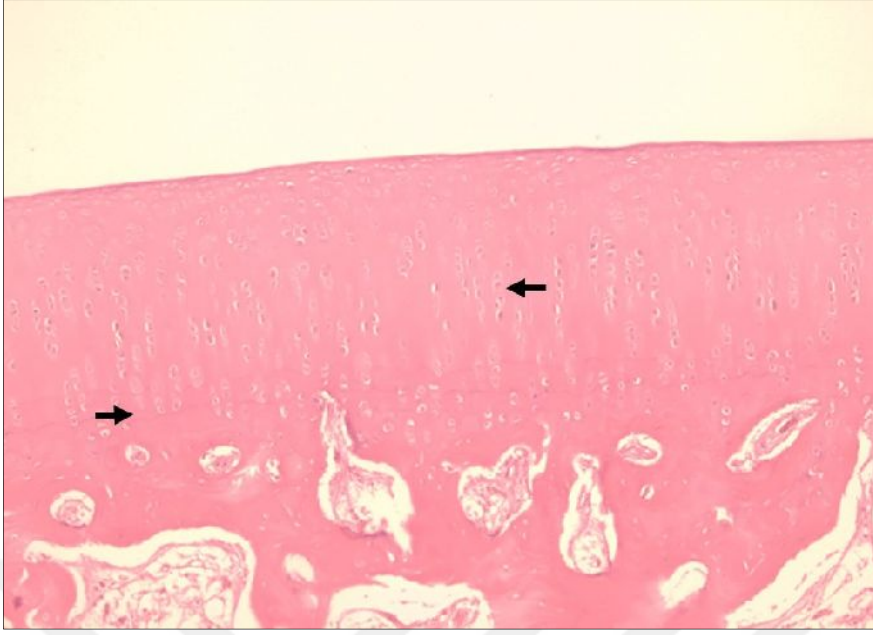
—: Yok, +: Hafif, ++: Orta, +++: Şiddetli

Tablo 28. GRII'nin eklemlerindeki kıkırdak dokulara ait histopatolojik bulgular.

	Hasar derecesi	Kondrosit dizilimi	Kondrosit proliferasyonu	Kondrositlerde kümelenme	Enkondral çizgi
GRII-1	4. derece	Düzensiz	Şiddetli	Orta	Düzensiz
GRII-2	3. derece	Düzenli	Orta	Hafif	Düzenli
GRII-3	2. derece	Düzenli	Hafif	Hafif	Düzenli
GRII-4	2. derece	Düzenli	Orta	Orta	Düzenli
GRII-5	2. derece	Düzenli	Hafif	Yok	Düzenli
GRII-6	3. derece	Düzensiz	Orta	Orta	Düzenli
GRII-7	1. derece	Düzenli	Hafif	Yok	Düzenli



Şekil 27. GRII'ye ait sinoviyal membran. Stromada villöz hiperplazi (yıldız), şiddetli sinoviyal proliferasyon (sağ ok) ve fibroblast proliferasyonu (sol ok) (H&E, x100).



Şekil 28. GRII'ye ait kıkırdak doku. Düzenli kondrosit dizilimi (sol ok) ve düzenli enkondral çizginin görünümü (sağ ok), (H&E, x100).

GRIII'e ait sinoviyal membran bulguları incelendiğinde; sinoviyosit proliferasyonu, 3 olguda şiddetli, 2 olguda orta ve 2 olguda hafif derece olarak belirlendi. Lenfoplazmasitik infiltrasyon, 1 olguda şiddetli, 2 olguda orta ve 4 olguda hafif derece olarak değerlendirildi. Stromada meydana gelen villöz hiperplazi, 1 olguda şiddetli ve 6 olguda hafif derece olarak görüldü. Fibroblast proliferasyonu, 5 olguda orta ve 2 olguda hafif derece olarak tespit edildi. Sinoviyal membrandaki kapillar damar proliferasyonu ise 6 olguda orta ve 1 olguda hafif derecedeydi (Şekil 29). Kıkırdak yıkımlanması sonucu stromada görülen kıkırdak parçası, 4 olguda hafif olarak gözlemlenirken, 3 olguda görülmedi.

GRIII'ün kıkırdak dokusuna ait bulgular incelendiğinde; kıkırdağın hasar dereceleri 3 olguda 3. ve 4 olguda 2. derecedeydi. Kondrosit dizilimi, 3 olguda düzenli ve 4 olguda ise düzensiz olarak gözlemlendi. Kondrosit proliferasyonu, 4 olguda orta ve 3 olguda hafif derece olarak değerlendirildi. Kondrositlerde kümelenme, 3 olguda orta ve 1 olguda hafif derece olarak belirlenirken, 3 olguda kümelenme gözlenmedi. Enkondral çizgi, tüm olgularda düzenli olarak tespit edildi (Şekil 30).

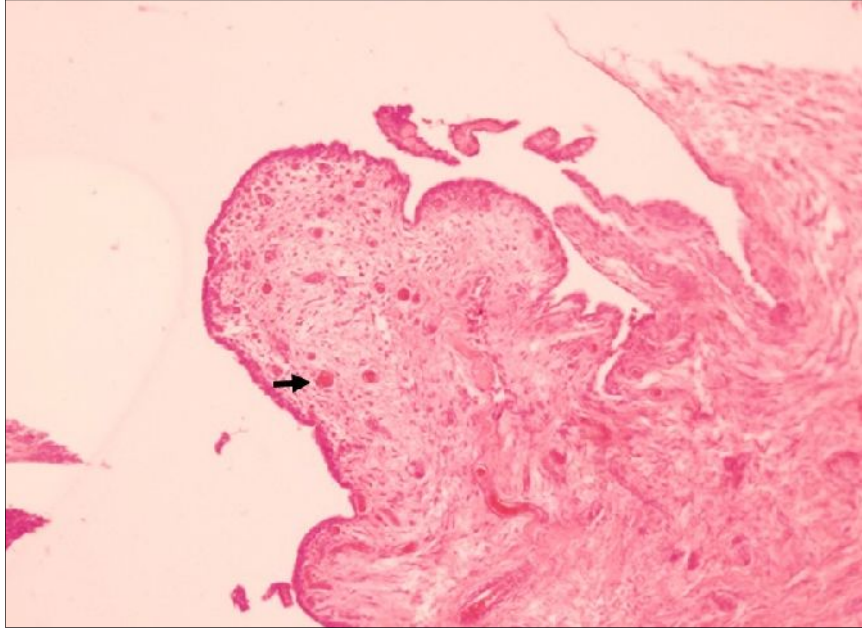
Tablo 29. GRIII'ün eklemlerindeki sinoviyal membrana ait histopatolojik bulgular.

	Sinoviyo sit proliferasyonu	Lenfoplazmasitik infiltrat	Stromada villöz hiperplazi	Fibroblast proliferasyonu	Kapillar damar proliferasyonu	Stromada kıkırdak parçası
GRIII-1	+++	++	+++	++	++	+
GRIII-2	+	+	+	++	++	—
GRIII-3	++	+++	+	+	++	+
GRIII-4	+++	++	+	++	++	—
GRIII-5	+++	+	+	++	++	—
GRIII-6	++	+	+	++	++	+
GRIII-7	+	+	+	+	+	+

—: Yok, +: Hafif, ++: Orta, +++: Şiddetli

Tablo 30. GRIII'ün eklemlerindeki kıkırdak dokulara ait histopatolojik bulgular.

	Hasar derecesi	Kondrosit dizilimi	Kondrosit proliferasyonu	Kondrositlerde kümelenme	Enkondral çizgi
GRIII-1	3. derece	Düzensiz	Orta	Orta	Düzenli
GRIII-2	3. derece	Düzensiz	Orta	Orta	Düzenli
GRIII-3	2. derece	Düzensiz	Orta	Hafif	Düzenli
GRIII-4	3. derece	Düzensiz	Orta	Orta	Düzenli
GRIII-5	2. derece	Düzenli	Hafif	Yok	Düzenli
GRIII-6	2. derece	Düzenli	Hafif	Yok	Düzenli
GRIII-7	2. derece	Düzenli	Hafif	Yok	Düzenli



Şekil 29. GRIII'e ait sinoviyal membran. Kapillar damar proliferasyonu (sağ ok), (H&E, x100).



Şekil 30. GRIII'e ait kıkırdak doku. Düzensiz kondrosit dizilimi (sol ok), kondrositlerde kümelenme (daire), düzenli enkondral çizgi (sağ ok), (H&E, x100)

4.9. İstatistiksel Analiz Bulguları

GRI, GRII ve GRIII'e ait total protein, dansite, MMP-3 ve MMP-13'e ait 0, 7, 15 ve 30. günlerdeki değerlerin ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve *p* değerleri Tablo 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 ve 38'de verilmiştir.

Tablo 31. Total proteine ait değerlerin grup içi istatistik bulguları.

	0. gün	7. gün	15. gün	30. gün	<i>p</i> değeri
GRI	2,67±1,02 a (1,5-4,2)	5,2±0,7 b (4-5,9)	3,82±0,55 c (2,6-4,2)	3,00 ± 0,50ac (2,20-3,80)	<0,001
GRII	1,92±0,39 a (1,5-2,6)	6,14±1,11 b (4,80-8,00)	3,18±0,79 c (2-4)	2,91 ± 0,44c (2,20-3,60)	<0,001
GRIII	2,11±0,21 a (3-4)	4,14±0,37 b (3,6-4,8)	4,08±0,19 b (3,8-4,4)	3,60 ± 0,34c (3,00-4,00)	<0,001

Aynı satırda aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel farklılık yoktur, parantez içi: (minimum değer – maksimum değer).

Tablo 32. Total proteine ait değerlerin gruplararası istatistik bulguları.

	GRI	GRII	GRIII	<i>p</i> değeri
0. gün	2,67±1,02 a (1,5-4,2)	1,92±0,39 a (1,5-2,6)	2,11±0,21 a (3-4)	0,188
7. gün	5,2±0,7 a (4-5,9)	6,14±1,11 b (4,8-8)	4,14±0,37 c (3,6-4,8)	<0,001
15. gün	3,82±0,55 a (2,6-4,2)	3,18±0,79 b (2-4)	4,08±0,19 a (3,8-4,4)	0,025
30. gün	3±0,50 a (2,2-3,8)	2,91±0,44 a (2,2-3,6)	3,60±0,34b (3-4)	0,017

Aynı satırda aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel farklılık yoktur, parantez içi: (minimum değer – maksimum değer).

Total protein değerinin grup içi istatistik bulguları incelendiğinde; GRI’de 0. günün 7 ve 15. günü ile, 7. günün 0, 15 ve 30. günü ile, 15. günün 0 ve 7. günü ile ve 30. günün 7. günü ile aralarında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). GRII’de 0. günün 7, 15 ve 30. günü ile, 7. günün 0, 15 ve 30. günü ile, 15. günün 0 ve 7. günü ile ve 30. günün 0 ve 7. günü ile aralarında anlamlı fark gzleildi. GRIII’te 0. günün 7, 15 ve 30. günü ile, 7 ve 15. günün 0 ve 30. günü ile ve 30. günün 0, 7 ve 15. günü ile aralarında anlamlı fark görüldü.

Gruplararası istatistik bulguları incelendiğinde; 0. günde, gruplararası anlamlı farklılık bulunmazken ($p=0,188$), 7. günde tüm gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). 15. günde GRII diğer gruplarla karşılaştırıldığında ($p=0,025$) ve 30. günde GRIII diğer gruplarla karşılaştırıldığında ($p=0,017$) anlamlı fark saptandı.

Tablo 33. Dansiteye ait değerlerin grup içi istatistik bulguları.

	0. gün	7. gün	15. gün	30. gün	<i>p</i> değeri
GRI	1023,2±5,8 a (1015-1032)	1033,5±3,1 b (1028-1038)	1028,7±3 c (1023-1032)	1025,1±1,9 ac (1022-1028)	<0,001
GRII	1019,1±3,3 a (1015-1024)	1037,5±4,5 b (1032-1045)	1025,0±3,3 c (1020-1030)	1025,4±2,9 ac (1022-1030)	<0,001
GRIII	1021,0±1,5 a (1020-1024)	1029,8±1,8 b (1027-1032)	1030,2±1,3 b (1028-1032)	1030,2±1,3 b (1028-1032)	<0,001

Aynı satırda aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel farklılık yoktur, parantez içi: (minimum değer – maksimum değer).

Tablo 34. Dansiteye ait değerlerin gruplararası istatistik bulguları.

	GRI	GRII	GRIII	<i>p</i> değeri
0. gün	1023,2±5,8 a (1015-1032)	1019,1±3,3 a (1015-1024)	1021±1,5 a (1020-1024)	0,181
7. gün	1033,5±3,1 a (1028-1038)	1037,5±4,5 b (1032-1045)	1029,8±1,8 a (1027-1032)	0,002
15. gün	1028,7±3 a (1023-1032)	1025±3,3 b (1020-1030)	1030,2±1,3 a (1028-1032)	0,006
30. gün	1025,1±1,9 a (1022-1028)	1025,4±2,9 b (1022-1030)	1030,2±1,3 c (1028-1032)	<0,001

Aynı satırda aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel farklılık yoktur, parantez içi: (minimum değer – maksimum değer).

Dansite değerinin grup içi istatistik tablosu incelendiğinde; GRI ve GRII’de 0. günün 7 ve 15. günü ile, 7. günün 0, 15 ve 30. günü ile, 15. günün 0 ve 7. günü ile ve 30. günün 7. günü ile aralarında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). GRIII’te 0. günün 7, 15 ve 30. günü ile aralarında anlamlı fark varken ($p<0,001$), diğer günler arasında anlamlı fark bulunmadı.

Gruplararası istatistik tablosu incelendiğinde; 0. günde, gruplararası anlamlı fark bulunmazken ($p=0,181$), GRII ile diğer gruplar arasında 7. günde ($p=0,002$), 15. günde ($p=0,006$) ve 30. günde anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Tablo 35. MMP-3'e ait değerlerin grup içi istatistik bulguları.

	0. gün	7. gün	15. gün	30. gün	<i>p</i> değeri
GRI	1,41±0,58 a (0,5-2,1)	2,14±0,5 a (1,6-2,8)	1,87±0,68 a (1,2-3,3)	2,2±1,95 a (0,1-5,9)	0,413
GRII	1,61±0,74 a (0,6-2,7)	1,84±0,83 a (1-3,6)	2,40±0,76 a (1,8-4)	2,4±0,83 a (1,30-3,7)	0,241
GRIII	1,82±0,41 a (1,2-2,3)	2,25±0,5 ab (1,6-2,9)	2,01±0,27 a (1,7-2,4)	2,51±0,48 b (1,8-3,2)	0,024

Aynı satırda aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel farklılık yoktur, parantez içi: (minimum değer – maksimum değer).

Tablo 36. MMP-3'e ait değerlerin gruplararası istatistik bulguları.

	GRI	GRII	GRIII	<i>p</i> değeri
0. gün	1,41±0,58 a (0,5-2,1)	1,61±0,74 a (0,6-2,7)	1,82±0,41 a (1,2-2,3)	0,435
7. gün	2,14±0,5 a (1,6-2,8)	1,84±0,83 a (1-3,6)	2,25±0,50 a (1,6-2,9)	0,210
15. gün	1,87±0,68 a (1,2-3,3)	2,4±0,76 a (1,8-4)	2,01±0,27 a (1,7-2,4)	0,162
30. gün	2,2±1,95 a (0,1-5,9)	2,40±0,83 a (1,3-3,7)	2,51±0,48 a (1,8-3,2)	0,360

Aynı satırda aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel farklılık yoktur, parantez içi: (minimum değer – maksimum değer).

MMP-3 değerinin grup içi istatistik tablosu incelendiğinde; GRI ve GRII'de günlerarası anlamlı fark bulunmazken ($p=0,435$) ($p=0,210$), GRIII'te 0. günün 30. gün ile, 15. günün 30. gün ile aralarında anlamlı fark saptandı ($p=0,024$).

Gruplararası istatistik tablosu incelendiğinde anlamlı fark görülmedi.

Tablo 37. MMP-13'e ait değerlerin grup içi istatistik bulguları.

	0. gün	7. gün	15. gün	30. gün	<i>p</i> değeri
GRI	1,8±0,46 a (1,4-2,8)	3,02±0,57 b (2,6-4,2)	2,77±0,39 b (2,1-3,2)	2,08±0,67 a (1,3-3,2)	0,002
GRII	1,84±1 a (1,1-3,7)	3,71±2,42 a (1,5-9)	2,81±0,92 a (1,7-4,5)	2,17±0,56 a (1,4-3)	0,084
GRIII	1,58±0,19 a (1,3-1,8)	2,51±0,6 b (1,5-3,1)	2,25 ± 0,57 ab (1,6-3)	2,04±0,54 a (1,4-2,7)	0,021

Aynı satırda aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel farklılık yoktur, parantez içi: (minimum değer – maksimum değer).

Tablo 38. MMP-13'e ait değerlerin gruplararası istatistik bulguları.

	GRI	GRII	GRIII	<i>p</i> değeri
0. gün	1,8±0,46 a (1,4-2,8)	1,84±1 a (1,1-3,7)	1,58±0,19 a (1,3-1,8)	0,418
7. gün	3,02±0,57 a (2,6-4,2)	3,71±2,42 a (1,5-9)	2,51±0,60 a (1,5-3,1)	0,195
15. gün	2,77±0,39 a (2,1-3,2)	2,81±0,92 a (1,7-4,5)	2,25±0,57 a (1,6-3)	0,248
30. gün	2,08±0,67 a (1,3-3,2)	2,17±0,56 a (1,4-3)	2,04±0,54 a (1,4-2,7)	0,920

Aynı satırda aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel farklılık yoktur, parantez içi: (minimum değer – maksimum değer).

MMP-13 değerinin grup içi istatistik tablosu incelendiğinde; GRI'de 0. günün 7 ve 15. gün ile, 7 ve 15. günün 0 ve 30. gün ile ve 30. günün 7 ve 15. gün ile aralarında anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). GRII'de gnlerarası anlamlı fark bulunmadı. GRIII'te 0. günün 7. gün ile ve 7. günün 0 ve 30. gün ile aralarında anlamlı fark bulundu ($p=0,021$).

Gruplararası istatistik tablosu incelendiğinde anlamlı fark görülmedi.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Köpeklerde CrCL rupturu, arka ekstremitte topallığının en yaygın nedenlerinden biridir. Arka ekstremitte topallıklarında epidemiyolojik olarak birçok genetik ve çevresel faktörün etkili olduğu görülür (Baker, & Muir, 2018). Newfoundland, Labrador Retriever, Rottweiler ve Staffordshire Bull Terrier gibi büyük ırk köpeklerde yaygın olarak arka ekstremitte topallığı ve özellikle CrCL rupturuna daha sıklıkla rastlanır. CrCL rupturu, genç köpeklerde yürüyüş veya koşma gibi basit aktiviteleri gerçekleştirirken veya oyun sırasında aniden meydana gelebilirken; yaş, vücut ağırlığı, kemik konformasyonu, hormonal etkiler ve otoimmün yanıtlar gibi birçok nedene bağlı da meydana gelmektedir (Baird, Carter, Innes, Ollier, & Short, 2014). Veteriner cerrahide, CrCL rupturuyla yaygın olarak karşılaşılmaktadır ve CrCL rupturuna yönelik güncel klinik çalışmalar halen daha devam etmekte olduğu için sunulan çalışmada konu olarak CrCL rupturu seçilmiştir.

Deneyisel oluşturulan OA'nın amacı, kontrollü eklem hasarı oluşturmak, hastalığın ilerlemesini aşama aşama tespit etmek ve yeni tedaviler geliştirmektir. OA için en ideal deneyisel çalışma modeli düşük maliyetli olan ve kısa süre içinde istenilen bulguları gösterebilendir (Teeple, Jay, Elsaid, & Fleming, 2013). Tavşan modeli deneyisel çalışmalar, kırıldak onarımı ve OA araştırılması için uygun olmalıdır. Bu çalışmalarda, genu ekleminde iatrojenik hasar ile biyomekanik bozukluk oluşturulur ve genellikle travmatik değişikliklere bağlı OA meydana gelir (Peter, Wilke, & Schmid 2017). Sunulan çalışmada, tüm gruptaki tavşanlarda CrCL desmektomisi yapılarak iatrojenik CrCL rupturu oluşturuldu. GRI'deki tavşanlara herhangi bir stabilizasyon tekniği uygulanmadı ve 0, 7, 15 ve 30. günlerde genu eklemleri OA yönünden radyolojik ve laboratuvar parametreleri ile kontrol edildi.

CrCL rupturunun risk faktörlerinin belirlenmesi için 1995-2007 yılları arasında yapılan bir retrospektif çalışmada; Rottweiller ırkı köpeklerin beş kat fazla riskli olduğu, obez hayvanların normal vücut ağırlığına sahip olanlara kıyasla dört kat ve dişi hayvanların erkek hayvanlardan iki kat daha fazla risk taşıdığı saptanmıştır

(Adams, Bolus, Middleton, Moores, & Grierson, 2011). CrCL rupturu prevalansı yaşla birlikte artmakta ve 7 ile 10 yaş aralığında en yüksek insidansa ulaşır. Cruciate ligamentin yapısal özellikleri ve gerilme sertliği, ağırlığı 15 kg' ın üzerinde olan köpeklerde yaşla birlikte azalır. CrCL'nin yaşla birlikte zayıflaması, bağ dokudaki dejeneratif değişiklikler (fibroblastların kaybı, fibroblastların metaplazisi ve kolajen fibril yapısında bozulma) ilişkilidir. Ligament dejenerasyonunun histopatolojik değişiklikleri, 15 kg'dan daha ağır büyük ırk köpeklerde daha belirgindir ve dejeneratif değişikliklerin başlangıcı daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (Hayashi, Manley, & Muir 2004).

CrCL rupturu olan küçük ırk köpeklerin tedavisinde genellikle konservatif yöntemler ve ekstrakapsüler stabilizasyon teknikleri tercih edilmekle birlikte hastanın yaşı, topallık derecesi ve hastalığın süresi de dikkate alınmaktadır. Konservatif yöntemler arasında nonsteroid antienflamatuvar ilaçların kullanımı, kilo kontrolü ve hidroterapi yer almaktadır (Comerford, Forster, Gorton, & Maddox, 2013). Tightrope stabilizasyon tekniği, büyük köpeklerde CrCL rupturunun onarımında alternatif bir tedavi olarak geliştirilmiştir. Bu teknikte kullanılan multiflament dikiş materyali, naylon monofilament ile karşılaştırıldığında biyomekanik özellikleri nedeniyle daha güçlü bir stabilite sağlar (Biskup, & Griffon, 2014). CrCL rupturu olan 17 köpeğe ekstrakapsüler Ruby anchor tekniği uygulanmış ve postoperatif 6-8 haftalık takip sürecinde topallık skorlarının azaldığı, tüm vakalarda çekmece hareketinin negatif olduğu ve içe rotasyonun olmadığı tespit edilmiştir (Muro, & Lanz, 2017). Sunulan çalışmada, GRII'de ekstraartiküler olarak anchor dikiş tekniği ile stabilizasyon sağlandı. GRII, stabilizasyon yapılmayan GRI ile karşılaştırıldığında, tavşanların topallığının az ve ekstremitte fonksiyonlarının da arttığı tespit edildi. Ertelt ve Fehr (2009), yaptıkları bir çalışmada, menisküs lezyonları olan ve olmayan CrCL rupturunu onarmada ekstrakapsüler operasyon tekniğini uygulamış ve altı ay sonra menisküs lezyonu olmayan köpeklerin, lezyon olanlara kıyasla topallık belirtilerinin azaldığını tespit etmişlerdir. Çalışmada grupların 30. gün ortopedik muayenelerinde meniskal lezyon varlığını gösteren "meniscal click" sesi GRI'de 3 olguda, GRIII'te 1 olguda gözlenirken, GRII'de hiçbir olguda tespit edilmedi.

CrCL rupturu olmuş büyük ırk köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, polyester prostetik yapay ligament ile anchor dikiş tekniği uygulanan olgular

ekstrakapsüler stabilizasyon tekniği uygulananlarla karşılaştırıldığında, klinik olarak daha olumlu bulgular tespit edilmiştir. Bu sebeple anchor dikiş tekniğinin tek başına veya diğer stabilizasyon teknikleriyle birlikte de kullanılabilir olduğu düşünülmüştür (Guenego ve ark., 2007). Anchor dikiş ile ilgili bu literatürün bildirdiği ile sunulan çalışmadan elde edilen bulgular paralellik göstermektedir.

Birçok köpekte, operatif müdahaleye rağmen, OA bulguları ilerleyebilir ve bu durum köpeğin daha sonraki yaşamında topallık olarak sunulabilir. Cerrahi olarak tedavi edilen ekstremiteler uzun dönem sonra dinamik ve statik ağırlık taşıma fonksiyonlarını sağlıklı ekstremitelere kadar kazanabilir ancak genu eklemine ekstensiyon ve fleksiyon açıları sağlıklı eklemlere göre daha düşük, aktif hareketlerde bozulma ve güçsüzlük mevcut olur (Mölsä, Hyytiäinen, Hielm-Björkman, & Laitinen-Vapaavuori, 2014). Sunulan çalışmada, GR II ve GR III'te genu eklemi fonksiyonu 0 ve 7. günlerde az iken 15. günde fonksiyon artışı başladı ve 30. günde de normale yakın ekstremiteler kullanımı şekillendi.

Başarılı olmuş yapılmış ekstraartiküler stabilizasyon tekniği çekmece gözü hareketini ortadan kaldırır, genu eklemine tam fonksiyona izin verir ve uzun süreli eklem stabilitesi sağlar. Cerrahi başarıda kullanılan dikiş materyalinin tipi, dikişlerin femur ve tibia'daki bağlanma yerleri ile dikişleri femur ve tibia'ya sabitlemek için kullanılan teknik detay önemlidir. Bir çalışmada polietilen dikiş ile vidalı anchor dikişi kullanılmış ve postoperatif 12 aylık süre sonunda köpeğin yaşam kalitesi, aktivite seviyesi ve ekstremiteler fonksiyonu ile ilgili geri dönüşlerin olumlu olduğu bildirilmiştir. Bu bilgiler temelinde, ekstraartiküler uygulanan anchor dikiş tekniği köpeklerde kabul edilebilir bir stabilizasyon prosedürüdür denilebilir (Kiski, Hulse, Raske, Saunders & Beale, 2013). Sunulan çalışmada ekstraartiküler olarak uygulanan anchor dikiş tekniğinin, ekstremiteler fonksiyonuna izin verdiği, 15 ve 30. günlerde topallığın azaldığı, çekmece gözü hareketi 2 olguda tespit edilse de eklem stabilitesinin korunduğu görülmüştür.

İnsanlarda, CrCL'nin bağlantı noktasına eklem içi otograft veya allograft yerleştirilerek CrCL rekonstrüksiyonu yapılır. Bu şekilde yapılan graft replasmanlarında yakın dönem OA oranı düşüktür (yetişkin insanların %20'sinde operasyondan 2 yıl sonra OA gelişir). Veteriner hekimlikte, kullanılan greftin direnci, greft fiksasyon sistemi, postoperatif iyileşme süresi ve köpeğin aktivitesini kontrol

etmedeki zorluklar bu yöntemlerin uygulanmasının negatif yanlarını oluşturmaktadır (Pinna, Lanzi, Tassani, & Mian, 2020).

İntraartiküler uygulanan TightRope tekniği, uygulanabilirlik ve tedavi etkinliği yönüyle küçük ırk köpeklerde (<10 kg) kullanılmaktadır. Radyolojik muayene ile OA bulgularının yanı sıra TightRope tekniğinin uygulanmasında açılan kemik tüneller, ve/veya implantlar etrafında yeni kemik oluşumları belirlenebilir. OA bulgularının dışında radyolojik bulguların olmaması; implantın fikzasyonu, eklem stabilitesi, biyo-uyumluluk ve biyomekanik açısından önemlidir. Cerrahi manüplasyondan 1 ay sonra farkedilen topallık, eklem efüzyonu ve negatif çekmekce gözü hareketi istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (Pinna, Lanzi, Tassani & Mian, 2020). Sunulan çalışmada, intraartiküler stabilizasyon tekniği uygulanmış GRIII'teki olgularda çekmece gözü hareketi 0, 7 ve 15. günlerde tüm olgularda negatif olarak tespit edildi. Sadece 30. günde 1 olguda pozitif olarak belirlendi. Eklem efüzyonu da 7. günde belirgin, 15 ve 30. günlerde 3 olguda orta ve 4 olguda hafif derecedeydi.

Farklı cinsiyet ve ırkta, ağırlıkları 5 ile 35 kg arasında olan CrCL rupturlu 18 köpekte yapılan bir çalışmada, naylon ve polyester iplikler ile cerrahi düğme ve polyester iplik ile cerrahi toggle kullanılarak intraartiküler stabilizasyon uygulanmış; 12 köpekte operasyondan 15 gün sonra azalan topallık derecesi ve normal ekstremit fonksiyonu gözlenmiştir. Naylon ve polyester ipler ile cerrahi düğme stabilizasyonu uygulanan köpeklerde postoperatif bulguların daha olumlu olduğu tespit edilmiştir (Prada, Silva, & Minto 2018). Çalışmamızda polietilen dikiş materyali ile hazırlanmış anchor dikiş malzemesi kullanılmış ve materyal ile ilgili herhangi bir komplikasyon yaşanmamıştır.

Sentetik ligament implantlarının postoperatif erken dönem sonuçlarının değerlendirildiği tek taraflı CrCL rupturlu 50 köpekte yapılan çalışmada, postoperatif 2. haftadan sonra topallıkta önemli iyileşmeler tespit edilmiş ancak 8. haftadan sonra topallık skorlarında artma gözlenmiştir. Postoperatif dönemde kaydedilen en yaygın radyografik değişiklik yapay ligamentin içine yerleştirilmiş olan ipliğin parçalanması ve migrasyonu olmuştur. Bu sonuca göre uygulanan tekniğin erken dönem topallık skorlarını iyileştirmede etkili olduğu ancak postoperatif dönemde genu eklemi stabilitesine yardımcı olmadığı bildirilmiştir (Barnhart, Maritato, Schankerli, Wotton, & Naber, 2016). Bu çalışmadan elde edilen topallık skorları ile sunulan

çalışmanın bulguları ile uyumluluk gösterdi ancak GRIII'te eklem stabilitesi olumlu olup ve sadece 1 tavşanda 30. günde çekmece gözü hareketi tespit edildi.

Kemokinler, sitokinler, MMP'ler, matelloproteinaz doku inhibitörleri ve enflamatuar süreç hem anabolik hem de katabolik olayları tetikler ve bu moleküllerin hepsi OA'lı hastaların sinoviyal sıvılarında saptanabilir. Progresif eklem hasarı riski taşıyan hastaları erken zamanda belirlemek için, kıkırdak yıkımına yol açan moleküllerin tespitine ihtiyaç vardır. Eklem hastalıklarının tanısında rutinde kullanılan tanı teknikleri radyografiler ve diğer ileri görüntülü tanı teknikleridir ancak bu yöntemler eklemdeki dinamik değişiklikleri ölçme kapasitesine sahip değildirler (Matejova ve ark., 2020). Sunulan çalışmada iatrojenik CrCL rupturu oluşturarak erken dönemde oluşan eklem hasar derecesini belirlemek için MMP-3 ve MMP-13 biyobelirteç ölçümleri yapıldı. Elde edilen bulgular radyolojik ve MRI görüntüleme teknikleri ile birlikte değerlendirilerek yorumlandı.

Sinoviyal efüzyon, dejeneratif eklem hastalığında meydana gelen kıkırdak hasarı ve sinovitisin etkisiyle oluşmaktadır. Hücresel infiltrasyon, eklem hasarının türüne ve derecesine göre farklılık gösterir. Kondrositler ve sinoviyositler, subsinoviyal kılcal damarların vazodilatasyonuna neden olan sitokinleri salgırlar ve bu da vasküler geçirgenliğin artmasına, protein ve yangısal hücrelerin eklem boşluğuna sızmasına neden olur (MacWilliams, & Friedrichs, 2003). OA, non-enflamatuar artritisin bir örneğidir ve genellikle sinoviyal sıvı içinde mononükleer enflamatuar yanıt ile karakterize edilir (MacWilliams, & Friedrichs, 2003). Sağlıklı sinoviyal sıvının protein seviyesi 2 g/dl veya daha az olduğu kabul edilir. Eklemde meydana gelen yangısal durumlardan dolayı protein seviyesi artar. Artan enflamasyonla birlikte total sinoviyal protein seviyeleri plazmaninkine yaklaşır ve çeşitli protein fraksiyonları serumdakilerle karşılaştırılabilinecek seviyelerde görünür. Total protein 2,5 g/dl'nin üzerinde olması eklem yangısını işaret eder ve 4 g/dl'nin üstü şiddetli inflamasyonu gösterir. Enfektif artrit olgularında protein seviyesi 4 g/dl'nin üzerine çıkabilir (McIlwraith, Billingham & Frisbie 2001). Çalışmada 0. günde ölçülen total protein değerlerinin (GRI: 2,6 g/dl; GRII: 1,9 g/dl; GRIII: 2,1 g/dl) tüm gruplarda 7. günde yükseldiği (GRI: 5,2 g/dl; GRII: 6,1 g/dl; GRIII: 4,1 g/dl), 15. günde düşmeye başladığı (GRI: 3,8 g/dl; GRII: 3,1 g/dl; GRIII: 4,0 g/dl) ve 30. günde de düşmeye devam ettiği (GRI: 3,0 g/dl; GRII: 2,9 g/dl; GR3: 3,6 g/dl) görüldü.

Eklem hasarları kıkırdak, kemik, sinoviyum ve diğer eklem dokularında OA benzeri değişikliklerin gelişmesine yol açar. Bu değişiklikler, kıkırdak biyobelirteçlerinin ve proenflamatuvar sitokinlerin serum ve sinoviyal sıvı konsantrasyonlarındaki hızlı değişiklikleriyle ilişkilidir (Anderson ve ark., 2011). MMP-13 aktivitesinin OA patogenezisinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Aktif bir insan MMP-13'ü transgenik farelerin hiyalin kıkırdaklarına kıkırdağa özgü bir promotör ile birlikte verilmiş ve sonrasında insan OA'sında gözlenenlere benzer şekilde proteoglikan kaybı, eklem kıkırdağının erozyonu ve sinoviyal hiperplazi gibi patolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bu sonuçlar, aşırı MMP-13 aktivitesinin, OA'daki gibi eklem kıkırdağı bozulması ile sonuçlanabileceğini göstermiştir (Neuhold ve ark., 2001). Sunulan çalışmadaki tüm gruplarda 0. güne kıyasla 7. günde MMP-13 değerleri arttı, 15. günde düşmeye başladı ve 30. günde ise 0. gün değerlerine yaklaştı ancak istatistiksel olarak tüm grupların kontrol günlerinde ölçülen MMP-13 değerleri gruplar arası anlamlılık yönünden farklı değildi. CrCL'nin transeksiyonunu takiben 3 ve 8. haftalarda genu eklemine içindeki üç dokudan (eklem kıkırdağı, menisküs ve sinoviyal membran) MMP-13 ekspresyonu yapılmış, MMP-13'deki değişikliklerin hastalığın ilerlemesi veya yaralanmaya bağlı olduğu görülmüştür. MMP-13 için moleküler ve biyokimyasal değişiklikler, medial kollateral ligament skar dokusunun oluşumu ve CrCL transeksiyonunu sonucu OA gelişim sürecinde menisküs yırtığı ile korrale olmaktadır (Le Greverand ve ark., 2000). Çalışmamızda sinoviyal sıvıdaki MMP ölçümleri değerlendirildi ve GRI'de 2 olguda, GRII ve GRIII'te 1'er olguda menisküs yırtığı gözlemlendi. Bu bulgular MMP-13 değerleri ile korrale değildi.

MMP'ler, normal ve patolojik dokunun yeniden şekillenmesinde anahtar rol oynayan ve ekstraselüler matriksin tüm bileşenlerini parçalama kabiliyetine sahip olan çinko bağımlı ekstraselüler enzimlerin bir grubudur. Deneysel olarak aseptik artrit oluşturmak amacı ile atlara carpal eklem içerisine amfoterisin B enjeksiyonu yapılan bir çalışmada; haftalık periyotlarda alınan sinoviyal sıvılarda, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13 ve ADAMTS-5 konsantrasyonları ölçülmüş, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, enjeksiyondan sonraki dokuz hafta boyunca belirtilen değerlerde sürekli artış tespit edilmiştir (Ma ve ark., 2017). Çalışmada MMP-13 değerleri 2 ve 4. haftada düştü, MMP-3 de 2. haftada düştü ancak 4. haftada tekrar yükseldi.

Chen ve ark. (2014), eklem dokusunda tespit ettiği MMP-3'ün, OA'lı olgularda yüksek olduğunu görmüş ve MMP-3 ekspresyonunun OA'nın şiddeti ile pozitif ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Köpeklerin OA'lı genu eklemlerindeki dokularda ve sinoviyal sıvıda artan MMP-3 konsantrasyonu ve diğer türlerin OA'lı eklemlerinden alınan sinoviyal sıvıdaki MMP-3 konsantrasyonları bu bulguları desteklemektedir. OA'lı atlardan alınan sinoviyal sıvıdaki MMP-3 konsantrasyonu sağlıklı eklemlerin sinoviyal sıvılarındaki konsantrasyondan daha yüksektir. Benzer şekilde insanlarda da OA'lı sinoviyal sıvıda MMP-3 konsantrasyonu sağlıklı eklemlere kıyasla yüksek olarak tespit edilmiştir (Brama ve ark., 2000; Fox, & Cook, 2001). Çalışmamızda da MMP-3'ün 7 ve 30. gün kontrol değerlerinin, 0. güne kıyasla yüksek olduğu görüldü.

OA amacıyla tavşanlarda eklem içi kırık oluşturulan bir çalışmada, eklem kırıkta lezyonlarında MMP-3 düzeylerinin önemli ölçüde yükseldiği görülmüştür. Eklem içerisindeki patolojik hasar ilerledikçe serum MMP-3 düzeyi de giderek yükselmiş, MMP-3'ün eklem kırıktağının bozulma derecesini yansıttığı öne sürülmüştür (Chu, Wang, Dou, & Zhao, 2015). Çalışmamızdaki MMP-3 ölçümlerinde gruplar arası anlamlı farklılık tespit edilmedi ve MMP-3 değerleri ile grupların kırıktağın hasar dereceleri arasında bir benzerlik saptanmadı.

Travma sonucu CrCL rupturu tanınan köpeklerde eklem etkilenimi fazla ise erken dönemde osteofitler ve dejeneratif eklem hastalığı radyolojik olarak gözlenir (Barauna ve ark., 2007). Rayward ve ark. (2004), CrCL transeksiyonundan iki hafta sonra trochlea kenarlarında osteofitler gözlemişler ancak Biasi ve ark. (2001), CrCL lezyonundan 4 hafta sonra bu bulguların görüldüğünü rapor etmişlerdir. CrCL lezyonunun oluşturduğu instabilite hayvanların %70 ile 90'ında radyolojik olarak gözlenen eklem dejenerasyonuna yol açmaktadır (Selmi ve ark., 2002, Tatarunas ve ark., 2006). Genu eklemi lezyonu olan insanların aksine, CrCL rupturu olan hayvanlarda OA'nın şiddetli olduğu ve hızla ilerlediği bildirilir. OA ilerlemesi CrCL rekonstrüksiyonu sonrasında engellenmez, sadece OA'nın hızlı ilerlemesini önlenmiş olur (Lazar ve ark., 2005). Sunulan çalışmada 0, 7 ve 15. günlerde grupların hiçbirinde osteofitik üreme tespit edilmedi ancak 30. günde GRI'de 3 olguda, GRII'de 1 olguda osteofit tespit edildi. GRIII'te ise hiçbir olguda osteofit görülmeydi. Osteofitik üremeler göz önüne alındığında, sunulan çalışmanın bulguları CrCL rupturunda cerrahi stabilizasyonun önemli olduğunu göstermektedir.

Köpeklerde yapılan deneysel bir çalışmada CrCL transeksiyonu yapıldıktan 2 hafta sonra, tüm destabilize eklemlerde infrapatellar yağ yastığının boyutunun küçüldüğü, medial ve lateral femoral trochlear çıkıntılarda küçük osteofitler oluştuğu, 6. haftada infrapatellar yağ yastığının boyutunun daha fazla küçülerek osteofit oluşumlarının arttığı tespit edilmiştir. Çalışmanın 12. haftasının sonunda da diğer bulgulara ek olarak tibianın kraniyal interkondiler bölgesinde ve medioproksimal kenarında osteofitler gözlenmiştir (Widmer ve ark., 1994). Çalışmadaki radyolojik değerlendirmelerde, tüm gruplarda infrapatellar yağ dokunun bulunduğu bölgede yumuşak doku opasitesinde artma ve özellikle GRI'de 30. günde osteofitik üremeler görüldü.

Ligament yapıları, menisküs, kortikal kemik ve eklem kapsülü MRI görüntülemesinde düşük sinyal yoğunluğuna sahiptir. İnfrapatellar yağ dokusu parlak görünürken, eklem kıkırdağı ve kas dokusu orta sinyal aralığında görüntülenmektedir. Düşük alanda MRI görüntüleme ile elde edilen görüntüler, orta ve yüksek alan tarayıcılara benzer şekilde genu eklemi anatomik yapılarının iyi görüntülenmesini sağlamaktadır (Baird, Hathcock, Rumph, Kincaid & Visco, 1998). MRI görüntüleme osteofitin başlangıç ve sonraki dönemlerini saptamak için yüksek duyarlılığa sahiptir. Osteofitik üremelerin çoğu kıkırdak ve mineralizasyon ile uyumlu olarak kortikal kemik kenarlarında hiperintens olarak gözlenir. Osteofitler genelde genu eklemine merkezinde, femoral interkondiler fossa, tibial plato ve femoral kondiluslarda görüntülenir (D'Anjou ve ark., 2008). Çalışmamızdaki gruplarda osteofitik üremeler interkondiler fossa ve tibial plato üzerinde görüldü. Yoshioka ve ark., (1996) tavşanlarda CrCL transeksiyonundan 4 hafta sonra kıkırdak dejenerasyonu, 8 hafta sonra da tam kıkırdak lezyonları görmüşlerdir. Lazano ve ark., (2009) tavşanlarda CrCL transeksiyonundan 3 hafta sonra MRI görüntülemesinde kıkırdak dokusunda değişiklikler gözlemişler ve istatistiksel olarak anlamlı değişikliklerin 6 ve 12 hafta sonra şekillendiğini bildirmişlerdir. Köpeklerde CrCL transeksiyonu yapılan deneysel bir OA çalışmada; tüm MRI takip görüntülerinde eklem efüzyonu ve sinoviyal kalınlaşma tespit edilmiş bu bulguların özellikle ilk 4 haftada hızla ilerlediği ve 8 ile 26. haftalar arasında sabit kaldığı veya kısmen gerilediği bildirilmiştir. Bu bulgunun periartiküler fibrozisin bir sonucu olarak ortaya çıkan eklem stabilizasyonu neticesinde eklem efüzyonu ve sinovitisin gerilemesi olduğu ifade edilmiştir (D'Anjou

ve ark., 2008). Bu çalışmada 4. haftanın sonunda MRI görüntüleme yapıldı ve eklem efüzyonu tüm olgularımızda tespit edilirken, eklem dejenerasyonu GRII'de 1 olguda gözlemlendi ancak tam kıkırdak lezyonu görülmedi.

Femurun distalinde ve tibianın proksimalinde subkondral kemikte görülen sinyal değişiklikleri (kemik ödemi), travmatik CrCL yaralanması olan OA'lı kişilerdeki yaygın bulgudur. Köpeklerde deneysel olarak yapılan travma ile kemik ödeminin MRI görüntülemesinde oluşabileceğine dair bilgiler mevcuttur. Bu yaralanmalar, büyük ölçüde histolojik ve biyokimyasal değişikliklerle ilişkilidir. Bu nedenle ilerleyici dejeneratif eklem hastalığının köpeklerdeki CrCL rupturu olgularında ligamentöz bozulmaya katkı sağladığı ve CrCL rupturundan önce şekillenebileceği düşünülür (Marino, & Loughin, 2010). Çalışmadaki tavşanların 30. günde alınan MRI görüntülerinde; GRI'de 3 olguda, GRII'de 1 olguda ve GRIII'te 3 olguda kemik ödemi tespit edildi.

OA'nın erken döneminde, eklem kıkırdağında oluşan ilk kayıp, zamanla tüm eklem yapılarında aşamalı olarak görülecek eklem yüzeyinin biyolojik ve moleküler bileşimine etkileyecek bir odak süreci olarak kabul edilir (Lorenz, & Richter, 2006). OA prognozunun araştırılması amacıyla tavşanlarda CrCL transeksiyonu uygulanmış ve 3, 6, 9 ve 12. haftalarda radyolojik, tomografik ve histopatolojik incelemeler yapılmıştır. Alınan 3. haftadaki radyografilerde hafif derece osteolizis gözlenirken, makroskopik olarak eklem yüzeyinde küçük fibrilasyonlar ile karşılaşmış ve histopatolojik olarak ise hipertrofi, ayrılma ve kondrosit diziliminde düzensizlikler görülmüştür. Altıncı haftada ise subkondral sklerozis ve osteofitik üremeler ile birlikte makroskopik olarak kıkırdakta düzensizlik ve erozyonlar, histopatolojik olarak da hipertrofik kondrositler, kondrosit sütunlarında düzensizlik, kümelenme ve proliferasyon gözlenmiştir. Dokuzuncu haftada bu bulguların ilerlediği ve 12. haftada ise fibroblast artışı ve kıkırdak onarımının başladığı görülmüştür (Campos ve ark., 2013). Sunulan çalışmada, 30. günde tüm gruplardaki tavşanların eklemlerinde yapılan histopatolojik incelemelerde; GRI'de şiddetli olarak görülen kondrosit proliferasyonu ve kümelenme GRII ve GRIII'te daha hafif olarak tespit edildi. Düzensiz kondrosit dizilimi GRI'in tüm olgularında, GRII'nin 2 olgusunda ve GRIII'ün 4 olgusunda tespit edildi. Genu ekleminde deneysel instabilite oluşturularak OA gelişiminin araştırıldığı bir çalışmada; CrCL transeksiyonu ve menisektomi kombinasyonları ile yapılan

instabilite derecelendirilmiş, şiddetli instabilite olanlarda 2 hafta sonra kıkırdak yıkımı ve 4-8 hafta sonunda osteofit oluşumu gözlenirken, hafif instabilite yapılanlarda 8 haftada sadece kıkırdak yıkımı gözlenmiştir. Bu bulgular kıkırdak hasarının eklem instabilitesinin şiddetine bağlı olduğu hipotezini doğrulamıştır. Kolajenler ve MMP'ler arasında, tip X kollajen ve MMP-13, erken dönem OA'yı kıkırdak dokusunda indüklenmiştir (Kamekura ve ark., 2005). Bu bulgular sunulan çalışmayla paralellik göstermekte olup stabilizasyon uygulanmamış olan GRI'e ait olgularda kıkırdak hasar derecesi diğer gruplara göre daha yüksek olarak tespit edildi.

OA'nın ilerlemesini önlemek için hastaların erken tanı ve tedavisi önerilir. Hastaların çoğunda kondral defektler klinik bulgu göstermediği için tedaviden önce kıkırdak patolojilerinin var olduğu düşünülmelidir. Tavşanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, en az 13 haftalık bir kıkırdak defektinin tedaviye yanıt vermeyen fokal bir kıkırdak lezyonuna dönüştüğü tespit edilmiştir (Jansen, Emans, Van Rhijn, Bulstra, & Kuijer, 2008). OA etiolojisinde subkondral kemiğin potansiyel bir önemi vardır. Kemik sklerozu, subkondral kemiğin eklem kuvvetlerini homojen bir şekilde dağıtma ve destekleme yeteneğini değiştirebilir. Bu nedenle enkondral çizginin yüzeye yakınlığı, kıkırdak yüksekliğinde azalmaya, kan damarlarının penetrasyonuna ve kıkırdakta OA'ya bağlı değişikliklerden sorumlu olacak bir enflamatuvar reaksiyona neden olur. Tavşanlarda deneysel yapılan bir OA çalışmasında erken dönemde subkondral kemik yapısında değişiklik saptanmamıştır. Bu durum kıkırdak kalınlığındaki değişikliklerin muhtemelen subkondral kemikteki yapısal değişikliklerden önce geldiğini gösterir (Calvo ve ark., 2004). Sunulan çalışmada, kalsifiye kıkırdak ve subkondral kemik arasındaki sınırı belirleyen enkondral çizgi, GRI'deki tüm olgularda ve GRII'deki 1 olguda düzensiz, GRIII'teki tüm olgularda ise düzenli olarak tespit edildi. Mastrangelo ve ark. (2010) CrCL'in iyileşmesi üzerine yaptıkları 4 haftalık takipte, önemli derecede fibroblastik proliferasyon, çok hücreli duvar katmanları ile büyük arterioller oluşumu ve fibroblastlarla paralel hizalanmış kollajen liflerin varlığını gözlemişlerdir. Menisektomi uygulanmış tavşanlarda yapılan başka bir çalışmada, postoperatif 6, 8 ve 10. haftalarda hafif fibrilasyon ile karakterize yüzeysel düzensizlikler ve yarıklar görülmüştür. Tüm tavşanlarda 52 hafta sonunda yarıklar ve fokal ülserler ile birlikte subkondral kemiğin açığa çıktığı görülmüştür (Calvo ve ark., 2004). Çalışmadaki sinoviyal histopatoloji bulguları incelendiğinde;

fibroblast proliferasyonu ve kapillar damar proliferasyonu GRI'de en şiddetli, GRII ve GRIII'te daha hafif olarak belirlendi.

Sonuç olarak;

- İatrojenik CrCL rupturu oluşumu tavşanlarda postoperatif erken dönemde sinoviyal sıvı analizleri ile radyolojik, MRI ve histopatolojik muayene bulgularına yansıyan patolojiler meydana getirmektedir.
- CrCL rupturu sonrası stabilizasyon yapılmazsa (GRI'deki gibi) şiddetli derecede kırıldak hasar ve MRI'da tespit edilen kemik ödemi ve menisküs yırtığı gibi şiddetli bulgulara neden olur. Bu durum eklemin cerrahi stabilizasyonunun önemini göstermektedir.
- Sinoviyal sıvı analizleri içerisinde çalışmada yer alan total protein ve dansite ile MMP-3 ve MMP-13 gibi biyobelirteç bulguları eklemden oluşan patolojiler hakkında önemli bilgiler sunmaktadır.
- Ekstrakapsüler TightRope stabilizasyonu uygulanan GRII ve anchor dikiş materyali ile prostetik ligament yapılarak stabilizasyon uygulanan GRIII grupları sinoviyal sıvı analiz bulguları yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bu durum CrCL rupturu olgularında genu eklemine stabilize etmede herhangi bir stabilizasyon tekniğinin kullanılabileceğini göstermektedir.
- Çalışmada CrCL rupturunda uygulanan operasyon teknikleri MRI ve histopatolojik bulgular yönleriyle değerlendirildiğinde kemik doku ve eklemden meydana gelen değişiklikler açısından ekstrakapsüler TightRope stabilizasyonun daha uygun bir yöntem olduğu görülmüştür.
- Elde edilen tüm bulgular değerlendirildiğinde, sunulan çalışmanın rapor edilmesi ile veteriner klinik pratiğine ve planlanması düşünülen diğer klinik ve akademik çalışmalara katkı sağlanacağı düşünülmektedir.

6. KAYNAKLAR

- Abercromby, R., Innes, J., & May, C. (2006). Arthritis. In Houlton, J.E.F., Cook, J.L., Innes, J., & Langley-Hobbs, S.J., *Bsava Manual of Canine and Feline Musculoskeletal Disorders*. 1st edition, Bsava, England, pp: 81-106. ISBN-10 0 905214 80 3 ISBN-13 978 0 905214 80 1
- Adams, P., Bolus, R., Middleton, S., Moores, A.P., & Grierson, J. (2011). Influence of Signalment on Developing Cranial Cruciate Rupture in Dogs in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 52, 347-352. doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01073.x
- Akasaki, Y., Matsuda, S., Nakayama, K., Fukagawa, S., Miura, H., & Iwamoto, Y. (2009). Mevastatin Reduce Cartilage Degradation in Rabbit Experimental Osteoarthritis through Inhibition of Synovial Inflammation. *Osteoarthritis and Cartilage*, 17(2), 235-243. doi.org/10.1016/j.joca.2008.06.012
- Akers, R.M., & Denbow, D.M. (2013). *Anatomy and Physiology of Domestic Animals*. 2nd editoin, Blackwell Publising, USA, pp:167-177. ISBN: 978-1-118-35638-8
- Allan, G., & Davies, S. (2018). Chapter 21, Radiographic Signs of Joint Disease in Dogs and Cats. In Thrall, D.E., *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*, 7th Edition, Elsevier Publishing, USA, pp: 403-432. ISBN-13: 978-0-7216-8820-6 ISBN-10: 0-7216-8820-9
- Allan, G., & Nicoll, R. (2005). Chapter 6, Joints-General. In Barr F.J., & Kirberger, R.M. (2005). *BSAVA Manual of Canine and Feline Musculoskeletal Imaging*, 1st edition, British Small Animal Veterinary Association, pp: 71-85. ISBN-13: 978-0905214863 ISBN-10: 0905214862
- Anderson, D. D., Chubinskaya, S., Guilak, F., Martin, J. A., Oegema, T. R., Olson, S. A., & Buckwalter, J. A. (2011). Post-traumatic osteoarthritis: improved understanding and opportunities for early intervention. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 29(6), 802–809. https://doi.org/10.1002/jor.21359
- Archer, C.W., Dowthwaite, G.P., & Francis-West, P. (2003). Development of Synovial Joints. *Birth Defects Research*, 69, 144-155. doi.org/10.1002/bdrc.10015
- Arıcan, M., Parlak, K., & Satılmış, F. (2015). Arthroscopy Applications for Diagnosis of Stifle Joint Lesions of Dogs. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 31(1), 20-26. ISSN: 1309-6958

- Arnault, F., Cauvin, E., Viguier, E., Kraft, E., Sonet, J., & Carozzo, C. (2009). Diagnostic Value of Ultrasonography to Assess Stifle Lesions in Dogs After Cranial Cruciate Ligament Rupture: 13 Cases. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 22, 479-485. doi: 10.3415/VCOT-08-10-0103
- Bahadır, A., & Yıldız, H. (2010). *Veteriner Anatomi, Hareket Sistemi & İç Organlar*. 3.Bakı, Ezgi Kitapevi, Bursa, ss: 24-45. ISBN-10: 6054484249 ISBN-13: 978-6054484249
- Baird, A. E., Carter, S. D., Innes, J. F., Ollier, W. E., & Short, A. D. (2014). Genetic basis of cranial cruciate ligament rupture (CCLR) in dogs. *Connective tissue research*, 55(4), 275–281. <https://doi.org/10.3109/03008207.2014.910199>
- Baird, D. K., Hathcock, J. T., Rumph, P. F., Kincaid, S. A., & Visco, D. M. (1998). Low-field magnetic resonance imaging of the canine stifle joint: normal anatomy. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 39(2), 87–97. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1998.tb01972.x>
- Baker, L.A., & Muir, P. (2018) Epidemiology of Cruciate Ligament Rupture. In M. Peter, *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2nd edition, Willey-Blackwell Publishing, USA, pp:109-114. ISBN: 978-1-119-26171-1
- Ballegeer, E.A. (2016). Computed Tomography of the Musculoskeletal System. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 46, 373-420. doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.12.005
- Barnhart, M. D., Maritato, K., Schankereli, K., Wotton, H., & Naber, S. (2016). Evaluation of an intra-articular synthetic ligament for treatment of cranial cruciate ligament disease in dogs: a six-month prospective clinical trial. *Veterinary and comparative orthopaedics and traumatology : V.C.O.T.*, 29(6), 491–498. <https://doi.org/10.3415/VCOT-15-12-0206>
- Beale, B.S., Hulse, D.A., Pozzi, A., & Muir, P. (2018). Arthroscopy and Arthrotomy of the Stifle. In Muir, P., *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2nd edition, Willey-Blackwell Publishing, USA, pp: 171-184. ISBN: 978-1-119-26171-1
- Berg, M.S., Sullivan, C., Ferrell, C.L., Troy, J., Budsberg, S.C. (2014). Systematic Review of Surgical Treatments for Cranial Criciate Ligament Disease in Dogs. *American Animal Hospital Association*, 50, 315-321. doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6356
- Biskup, J. J., & Griffon, D. J. (2014). Technical difficulties during the training phase for Tighrope® and percutaneous lateral fabellar suture techniques for cranial cruciate ligament repair. *Veterinary surgery: VS*, 43(3), 347–354. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2014.12113.x>

- Biskup, J.J., & Conzemius, M.G. (2018). Intra-Articular Repair for Cranial Cruciate Ligament Rupture in the Dog. In M. Peter, *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2nd edition, Willey-Blackwell Publishing, USA, pp: 201-211. ISBN: 978-1-119-26171-1
- Biskup, J.J., Griffon, D.J., Socie, M., Schaeffer, D.J., & Kurath, P. (2014). Ability of the Tightrope and Percutaneous Lateral Fabellar Suture Techniques to Control Cranial Tibial Translation. *Veterinary Surgery*, 43, 959-965. doi.org/10.1111/j.1532-950X.2014.12111.x
- Boudrieau, R.J. (2018). Tibial Tuberosity Advancement. In Muir, P., *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2nd edition, Willey-Blackwell Publishing, USA, pp: 227-240. ISBN: 978-1-119-26171-1
- Brama, P. A. J., Tekoppele, J. M., Bank, R. A., Barneveld, A., & Van Weeren, P. R. (2000). Functional adaptation of equine articular cartilage: the formation of regional biochemical characteristics up to age one year. *Equine veterinary journal*, 32(3), 217-221.
- Brannan, S.R., & Jerrard, D. A. (2006). Synovial fluid analysis. *The Journal of Emergency Medicine*, 30(3), 331–339. doi.org/10.1016/j.jemermed.2005.05.029
- Budras, K.D., McCarthy, P.H., Fricke, W., & Richter, R. (2007). *Anatomy of the Dog*. 5th edition, Schlütersche Press, Germany, pp: 144-145. ISBN 978-3-89993-018-4
- Burr, D.B. (2004). Anatomy and Physiology of the Mineralized Tissues: Role in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 12, 20-30. doi.org/10.1016/j.joca.2003.09.016
- Calvo, E., Palacios, I., Delgado, E., Sánchez-Pernaute, O., Largo, R., Egido, J., & Herrero-Beaumont, G. (2004). Histopathological correlation of cartilage swelling detected by magnetic resonance imaging in early experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 12(11), 878–886. https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.07.007
- Campos, W. N. S., Souza, M. A., Ruiz, T., Peres, T. P., Nespoli, P. B., Marques, A. T. C., Colodel, E. M., & Souza, R. L. (2013) Experimental Osteoarthritis in Rabbits: Lesion Progression. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 33(3), 279-285
- Canapp, S.O., Leasure, C.S., Cox, C., Ibrahim, V., & Carr, B.J. (2016). Partial Cranial Cruciate Ligament Tears Treated with Stem Cell and Platelet-Rich Plasma Combination Therapy in 36 Dogs: A Retrospective Study. *Frontiers in Veterinary Science*, 3, 1-9. doi.org/10.3389/fvets.2016.00112
- Carobbi, B., & Ness, M.G. (2009). Preliminary Study Evaluating Tests Used to Diagnose Canine Cranial Cruciate Ligament Failure. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 224-226. doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00723.x

- Carpenter Jr, D.H., & Cooper, R.C. (2000). Mini Review of Canine Stifle Joint Anatomy. *Anatomia Histologia Embryologia*, 29, 321-329. doi.org/10.1046/j.1439-0264.2000.00289.x
- Casale, S.A., & McCarthy, R.J. (2009). Complications Associated with Lateral Fabellotibial Suture Surgery for Cranial Cruciate Ligament Injury in Dogs: 363 Cases (1997-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234, 229-235. doi.org/10.2460/javma.234.2.229
- Catterall, J.B., Stabler, T.V., Flannery, C.R., & Kraus, V.B. (2010). Changes in Serum and Synovial Fluid Biomarkers After Acute Injury (NCT00332254). *Arthritis Research & Therapy*, 12, R229. doi.org/10.1186/ar3216
- Chaudhry, S., Dehne, K., & Hussain, F. (2019). A review of suture anchors. *Orthopaedics and Trauma*, 33(4), 263-270. doi.org/10.1016/j.mporth.2016.12.001
- Chen, J. J., Huang, J. F., Du, W. X., & Tong, P. J. (2014). Expression and significance of MMP3 in synovium of knee joint at different stage in osteoarthritis patients. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7(4), 297–300. https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60042-0
- Chu, X. Q., Wang, J. J., Dou, L. D., & Zhao, G. (2015). Cartilage oligomeric matrix protein and matrix metalloproteinase-3 expression in the serum and joint fluid of a reversible osteoarthritis rabbit model. *Genetics and molecular research : GMR*, 14(4), 14207–14215.
- Clements, D. (2006). Arthrocentesis and synovial fluid analysis in dogs and cats. *In Practice*, 28(5), 256–262. doi.org/10.1136/inpract.28.5.256
- Clements, D.N., Gear, R.N.A., Tattersall, J., Carmichael, S., & Bennett, D. (2004). Type I Immune-Mediated Polyarthritis in Dogs: 39 Cases (1997-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224, 1323-1327. doi.org/10.2460/javma.2004.224.1323
- Comerford, E., Forster, K., Gorton, K., & Maddox, T. (2013). Management of cranial cruciate ligament rupture in small dogs: a questionnaire study. *Veterinary and comparative orthopaedics and traumatology : V.C.O.T.*, 26(6), 493–497. https://doi.org/10.3415/VCOT-12-06-0070
- Conzemius, M.G., Evans, R.B., Besancon, M.F., Gordon, W.J., Horstman, C.L., Hoefle, W.D., ... Wagner, S.D. (2005). Effect of Surgical Technique on Limb Function After Surgery for Rupture of the Cranial Cruciate Ligament in Dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226, 232-236. doi.org/10.2460/javma.2005.226.232

- Cook, C.R. (2018). Chapter 19, Stifle Ultrasonography. In Muir, P., *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2nd edition, Willey-Blackwell Publishing, USA, pp: 135-140. ISBN: 978-1-119-26171-1
- Cook, J.L. (2010). Cranial Cruciate Ligament Disease in Dogs: Biology versus Biomechanics. *Veterinary Surgery*, 39, 270-277. doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00653.x
- Cook, J.L., Luther, J.K., Beetem, J., Karnes, J., & Cook, C.R. (2010). Clinical Comparison of a Novel Extracapsular Stabilization Procedure and Tibial Plateau Leveling Osteotomy for Treatment of Cranial Cruciate Ligament Deficiency in Dogs. *Veterinary Surgery*, 39, 315-323. doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00658.x
- Craig, L.E., Julian, M.E., & Ferracone, D.J. (2002). The Diagnosis and Prognosis of Synovial Tumors in Dogs. *Veterinary Pathology*, 39, 66-73. doi: 10.1354/vp.39-1-66
- D'anjou, M.A., Moreau, M., Troncy, E., Martel-Pelletier, J., Abram, F., Reynauld, J.P., Pelletier, J.P. (2008). Osteophytosis, Subchondral Bone Sclerosis, Joint Effusion and Soft Tissue Thickening in Canine Experimental Stifle Osteoarthritis: Comparison Between 1.5T Magnetic Resonance Imaging and Computed Radiography. *Veterinary Surgery*, 37, 166-177. doi.org/10.1111/j.1532-950X.2007.00363.x
- De Biasi, F., Rahal, S. C., Lopes, R. S., Volpi, R. S., & Bergamo, F. M. M. (2001). Alterações no líquido sinovial do joelho de cães com osteoartrite induzida pelo modelo Pond e Nuki. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 53, 563-567.
- De Rooster, H., De Bruin, T., & Bree, H.V. (2006). Morphologic and Functional Features of the Canine Cruciate Ligaments. *Veterinary Surgery*, 35, 769-780. doi.org/10.1111/j.1532-950X.2006.00221.x
- De Rooster, H., Vangheluwe, L., Bree, H.V., Ledoux, M., & Langenhove, L.V. (2001). Biomechanical Properties of Braided Polyester Tapes Intended for Use As Intra-articular Cranial Cruciate Ligament Prostheses in Dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 62, 48-53. doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.48
- Denny, H.R., & Butterworth, S.J. (2000). *A Guide to Canine and Feline Orthopaedic Surgery*. 4th edition, Blackwell Publishing, Oxford, UK, pp: 512-550, 52-63, 64-72. ISBN: 978-0-632-05103-8
- Denton, J. (2012). Synovial Fluid Analysis in the Diagnosis of Joint Disease. *Diagnostic Histopathology*, 18(4), 159-168. doi.org/10.1016/j.mpdhp.2012.03.001

- Dona, F.D., Valle, G.D., & Fatone, G. (2018). Patellar Luxation in Dogs. *Veterinary Medicine Research and Reports*, 9, 23-32. doi: 10.2147/VMRR.S142545
- Dougados, M. (1996). Synovial fluid cell analysis. *Baillière's Clinical Rheumatology*, 10(3), 519–534. doi.org/10.1016/S0950-3579(96)80047-1
- Duerr, F.M., Martin, K.W., Rishniw, M., Palmer, R.H., & Selmic, L.E. (2014). Treatment of Canine Cranial Cruciate Ligament Disease. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 27, 478-483. doi: 10.3415/VCOT-14-03-0047
- Duthon, V.B., Barea, C., Abrassart, S., Fasel, J.H., Fritschy, D., & Menetrey, J. (2006). Anatomy of the Anterior Cruciate Ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 14, 204-213. doi.org/10.1007/s00167-005-0679-9
- Dyce, K.M., Sack, W.O., & Wensing, C.J.G. (2010). *Textbook of Veterinary Anatomy*. 5th edition, Elsevier Publishing, St. Louis, Missouri, pp: 16-21. ISBN: 9780323442640
- Ertelt, J., & Fehr, M. (2009). Cranial cruciate ligament repair in dogs with and without meniscal lesions treated by different minimally invasive methods. *Veterinary and comparative orthopaedics and traumatology : V.C.O.T.*, 22(1), 21–26. <https://doi.org/10.3415/vcot-07-06-0063>
- Eurell, J.A., & Frappier, B.L. (2006). *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*, 6th edition, Blackwell Publishing, Oxford, UK, pp: 37-39. ISBN 0-7817-4148-3
- Evans, H.E., & de Lahunta, A. (2010). *Guide to the Dissection of the Dog*, 7th edition, Saunders Publishing, St.Luis, Missouri, pp: 72-75. ISBN: 9781437702477
- Evans, H.E., & de Lahunta, A. (2013). *Miller's Anatomy of the Dog*. 4th edition, Elsevier Press, St.Louis, Missouri, pp: 69-75. ISBN: 9781-4377-0812-7
- Fossum, T. W. (2013) *Small Animal Surgery*, 4th edition, Elsevier Publishing, St.Louis, Missouri, ISBN: 978-0-323-10079-3, ss: 1215-1343.
- Fox, D. B., & Cook, J. L. (2001). Synovial fluid markers of osteoarthritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(6), 756–761. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.219.756>
- Frank, C.B. (2004). Ligament structure, physiology and function. *Journal Musculoskel Neuron Interact*, 4(2), 199-201. PMID: 15615126
- Fuller, M.C., Hayashi, K., Bruecker, K.A., Holsworth, I.G., Sutton, J.S., Kass, P.H., ..., Kapatkin, A.S. (2014). Evaluation of the Radiographic Infrapatellar Fat Pad Sign of the Contralateral Stifle Joint As a Risk Factor for Subsequent Contralateral Cranial Cruciate Ligament Rupture in Dogs with Unilateral

- Rupture: 96 Cases (2006-2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(3), 328-338. doi.org/10.2460/javma.244.3.328
- Gielen, I., & Van Bree, H. (2018). Computed Tomography (CT) of the Stifle. In Muir, P., *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2nd edition, Willey-Blackwell Publishing, USA, pp: 141-154. ISBN: 978-1-119-26171-1
- Gielen, I., Van Caelenberg, A., & Van Bree, H. (2012). Clinical Applications of Computed Tomography (CT) and Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Small Animals. *European Journal of Companion Animal Practice*, 22(4), 84-104.
- Gilbert, S., Langenbach, A., Marcellin-Little, D.J., Pease, A.P., & Ru, H. (2018). Stifle Joint Osteoarthritis at the Time of Diagnosis of Cranial Cruciate Ligament Injury is Higher in Boxers and in Dogs Weighing More Than 35 Kilograms. *Veterinary Radiology&Ultrasound*, 60, 280-288. doi.org/10.1111/vru.12718
- Goldring, M. B., & Goldring, S. R. (2007). Osteoarthritis. *Journal of cellular physiology*, 213(3), 626–634. https://doi.org/10.1002/jcp.21258
- Grimm, N.L., Wiess, J.M., Kessler, J.I., & Aoki, S.K. (2014). Osteochondritis Dissecans of the Knee Pathoanatomy, Epidemiology and Diagnosis. *Clinics in Sports Medicine*, 33(2), 181-188. doi.org/10.1016/j.csm.2013.11.006
- Guénégo, L., Zahra, A., Madelenat, A., Gautier, R., Marcellin-Little, D. J., & Hulse, D. (2007). Cranial cruciate ligament rupture in large and giant dogs. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 20(01), 43-50. PMID: 17364096
- Guerrero, T.G. (2017). Surgical Technique for Tibial Tuberosity Advancement. In J.L. Verez-Fraguela et al., *Orthopaedic Pathologies of the Stifle Joint*. 1st edition, Servet Publishing, Zaragoza-Spain, pp: 111-122. ISBN: 978-84-16818-60-0
- Gut, G., Marowska, J., Jastrzebska, A., Olender, E., & Kaminski, A. (2016). Structural Mechanical Properties of Radiation-Sterilized Human Bone-Tendon-Bone Grafts Preserved by Different Methods. *Cell Tissue Bank*, 17, 277-287. doi.org/10.1007/s10561-015-9538-1
- Harasen, G. (2010). Walking the Tightrope. *The Canadian Veterinary Journal*, 51, 1167-1168. PMID: 21197213; PMCID: PMC2942061.
- Hashizume, M., & Mihara, M. (2009). Desirable effect of combination therapy with high molecular weight hyaluronate and NSAIDs on MMP production. *Osteoarthritis and cartilage*, 17(11), 1513-1518. doi.org/10.1016/j.joca.2009.04.018

- Hayashi, K. (2018). Histology of Cruciate Ligament Rupture. In P. Muir, *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2nd edition, Willey-Blackwell Publishing, USA, pp: 47-54. ISBN: 978-1-119-26171-1
- Hayashi, K., Frank, J.D., Dubinsky, C., Hao, Z., Markel, M.D., Manley, P.A., & Muir, P. (2003). Histologic Changes in Ruptured Canine Cranial Cruciate Ligament. *Veterinary Surgery*, 32, 269-277. doi.org/10.1053/jvet.2003.50023
- Hayashi, K., Manley, P. A., & Muir, P. (2004). *Cranial Cruciate Ligament Pathophysiology in Dogs With Cruciate Disease: A Review. Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(5), 385–390. doi:10.5326/0400385
- Hayes, G.M., Langley-Hobbs, S.J., & Jeffery, N.D. (2010). Risk Factors for Medial Meniscal Injury in Association with Cranial Cruciate Ligament Rupture. *Journal of Small Animal Practice*, 51, 630-634. doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.01003.x
- Ho-Eckart, L.K., Seki, M., Luizza, L., Kearney, M.T., & Lopez, M.J. (2017). Joint Stability After Canine Cranial Cruciate Ligament Graft Reconstruction Varies Among Femoral Fixation Sites. *Veterinary Surgery*, 46, 213-225. doi.org/10.1111/vsu.12609
- Hoffmann, D.E., Miller, J.M., Ober, C.P., Lanz, O.I., Martin, R.A., & Shires, P.K. (2006). Tibial Tuberosity Advancement in 65 Canine Stifles. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 19, 219-227 PMID: 17143394.
- Hoskinson, J.J., & Tucker, R.L. (2001). Diagnostic Imaging of Lameness in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31(1), 165-180. doi.org/10.1016/S0195-5616(01)50043-1
- Houlton, J. E. F., Cook, J. L., Innes, J. F., & Bobbs, S. J. L. (2006). Manual of canine and feline musculoskeletal disorders. *UK, BSAVA*, ss: 21-26.
- Huber, M., Trattnig, S., & Lintber, F. (2000). Anatomy, Biochemistry and Physiology of Articular Cartilage. *Investigative Radiology*, 35(10), 573-580. doi.org/10.1097/00004424-200010000-00003
- Hulse, D., Saunders, B., Beale, B., & Kowaleski, M. (2011). Extra-articular Stabilization of the Cranial Cruciate Deficient Stifle with Anchor Systems. *Tierärztliche Praxis*, 39(K), 363-367. PMID: 22134663
- Ichinohe, T., Kanno, N., Harada, Y., Yogo, T., Tagawa, M., Soeta, S., ... & Hara, Y. (2015). Degenerative changes of the cranial cruciate ligament harvested from dogs with cranial cruciate ligament rupture. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77(7), 761-770 doi.org/10.1292/jvms.14-0383

- Innes, J.F. (2012). Chapter 68, Arthritis. In Tobias, K.M., Johnston, S.A., *Veterinary Surgery: Small Animal*. 1st edition, Elsevier Publishing, St. Louis, Missouri, pp: 1078-1111. ISBN: 978-1-4377-0746-5
- Irrarrazaval, S., Albers, M., Chao, T., & Fu, F.H. (2016). Gross, Arthroscopic, and Radiographic Anatomies of the Anterior Cruciate Ligament. *Clinics in Sports Medicine*, 36(1), 9-23. doi.org/10.1016/j.csm.2016.08.002
- Jansen, E. J., Emans, P. J., Van Rhijn, L. W., Bulstra, S. K., & Kuijer, R. (2008). Development of partial-thickness articular cartilage injury in a rabbit model. *Clinical orthopaedics and related research*, 466(2), 487–494. https://doi.org/10.1007/s11999-007-0050-1
- Jerram, R.M., & Walker, A.M., (2003). Cranial Cruciate Ligament Injury in the Dog: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *New Zealand Veterinary Journal*, 51, 4, 149-158. doi.org/10.1080/00480169.2003.36357
- Johnson, A.L., & Dunning D. (2005). *Atlas of Orthopedic Surgical Procedures of the Dog and Cat*. 1st edition, Elsevier Press, St.Louis, Missouri, pp: 52-70. ISBN: 9780721693811
- Johnson, K.C., & Mackin, A. (2012). Canine Immune-Mediated Polyarthritis Part 2: Diagnosis and Treatment. *Journal of American Animal Hospital Association*, 48, 71-82. doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5756
- Johnston, S.A. (1997). Osteoarthritis-Joint Anatomy, Physiology, and Pathobiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(4), 699-720. doi.org/10.1016/S0195-5616(97)50076-3
- Kamekura, S., Hoshi, K., Shimoaka, T., Chung, U., Chikuda, H., Yamada, T., Uchida, M., Ogata, N., Seichi, A., Nakamura, K., & Kawaguchi, H. (2005). Osteoarthritis development in novel experimental mouse models induced by knee joint instability. *Osteoarthritis and cartilage*, 13(7), 632–641. https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.03.004
- Kealy, J.K., McAllister, H., & Graham, J.P. (2011). *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat*, 5th Edition, Saunders Elsevier Publishing, USA, pp: 360-370. ISBN: 978-1-4377-0150-0
- Kim, S.E. (2018). Chapter 18, Stress Imaging of the Stifle. In Muir, P., *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2nd edition, Willey-Blackwell Publishing, USA, pp: 127-132. ISBN: 978-1-119-26171-1
- Kim, S.E., Pozzi, A., Kowaleski M.P., & Lewis D.D. (2008). Tibial Osteotomies for Cranial Cruciate Ligament Insufficiency in Dogs. *Veterinary Surgery*, 37, 111-125. doi.org/10.1111/j.1532-950X.2007.00361.x

- Kishi, E., Hulse, D., Raske, M., Saunders, W., & Beale, B. (2013). Extra-Articular Stabilization of the Canine Cranial Cruciate Ligament Injury Using Arthrex Corkscrew and FASTak Anchors. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 3(2), 156-160. Doi: 10.4236/ojvm.2013.32024.
- Klocke, N. W., Snyder, P. W., Widmer, W. R., Zhong, W., McCabe, G. P., & Breur, G. J. (2005). Detection of synovial macrophages in the joint capsule of dogs with naturally occurring rupture of the cranial cruciate ligament. *American journal of veterinary research*, 66(3), 493-499 doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.493
- Kohn, B. (2007). Canine Immune-Mediated Polyarthritis. *European Journal of Companion Animal Practice*, 17(2), 119-124. 13th FECAVA/CSAVS Congress in Cavtat, Dubrovnik
- Kowaleski, M.P., Boudrieau, R.J., & Pozzi, A. (2012). Tobias, K.M., Johnston, S.A., *Veterinary Surgery: Small Animal*. 1st edition, Elsevier Publishing, St. Louis, Missouri, pp: 906-998. ISBN: 978-1-4377-0746-5
- König, H.E., & Liebich H.G. (2007). *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals Textbook and Colour Atlas*, 3rd edition, Schattuer Publising, Stuttgart, Germany, pp: 17-25. ISBN-13: 978-3794524853 ISBN-10: 3794524853
- Lazano, J., Saadat, E., Li, X., Majumdar, S., & Ma, C. B. (2009) Magnetic Resonance T₁ρ Imaging of Osteoarthritis: A Rabbit ACL Transection Model. *Magnetic Resonance Imaging* 27(5), 611-616. Doi: 10.1016/j.mri.2008.09.006
- Lazar, T. P., Berry, C. R., deHaan, J. J., Peck, J. N., & Correa, M. (2005). Long-term radiographic comparison of tibial plateau leveling osteotomy versus extracapsular stabilization for cranial cruciate ligament rupture in the dog. *Veterinary surgery : VS*, 34(2), 133–141. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2005.00021.x>
- Le Graverand, M. P. H., Ou, Y., Schield-Yee, T., Barclay, L., Hart, D., Natsume, T., & Rattner, J. B. (2000). The cells of the rabbit meniscus: their arrangement, interrelationship, morphological variations and cytoarchitecture. *The Journal of Anatomy*, 198(5), 525-535.
- Liu, Z., Hu, X., Man, Z., Zhang, J., Jiang, Y., & Ao, Y. (2016). A novel rabbit model of early osteoarthritis exhibits gradual cartilage degeneration after medial collateral ligament transection outside the joint capsule. *Scientific reports*, 6, 34423. doi.org/10.1038/srep34423
- Lopez, M.J., Markel, M.D., Kalscheur, V., Lu, Y., & Manley, P.A. (2003). Hamstring Graft Technique for Stabilization of Canine Cranial Cruciate Ligament Deficient Stifles. *Veterinary Surgery*, 32, 390-401. doi.org/10.1053/jvet.2003.50042

- Lopez, M.J., Robinson, S.O., Quinn, M.M., Hosgood, G., & Markel, M.D. (2006). In Vivo Evaluation of Intra-Articular Protection in a Novel Model of Canine Cranial Cruciate Ligament Mid-Substance Elongation Injury. *Veterinary Surgery*, 35, 711-720. doi.org/10.1111/j.1532-950X.2006.00215.x
- Lorenz, H., & Richter, W. (2006). Osteoarthritis: cellular and molecular changes in degenerating cartilage. *Progress in histochemistry and cytochemistry*, 40(3), 135–163. https://doi.org/10.1016/j.proghi.2006.02.003
- Luther, K.J. (2010). *Comprehensive Characterization of Canine Meniscal Pathology*. A Thesis Presented to the Faculty of the Graduate School University of Missouri-Columbia https://mospace.umsystem.edu/xmlui/handle/10355/8118
- Ma, T.W., Li, Y., Wang, G.Y., Li, X.R., Jiang, R.L., Song, X.P., ..., Gao, L. (2017). Changes in Synovial Fluid Biomarkers After Experimental Equine Osteoarthritis. *Journal of Veterinary Research*, 61, 503-508. doi.org/10.1515/jvetres-2017-0056
- MacWilliams, P. S., & Friedrichs, K. R. (2003). Laboratory evaluation and interpretation of synovial fluid. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 33(1), 153–178. https://doi.org/10.1016/s0195-5616(02)00083-9
- Marino, D. J., & Loughin, C. A. (2010). Diagnostic imaging of the canine stifle: a review. *Veterinary surgery : VS*, 39(3), 284–295. https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00678.x
- Marti, J.M. (2017). Tibial Plateau Levelling Osteotomy Using Slocum's Technique. In Verez-Fraguela et al., *Orthopaedic Pathologies of the Stifle Joint*. 1st edition, Servet Publishing, Zaragoza-Spain, pp: 97-110. ISBN: 978-84-16818-60-0
- Mastrangelo, A. N., Haus, B. M., Vavken, P., Palmer, M. P., Machan, J. T., & Murray, M. M. (2010). Immature animals have higher cellular density in the healing anterior cruciate ligament than adolescent or adult animals. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 28(8), 1100–1106. https://doi.org/10.1002/jor.21070
- May, C., & Bennett, D. (1994). Chapter 7, Immune Mediated Arthritides. In Houlton, J., & Collinson, R., *Bsava Manual of Small Animal Arthrology*, 1st Edition, British Small Animal Veterinary Association Publishing, England, pp: 86-98. ISBN-10: 0905214234 ISBN-13: 978-0905214238
- McCready, D.J., & Ness, M.G. (2016). Systematic Review of the Prevalence, Risk Factors, Diagnosis and Management of Meniscal Injury in Dogs: Part 2. *Journal of Small Animal Practice*, 57, 194-204. doi: 10.1111/jsap.12462

- McIlwraith, C.W., Frisbie, D.D., Kawcak, C.E., & van Weeren, P.R. (2016). *Joint Disease in the Horse*, 2nd edition, Elsevier Publishing, St. Louis Missouri, pp: 1-20. ISBN: 978-1-4557-5969-9
- McKee, W.M., & Cook, J.L. (2006). The Stifle. In Houlton, J.E.F., Cook, J.L., Innes, J., Langley-Hobbs, S.J., *Bsava Manual of Canine and Feline Musculoskeletal Disorders*. 1st edition, Bsava, England, pp: 350-371. ISBN-10: 0905214803 ISBN-13: 978-0905214801
- McIlwraith, C. W., Billinghamurst, R. C., & Frisbie, D. D. (2001) Current and Future Diagnostic Means to Better Characterize Osteoarthritis in the Horse-Routine Synovial Fluid Analysis and Synovial Fluid and Serum Markers. *American Association of Equine Practitioners Proceedings* 47, 171-179.
- Montavon, P.M., Voss, K., & Langley-Hobbs, S.J. (2009). *Feline Orthopedic Surgery and Musculoskeletal Disease*. 1st edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, pp: 153-154. ISBN: 978-0-7020-2986-8
- Mölsä, S. H., Hyytiäinen, H. K., Hielm-Björkman, A. K., & Laitinen-Vapaavuori, O. M. (2014). Long-term functional outcome after surgical repair of cranial cruciate ligament disease in dogs. *BMC veterinary research*, 10, 266. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0266-8>
- Muir, P. (2018). *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2nd edition, Willey-Blackwell Publishing, USA, pp: 115-121, 169-170. ISBN: 978-1-119-26171-1
- Murat, N., Karadam, B., Ozkal, S., Karatosun, V., & Gidener, S. (2007). Siçanlarda papainle olusturulan osteoartritin Mankin skoru ile zamana bağlı derecelendirilmesi. *Acta Orthopaedica Traumatologia Turcica* 41(3): 233-237. PMID: 17876125
- Muro, N. M., & Lanz, O. I. (2017). Use of a novel extracapsular bone anchor system for stabilisation of cranial cruciate ligament insufficiency. *Journal of Small Animal Practice*, 58(5), 284-292. doi.org/10.1111/jsap.12669
- Murray, M.M. (2009). Current Status and Potential of Primary ACL Repair. *Clinics in Sport Medicine*, 28, 51-61. doi.org/10.1016/j.csm.2008.08.005
- Neal, B.A., Ting, D., Bonczynski, J., & Yasuda, K. (2015). Evaluation of Meniscal Click for Detecting Meniscal Tears in Cranial Cruciate Ligament Disease. *Veterinary Surgery*, 44, 191-194. doi.org/10.1111/j.1532-950X.2014.12283.x
- Neuhold, L. A., Killar, L., Zhao, W., Sung, M. L., Warner, L., Kulik, J., Turner, J., Wu, W., Billinghamurst, C., Meijers, T., Poole, A. R., Babij, P., & DeGennaro, L. J. (2001). Postnatal expression in hyaline cartilage of constitutively active human collagenase-3 (MMP-13) induces osteoarthritis in mice. *The Journal of clinical investigation*, 107(1), 35–44. <https://doi.org/10.1172/JCI10564>

- Ohlerth, S., Voss, K., & Steffen, F. (2009). Chapter 2, Further Diagnostic Procedures. Montavon, P.M., Voss, K., & Langley-Hobbs, S.J., *Feline Orthopedic Surgery and Musculoskeletal Disease*. 1st edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, pp: 21-37. ISBN: 978-0-7020-2986-8
- Olive, J., d'Anjou, M.A., Cabassu, N., Blond, L. (2014). Fast Presurgical Magnetic Resonance Imaging of Meniscal Tears and Concurrent Subchondral Bone Marrow Lesions. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 27, 1-7. doi: 10.3415/VCOT-13-04-0054
- Pascual, E., & Jovaní, V. (2005). Synovial fluid analysis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 19(3), 371–386. doi.org/10.1016/j.berh.2005.01.004
- Payne, J.T. (2011). Chapter 21, Arthroscopy, In Tams, T.R., & Rawlings, C.A., *Small Animal Endoscopy*, 3rd Edition, Elsevier Mosby Publishing, St. Louis Missouri, pp: 607-621. ISBN: 9780323055789
- Perry, K. (2015). Immun-Mediated Polyarthritits: Pathophysiology and Classification. *Vet Times Website*, <https://www.vettimes.co.uk>
- Peters, S. T., Wilke, M., & Schmid, T. (2018). Arthroscopic approach and anatomy of the stifle joint in the rabbit. *Veterinary surgery : VS*, 47(1), 130–135. <https://doi.org/10.1111/vsu.12727>
- Piermattei, D., Flo, G., & DeCamp, C. (2006). *Brinker, Piermattei and Flo's Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair*. 4th edition, Elsevier Press, St. Louis, Missouri, pp: 185-213, 562-630. ISBN: 9780721692142
- Pinna, S., Lanzi, F., Tassani, C., & Mian, G. (2020). Intra-articular replacement of a ruptured cranial cruciate ligament using the Mini-TightRope in the dog: a preliminary study. *Journal of veterinary science*, 21(5), e53. <https://doi.org/10.4142/jvs.2020.21.e53>
- Plesman, P., Gilbert, P., & Campbell, J. (2013). Detection of Meniscal Tears by Arthroscopy and Arthrotomy in Dogs with Cranial Cruciate Ligament Rupture. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 26, 42-46. doi: 10.3415/VCOT-11-10-0153
- Plsikova Matejova, J., Spakova, T., Harvanova, D., Lacko, M., Filip, V., Sepitka, R., ... & Rosocha, J. (2021). A preliminary study of combined detection of COMP, TIMP-1, and MMP-3 in synovial fluid: potential indicators of osteoarthritis progression. *Cartilage*, 13(2_suppl), 1421S-1430S.
- Pool, R.R., & Thompson, K.G. (2002). Tumors of Joints. Meuten DJ, *Tumors in Domestic Animals*, 4th Edition, Blackwell Publishing, USA, pp: 199-201. doi:10.1002/9780470376928

- Powers, M.Y., Martinez, S.A., Lincoln, J.D., Temple, C.J., & Arnaiz, A. (2005). Prevalence of Cranial Cruciate Ligament Rupture in a Population of Dogs with Lameness Previously Attributed to Hip Dysplasia: 369 Cases (1994-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227, 1109-1111. doi.org/10.2460/javma.2005.227.1109
- Pozzi, A., Kim, S.E., Lewis, D.D. (2010). Effect of Transection of the Caudal Menisco-Tibial Ligament on Medial Femorotibial Contact Mechanics. *Veterinary Surgery*, 39, 489-495. doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00662.x
- Pozzi, A., Kowaleski, M.P., Apelt, D., Meadows, C., Andrews, C., Johnson, K.A. (2006). Effect of Medial Meniscal Release on Tibial Translation After Tibial Plateau Leveling Osteotomy. *Veterinary Surgery*, 35, 486-494. doi.org/10.1111/j.1532-950X.2006.00180.x
- Prada, T. C., Coutinho da Silva, A., & Minto, B. W. (2017) Short-term Evaluation of an Intra-articular Technique for Cranial Cruciate Ligament Rupture in Dogs Using Nylon or Polyester. *Semina: Ciencias Agrarias*, 39(2), 593-604. Doi: 10.5433/1679-0359.2018v39n2p593
- Provenazo, P.P., Heisey, D., Hayashi, K., Lakes, R., & Vanderby, R. (2002). Subfailure Damage in Ligament: A Structural and Cellular Evaluation. *Journal of Applied Physiology*, 92, 362-371. doi.org/10.1152/jappl.2002.92.1.362
- Przeworski, A., Adamiak, Z., & Glodek, J. (2016). Comparison of High-Field and Low-Field Magnetic Resonance Imaging of Stifle Joint Disorders in Dogs. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 19(3), 663-670. doi.org/10.1515/pjvs-2016-0085
- Pujol, E., Van Bree, H., Cauzinille, L., Poncet, C., Gielen, I., & Bouvy, B. (2011). Anatomic Study of the Canine Stifle Using Low-Field Magnetic Resonance Imaging (MRI) and MRI Arthrography. *Veterinary Surgery*, 40, 395-401. doi.org/10.1111/j.1532-950X.2011.00823.x
- Ramirez-Flores, G.I., Angel-Caraza, J.D., Quijano-Hernandez, I.A., Hulse, D.A., Beale, B.S., & Victoria-Mora, J.M. (2017). Correlation Between Osteoarthritic Changes in the Stifle Joint in Dogs and the Result of Orthopedic, Radiographic, Ultrasonographic and Arthroscopic Examinations. *Veterinary Research Communications*, 41, 129-137. doi: 10.1007/s11259-017-9680-2
- Ramírez-Flores, G.I., Del Angel-Caraza, J., Quijano-Hernández, I.A., Hulse D.A., & Victoria-Mora J.M. (2017). Correlation between osteoarthritic changes in the stifle joint in dogs and the results of orthopedic, radiographic, ultrasonographic and arthroscopic examinations. *Veterinary Research Communications*, 41, 129–137. doi.org/10.1007/s11259-017-9680-2

- Raske, M., & Hulse, D., (2013). SwiveLock Bone Anchor Stabilization of the Cranial Cruciate Ligament Deficient Stifle in Dogs: Clinical Outcome. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 3, 297-301. doi.org/10.4236/ojvm.2013.37048
- Rayward, R. M., Thomson, D. G., Davies, J. V., Innes, J. F., & Whitelock, R. G. (2004). Progression of osteoarthritis following TPLO surgery: a prospective radiographic study of 40 dogs. *Journal of small animal practice*, 45(2), 92-97.
- Reece, W.O. (2015). *Duke's Physiology of Domestic Animals*, 13th edition, John Wiley & Sons Publishing, USA, pp: 607-609. ISBN 978-1-118-50139-9
- Reif, U., & Probst, C.W. (2003). Comparison of Tibial Plateau Angles in Normal and Cranial Cruciate Deficient Stifles of Labrador Retrievers. *Veterinary Surgery*, 32, 385-389. doi.org/10.1053/jvet.2003.50047
- Robertson, C. M., Pennock, A. T., Harwood, F. L., Pomerleau, A. C., Allen, R. T., & Amiel, D. (2006). Characterization of pro-apoptotic and matrix-degradative gene expression following induction of osteoarthritis in mature and aged rabbits. *Osteoarthritis and cartilage*, 14(5), 471-476. doi.org/10.1016/j.joca.2005.11.010
- Rose, N.D., Goerke, D., Evans, R.B., & Conzemius, M.G. (2014). Mechanical Testing of Orthopedic Suture Material Used for Extra-Articular Stabilization of Canine Cruciate Ligament-Deficient Stifles. *Veterinary Surgery*, 41, 266-272. doi.org/10.1111/j.1532-950X.2011.00887.x
- Sample, S.J. (2018). Progression of Osteoarthritis After Stifle Stabilization Surgery. In Muir, P., *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2nd edition, Willey-Blackwell Publishing, USA, pp: 307-310. ISBN: 978-1-119-26171-1
- Schaefer, S.L. (2018). Tibial Plateau Leveling Osteotomy. Peter Muir, *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2nd edition, Willey-Blackwell Publishing, USA, pp: 217-223. ISBN: 978-1-119-26171-1
- Scharf, V.F., Lewis, S.T., Wellehan, J.F., Wamsley, H.L., Richardson, R., Sundstorm, D.A., & Lewis, D.D. (2015). Retrospective Evaluation of the Efficacy of Isolating Bacteria From Synovial Fluid in Dogs with Suspected Septic Arthritis. *Australian Veterinary Journal*, 93, 200-203. doi.org/10.1111/avj.12328
- Schulz, K.S. (2013). Diseases of the Joints. In T.W. Fossum, *Small Animal Surgery*. 4th edition, Elsevier Mosby Press, St.Louis, Missouri, pp:1323-1374. ISBN 978-0-323-10079-3
- Selmi, A. L., Padilha Filho, J. G., Barbudo, G. R., Buquera, L. E. C., & Canola, J. C. (2002). Clinical and radiographic evaluation of a polyester prosthesis in dogs with cranial cruciate ligament rupture. *Ciência Rural*, 32, 793-798.

- Sharff, K.A., Richards, E.P., & Townes, J.M. (2013). Clinical Management of Septic Arthritis. *Current Rheumatology Reports*, 15, 331-339. doi.org/10.1007/s11926-013-0332-4
- Sherry, K. (2014). Chapter 7: Cytology of Synovial Fluid. In Dunn, J., *Manual of Diagnostic Cytology of the Dog and Cat*, 1st edition, John Wiley&Sons Publishing, pp: 111-125. ISBN-10: 0470658703 ISBN-13: 978-0470658703
- Shirazi-Adl, A., & Mesfar, W. (2007). Effect of Tibial Tubercle Elevation on Biomechanics of the Entire Knee Joint Under Muscle Loads. *Clinical Biomechanics*, 22, 344-351. doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2006.11.003
- Slatter, D. (2003) Textbook of Small Animal Surgery, 3rd edition, Saunders Publishing, Philadelphia, ISBN: 0-7216-8607-9, ss: 2099-2133
- Soler, M., Murciano, J., Latorre, R., Belda, E., Rodriguez, M.J., & Agut, A. (2007). Ultrasonographic, Computed Tomographic and Magnetic Resonance Imaging Anatomy of the Normal Canine Stifle Joint. *The Veterinary Journal*, 174, 351-361. doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.08.019
- Stauffer, K.D., Tuttle, T.A., Elkins, A.D., Wehrenberg, A.P., & Character, B.J. (2006). Complications Associated with 696 Tibial Plateau Leveling Osteotomies (2001-2003). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42, 44-50. doi.org/10.5326/0420044
- Tatarunas, A. C., & Matera, J. M. (2006). Arthroscopic study of the elbow joint in dog cadavers. *Acta chirurgica brasileira*, 21(6), 362-365.
- Tchetverikov, I., Ronkay, H.K., van El, B., Kiers GH., Verzijl N., TeKoppele J.M., ..., Hanemaaijer, R. (2004). MMP profile in paired serum and synovial fluid samples of patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63(7), 881–883. doi.org/10.1136/ard.2003.013243
- Teeple, E., Jay, G. D., Elsaid, K. A., & Fleming, B. C. (2013). Animal models of osteoarthritis: challenges of model selection and analysis. *The AAPS journal*, 15(2), 438–446. https://doi.org/10.1208/s12248-013-9454-x
- Tinga, S., & Kim, S.E. (2018). Extracapsular Stabilization. In P. Muir, *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2nd edition, Willey-Blackwell Publishing, USA, pp: 189-197. ISBN: 978-1-119-26171-1
- Tobias, K. M., Johnston, S. A. (2012). Veterinary Surgery Small Animal, 1st edition, Elsevier Publishing, St.Louis, Missouri, ISBN: 978-1-4377-0746-5, ss: 906-999
- Tonks, C.A., Lewis, D.D., & Pozzi, A. (2011). A Review of Extra-articular Prosthetic Stabilization of the Cranial Cruciate Ligament-Dedicient Stifle. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 24, 167-177. doi: 10.3415/VCOT-10-06-0084

- Van den Boom, R., Brama, P. A., Kiers, G. H., de Groot, J., & van Weeren, P. R. (2004). Assessment of the effects of age and joint disease on hydroxyproline and glycosaminoglycan concentrations in synovial fluid from the metacarpophalangeal joint of horses. *American Journal of Veterinary Research*, 65(3), 296-302. doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.296
- Venable, R. O., Stoker, A. M., Cook, C. R., Cockrell, M. K., & Cook, J. L. (2008). Examination of synovial fluid hyaluronan quantity and quality in stifle joints of dogs with osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 69(12), 1569–1573. doi.org/10.2460/ajvr.69.12.1569
- Verez-Fraguela, J.L., Köstlin, R., Reviriego, R.L., Peris, S.C., Margallo, F.M.S., & Gargallo, J.U. (2017). *Orthopaedic Pathologies of the Stifle Joint*. 1st edition, Servet Publishing, Zaragoza-Spain, pp: 5-10, 69-71, 74-95, 123-127, 132-142. ISBN: 978-84-16818-60-0
- Volpi, N. (2004). The Pathobiology of Osteoarthritis and the Rationale for Using the Chondroitin Sulfate for its Treatment. *Current Drug Targets-Immune, Endocrine&Metabolic Disorders*, 4, 119-127. doi.org/10.2174/1568008043339929
- Wachsmuth, L., Keiffer, R., Juretschke, H. P., Raiss, R. X., Kimmig, N., & Lindhorst, E. (2003). In vivo contrast-enhanced micro MR-imaging of experimental osteoarthritis in the rabbit knee joint at 7.1T1. *Osteoarthritis and Cartilage*, 11(12), 891–902. doi.org/10.1016/j.joca.2003.08.008
- Wang, X., Hunter, D., Xu, J., & Ding, C. (2015). Metabolic Triggered Inflammation in Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23, 22-30. doi.org/10.1016/j.joca.2014.10.002
- Wangdee, C., Theyse, L.F.H., Techakumphu, M., Soontornvipart, K., & Hazewinkel, H.A.W. (2013). Evaluation of Surgical Treatment of Medial Patellar Luxation in Pomeranian Dogs. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 26, 435-439. doi: 10.3415/VCOT-12-11-0138
- Warnock, J., & Duerr, F. M. (2020) Stifle Region. *Canine Lameness*, 1st edition, John Wiley & Sons, Inc Publishing, ss: 307-346. ISBN-13: 978-1119474029 ISBN-10: 1119474027
- Whitney, W.O. (2003). Chapter 7, Arthroscopically Assisted Surgery of the Stifle Joint, In Beale, B.S., Hulse, D.A., Schulz, K.S., Whitney, W.O., *Small Animal Arthroscopy*, 1st Edition, Saunders Publishing, USA, pp: 117-157. ISBN: 9780721689692
- Widmer, W. R., Buckwalter, K. A., Braunstein, E. M., Hill, M. A., O'Connor, B. L., & Visco, D. M. (1994). Radiographic and magnetic resonance imaging of the stifle joint in experimental osteoarthritis of dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 35(5), 371-384.

- Wolf, R.E., Scavelli, T.D., Hoelzler, M.G., Fulcher, R.P., & Bastian, R.P. (2012). Surgical and Postoperative Complications Associated with Tibial Tuberosity Advancement for Cranial Cruciate Ligament Rupture in Dogs: 458 Cases (2007-2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240, 1481-1487. doi.org/10.2460/javma.240.12.1481
- Yoshioka, M., Coutts, R. D., Amiel, D., & Hacker, S. A. (1996). Characterization of a model of osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis and cartilage*, 4(2), 87-98.



7. SİMGE VE KISALTMALAR

%	Yüzde
°C	Santigrad Derece
®	Registered simgesi
Bas	Basofil
BPS	Phosphate Buffered Sline
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CaCL	Caudal Cruciate Ligament
CrCd	Cranio Caudal
CrCL	Cranial Cruciate Ligament
CRP	C-Reaktif Protein
CTWO	Cranial Tibial Wedge Osteotomy
ÇH	Çekmece Hareketi
D	Dansite
Dk	Dakika
dL	Desilitre
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
EE	Eklem Efüzyonu
Elisa	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Eos	Eosinofil
G	Gram
GRI	Grup 1
GRII	Grup 2
GRIII	Grup 3
H	Hacim
Hct	Hematokrit
Hgb	Hemoglobin
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IL-1β	Interleukin 1 Beta
İm	İntramuskuler
İv	İntravenöz
Kg	Kilogram
Lym	Lenfosit
MC	Meniscal Click
ML	Medio Lateral
Mm	Milimetre
MMP	Matrix Metalloproteinase
Mon	Monosit
MRI	Magnetic Resonance Imaging
Neu	Nötrofil
Ng	Nanogram
NSAID	Non-Steroid Antienflamatuar ilaç

OA	Osteoarthritis
OCD	Osteochondritis Dissecans
OÜ	Osteofitik Üreme
PCR	Polymerase Chain Reaction
PLT	Platelet
RBC	Red Blood Cell
RhF	Rheumatoid Factor
Sc	Subcutan
SE	Sinovyal Efüzyon
TD	Topallık Derecesi
TNF α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TP	Total Protein
TPA	Tibial Plato Açısı
TPLO	Tibial Plato Leveling Osteotomy
TTA	Tibial Tuberosity Advancement
TTO	Triple Tibial Osteotomy
WBC	White Blood Cell
YD	Yumuşak Doku

8. EKLER

EK 1.

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00/12
Konu: Araştırma Projeniz

07.11.2018

Sayın Prof. Dr. Hakan SALCI

Yürütücüsü olduğunuz “*Cranial cruciate ligament rupturunda erken dönem ekstra ve intraartiküler tedavi sonuçlarının magnetik rezonans görüntüleme ve histopatolojik bulgularla karşılaştırılması*” isimli çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’nun 07.11.2018 tarihli toplantısında görüşülmüş olup kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK
HADYEK Başkanı

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Görüle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>Cranial cruciate ligament rupturunda erken dönem ekstra ve intraartiküler tedavi sonuçlarının magnetik rezonans görüntüleme ve histopatolojik bulgularla karşılaştırılması</i>
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof. Dr. Hakan SALCI BUÜ Veteriner Fakültesi Cerrahi AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Dokt Öğr. Canan ALTINCI
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Canan ALTINCI'nın Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01.01.2019 – 01.01.2020
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	21 Adet Erkek – Dişi Tavşan

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	02.11.2018

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2018 - 13 / 07	Tarih : 07.11.2018
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşücü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÜYELER						
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK Başkan	Tıp- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	☐ E ☒ H			
Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL Başkan Yardımcısı	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	☐ E ☒ H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp - Anatomi	Tıp Fakültesi	☐ E ☒ H			
Prof. Dr. M. Müfit KAHRAMAN Üye	Vet- Patoloji	Veteriner Fakültesi	☐ E ☒ H			
Prof. Dr. Ayşe TOPAL Üye	Vet- Cerrahi	Veteriner Fakültesi	☐ E ☒ H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	☐ E ☒ H			
Prof. Dr. Sibel TAŞ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	☐ E ☒ H			
Sema OZKAN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Makine Mühendisi	☐ E ☒ H			
Taner GÜLER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ziraat Yüksek Mühendisi	☐ E ☒ H			
Faruk KUÇUKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	☐ E ☒ H			

* Araştırma ile ilişkisi

9. TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, yalnızca bilimsel olarak değil maddi ve manevi her zaman yanımda olan, mesleki olarak örnek aldığım değerli Danışman Hocam Prof.Dr. Hakan SALCI'ya, bilgi paylaşımının yanısıra manevi desteğini her zaman hissettiren değerli Hocam Prof.Dr. Zeki YILMAZ'a, tez çalışmama sağladığı katkılarından dolayı değerli hocam Doç.Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIOĞLU'na, doktora başlamama vesile olan ve bu yolda beni yalnız bırakmayan, hem bir abla hem de bir Hoca olan Dr.Öğr.Üyesi. E. Sinem ÖZDEMİR SALCI'ya, eğitim sürecime katkı sağlayan Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki tüm Hocalarıma, tez çalışma sürecimde yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, tüm zorlukları benimle birlikte göğüsleyen, olmasaydı olmazdı dediğim, meslektaşım ve eşim Dr. Ahmet SARIL'a ve bu günlere gelmemde emeği büyük olan, desteklerini her zaman hissettiğim aileme teşekkür ederim.

10. ÖZGEÇMİŞ

İlk ve orta öğrenimimi Gönen Işıl İpek İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi Ömer Seyfettin Lisesi'nde tamamladım. 2009 yılında yerleştiğim Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nden 2015 yılında mezun oldum ve aynı yıl Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne kaydımı yaparak Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı'nda doktora programına başladım.

