



**ARTRİTİS OLUŞTURULAN SPRAGUE DAWLEY
IRKI RATLARIN KLİNİK, RADYOGRAFİK VE
TERMOGRAFİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Azizcan SEZER

Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Elif DOĞAN

Yüksek Lisans Tezi-2018

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ARTRİTİS OLUŞTURULAN SPRAGUE DAWLEY IRKI
RATLARIN KLİNİK, RADYOGRAFİK VE TERMOGRAFİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Azizcan SEZER

**Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Elif DOĞAN**

**ERZURUM
2018**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ARTRİTİS OLUŞTURULAN SPRAGUE-DAWLEY IRKI RATLARIN
KLİNİK, RADYOGRAFİK VE TERMOGRAFIK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

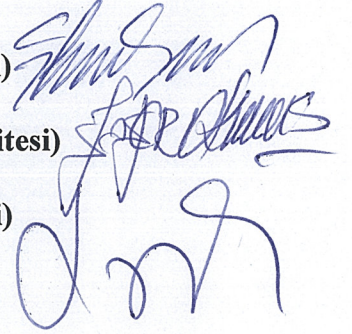
Azizcan SEZER

Tez Savunma Tarihi : 25.06.2018

Tez Danışmanı :Doç. Dr. Elif DOĞAN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi :Prof. Dr. Zafer OKUMUŞ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi :Doç. Dr. Sadık YAYLA (Kafkas Üniversitesi)



Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Duygu Arıkan
Enstitü Müdürü

Yüksek Lisans Tezi
Erzurum-2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Eklem Anatomisi ve Fizyolojisi	2
2.2. Artrit (Eklem Yangısı).....	3
2.3. Artritin Patogenezi	5
2.4. Artritte Radyografik Bulgular	6
2.5. Termografi ve Artritte Kullanımı	8
2.6. Artrit Sağaltımı	9
2.6.1. Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar.....	12
2.6.1.1. Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçların Etki Mekanizması	13
2.6.1.2. Diklofenak Sodyum.....	14
3. MATERYAL VE METOT	16
3.1. Materyal	16
3.2. Metot	18
3.2.1. Klinik Değerlendirme.....	19
3.2.2. Canlı Ağırlık Ölçümleri	19
3.2.3. Pençe Ödem Ölçümleri	19
3.2.4. Termografik Ölçümler.....	19
3.2.5. Radyografik Ölçümler.....	20

3.2.6. İstatistiksel Analizler.....	20
4. BULGULAR	21
4.1. Klinik Değerlendirme Bulguları.....	21
4.2. Termografik Muayene Bulguları.....	25
4.3. Radyografik Muayene Bulguları	39
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
KAYNAKLAR.....	56
EKLER.....	68
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	68
EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU	69

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bilim perspektifimi genişleten danışman hocam Doç. Dr. Elif DOĞAN'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin istatistiksel analizlerini yapan Prof. Dr. Armağan HAYIRLI'ya, Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Zafer OKUMUŞ'a, Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Latif Emrah YANMAZ'a, deneysel çalışmalarım süresince benden yardımlarını esirgemeyen Araştırma Görevlisi Uğur ERSÖZ, Araştırma Görevlisi Sıtkıcan OKUR, Yüksek Lisans öğrencisi Musa EISSA ve Yüksek Lisans öğrencisi Naye Abdullah MOHAMMADI'ye, bütün hayatım boyunca her daim yanımda olan annem, babam ve kardeşime, desteğiyle hayatımı anlamlı hale getiren hayat arkadaşım eşime teşekkürlerimi sunarım.

Azizcan SEZER

ÖZET

Artritis Oluşturulan Sprague Dawley Irkı Ratların Klinik, Radyografik ve Termografik Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada deneysel olarak artritis oluşturulan ratlarda, klinik, radyolojik ve termografik yöntemler ile hastalığın tanısı ve seyrinin karşılaştırılmalı olarak araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda deney hayvanı olarak Sprague Dawley ırkı ratlar kullanıldı. Toplam 24 rat her grupta 12 adet olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Ratların sol arka pençelerine 0,1 ml FCA (Freund's Complete Adjuvant) solüsyonu verilerek artritis oluşturuldu. Birinci gruba sağaltım uygulanmadı ve kontrol grubunu oluşturdu. İkinci grup, Sefaleksine (60 mg/kg) ve Diklofenak Sodyum (1mg/kg) uygulanarak sağaltım grubunu oluşturdu. Deneyin 1. gününden itibaren klinik değerlendirilmesi ve canlı ağırlık ölçümleri yapıldı. Deneyin 7, 14, 21 ve 28. günlerinde pençe ödem ölçümleri, radyografik ve termografik değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: FCA uygulaması sonrası artritisin klinik bulguları görülürken, canlı ağırlık ölçümlerinin ve pençe ödem ölçümlerinin gruplara ve zamana göre değişimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Sağlıklı pençeler ve artritis oluşturulan pençelerin sıcaklık ortalaması analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Artritis oluşturulan pençelerin termografik ölçümlerinin ortalamalarının gruplara göre değişimindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Radyografik olarak kontrol grubundaki deneklerde sağaltım grubundakilere oranla daha fazla eklem ve kemik dejenerasyonları saptandı.

Sonuç: Yapılan bu tez çalışmasında deneysel artritis oluşturulan ratlar 28 gün boyunca izlenerek hastalığın takibinde termografinin, klinik bulgular ve radyografiye iyi bir alternatif olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Artritis, diklofenak sodyum, radyografi, rat, sefaleksine, termografi

ABSTRACT

Clinical, Radiographic and Thermographic Evaluation of Sprague Dawley Rats with Arthritis

Aim: In this study it was aimed to compare effect of clinical, radiological and thermographic methods on the diagnosis and prognosis in experimentally rats with arthritis.

Material and Methods: Sprague Dawley rats were used as experimental animals in our study. A total of 24 rats were divided into 2 groups, each consisting of 12 rats. Arthritis was formed by administering 0,1 ml of FCA solution to the left back extremities of the rats. First group it was called control group. Cephalixin (60 mg/kg) and Diclofenac Sodium (1mg/kg) was applied to the second group to be treatment group. From day 1 of the experiment, clinical evaluation and live weight measurements were performed every day. On the 7th, 14th, 21st, 28th days of the experiment, paw edema, radiographic and thermographic measurements were performed.

Results: Clinical findings of arthritis were observed after FCA administration, but there was no statistically significant difference in live weight measurements and paw edema changes according to groups in time. When the temperature averages of healthy claws and arthritis-forming claws were analyzed, no statistically significant difference was found. The difference in the average of the thermographic measurements of the arthritis-forming claws was statistically significant. Radiographically, in the control group, more joint and bone degenerations were detected than in the treatment group.

Conclusion: In this thesis study, rats with arthritis were monitored up for 28 days experimentally, thermography were found to be a good alternative to the clinical findings and radiography as used in the routine of determination of arthritis.

Key Words: Arthritis, diclofenac sodium, radiography, rat, cephalixin, thermography

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A/P	:Anterioposterior
°C	:Santigrat
COX	: Siklooksijenaz
FCA	: Freund's Complete Adjuvant
Gİ	:Gastrointestinal
HA	: Hyaluronik Asit
HCL	:Hidroklorür
İR	:Kızılötesi
İM	:İntramüsküler
İV	:İntravenöz
LO	:Lipoksijenaz
M/L	:Mediolateral
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NSAİİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaç
OA	: Osteoartritis
PO	:Peros
RA	: Romatoid Artritis
SC	:Subkutan
US	:Ultrason

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan termografi cihazı	17
Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan eğri gavaj	17
Şekil 3.3. Çalışmada kullanılan deney tüpü	18
Şekil 4.1. FCA solüsyonunun enjekte edilmesinden 3 gün sonraki görünüm	21
Şekil 4.2. Kontrol ve sağaltım grubundaki ratlarda görülen fistülleşme.....	22
Şekil 4.3. Deney süresince alınan canlı ağırlık ortalaması	23
Şekil 4.4. Canlı ağırlığın zaman ve gruplara göre değişimi	23
Şekil 4.5. Ödem oluşumunun gruplara göre değişimi.....	24
Şekil 4.6. Ödem oluşumunun zamana ve gruplara göre değişimi.....	25
Şekil 4.7. Artritisi ve sağlıklı pençelerin dorsal yüzünden alınan termografik ölçüm	27
Şekil 4.8. Arthritis oluşturulan pençelerin dorsal yüzünden alınan termografik ölçüm	28
Şekil 4.9. Dorsal yüzden alınan termografik ölçümlerin gruplara ve zamana göre değişimi.....	29
Şekil 4.10. Sağaltım grubundaki ratların 7, 14, 21 ve 28. günlerinde dorsal yüzünden alınan termografik görüntüler	30
Şekil 4.11. Kontrol grubundaki ratların 7, 14, 21 ve 28. günlerinde dorsal yüzünden alınan termografik görüntüler	30
Şekil 4.12. Artritisi ve sağlıklı pençelerin medial yüzünden alınan termografik ölçümler.....	31
Şekil 4.13. Arthritis oluşturulan pençelerin medial yüzünden alınan termografik ölçümler.....	32
Şekil 4.14. Medial yüzden alınan termografik ölçümlerin gruplara ve zamana göre değişimi.....	32

Şekil 4.15. Sağaltım grubundaki ratların 7, 14, 21 ve 28. günlerinde medial yüzden alınan termografik görüntüler	33
Şekil 4.16. Kontrol grubundaki ratların 7, 14, 21 ve 28. günlerinde medial yüzden alınan termografik görüntüler	34
Şekil 4.17. Artritisi ve sağlıklı pençelerin lateral yüzünden alınan termografik ölçümler.....	35
Şekil 4.18. Arthritis oluşturulan pençelerin lateral yüzünden alınan termografik ölçümler.....	35
Şekil 4.19. Lateral yüzden alınan termografik ölçümlerin zamana ve gruplara göre değişimi	36
Şekil 4.20. Artritisi ve sağlıklı pençelerin plantar yüzünden alınan termografik ölçümler.....	37
Şekil 4.21. Arthritis oluşturulan pençelerin plantar yüzünden alınan termografik ölçümler.....	37
Şekil 4.22. Plantar yüzden alınan termografik ölçümlerin gruplara ve zamana göre değişimi	38
Şekil 4.23. Sağaltım grubundaki iki ratın 7. günde metatarsofalangeal eklem mesafelerindeki artış.....	39
Şekil 4.24. Deneyin 14. gününde kontrol ve sağaltım grubundaki ratların radyografik görüntüleri	40
Şekil 4.25. Deneyin 21. gününde kontrol ve sağaltım grubundaki ratların radyografisi	41
Şekil 4.26. 28. günde sağaltım ve kontrol grubundaki ratlara ait kemik ve eklem dejenerasyon radyografisi.....	42
Şekil 4.27. Kontrol grubundaki ratların 28. gün radyografisi	42

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 4.1. Grup ve zamana göre dorsal, medial, lateral ve plantar

yüzlerden alınan termografik sıcaklık değerleri 26



1. GİRİŞ

Artritis günümüzde insan ve tüm hayvan türlerinde oluşan, medikal olarak iskelet sisteminin en önemli hastalıklarındandır. Vücutta farklı nedenler ve semptomlarla ortaya çıkan artritiser, niteliklerine ve sağaltım yöntemlerine göre bilimsel anlamda araştırılmaya en açık eklem hastalıklarından biri olma statüsünü korumaktadır. Gelişen tıbbi uygulamalar ve alternatif olarak kullanılan ilaçlar, artritisin sağaltımında zaman zaman semptoma yönelik tedavi edici olup kalıcı sağaltımı beraberinde getirmemektedir. Bu sebeple medikal anlamda hayvan sağlığı ve refahı açısından olumsuz durumlar yaşanmakta, yetiştiriciler açısından büyük verim kayıpları meydana gelmektedir. Durum böyle iken artritisin tanısı, bulunduğu safha, eklem yapısında oluşturduğu deformasyon, kullanılan sağaltım metotlarının etkinliğinin tespiti oldukça önem arz etmektedir.

Bu çalışmada; deneysel artritis oluşturularak rutin sağaltımda kullanılan ilaçların aktivitesi klinik, radyolojik ve termografik bulgular doğrultusunda değerlendirilmiş, artritisin tanısında ve sağaltımında görüntüleme yöntemlerinden elde edilen bulgular ile klinik bulguların karşılaştırılması yapılarak üstünlüklerinin tartışılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Eklem Anatomisi ve Fizyolojisi

Eklemler iskelet sistemini oluşturan kemikler arasındaki fonksiyonel bağlantıyı sağlamaktadır. Bir eklem anatomik olarak kemikler, eklem kapsülü, eklem bağları, kollateral bağlar ve sinovyal sıvıdan oluşur.¹ Eklem kapsülü fibröz yapıdaki dış ve sinovyal iç katmandan oluşmaktadır. Eklem içinde bulunan ve hareketi kolaylaştıran sinovyal sıvı, eklem kapsülünün iç tabakasından salgılanır. Sinovyal sıvı eklemden herhangi bir yangı olmadığı sürece protein içeriği ile birlikte berrak ve soluk renktedir. Sinovyal katmanda bulunan sinovyal hücrelerden salgılanan hyaluronik asit (HA), eklemi oluşturan kemiklerin kaymasına izin vererek eklem hareketini sağlar. Eklem hareketlerinde oluşan direncin azaltılmasını sağlayan ve eklem yüzeylerini kayganlaştıran sinovyal sıvı, eklemde ani hareketleriyle jel hale geçer. Ani hareket ortadan kalktığında tekrar solüsyon haline döner. Sinovyal sıvının bu özelliğine thixotropi denmektedir. Eklem kıkırdağı ise subkondral kemiğe bağlı dar ve kireçlenmiş kat, geniş orta kat ve kollajen yapılı üst kattan oluşmaktadır.²

Eklem kıkırdağı erişkinlerde çift difüzyon sistemi ile beslenen, sinir ve damar içermeyen bir dokudur. Eklem kıkırdağı fizyolojik şartlarda ağırlığının %20'si kadar ağırlığı taşıyabilmektedir. Kıkırdak dokusunun %80'i sudan oluşurken, %1'lik hacmi kondrositler oluşturmaktadır. Kondrositler hücre dışı matriks makromoleküllerini sentezler ve aynı zamanda bu matriks içinde lokalize olur. Eklem kıkırdağının yük taşımak ve temas yüzeyi oluşturmak üzere 2 temel görevi bulunmaktadır.³

2.2. Artritis (Eklem Yangısı)

Eklemi oluşturan yapılardan bir ya da bir kaçının yangılanmasına artritis denmektedir.¹ Artritiser, yangısal ve yangısal olmayan artritiser olarak sınıflandırılabilirdi gibi,⁴ akut (seröz, fibröz, purulent, travmatik, romatoid) ve kronik (seröz, tüberküloz, ürik, deformans, osteoartroz, dejeneratif ve immun nedenli) olarak da sınıflandırılabilir.¹ Tek eklemde şekillenen yangılar monoartritis, birden fazla eklemde şekillenen yangılar poliartritis olarak isimlendirilirken, eklem bağlarının ve çevre dokusunun yangılandığı durumlar periartritis ve tüm eklem katmanlarının hastalığa dahil olduğu durumlar panartritis olarak isimlendirilmektedir. Eklem kıkırdağı ve kemiklerin yangılaşmadığı sadece sinovyal tabakanın yangılaşması şeklinde oluşan akut artritiser seröz ve fibrinöz şeklinde sınıflandırılmaktadır. Artritis purulenta ise eklem üzerinde oluşan yaralardan piyogen mikroorganizmaların girmesiyle veya genel enfeksiyöz durumların sonrasında şekillenebilmektedir.²

Romatoid artritis (RA) sığır, at ve köpeklerde soğuk ve nemli havaların etkisiyle nadiren gelişebilmektedir.² Akut artritiserin sağaltılamaması ve sürekli mekanik etkilerin varlığı ile artritiser, seröz kronik forma dönüşebilirler. Bunların dışında tüberküloz ve metabolizma bozukluklarının sonucu olarak artritis tüberküloza ve artritis ürika şekillenebilmektedir. Eklemlerde oluşan aseptik ve kronik yangıların sonucu olarak hastalık kronika deformans şekline dönüşebilir. Ağrı, eklem hareketlerinin kısıtlanması ve değişik oranlarda efüzyon oluşmasıyla karakterize olan dejeneratif eklem yangıları osteoartritis (OA) olarak isimlendirilmektedir.¹ Köpeklerde OA görülme oranının tüm artritiser içerisindeki oranının %13 olduğu bildirilmiştir. Bunun haricinde köpeklerdeki topallık olgularının %37'sinin OA'dan ileri geldiği bildirilmektedir.⁵

Aseptik artritler travma, lukzasyon ve distorsiyon gibi durumlar sonucunda oluşabilmektedir. Akut aseptik bir eklem yangısında eklem sıcak, ağrılı ve sinovyal sıvının artış göstermesi nedeniyle şişkin ve çevresinin ödemli olduğu, eklem kapsülü üzerine basınç yapıldığında ve eklem hareketi sonucunda ise ağrı şekillendiği görülmektedir. Sinovya incelendiğinde açık sarı renkte görülür ayrıca yangı fibrinöz bir karaktere sahipse içinde iplikçikler veya yumak halinde fibrin bulunabilir. İlgili eklem fonksiyonu kısmi veya tamamen bozulur. Ekstremitelerde hafif veya orta derecede bir basış topallığı şekillenir.^{1,2,6}

Yangının purulent karakterde olduğu durumlarda irinli sinovya eklem içerisinde birikerek eklem empiyemi oluşur. Eklem punksiyonunda yeni olgularda irinli sinovya, eskimiş olgularda ise sadece irin aktığı görülmektedir. Eklem empiyemi ilerledikçe eklem kapsulasının fibröz katının da yangıya katılmasıyla birlikte ağrı şiddetlenir. Yangılaşan fibröz katman bağ doku ağırlıklı olduğu için flegmonlu bir yangı söz konusu olup şişkinlik daha da artar. Olgunun ilerlemesiyle enfeksiyon eklem kıkırdağı, kemikler, periartiküler dokular, intermuskuler ve subkutan bağ dokuya yayılmasıyla panarthritis purulentaya dönüşebilir. İrinin etkisiyle eklem kapsulası eridiği için irinli sinovya deri altında toplanarak apse oluşturur ve derinin en zayıf yeri delinerek açık artrit haline dönüşür. Eklem ve çevre dokuları birlikte yıkımlandığı için, ilgili eklem her yönde hareket ettiği görülebilmektedir. RA'da beden sıcaklığındaki artış, iştahsızlık, solunum ve nabız artışı ile birlikte genel bir hastalık tablosu oluşmaktadır. Yangılı eklem şişkin, sıcak ve ağrılı olması, ayrıca yangının eklemden eklem atlayıcı bir özellik göstermesi romatizmal eklem yangısının karakteristik görünümüdür. Kronik artritlerde ise eklem kapsulası, eklem kıkırdağı ve kemikler yangılaşır. Ekstremitelerde ilk adımda gerginlik, tutukluk, sürçme, topallık ve bunların yürüyüş sırasında bir süre sonra kaybolması hastalığın en önemli bulgularıdır.^{1,2,6,7,8,9}

2.3. Artritisin Patogenezi

Mikroorganizmalar eklemine girdiğinde ilk yangısal yanıt olarak sinovya lökositler toplanır ve purulent bir sıvı artışı olur. Eklemde oluşan şişkinlik eklem kapsülündeki kalınlaşma ve sinovyaadaki artış kaynaklıdır. L kositlerden (daha sıklıkla nötrofil) ve sinovyal sıvıda bulunan lizozomlardan salgılanan proteolitik enzimler ve matriks metalloproteinazlar (MMP) aracılığıyla proteoglikan matriks yapısında dejenerasyon şekillenmeye başlar. Bu septik durum erken evrede sekteye uğrarsa kollajen dokuda hasar meydana gelmez ancak hasar ilerlerse kollajen ve kondrosit hücrelerinde kayıp meydana gelir. Sinovyal hipertrofi olarak birikmiş purulent maddeler ve fibrin yapıdaki pıhtı eklemine i  yüzünü kaplar. Bazı olgularda bunlara ek olarak dokuda perikapsüler proliferasyon da görülür. Hipertrofik granülasyon dokusu ve pannus oluşur. Bu durum eklemine i  yüzeyine verdiği zarar şiddetlendirir ve böylece enfeksiyon subkondral kemiğe yayılır. Başlangıçta gelişen fibrozis ilerleyen zamanlarda ankiloz meydana getirir. Artmış olan eklem içi basınç, kemikleşme merkezlerini besleyen damarlarda tıkanıklığa ve avasküler nekroza yol açabilmektedir. Artiküler kıkırdaktaki erozyonun derecesi yaşı, yangı durumu ve mekaniksel faktörlere göre değişkenlik gösterir.^{8,10,11}

Sinovyum veya kondrositlerde şekillenen bir olumsuz etki sonucunda prostaglandinler ve sitokinler gibi yangısal mediyatörler salınarak sinovyal vaskülarizasyon geçirgenliğinde bir artış meydana getirir. Bu durum sinovya içerisindeki protein miktarını artırır ve sinovya hacminin kontrol altında tutulmasına destek sağlayan normal onkotik dengeyi zarara uğratar. İnflamasyon veya travmaya yanıt olarak sinovyal sıvı sentezi artar ve aktif hale gelmiş yangısal aracı maddeler, sinovyal zarlara infiltre olup eklem yapısındaki kemik ve kıkırdak dokuda hasara neden

olurlar. Kıkırdak dokudaki deformasyon ilk olarak matriks proteoglikanlarında hızlıca bir azalma ve hemen sonrasında kollajen kaybına yol açmaktadır.¹²

Artritis olgularında eklem kıkırdakları berraklığını kaybederken renkleri koyulaşır veya açılır. Eklem hareketleri devam ettiği sürece kıkırdak yüzeyinde mikroskobik ölçülerden birkaç mm'ye kadar değişebilen aşınmalar şekillenir. Kemikğin üzeri soyuldukça periartiküler reaksiyonlar da hızlanır. Hareketi tümüyle duran eklemden ise, eklem çevresinde ve eklem içinde ankiloz gelişmektedir.¹

Sinovya içerisinde bulunan önemli ajanlardan biri HA'dır. Eklem içerisinde eklem kıkırdağının yüzey kısmında ince bir zarın tabaka şeklinde HA bulundurduğu bildirilmiştir. Bu nedenle HA'nın eklem kıkırdak yüzeyini ve yumuşak dokuları travmaya karşı koruduğu düşünülmektedir. Ayrıca kıkırdak matriksinde az miktarda bulunmasına rağmen, HA'nın matriks makromolekülleri içerisinde önemli bir eleman olduğu ve proteoglikan agregasyonunda önemli bir görev üstlendiği bildirilmiştir. Bu nedenle son zamanlarda özellikle OA sağaltımında intraartiküler HA uygulamaları popüler olarak kullanılmaktadır.⁴

2.4. Artritiste Radyografik Bulgular

Buzağılarda büyük oranda topallığa neden olan lezyonların önemli bölümünü oluşturan eklem hastalıklarının sağaltımı, hastalığın erken dönemde tanısının konulmasına bağlıdır. Bu hastalıkların tanısında rutin olarak klinik, radyolojik ve sinovyal sıvı muayeneleri kullanılmaktadır. Eklem hastalıklarının radyografik ve ultrason muayene yöntemleriyle tanısının konulabilmesi için iyi bir eklem anatomisi bilinmesi gerekir.¹³

Eklem radyografisinin en önemli kriteri eklem boşluğunun görülebilmesidir. Eklem boşluğundaki genişlik ve darlık, eklem hareketi veya pozisyonunun

değişmesiyle farklılık görülebilir. Bu nedenle, eklemın anteroposterior (A\P) ve mediolateral (M\L) olmak üzere en az iki yönlü grafisi alınmalıdır.¹⁴

Radyografi hastalığın mevcut şiddeti ile ilgili bilgi vermez ancak daha önceki yıkımlanmalar hakkında bilgi sahibi olunmasını sağlar.¹⁵ Direkt radyografiler eklem yapısının panoramik görüntüsünün ortaya çıkarılarak eklemın tanımlanmasını sağlar.¹³

Direkt radyografi ile ekleminde oluşan değişiklikler, osteofitik üremeler, kıkırdak doku kalınlığı ve bütünlüğü ile erozyon görünümlü lezyonlar incelenerek septik, dejeneratif ve RA tanısı konulabilir.^{16,17}

Seröz ve fibröz artritıs olgularındaki radyolojik bulgular net bir şekilde görüntülenemezken, purulent ve progressif olgular ile artrozlarda radyolojik bulgular daha nettir. Akut artritıslerde direkt radyografi ile herhangi bir bulgu belirlenemezken akut septik artritıslerde en erken bulgu eklem efüzyonudur.¹³ Septik artritiste ilk radyografik bulgular hastalığın oluşmasından 24 saat sonra belirlenir ve en erken 5-10 gün içinde oluşmaya başlar. Bu dönemde eklem hacminde artış söz konusudur ancak radyografik veriler net değildir.¹⁸ Erken dönemde eklem boşluğu efüzyon nedeniyle genişleyebilir ve enfeksiyon nedeniyle hiperemik yanıt bağlantılı periartiküler osteopeni görülebilir. Radyografik bulgular 4-5 hafta sonrasında net olarak ortaya çıkmaktadır. Bu evrede, eklem kapsulasında kalınlaşma ve opasite artışı, subkondral kemikte görülen litik değişiklikler, periartiküler osteopeni, karpal ekleminde bulunan interkarpal kemiklerde diziliş bozuklukları ve kemik erozyonları şekillenmektedir. Eklem kıkırdağındaki geniş erozyonlar nedeniyle eklem boşluğunda simetrik daralma görülür. Bunun yanı sıra osteomyelitis ve yumuşak dokuda apseler şekillenebilir. Son evrede ise kemikte ve ekleminde yıkımlanma gözlenir.^{18,19} Ultrason eklem efüzyonunu saptamak için oldukça belirleyici bir yöntem olup efüzyon varlığında hastalığın seyri için yol gösterici amaçla da kullanılır.²⁰

Osteoartritler sonucunda oluşmuş kıkırdak yıkımı direkt radyografi ile görüntülenebilir.¹⁶ Direkt radyografiler OA tanısı konulmasında ve sağıltım planlamasında en çok başvuru alan görüntüleme yöntemidir. Direkt radyografideki en erken belirlenen bulgu kıkırdak yıkımlanması nedeniyle oluşmuş eklem boşluğunda görülen asimetrik daralma ya da osteofit oluşumlarıdır. İlerleyen zamanlarda eklem boşluğundaki daralmada artış, osteofitlerde büyüme, subkondral skleroz-kist gelişimi ve subkondral kemikte radyolusent bölgeler izlenir. OA'ın son döneminde ise deformiteler, sublukzasyon, eklem fareleri ve ankiloz görülür.^{1,13,21,22} Kıkırdakta oluşan deformite OA'daki temel bulgudur. Kıkırdak kaybı konvansiyonel radyografide eklem boşluğundaki daralan aralık belirlenerek değerlendirilir. İnflamatuvar artritlerde şekillenen simetrik daralmanın aksine OA'da daralma spesifik olarak asimetriktir.^{23,24}

RA'nın radyolojik bulguları; periartiküler yumuşak dokularda şişkinlik, eklem yüzeyi kaybı, ödem ve efüzyondur.¹³

2.5. Termografi ve Artritiste Kullanımı

Termografik muayene veteriner hekimliğinde tanı amacı ile kullanılan non invaziv bir yöntemdir.^{25,26} Hasarlı doku ve organların normalden farklı sıcaklıkta olduğu bilinmektedir. Oluşan sıcaklık yayılımının saptanması ile hastalıklı alanlar belirlenebilmektedir. Kızılötesi (IR) termal kamera, deride bulunan kılcıl damarlardaki kan dolaşımının oluşturduğu sıcaklık ve kızılötesi ışımayı belirlemektedir. İleri bir teknolojik ürün olan termografik cihazlar sayesinde hayvanların derisi üzerinde oluşan sıcaklığa dair bilgiler renkli görüntüler şeklinde dijital ortama aktarılır.^{25,27}

Termografik görüntülemenin diğer görüntüleme metotlarına göre canlılara hiçbir zararının bulunmaması, cerrahi bir girişim gerektirmemesi, görüntüleme sırasında dokulara herhangi bir ışın uyarının gönderilmemesi ve dokularda ağrı gibi bir semptomun oluşturulmaması gibi bir çok avantajları bulunur. Bu teknik dokularda

oluşan fizyolojik ve fonksiyonel bozuklukların belirlenmesinde, tanısı konulan bir hastalığın sağaltıma başlamadan öncesi, sağaltım sırası ve sonrasındaki değişikliklerin incelenmesinde kullanılır. Çok düşük sıcaklık farklılıkları bile saptanabileceği için, erken tanıda oldukça etkindir. Ağrının bulunduğu doku ve şiddeti görüntüleyen tek tanı metodudur.^{28,29} Kan dolaşımı nedeniyle lokal sıcaklığın yükselişi ve düşüşünün saptandığı termografi yöntemi üreme, sıcaklık dengelenmesi, hayvan sağlığı ve süt işletmeleri gibi alanlarda kullanılır.^{25,30}

OA'in termografik görüntülemesi üzerine yapılmış olan bir çalışmada artan eklem yüzey sıcaklığının erken OA dönemi ile ilişkisi olduğu saptanırken, normalden daha düşük eklem yüzey sıcaklığının ileri dönem OA bağlantısı olduğu bulunmuştur.³¹

2.6. Arthritis Sağaltımı

Eklem içinde farklı hücreler tarafından salgılanan kollajen ve proteoglikanı yıkımlayan proteinazlar, eklem hastalıklarında karşılaşılan kıkırdak ve kemik doku yıkımlanmasından sorumlu başlıca maddelerdir. Arthritis olgularında kıkırdak ve kemiğin yıkımlanması, eklem normal işlev görmesini engellemektedir. Birçok durumda eklem yüzeyinin büyük bölümü ile bu kısmın altındaki kemik doku dejenere olmuştur. Yapılan çalışmalarda proteinaz inhibitörlerinin kullanımı, yeni bir sağaltım yaklaşımı olarak önerilmekte olup proteinaz inhibitörlerinin, kıkırdak doku yıkımlanmasını engelleyebildiği öne sürülmektedir.¹⁰

Tetrasiklinlerin, kemik dokusu kaybını azaltıcı özelliği de dahil olmak üzere, antibakteriyel etkinliğinin üzerinde bir etkinliğe de sahip oldukları düşünülmektedir. Bu sebeple hem RA'nın hem de OA'da, potansiyel olarak, hastalık modifiye edici yani eklem hasarını önleyebilme ve azaltabilme, eklem bütünlüğünü ve fonksiyonunu

koruyabilme gibi etkiler sağlar. Tetrasiklinler, özellikle de doksisiklin ve minosiklin, MMP aktivitesini inhibe edici özelliklere sahiptirler.^{32,33,34,35}

Kortikosteroidler fosfolipaz A₂'nin etkinliğini inhibe ederek, membran fosfolipidlerinden araşidonik asit üretimini azaltırlar. Bu nedenle hem oksijenaz hem de lipoksijenaz (LO) kaynaklarından gelen maddelerin üretimini azalttığı için, güçlü yangı engelleyici etkileri vardır. Kortikosteroidler yüksek dozlarda ya da normale oranla daha sık kullanıldığında kollajen ve proteoglikan sentezini azaltabildikleri gibi matriks proteoglikan miktarını da azaltırlar. Bunun yanı sıra eklemdaki katabolik etkinlik düşürülen MMP etkinliği yolu ile veya sitokinlerin inhibisyonu ve onların da metalloproteinaz sentezini uyarması nedeniyle de oluşabilmektedir. Kortikosteroidler, sinoviyal yangıyı düşürme özelliğine sahip olup genel yan etkileri olduğu için uzun süreli peros (PO) kullanımda dikkat edilmelidir. İntraartiküler uygulamaları kıkırdak hücrelerine verebilecek zarar nedeniyle nadiren tercih edilmelidirler.³⁶

Eklem içerisinde yapısal bir yıkım ya da instabilite durumunun var olup olmadığı radyografik olarak tespit edilmemişse, eklem kıkırdağı, eklem kapsülü, ligament ve kemiğin iyileşme mekanizmasını olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle OA sağaltımında intraartiküler kortikosteroid uygulamaları kontraendikedir.¹

Eklemdeki RA olgularında steroidlerle yapılan lokal veya sistemik sağaltımlarda, eklem sıvısında ya da serumda yangısal mediatörlerin baskılanması hedeflenmektedir.³⁷ Kıkırdağın ve kemiğin destrüksiyona uğradığı RA olgularında, aktif halde bulunan sinovyal zar ve infiltrate makrofaj hücreleri tarafından üretilmiş MMP'ler sorumludur. Hem methotrexat hem de kortikosteroidler MMP oluşmasını engelleyerek olumlu etki sağlarlar.¹⁵

Artritlerde erken dönemde antibiyotik kullanımı ve yangının bulunduğu döneme uygun bir şekilde yapılan sağaltımla olumlu sonuçlar alınır. Mikroorganizmanın bilinmediği durumlarda kùltür sonuçları beklenirken, ekleme etki spektrumu geniş olan bir antibiyotik karışımı enjekte etmek oldukça önemlidir. Bu amaçla en sık kullanılan antibiyotikler; penisilin, neomisin ve streptomisindir. Uygulama öncesi eklem boşluğunun aspire edilerek mümkün olduğu kadar fazla sıvı eklem dışına alınmaya çalışılır. Böylece, eklem zararlı enzimlerden az da olsa kurtarılacak ve antibiyotiklerin etkilerini azaltabilecek maddeler eklem boşluğundan uzaklaştırılacaktır. Lokal uygulanan intraartiküler enjeksiyonların yanı sıra aynı antibiyotikler ile sistemik sağaltıma da başlanır. Antibiyotik sağaltımına hastalığın ortaya çıkışından sonra 2-3 hafta süreyle devam edilmelidir. Standart sistemik uygulamalar intravenöz (İV), intramüsküler (İM) ve subkutandır (SC). Oral sağaltım, artritisi tamamen ortadan kaldırmak için yeterli konsantrasyon sağlamaz. Bu nedenle intraartiküler enjeksiyon, intravenöz turnike ve yavaş salınan antibiyotik seçimi sağaltımda oldukça önem arz eder.^{1,38,39}

Septik artritiste tek başına antibiyotik sağaltımı yetersiz kalmakta ve geç dönemde (6 günden sonra) uygulanan drenaj ve antibiyotik eklem kıkırdadığı zararını önleyememektedir. Drenaj ve antibiyotik sağaltımına eklenen sinovektomi eğer geç dönemde yapılırsa kıkırdak dejenerasyonunu engellemede yetersiz kalmaktadır. Erken dönemde uygulanacak sinovektomi, enfeksiyon ve proteolitik enzim kaynağı olan sinovyanın uzaklaştırılması ile kıkırdak yıkımını önlemede drenaj ve antibiyotik sağaltımına yardımcı olmaktadır.⁴⁰

Eklem kıkırdak yıkımındaki ilerlemeyi geciktiren ve engelleyen ilaçlar OA'da oldukça önemsenmektedir. Bir takım farmakolojik ajanların OA'lı hayvan modellerinde

matriks oluşumunu uyarıcı etkisi ve eklem kıkırdağının proteolitik yıkımlanmasını azalttığı gösterilmiştir. Bu ajanlar ‘kondroprotektif ilaçlar’ olarak isimlendirilmekteydi ancak OA'de kıkırdak doku ile birlikte eklem tüm dokuları hasar gördüğü için artık ‘hastalık modifiye edici OA ilaçlar’ olarak adlandırılmaktadır. Söz konusu ilaçlara tribenosid, diacerein, HA, traeksamik asit, tamoksifen, klorokin, glukokortikoidler, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), glukozamin sülfat, kondroitin sülfat, doksisisiklin, heparinoid, glikozaminoglikan polisülfat, pentozan polisülfat, glikozaminoglikan peptid kompleksi örnek olarak verilebilir.⁵

2.6.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

NSAİİ'lerin kısa tarihçesine bakıldığında ilk kez 1820'de kolşisin, 1860'da salisilik asitin tanımlanmış olduğu görülmektedir. Aspirin tablet 1897'de Felix Hoffman tarafından sentezlenmiştir. NSAİİ isminin 1949 yılında kullanılışı, fenilbutazon'un sentezlenmesi ile aynı zamana denk gelmektedir. 1971 yılında etki mekanizmaları konusunda yapmış olduğu çalışmalar sonucunda ilk defa siklooksijenaz (COX) enzimini isimlendirmiş ve John R. Vane bu buluşla Nobel ödülü almıştır.⁴¹ 1976'da ilk defa prostoglandin endoperoksit sentetaz (siklooksijenaz) enzimi elde edilmiştir. Bu konudaki son gelişme 1990'ların başında COX'un tek bir molekül olmadığı, birden fazla izomerlerinin ve bunların da farklı görevlerinin olduğunun gösterilmesi olmuştur.⁴²

Semptomatik olarak iyileşme sağlayan nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar bugün bile dünyada kullanılan ilaçların başında gelmektedir. Toplumda NSAİİ kullanım prevalansının %5 civarında olduğu bildirilmektedir.⁴³

2.6.1.1. Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçların Etki Mekanizması

Yangı oluşumuna neden olan uyaranlar araşidonik asitten COX enzimi aracılığıyla prostasiklin ve prostoglandin sentezini artırır. Bu sırada siklik endoperoksitler, tromboksan A₂ ve trombosit aktivite edici faktör de artış gösterir. Bu maddeler veya bunlardan oluşan stabil metabolitler yangılı dokularda saptanmıştır. İrinli dokularda da LO ürünleri olan lökotrienlerin miktarlarında artış olduğu saptanmıştır.⁴⁴

Eikozanoidlerin temelini oluşturan araşidonik asit, hücre zarındaki fosfolipidlerden fosfolipaz A₂ enzimi vasıtası ile kopartılır. NSAİİ'ler ise, COX enzimini inhibe ederek yangı oluşumuna sebep olan COX ürünlerinin sentezini azaltır. Bu ilaçların yangı giderici aktiviteleri ile COX enzimini inhibe etme güçleri arasında iyi bir korelasyon bulunmaktadır. Yangı giderici etkileri daha yüksek olan glukokortikoidler ise fosfolipaz A₂ enzimini inhibe edici etkileri sayesinde COX ürünleri ile birlikte LO ürünlerinin oluşumunu da azaltırlar.⁴⁴

Simmons daha önce keşfettiği COX-2 enziminin yanında COX-3 enzimini de geliştirmiş, bu yeni enzimin parasetamol ile bağlantısını analiz etmiştir. Bu ilacın analjezik ve büyük olasılıkla da antipiretik etkisinde COX-3 inhibisyonunun birincil rol oynadığı iddiasında bulunmuştur.⁴⁵

Fluniksin meglumin'in hayvanlarda OA, intervertebral disk sendromu spondylosis, musko-skeletal ve viseral ağrılar, endotoksik şok, gastrointestinal (Gİ) kanal kolikleri, intraoküler operasyonlardan sonra RA, tendinitis, tendosinovitis, fibromiyozis, bel ağrısı, travmatik sinovitis, laminitis, koliform mikroorganizmaların neden olduğu mastitis, sinovyal sıvının vizkozitesini azaltmak ve katarakt gelişimini önlemek gibi birçok amaç için kullanılabileceği belirtilmektedir. Ağrı kesici ve ateş düşürücü etki mekanizması kesin belli olmamakla birlikte antiprostoglandin etkisiyle ilişkili olduğu belirtilmektedir.⁴⁶

İndometasin, ibuprofen, naproksen ve yüksek dozda aspirin uygulamalarının köpek eklemlerindeki glikozaminoglikan sentezini azaltması sonucu kıkırdak bozukluklarına neden olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte bu durumun tam tersi olarak bazı NSAİİ'lerin eklemlerdeki glikozaminoglikan sentezini artırarak ya da koruyarak eklemlerde konservatif ve besleyici etkilerinin olduğu da bildirilmiştir. Örneğin OA'li köpeklere yapılan ameliyatı takiben sekiz hafta boyunca oral olarak karprofen sağaltımı uygulandığında, sağaltım yapılmayanlara kıyasla eklem lezyonlarındaki hasar ile kemik dejenerasyonlarının önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir.⁴⁷

Genellikle NSAİİ'lar, MMP aktivitesini doğruca etkileme özelliğine sahip değildirler. MMP etkinliğinin inhibe edilmesi ile OA süresince kıkırdak yıkımlanmasını azalttığı düşünülmektedir.^{38,48,49}

2.6.1.2. Diklofenak Sodyum

Diklofenak sodyum ağrı kesici, ateş düşürücü ve yangı giderici etkilere sahip olan fenilalkanoik asit türevi güçlü bir non steroid anti inflamatuvar ajandır.^{50,51} Diklofenak sodyum kokusu bulunmayan, çok az sarımtırak ve beyaz-bej renğinde hafif hidroskopik kristalize toz yapıdadır. Diklofenak sodyum metanolde çözünebilirken sulandırılmış asit ve kloroformda pratik olarak çözünme yeteneğine sahip değildir. Suda çözünmesi ise yavaş ve zor olmaktadır.⁵²

Güçlü antienflamatuvar etkisinin yanı sıra gram + ve gram - bakterileri inhibe etme özelliği vardır. Antibiyotik sınıfına dahil olmayan bir antiinflamatuvar olup antimikrobiyal aktivitesini bakterisidal olarak duyarlı özellikteki bakterilerin deoksiribonükleik asit sentezlerini inhibe ederek göstermektedir.⁵² Diklofenak sodyumun in vitro olarak bir takım bakterilere karşı antibakteriyel etkinliğinin belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda bakterilere karşı güçlü bir antibakteriyel etkinliği olduğu saptanmıştır.⁵³

Sığır ve atlarda antiinflamatuvar, analjezik ve anti-piretik olarak, travma sonrası ortaya çıkan veya travmaya bağlı olmayan romatizmal yangı (sekunder bakteriyel enfeksiyonların karıştığı veya karışmadığı) ve dejenerasyon, akut veya kronik topallık (artrit, desmitis, tendinitis, miyositis) olgularında, sağaltım amacıyla 3-5 gün boyunca kullanılmaktadır. Tüm olgularda İM uygulama önerilmekle birlikte damar içi uygulamaya sadece acil durumlarda başvurulmalıdır. Sağaltımın başlangıcında gastrointestinal (Gİ) semptomlar ve hemorajilerin bir sonucu olarak kusma ya da dışkıda kan görülmesi halinde sağaltım kesilmelidir. Kaşıntı, ödem, bronşlarda spazm ve rinit gibi alerjik reaksiyonlar ve Gİ hemorajiler gibi etkilerin yanısıra enjeksiyon bölgesinde geçici, ağrılı bir şişlik ve kanama, nadiren de apse ve nekroz şekillenebilmektedir.⁵⁴

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından onaylanan (20.08.2016/136) deneysel protokol çerçevesinde gerçekleştirildi. Çalışmanın hayvan materyalini Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden alınan 10 aylık, 408 - 504 gr ağırlığında, 24 adet, erişkin erkek Sprague Dawley ırkı rat oluşturdu.

Canlı ağırlık ölçümleri hassas terazi (EKOTER H2-15) ile yapıldı.

Artritis oluşturmak amacıyla FCA (Freund's Complete Adjuvant, Sigma, Amerika Birleşik Devletleri) solüsyonu kullanıldı.

Radyografik incelemeler için, 100 kV 500 mA gücünde sabit röntgen cihazından (Meditronics 3L 103, Japonya) yararlanıldı.

Termografik incelemeler için termografi cihazı kullanıldı (IR Flexcam-S®, Amerika Birleşik Devletleri) (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1: Çalışmada kullanılan termografi cihazı

Çalışmanın sağaltım grubunda sefaleks (SEF, 250 mg/5 ml Mustafa Nevzat, Türkiye) ve diklofenak sodyum (Diclofenac Sodium, Sigma) kullanıldı.

Sağaltım grubundaki ilaçlar 16 gauge kalınlığında eğri gavaj (Harvard Apparatus) kullanılarak oral yoldan verildi (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2: Çalışmada kullanılan eğri gavaj

Çalışmanın pençe ödem ölçümlerinin belirlenmesinde 50 cc vidalı kapaklı dereceli laboratuvar plastik falkon tüp (Çalışkan Cam Teknik, Türkiye) (Şekil 3.3.), 2cc ve 5cc'lik enjektör (Hayat, Türkiye), polietilen insülin enjektörü (Ayset, Türkiye) kullanıldı.



Şekil 3.3: Çalışmada kullanılan dereceli tüp

3.2. Metot

Çalışmada 24 adet rat her grupta 12 rat olacak şekilde 2 ayrı gruba ayrıldı. Bütün ratların arka sol pençelerine artritisi oluşturmak amacıyla literatürde belirtildiği gibi^{55,56} 0,1 ml deri altı yolla çevresel olarak dört noktadan FCA solüsyonu verildi. Üç günlük bekleme süresinin ardından tüm ratlarda artritisi klinik bulguları şekillendi. Deneysel olarak artritisi oluşturulduktan sonra denekler 7, 14, 21 ve 28. günlerde klinik, radyografik ve termografik olarak muayene edildi. Kontrol grubunu oluşturan 1. gruba sağaltım protokolü uygulanmazken, sağaltım grubunu oluşturan 2. gruptaki ratlara sefaleksini antibiyotik 60 mg/kg oral dozda⁵⁷, diklofenak sodyum ise 1 mg/kg oral dozda haftada 5 kez gavaj ile verildi.

3.2.1. Klinik Değerlendirme

Artritisi hayvanların öncelikli olarak sol pençelerindeki ve tüm ekstremitelerindeki şişkinlik, deri sıcaklıkları ve renk değişiklikleri, yürüme esnasında topallığın varlığı ve şiddeti, hareket yeteneğinde azalmanın olup olmadığı, ayrıca bölgedeki açık yara, apse ve fistül varlığı araştırılarak deneklerin genel sağlık durumları not edildi.

3.2.2. Canlı Ağırlık Ölçümleri

Deneyin her günü tüm hayvanların vücut ağırlıklarının ölçümleri hassas terazi ile düzenli olarak yapılarak kayıt altına alındı.

3.2.3. Pençe Ödem Ölçümleri

Deneyin 7, 14, 21, ve 28. günlerinde tüm deneklerde pençe ödemi ölçümleri yapıldı. Bu amaçla dereceli tüplerin tamamı su ile doldurulup her iki deney grubundaki tüm hayvanların sol pençe kısımlarının tüp içerisine batırılarak yüzey alanlarının kapladıkları hacim kadar su taşırmaları sağlanarak tüpte eksilen sıvı miktarının ölçümü yapıldı.

3.2.4. Termografik Ölçümler

Deney boyunca tüm hayvanların toplamda 4 kez olmak üzere haftada bir kez (hastalık oluşturulduktan sonraki 7, 14, 21, ve 28. gün) termografik görüntüleri kayıt altına alınarak değerlendirildi. Termografik ölçümler ekstremitenin dorsal, medial, lateral ve plantar yüzlerinden yapılarak kayıt altına alındı. Ölçümler, denekler anesteziye alınmadan oda sıcaklığında gerçekleştirildi. Ölçüm esnasında pençelerin ıslak olmamasına dikkat edildi.

3.2.5. Radyografik Ölçümler

Deney boyunca tüm hayvanların toplamda 4 kez olmak üzere haftada bir kez (hastalık oluşturulduktan sonraki 7, 14, 21 ve 28. gün) radyografik görüntüleri kayıt altına alınarak değerlendirildi. Radyografik çekimler öncesi tüm hayvanlar, 8 mg/kg xylazine hidroklorür (HCL) (Rompun %2, Bayer[®], Türkiye), 30 mg/kg ketamin HCL (Ketasol %10, İnterhas[®], Avusturya) İM enjeksiyonu ile genel anesteziye alındı. Radyografik çekimler ratlara ventro dorsal pozisyon verilerek pençeler anterioposterior pozisyonda kayıt altına alındı.

3.2.6. İstatistiksel Analizler

Tanımlayıcı veri (canlı ağırlık ve pençe ödem ölçümleri) mean prosedürü ile analiz edildi. Termografik verilerin analizinde tekrarlı ölçümler yöntemi ile iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Bağımlı değişken (termografik veriler); grup (kontrol ve sağaltım) ve zaman (gün) fixed değişkenlere bağlı olarak modellendi. Ana etki ve etkileşim etki anlamlılığı ($p < 0.05$) ile grup/alt grup ortalamaları standart hata değerleri ile sunuldu. Verilerin analizinde SPSS versiyon 16.0 paket programı (SPSS, Chicago, ILL) kullanıldı.

4. BULGULAR

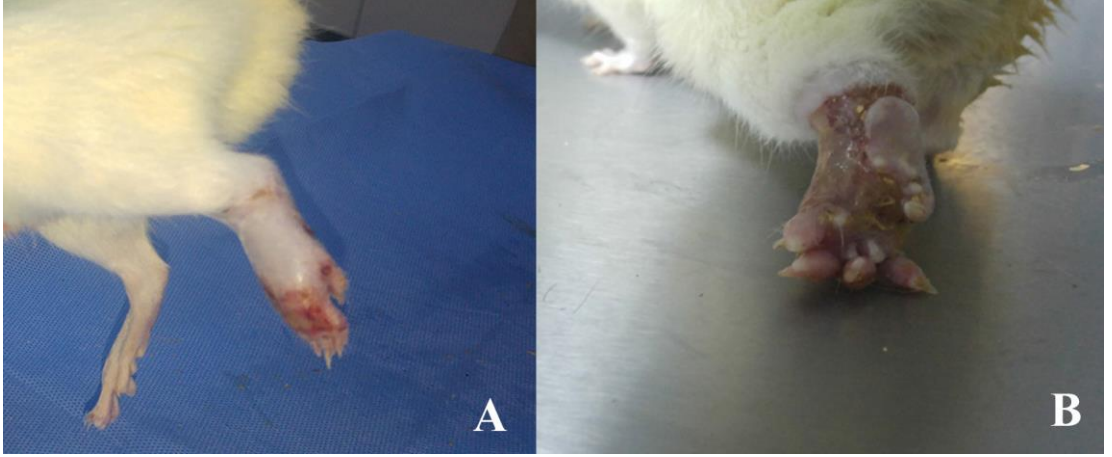
4.1. Klinik Değerlendirme Bulguları

Ratların arka sol pençelerine deri altı yolla çevresel dört noktadan 0,1 ml FCA solüsyonu enjekte edildikten 24-48 saat sonra sağaltım grubunda yer alan bir denekte daha az olmak üzere tüm ratlarda yangısal reaksiyon oluştu. Bekleme süresi olan üç gün sonrasında septik artritis belirtileri bölgesel şişkinlik, kızarıklık, çevre dokulara oranla lokal sıcaklık artışı, topallık ve eklem hareketlerinde kısıtlanma gibi semptomların bulunduğu klinik olarak saptandı. Sağaltım ve kontrol grubuna ait iki deneğe ait enjeksiyon sonrası 3. gün görüntüsü Şekil 4.1’de gösterilmiştir.



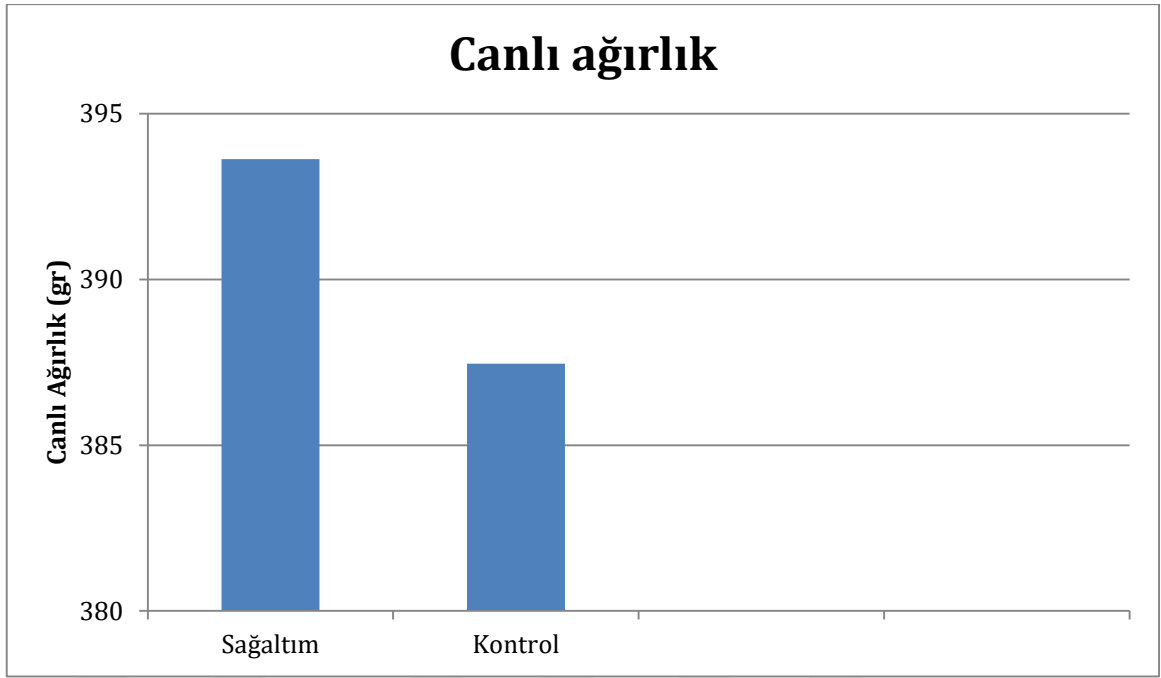
Şekil 4.1: FCA solüsyonunun enjekte edilmesinden 3 gün sonraki sol pençe görünüşleri. Kontrol (A) ve sağaltım (B) grubu.

Deneyin 14. gününde kontrol grubundaki 2 ratta pençenin dorsal yüzünde (Şekil 4.2A), 16. gününde sağaltım grubundaki 1 ratta (Şekil 4.2B) pençenin plantar yüzünde fistülleşme olduğu ve bu fistülden kan ile karışık irinli bir akıntı geldiği belirlendi. Bu fistüllerin deney protokolünün uygulandığı son 7 gün içinde akıntılarının azaldığı özellikle sağaltım grubundaki ratta boyutu küçülmüş olsa da varlıklarını sürdürdükleri gözlemlendi.

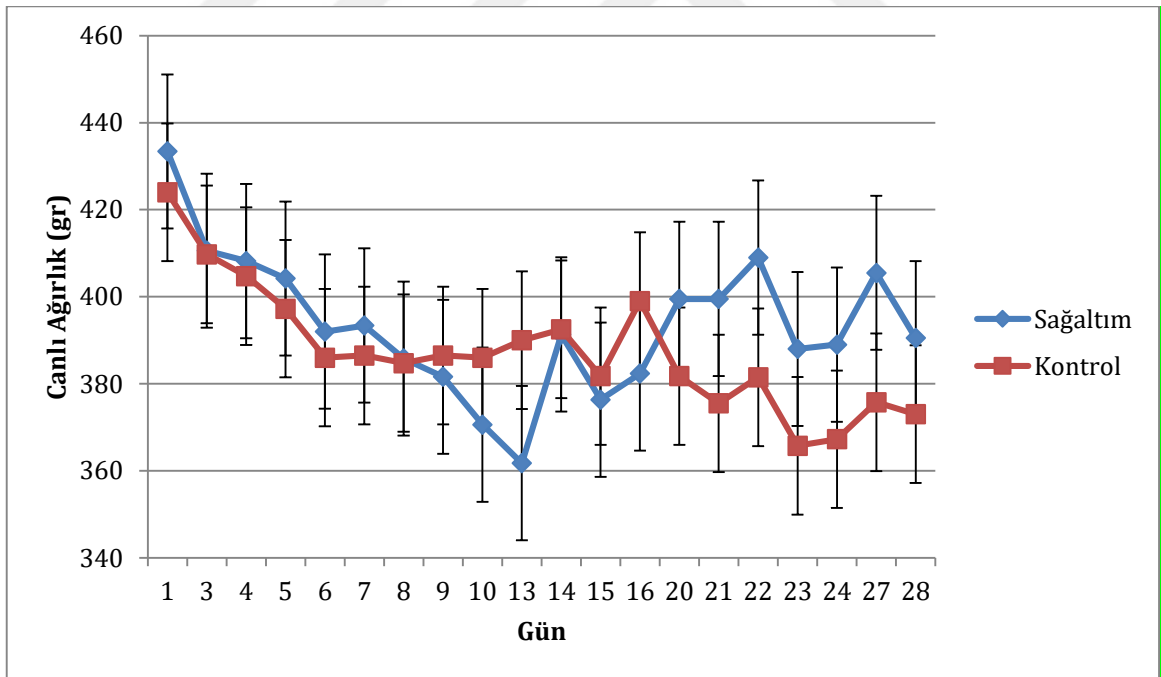


Şekil 4.2: Deneyin 14. gününde kontrol (A) ve 16. gününde sağaltım (B) grubundaki ratların sol pençelerinde görülen fistülleşme.

Çalışmanın 1. gününde canlı ağırlık ölçümleri yapılmış ve kontrol grubu ağırlık ortalamasının 424 gr, sağaltım grubu ağırlık ortalamasının 433 gr olduğu tespit edildi. Kontrol ve sağaltım grubundaki ratların her gün düzenli olarak yapılan canlı ağırlık ölçümlerinde sağaltım grubundaki ortalamanın 393 gr, kontrol grubundaki ağırlık ortalamasının 387 gr olduğu belirlendi (Şekil 4.3). Deney protokolü tamamlanıncaya kadar canlı ağırlık ölçümlerinin istatistiksel analizleri yapıldığında, canlı ağırlıkların zamana ve gruplara göre anlamlı olarak değişmediği belirlendi. Canlı ağırlıkların gruplara ve zamana bağlı değişimi Şekil 4.4’de gösterilmiştir.

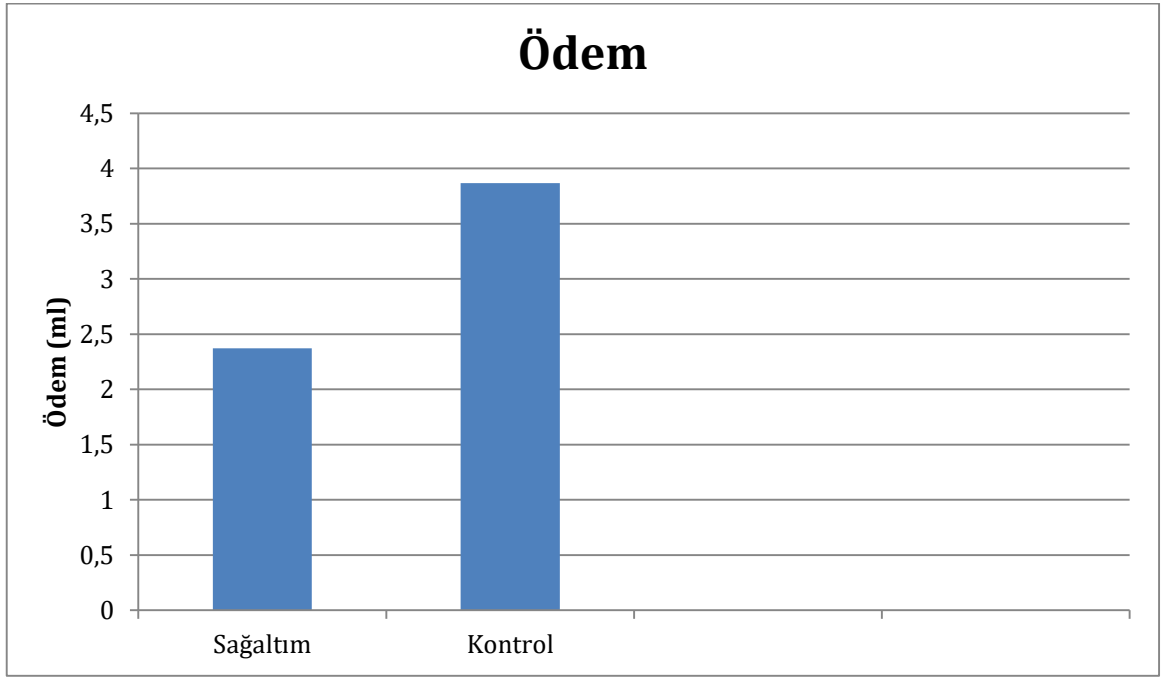


Şekil 4.3: Deney süresince alınan canlı ağırlık ortalamaları

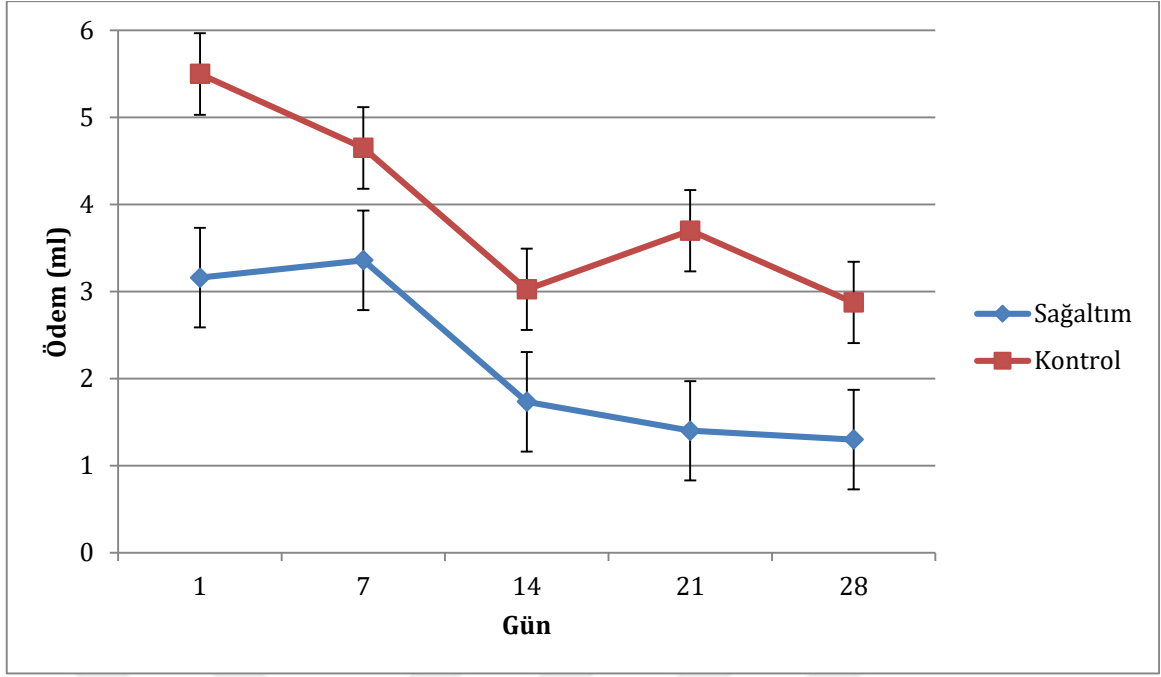


Şekil 4.4: Canlı ağırlığın zaman ve gruplara göre değişimi. Zamana göre canlı ağırlıktaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.145$). Zaman içinde canlı ağırlıktaki değişim gruplara göre farklılık göstermedi ($p=0.987$).

Deney süresince 7, 14, 21 ve 28. günlerde her iki gruptaki ratların pençe ödem ölçümleri yapıldı. Belirtilen sürelerde alınan ölçümlerin ortalaması sağaltım grubunda 2.37 ml, kontrol grubunda 3.86 ml olarak hesaplandı (Şekil 4.5). Alınan ölçümlerin gruplara ve zamana göre değişimi analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Şekil 4.6).



Şekil 4.5: Ödem oluşumunun gruplara göre değişimi.



Şekil 4.6: Ödem oluşumunun zamana ve gruplara göre değişimi. Zaman içinde ödem oluşumundaki değişim gruplara göre farklılık görülmedi ($p=0.943$).

4.2. Termografik Muayene Bulguları

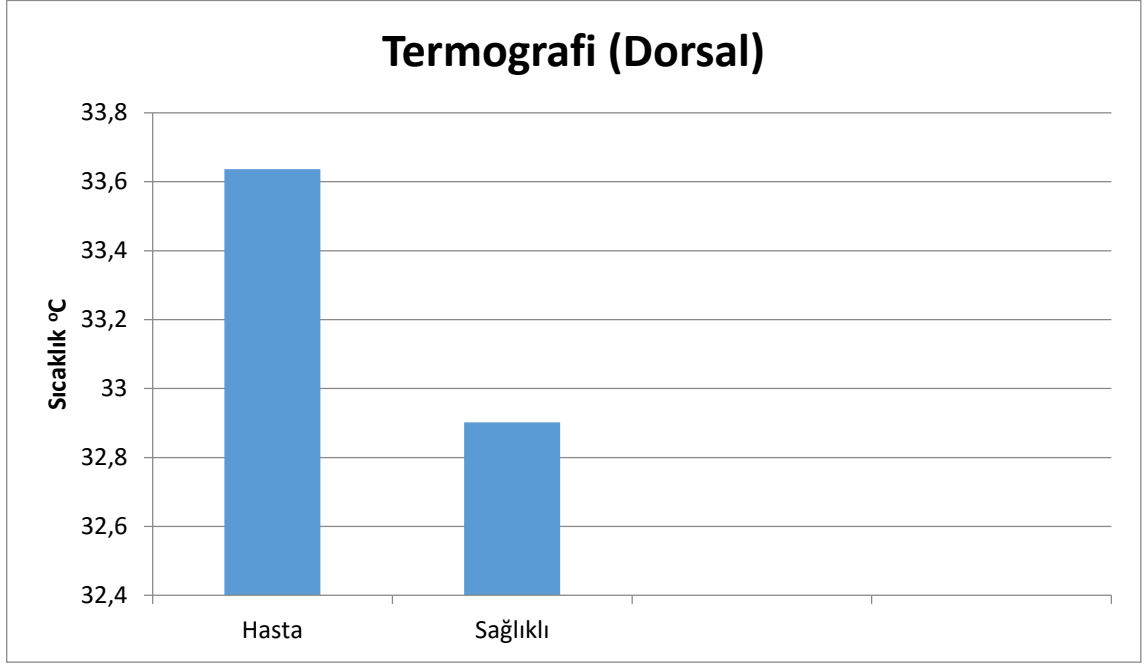
Çalışmaya alınan deneklerin 7. 14. 21. ve 28. günlerde hem sağlıklı hemde artrit oluşturulan arka pençelerinde dorsal, medial, lateral ve plantar yönde yapılan termografik ölçümler sonucunda alınan sıcaklık değerlerinin ortalamaları Tablo 4.1’de verildi.

Tablo 4.1: Grup ve zamana göre dorsal, medial, lateral ve plantar yüzlerden alınan termografik sıcaklık değerleri

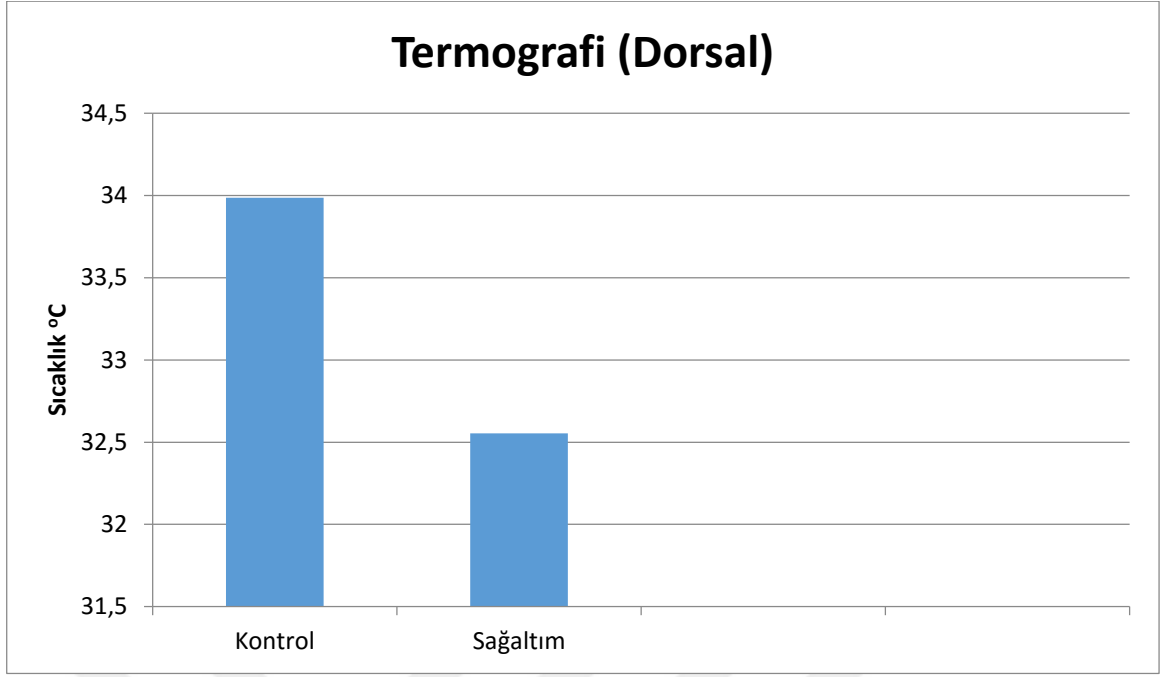
Parametre	Sağaltım grubu	Kontrol grubu
Dorsal (7. Gün)	34.58±0.73 (33.10-36.06)	36.77±0.65 (35.44-38.09)
Dorsal (14. Gün)	34.52±0.73 (33.04-36.00)	35.22±0.73 (33.74-36.70)
Dorsal (21. Gün)	31.52±0.73 (30.04-33.00)	32.32±1.03 (30.23-34.42)
Dorsal (28. Gün)	29.57±0.73 (28.09-31.05)	31.62±1.03 (29.53-33.72)
Medial (7. Gün)	34.61±0.64 (33.31-35.90)	36.94±0.57 (35.78-38.09)
Medial (14. Gün)	34.16±0.64 (32.86-35.45)	35.02±0.64 (33.73-36.32)
Medial (21. Gün)	31.900±0.64 (30.60-33.19)	32.60±0.90 (30.76-34.43)
Medial (28. Gün)	29.60±0.64 (28.30-30.89)	31.22±0.90 (29.39-33.05)
Lateral (7. Gün)	34.51±0.66 (33.17-35.85)	36.77±0.59 (35.57-37.96)
Lateral (14. Gün)	34.70±0.66 (33.36-36.03)	34.75±0.66 (33.41-36.08)
Lateral (21. Gün)	31.22±0.66 (29.88-32.56)	32.45±0.93 (30.55-34.34)
Lateral (28. Gün)	30.00±0.66 (28.66-31.33)	30.80±0.93 (28.90-32.34)
Plantar (7. Gün)	34.65±0.67 (33.29-36.00)	37.05±0.60 (35.84-38.26)
Plantar (14. Gün)	34.88±0.67 (33.53-36.24)	35.43±0.67 (34.08-36.79)
Plantar (21. Gün)	31.78±0.67 (30.43-33.14)	32.40±0.94 (30.48-34.31)
Plantar (28. Gün)	29.83±0.67 (28.48-31.19)	31.27±0.94 (28.48-31.19)

Deney sonuna kadar sağlıklı pençelerin dorsal yüzünden alınan sıcaklık değerlerinin ortalaması 33.6 °C iken artrit oluşturulan pençelerde 32.9°C olarak

bulundu ($p=0.20$, Şekil 4.7). Alınan ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Deney sonuna kadar artritisi oluşturulan kontrol grubundaki pençelerin dorsal sıcaklık değerlerinin ortalaması 33.9°C , sağaltım grubundakilerin ortalaması 32.5°C olarak belirlendi ve istatistiksel olarak analiz edildiğinde bu farkın anlamlı olduğu saptandı ($p=0.017$, Şekil 4.8).

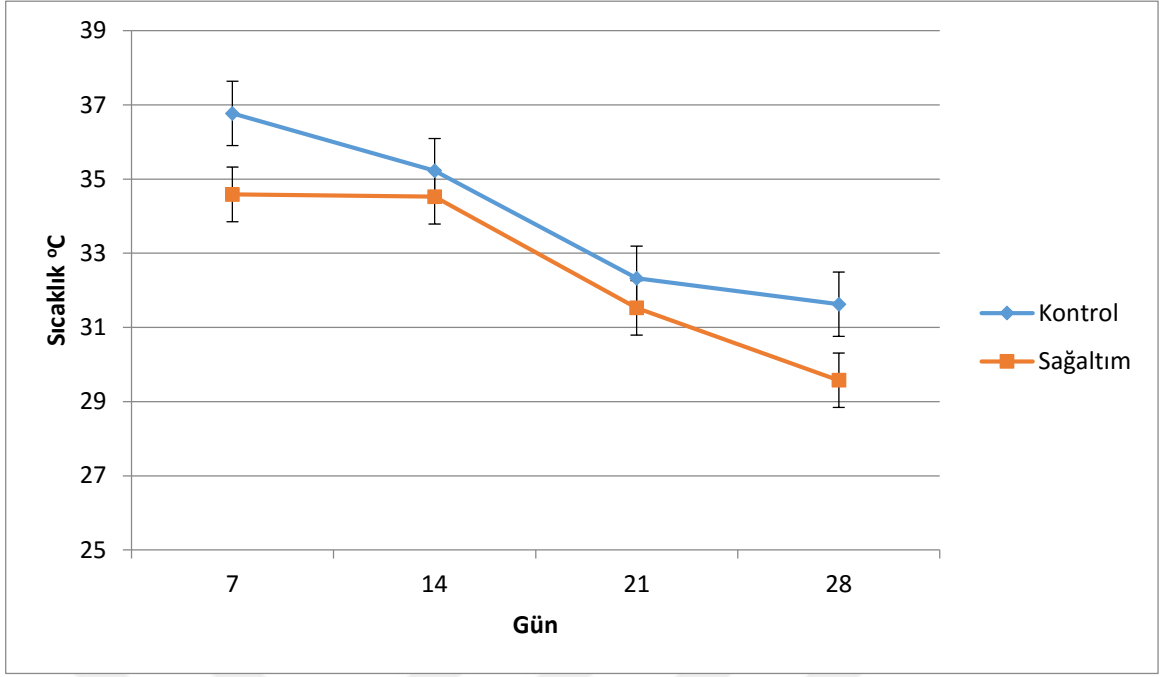


Şekil 4.7: Deney sonuna kadar artritisi ve sağlıklı pençelerin dorsal yüzünden alınan termografik ölçümler. Ölçümlerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.20$).



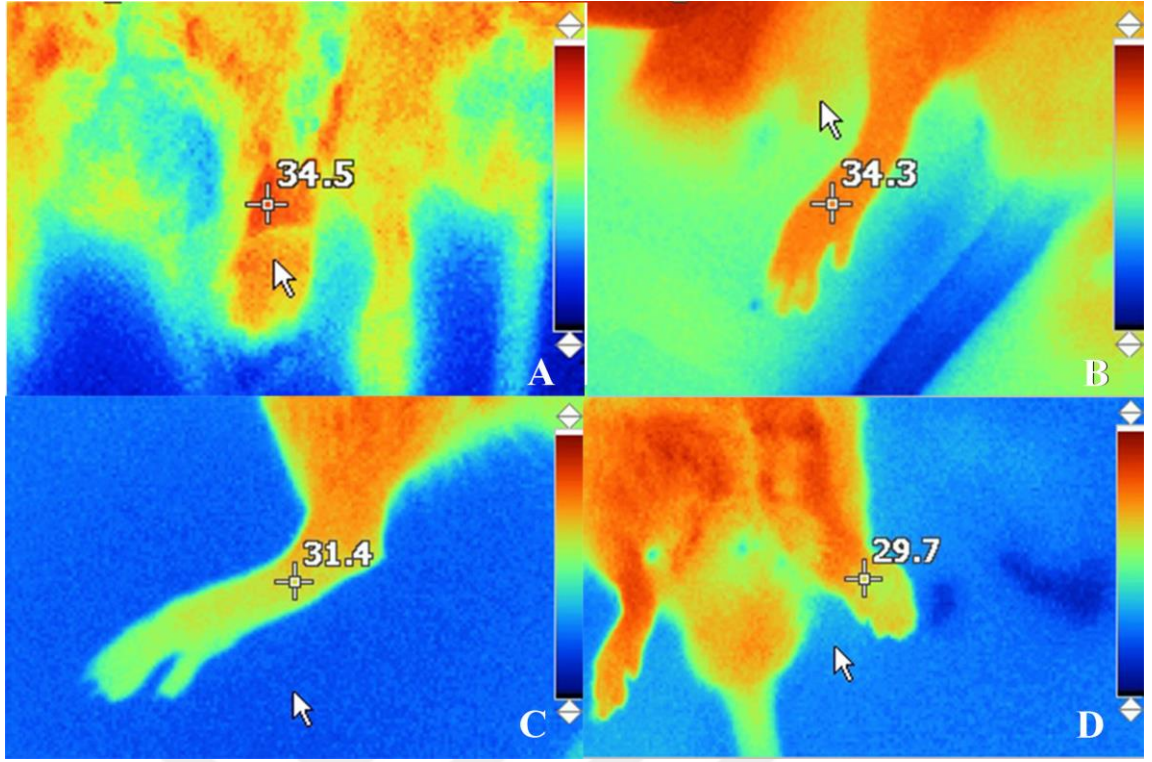
Şekil 4.8: Deney sonuna kadar artritisi oluşturulan pençelerin dorsal yüzünden alınan termografik ölçümler. Ölçümlerin gruplara göre değişimindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.017$).

Deney protokolünün sonuna kadar dorsal yüzden alınan sıcaklık değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.67$, Şekil 4.9).

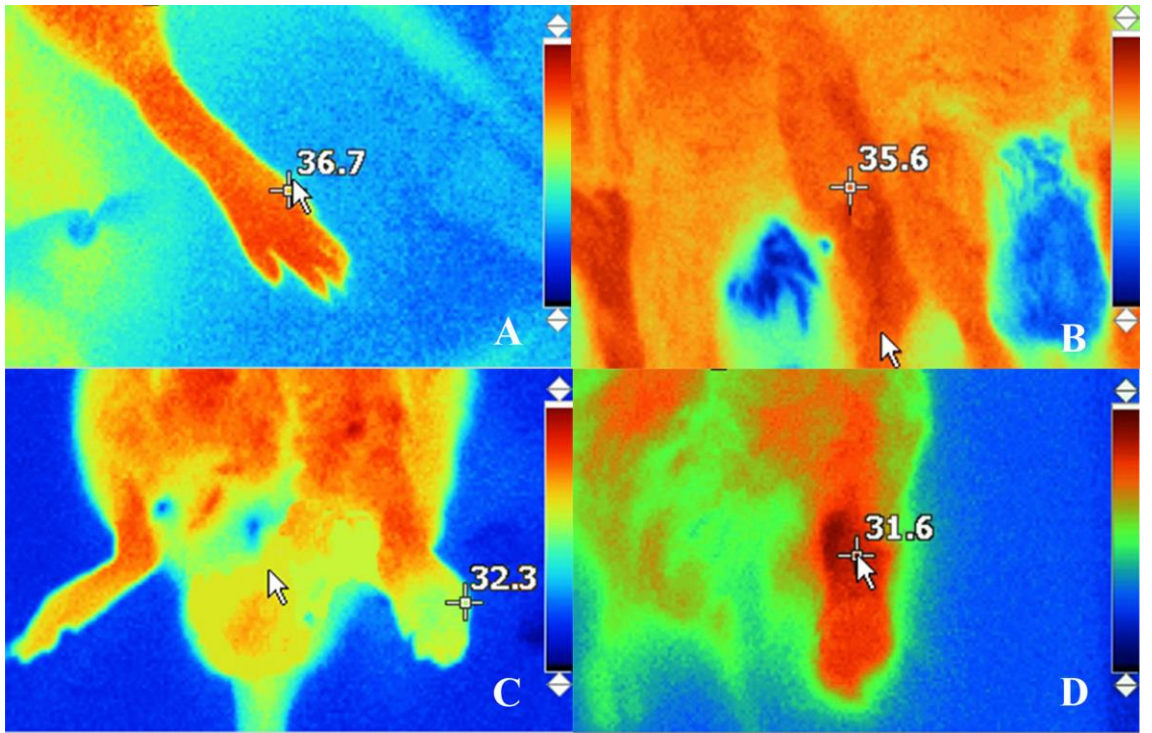


Şekil 4.9: Deney sonuna kadar dorsal yüzden alınan termografik ölçümlerin gruplara ve zamana göre değişimi ($p=0.67$).

Kontrol ve sağaltım grubundaki deneklerden 7, 14, 21, ve 28. günlerde artrit oluşturulan pençelerin dorsalyüzünden alınan termografik ölçümlerin görüntüleri Şekil 4.10 ve 4.11’de verilmiştir.

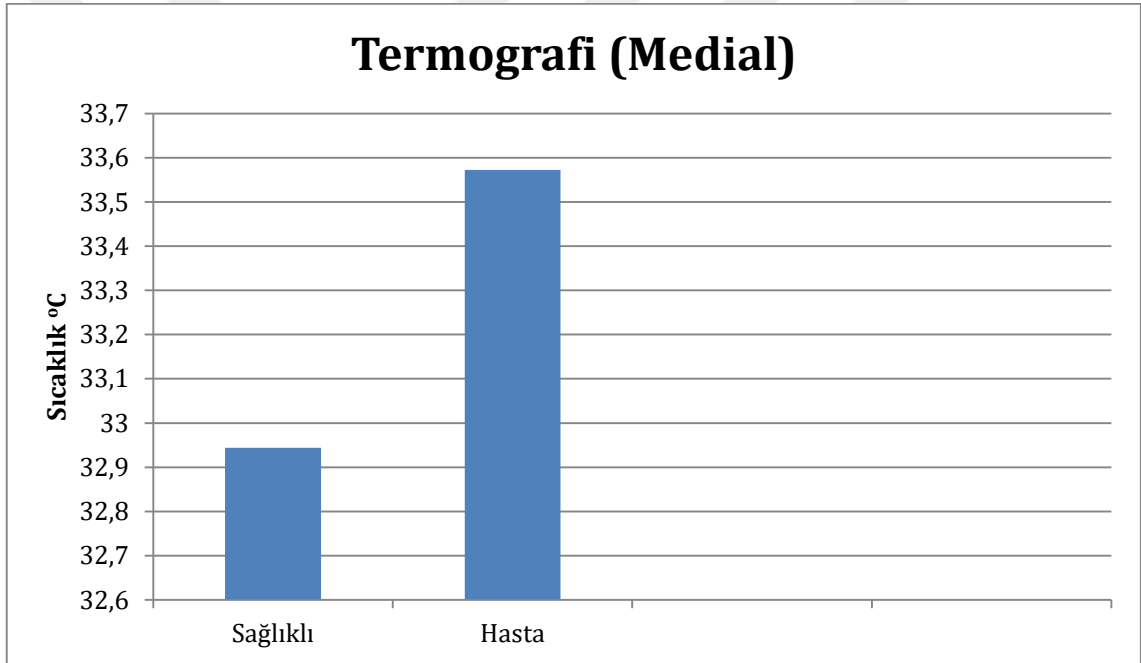


Şekil 4.10: Sağaltım grubundaki ratların 7.(A), 14.(B), 21.(C). ve 28. (D) günlerinde dorsal yüzden alınan termografik görüntüleri.

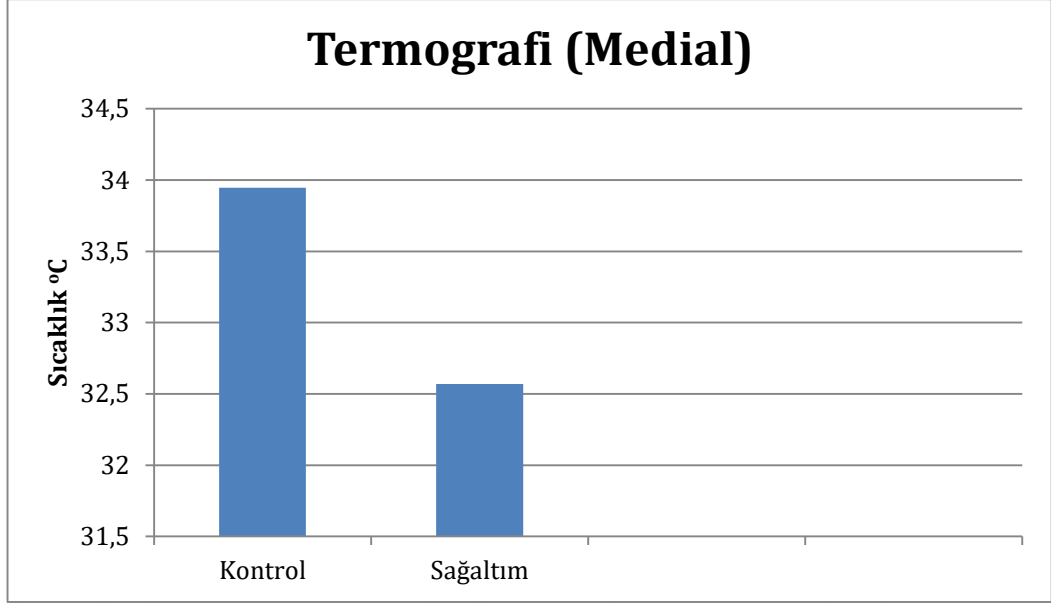


Şekil 4.11: Kontrol grubundaki ratların 7.(A), 14.(B), 21.(C). ve 28. (D) günlerinde dorsal yüzden alınan termografik görüntüleri.

Deney protokolünün sonuna kadar sağlıklı pençelerin medial yüzünden alınan sıcaklık değerlerinin ortalaması 32.9°C iken artritis oluşturulan pençelerde 33.5°C olarak bulundu ($p=0.21$, Şekil 4.12). Alınan ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Deney protokolünün sonuna kadar artritis oluşturulan sağaltım grubundaki pençelerin medial sıcaklık değerlerinin ortalaması 32.5°C, kontrol grubundakilerin ortalaması 33.9 °C olarak belirlendi ve istatistiksel olarak analiz edildiğinde bu farkın anlamlı olduğu belirlendi ($p=0.009$, Şekil 4.13).

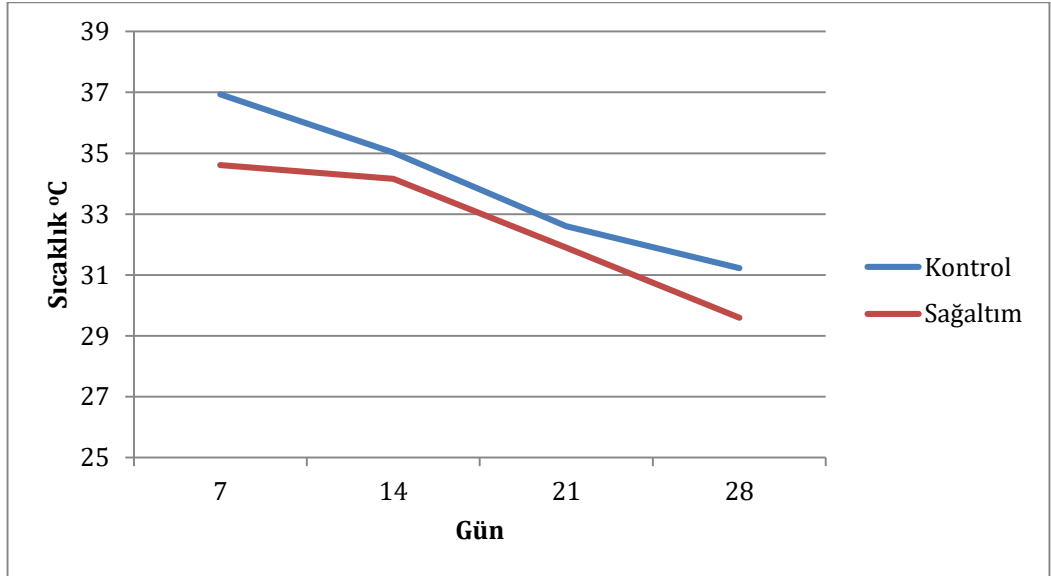


Şekil 4.12: Deney sonuna kadar artritisli ve sağlıklı pençelerin medial yüzünden alınan termografik ölçümler. Ölçümlerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.21$).



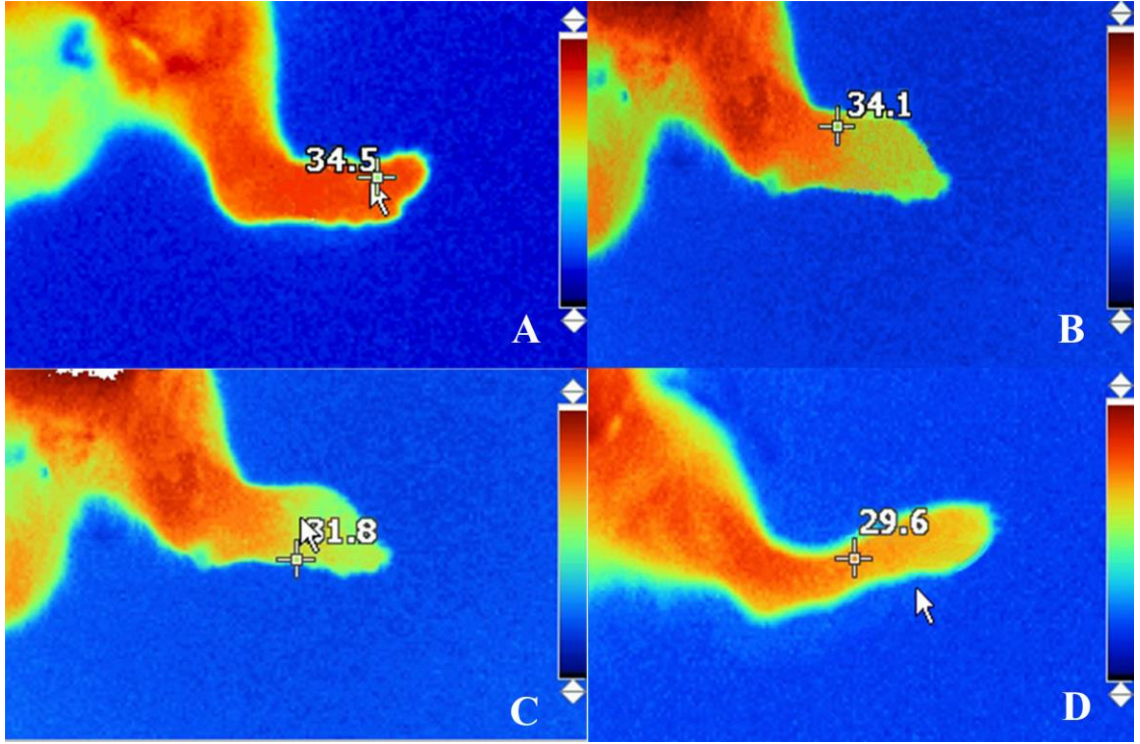
Şekil 4.13: Deney sonuna kadar artritisi oluşturulan pençelerin medial yüzünden alınan termografik ölçümler. Ölçümlerin gruplara göre değişimindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.009$).

Deney protokolünün sonuna kadar medial yüzden alınan sıcaklık değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.59$, Şekil 4.14)

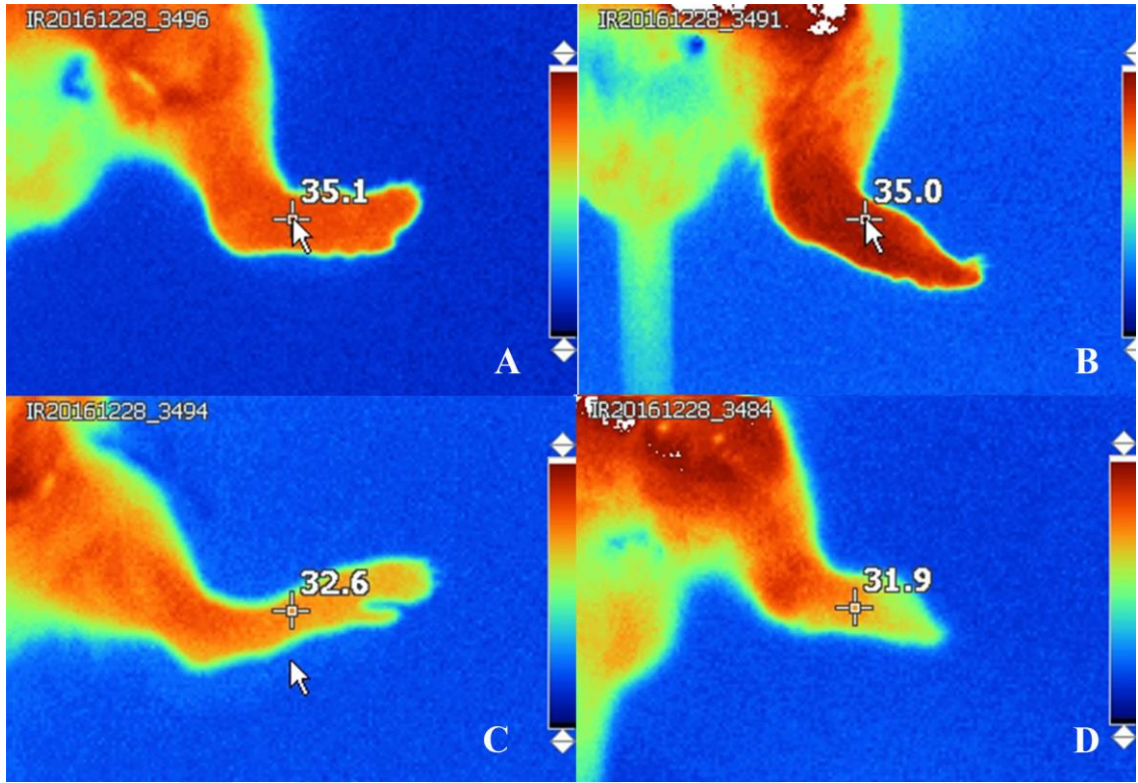


Şekil 4.14: Medial yüzden alınan termografik ölçümlerin gruplara ve zamana göre değişimi ($p=0.59$).

Kontrol ve sağaltım grubundaki deneklerden 7, 14, 21 ve 28. günlerde artrit oluşturulan pençelerin medial yüzünden alınan termografik ölçümlerin görüntüleri Şekil 4.15 ve 4.16'da verildi.

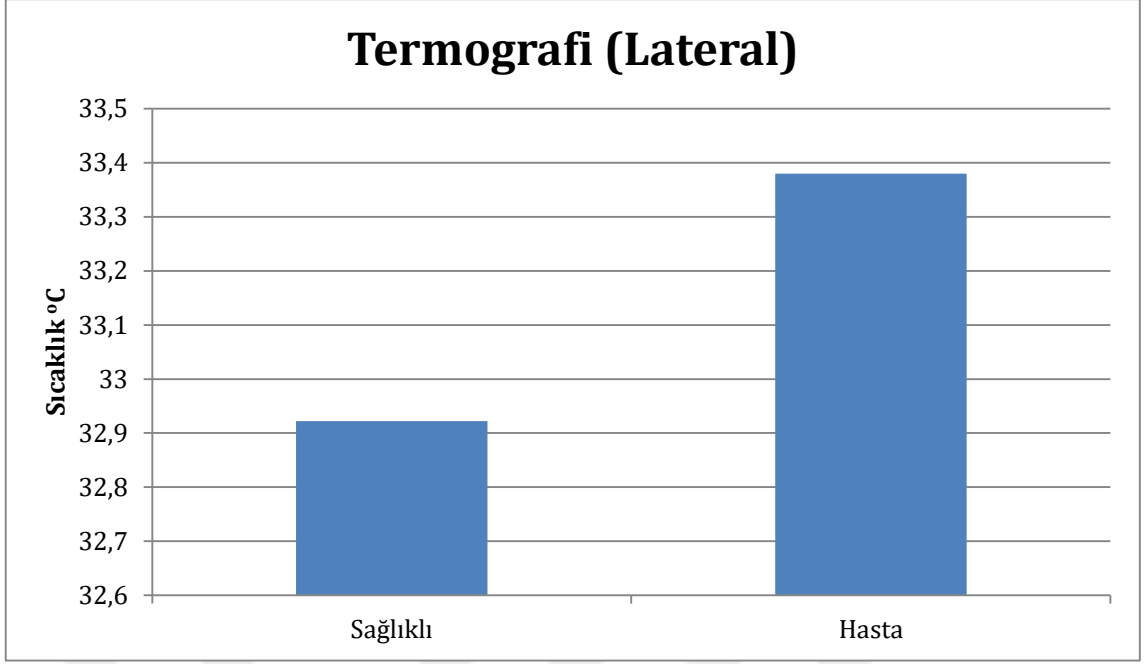


Şekil 4.15: Sağaltım grubundaki ratların 7.(A), 14.(B), 21.(C) ve 28. (D) günlerinde medial yüzden alınan termografik görüntüleri.

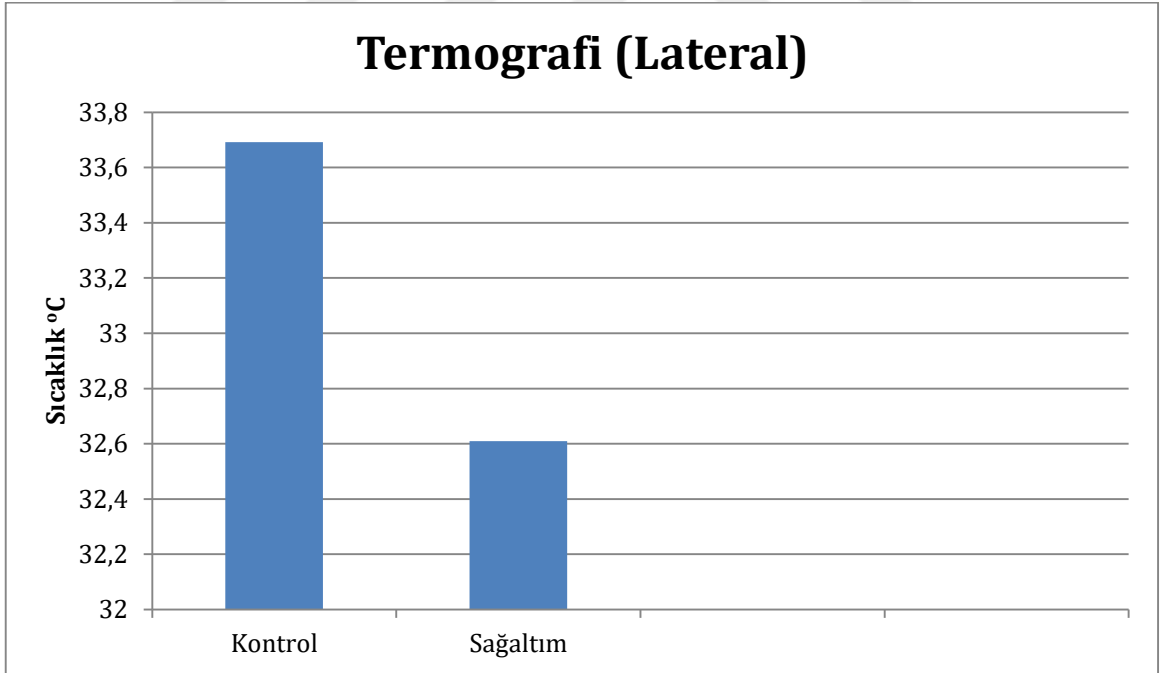


Şekil 4.16: Kontrol grubundaki ratların 7.(A), 14.(B), 21(C). ve 28. (D) günlerinde medial yüzden alınan termografik görüntüler.

Deney protokolünün sonuna kadar sağlıklı pençelerin lateral yüzünden alınan sıcaklık değerlerinin ortalaması 32.9°C iken artritisi oluşturulan pençelerde 33.3°C olarak bulundu ($p=0.38$, Şekil 4.17). Alınan ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Deney protokolünün sonuna kadar artritisi oluşturulan sağaltım grubundaki pençelerin lateral sıcaklık değerlerinin ortalaması 32.6°C , kontrol grubundakilerin ortalaması 33.6°C olarak belirlendi ve istatistiksel olarak analiz edildiğinde bu farkın anlamlı olduğu belirlendi ($p=0.043$, Şekil 4.18).

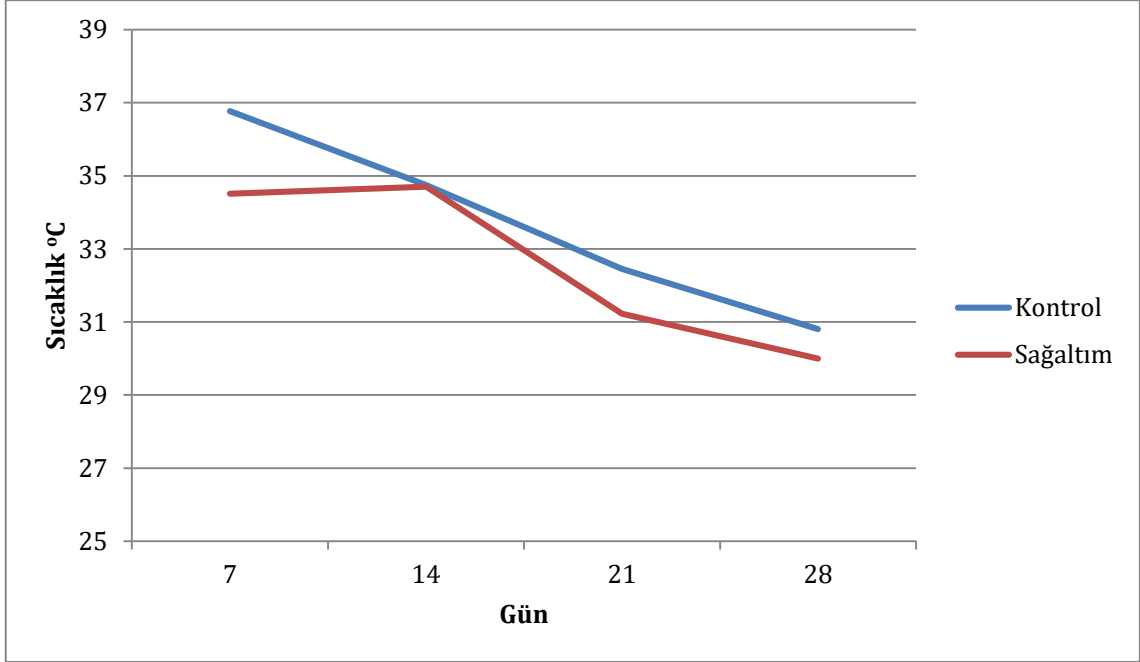


Şekil 4.17: Deneyin sonuna kadar artritisi ve sağlıklı pençelerin lateral yüzünden alınan termografik ölçümler. Ölçümlerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.38$).



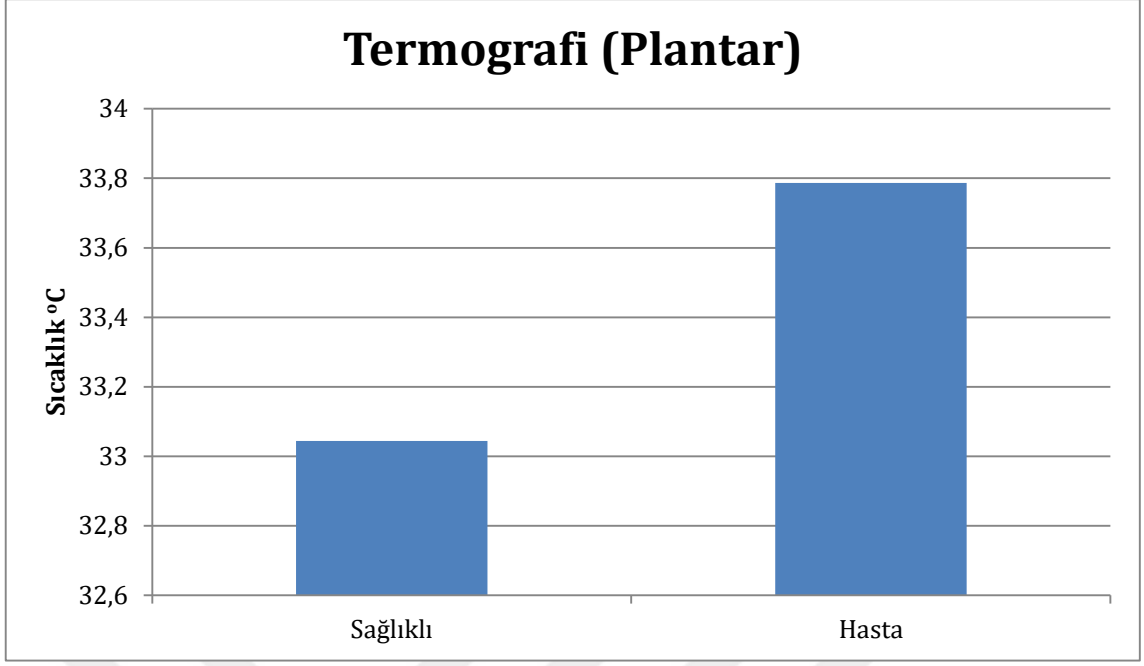
Şekil 4.18: Deneyin sonuna kadar artritisi oluşturulan pençelerin lateral yüzünden alınan termografik ölçümler. Ölçümlerin gruplara göre değişimindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.043$).

Deney protokolünün sonuna kadar lateral yüzden alınan sıcaklık değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.39$, Şekil 4.19)

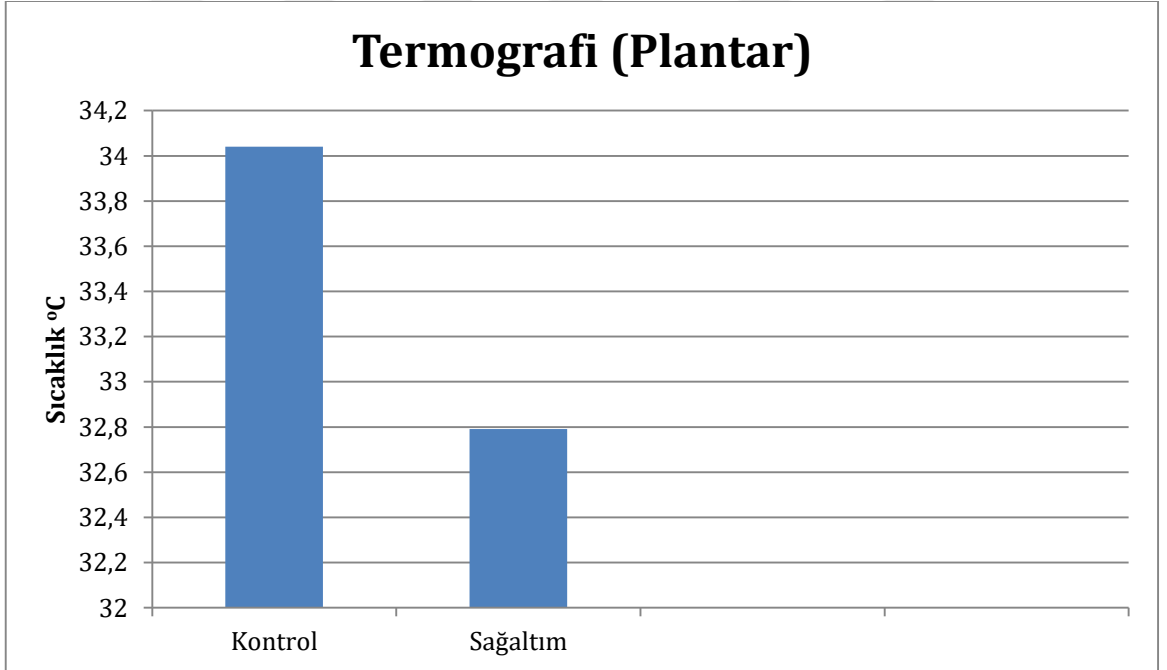


Şekil 4.19: Lateral yüzden alınan termografik ölçümlerin gruplara ve zamana göre değişimi ($p=0.39$).

Deney protokolünün sonuna kadar sağlıklı pençelerin plantar yüzünden alınan sıcaklık değerlerinin ortalaması 33.0°C iken artritisi oluşturulan pençelerde 33.7°C olarak bulundu ($p=0.16$, Şekil 4.20). Alınan ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Deney protokolünün sonuna kadar artritisi oluşturulan sağıltım grubundaki pençelerin plantar sıcaklık değerlerinin ortalaması 32.7°C , kontrol grubundakilerin ortalaması 34.0°C olarak belirlendi ve istatistiksel olarak analiz edildiğinde bu farkın anlamlı olduğu belirlendi ($p=0.022$, Şekil 4.21).

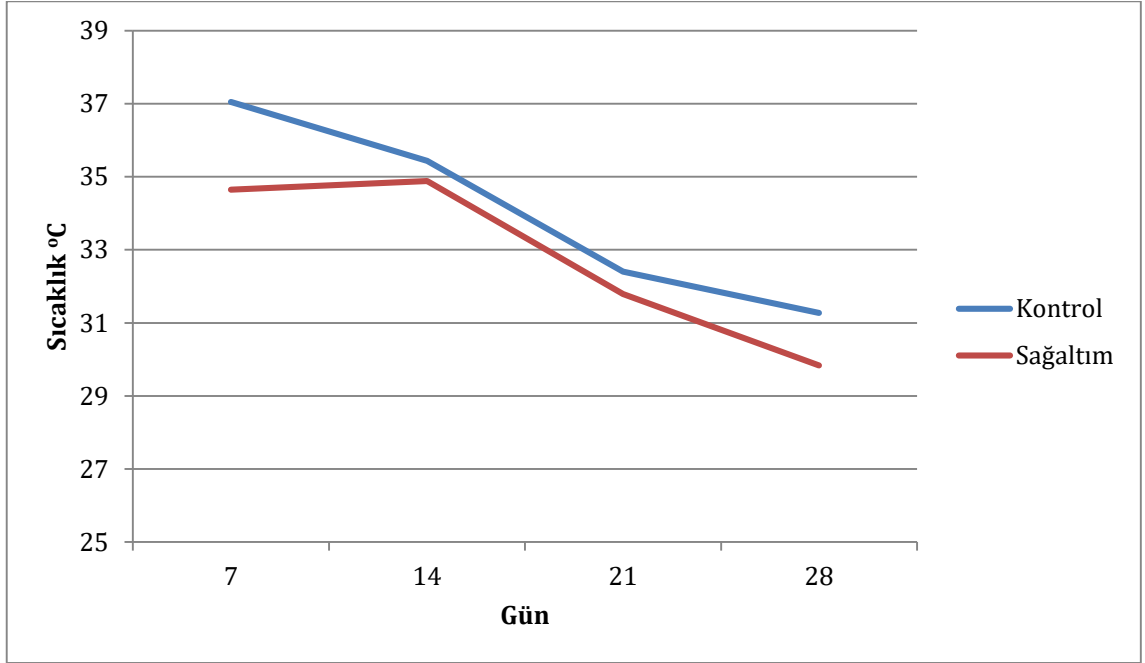


Şekil 4.20: Deneyin sonuna kadar artritisi ve sağlıklı pençelerin plantar yüzünden alınan termografik ölçümler. Ölçümlerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.16$).



Şekil 4.21: Deneyin sonuna kadar artritisi oluşturulan pençelerin plantar yüzünden alınan termografik ölçümler. Ölçümlerin gruplara göre değişimindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.022$).

Deney protokolünün sonuna kadar plantar yüzden alınan sıcaklık değerlerinin zamana ve gruplara göre değişimi analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p=0.48$, Şekil 4.22)



Şekil 4.22: Plantar yüzden alınan termografik ölçümlerin gruplara ve zamana göre değişimi ($p=0.48$).

4.3. Radyografik Muayene Bulguları

Yedinci günde alınan radyografik görüntülerde her iki gruptaki hayvanların sol ekstremitelerinde metatarsofalangeal eklem mesafelerinde artış şekillenmeye başladığı saptandı. (Şekil 4.23).



Şekil 4.23: Sağaltım grubundaki iki ratın pençelerinin A/P radyografisindeki 7. günde metatarsofalangeal eklem mesafelerindeki artış.

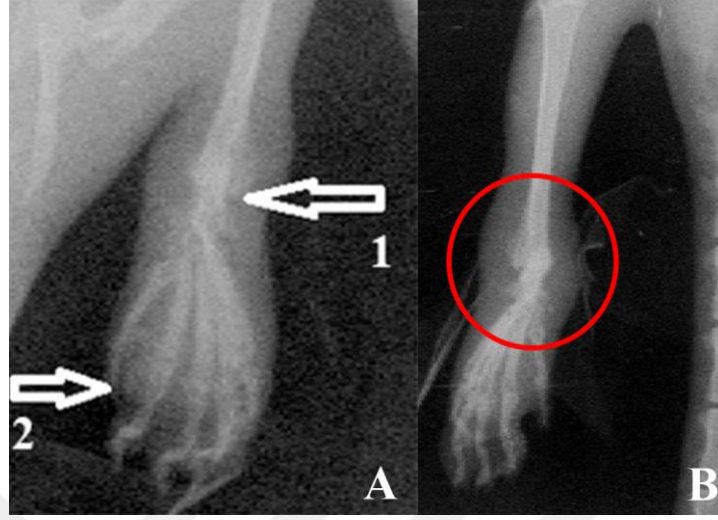
Deneyin 14. gününde kontrol grubundaki ratlarda metatarsophalangeal eklem aralıklarının kapandığı ancak sağaltım grubundaki ratlarda eklem aralığının normal olduğu belirlendi. (Şekil 4.24).



Şekil 4.24: Deneyin 14. gününde kontrol grubundaki (A, B) metatarsophalangeal eklem aralıklarındaki kapanış ve sağaltım grubundaki (C, D) metatarsophalangeal eklem aralıklarındaki normal seyre ait A/P radyografik görüntüler.

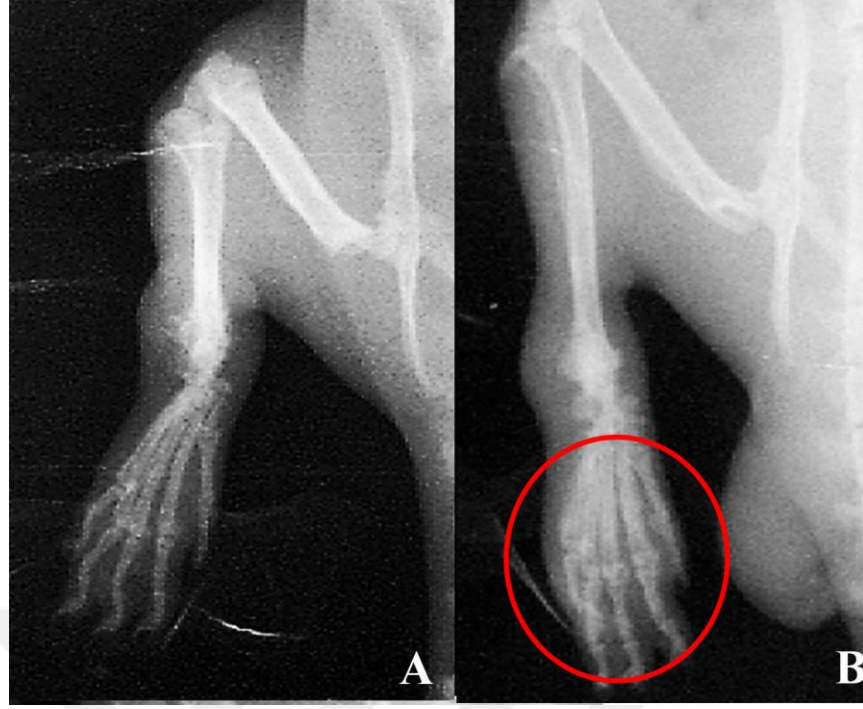
Deneyin 21. gününde kontrol grubundaki deneklerin falanks ve tarsal kemiklerinde dejenerasyon ile karakterize görünümünün olduğu, bir olguda tibiotarsal eklem dejenerasyonlarının yanında falankslarda osteofitik oluşumlar tespit gözlemlendi

(Şekil 4.25A). Sağaltım grubundaki deneklerde ise metatarsophalangeal ve tibiotarsal eklem dejenerasyonları görüldü (Şekil 4.25B).



Şekil 4.25: Deneyin 21. gününde kontrol grubundaki (A) ve sağaltım grubundaki (B) bir ratın pençelerinin A/P radyografisi. Tibiotarsal eklemdaki dejenerasyon (Ok 1) ve falankslardaki osteofitik oluşumlar (Ok 2) görüntüsü (A) ve sağaltım grubundaki bir denegin tibiotarsal eklemindeki dejenerasyon. (B)

Yirmi sekizinci günde çekilen radyografilerde sağaltım grubundaki deneklerde kemik ve eklem dejenerasyonunun kontrol grubundaki deneklere oranla daha az olduğu görüldü (Şekil 4.26). Kontrol grubundaki tüm deneklerin radyografilerinde tüm falankslarda dejenerasyonların olduğu ve bir denekte 2., 3. ve 4. falanksta kırıkların şekillendiği (Şekil 4.27 A), tüm deneklerde metatarsophalangeal eklemlerde eklem boşluklarının kapandığı ve eklem bütünlüklerinin bozulduğu, tarsal eklem diziliminde değişmelerin olduğu saptandı. (Şekil 4.27).



Şekil 4.26: 28. günde sağaltım grubundaki (A) ve kontrol grubundaki (B) ratların pençelerinin A/P radyografisindeki kemik ve eklem dejenerasyonları.



Şekil 4.27: Kontrol grubunda ait iki ratın pençelerinin 28. gündeki A/P radyografisi. Falankslarda kırıkların olduğu (A) ve başka bir denekte tibiartarsal eklem dejenerasyonları belirlendi.

5. TARTIŞMA

Artritiser hayvanlarda oldukça fazla görülen ve sağaltımı zaman alan bir hastalıktır. Bu nedenle günümüze kadar çok sayıda deneysel artritis oluşturulan çalışmalar yapılmıştır.^{58,59,60} Bu çalışmalarda adjuvant artiritis oluşturulması için genellikle erişkin ratlar kullanılmıştır. Ratlarda oluşturulan bu artiritis modelinin güvenilir bir yöntem olduğu ve hastalığın patofizyolojisi için uygun bir model olduğu literatürde belirtilmiştir.⁶¹ Literatür çalışmalarına uygun olarak bu çalışmada da erişkin ratlarda deneysel artritis oluşturularak 28 gün boyunca hastalığın takibi yapıldı.

Artritis oluşan eklemlerde eklem kıkırdağının kendini onarma olasılığı oldukça düşüktür. Hastalık ilerlediğinde özellikle eklem kıkırdağı ve subkondral kemikte ilerleyici dejenerasyonlar oluşabilmektedir.⁵⁹ Artritis oluşturulan modellerde kemikteki bu dejenerasyonların ve kullanılan ilacın etkinliğinin ortaya konulabilmesi için takip süresinin artırılması gerekmektedir. Bu amaçla modelin kullanıldığı çalışmalarda genellikle 28. güne kadar haftalık olarak parametrelerin ölçümü yapılmaktadır.^{55,62} Xia ve ark. ödem oluşumu, artiritis skorunun klinik olarak değerlendirilmesi ve farklı laboratuvar analizlerini araştırdıkları bir çalışmada, ödem ve artritis skorunun 14 ve 28. günlerde arttığını belirtmişlerdir.⁵⁶ Literatür bilgiyle uyumlu olarak araştırmamızda da deneysel olarak artritis oluşturulduktan sonra denekler 7, 14, 21, ve 28. günlerde klinik, radyografik ve termografik olarak izlenerek deney protokolü tamamlanmıştır.

Ratlarda deneysel olarak oluşturulan adjuvant artritis modeli klinik ve preklinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan bir modeldir. İnflamasyonun hemen başlaması, belirgin bir kemik rezorbsiyonu ve periostal kemik proliferasyonunun oluşması bu modelin avantajları arasında yer almaktadır.⁶³ Bu amaçla deneysel çalışmalarda Freund's Complete Adjuvant (FCA) solüsyonu farklı uygulamalar şeklinde

kullanılabilmektedir. Hatip ve ark. 2009 yılında yayınladıkları çalışmada 0,1 ml'lik FCA solüsyonunu ratların sağ arka pençelerinin plantar yüzlerine intradermal tek enjeksiyon halinde uygulamışlardır.⁶⁴ 2012 yılında yapılan bir çalışmada FCA solüsyonu ratların sol arka ayak pençelerine 0 ve 7. gün olmak üzere 0,1 ml intradermal olarak uygulanarak adjuvan artritisi oluşturulmuştur.⁶² Arthritis modeli oluşturmak için FCA solüsyonunu 0,1 ml dozunda deri altı yolla uygulayan araştırmacılar bulunmaktadır.^{55,56} Yapılan literatür taramalarında deneysel artritisi modellerinin oluşturulmasında çoğu çalışma 0.1 ml dozda solüsyon kullanmıştır. Ancak 0,5 ml dozda kullanan çalışmalar da mevcuttur.^{65,66} Bu yüzden araştırmamızda deney hayvanı olarak kullanılan Sprague-dawley ırkı ratlarda uygulama kolaylığı olduğu için deri altı yol tercih edilmiş ve literatürde farklı dozlar verildiği için sol arka pençelerde dört noktadan 0.1'er ml FCA solüsyonu enjekte edilmiştir. Uygulama sonrası deneyin 3. gününde artritisi klinik bulguları deneklerde gözlenmiştir.

Çalışmamızda 24 adet rat her grupta 12 rat olacak şekilde 2 ayrı gruba ayrıldı. Bütün ratların sol pençelerinde 0,1 ml FCA solüsyonu uygulanarak deneysel artritisi oluşturulduktan sonra kontrol grubuna sağaltım uygulanmazken, sağaltım grubuna sefaleksini ve diklofenak sodyum uygulandı. Antibiyotik uygulamalarının uzun süre devam etmesi direnç oluşumuna yol açabilmektedir.⁶⁷ Antibakteriyel aktivite gösteren ancak antibiyotik olmayan bir ilacın sağaltım protokolüne ilave edilmesi, antibiyotiğe karşı oluşan direnci engelleyebilmektedir.⁶⁷ Antibakteriyel aktivite gösteren non-steroid antiinflatuvar ilaçlar ağrı ve yangının giderilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu gruptaki ilaçların özellikle de diklofenak sodyumun antibakteriyel etkisinin olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.^{65,68,69} Hem gram pozitif hem de gram negative bakterilere karşı güçlü bir etki gösteren^{67,70,71} diklofenak sodyum daha az GI yan etkilere neden olan güçlü bir antiinflatuvar, antipiretik ve analjezik etkili bir ilaçtır.⁷²

Araştırmamızda sağaltım grubunu oluşturan ratlara antibiyotik verilmesinin yanısıra bir non steroid antinflatuvar olarak diklofenak sodyumun seçilmesinin nedeni, güçlü bir yangı giderici özellik taşımasının yanında antibakteriyel etkisinin kanıtlanmış olmasıdır. Non steroid antiinflatuvar ilaçların oral, kas içi ve damar içi uygulanmasında ilacın güvenilirliğini ortaya koyan bir çok çalışma olmasına rağmen eklem içine uygulanmasında hem kısa hemde uzun dönemde güvenilirliği hala tartışılan bir konudur.⁶⁴ İlaçların eklem içine uygulanması yönündeki çalışmaların halen sürdürülüyor olması nedeniyle, yapılan çalışmada güvenilirlikleri ortaya konmuş olan oral yol tercih edilmiştir. Çalışma süresince oral uygulamanın kullanım kolaylığı açısından avantajlı olduğu görülmüştür.

Literatür veriler incelendiğinde artrit çalışlarında pençe ödeminin klinik olarak takibinin yapıldığı ve oluşan ödemin analiz edilerek klinik bulgu şeklinde sunulduğu belirlenmiştir.⁷³ Pençe ödeminin ölçümünde pletismometre adı verilen bir cihaz kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda ise ölçümlerin deney tüpü aracılığıyla yapıldığı görülmektedir. Ödem ölçümlerinin yapılmasında deney tüpünün kullanılmasının pletismometreye göre fazla dezavantajı olmadığı, pletismometre ile % 4'lük bir hata payı ile birlikte ölçüm yapıldığı bildirilmiştir.^{64,74} Deney tüpünün kullanımı ise şöyle açıklanmaktadır. Kan almak için kullanılan tüp çeşme suyu ile doldurulduktan sonra deney hayvanının pençesi tüpün içine daldırılarak suyu taşıması sağlanır. Taşan su miktarının ölçülmesi ile pençe volümünün ölçümü yapılmış olur. Bu işlemlerde dikkat edilmesi gereken nokta ölçümlerin aynı kişi tarafından yapılması ve farklılıkların en aza indirilmesidir.⁷⁴ Araştırmamızın parametrelerinden biri olan pençe ödeminin ölçümü, deneysel olarak oluşturulan artrit modellerinde literatürde bahsedildiği gibi deney tüpüne silme su doldurulup pençe daldırılarak taşan su miktarının hesaplanması ile yapıldı.

Ratların arka sol pençelerine deri altı yolla çevresel dört noktadan 0,1 ml FCA solüsyonunu enjekte edildikten 24-48 saat sonra sağaltım grubunda yer alan bir denekte daha az olmak üzere tüm ratlarda yangısal reaksiyon oluştu. Klinik olarak kızarıklık ve/veya şişkinlik oluşumunun artritise lehine yorumlandığı bir çalışmada da deney grubundaki ratların hepsinde üçüncü günde artritise oluşturulduğu belirtilmiştir.⁶² Literatür veri ile uyumlu olarak çalışmamızda da üçüncü günün sonunda deney hayvanlarında bölgesel şişkinlik, kızarıklık, çevre dokulara oranla lokal sıcaklık artışı, topallık ve eklem hareketlerinde kısıtlanma gibi semptomların varlığı klinik olarak saptandı. Elde edilen bu klinik bulgular ile deneysel artritise modelinin oluştuğu kabul edilerek olguların takiplerine 28 gün boyunca devam edildi.

Artritise klinik muayenesinde şişkinlik ve ağrı nedeniyle topallığın oluşumu kaçınılmazdır.⁷⁵ Bölgenin palpasyonunda ise sıcaklık artışı ile birlikte çoğu olguda fistülizasyonun oluştuğu ve irin akıntısı tanımlanmaktadır.⁷⁵ Bizim çalışmamızda da uyumlu olarak 3. günde sıcaklık artışının ve şişkinliğin oluştuğu, deneyin 14. gününde kontrol grubundaki iki ratta pençenin dorsal yüzünde, sağaltım grubundaki bir ratta pençenin plantar yüzünde içinden kanla karışık irinli bir akıntının geldiği fistüller belirlenmiştir. Deney protokolünün son haftasında özellikle sağaltım grubundaki rattaki fistülizasyonun küçüldüğü ve akıntısının yok olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubundaki ratlarda belirlenen fistüllere göre sağaltım grubundaki rattaki fistülün ilaçların etkileri nedeniyle daha çabuk kapandığı görülmüştür.

Deney protokolüne alınan ratların 7, 14, 21. ve 28. günlerde canlı ağırlık ölçümleri yapılmış, sağaltım grubundaki ortalamanın 393 gr, kontrol grubundaki ağırlık ortalamasının 387 gr olduğu belirlendi. Canlı ağırlığa ait alınan verilerin istatistiksel analizi yapıldığında deney sonuna kadar canlı ağırlıkların zamana ve gruplara göre anlamlı olarak değişmediği ve istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı.

Ancak 2009 yılında, bizim çalışmamızla aynı şekilde FCA solüsyonu kullanılarak artritisi modeli oluşturulan bir çalışmada⁶⁴ kontrol grubundaki ratlarda kilo artışı gözlenirken, diğer gruplarda kilo kaybı olduğu bildirilmiştir. Bahsi geçen bu çalışmada kontrol grubundaki ratlara model oluşturulmamış, model oluşturulan diğer gruplara da sağaltım uygulanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise bütün ratlarda deneysel artritisi modeli oluşturuldu ve bir grup hayvana sağaltım uygulandı. 2. gruptaki ratlarda kilo kaybının olmaması sağaltım amacıyla kullanılan sefaleksinin ve non steroid antiinflatuvar bir ilaç olan diklofenak sodyumun etkinliği ile açıklanabilmektedir. Örnek verilen literatürde⁶⁴ sağaltımı yapılmayan ratlarda kilo kaybının olduğu ve bunun da artritisiye bağlı klinik bulgular kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bahsedilen bu noktada çalışmamızda kontrol ve sağaltım grubunda canlı ağırlıklar arasında anlamlı bir fark bulunmamasının sebebi olarak, antibiyotik olarak kullanılan sefaleksinin etkinliğinin, daha önce literatürde belirtildiği gibi^{65,68,69} diklofenak sodyum ile daha da arttırıldığı sonucuna varılmıştır.

Deneysel artritisi oluşturulan çalışmalarda pençe ödem ölçümlerinin yapılması önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir.^{74,76} Xia ve ark. FCA solüsyonu ile artritisi oluşturduktan sonra pençe ödemlerini ölçmüşler ve kontrol grubundaki ratlarda 14 ve 28. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını, sağaltım grubundaki ratların pençe ödemlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az olduğunu bildirmişlerdir.⁷⁷ Araştırmamızda deney süresince 7, 14, 21, ve 28. günlerde her iki gruptaki ratların pençe ödem ölçümleri yapıldı. Ancak alınan ölçümlerin gruplara ve zamana göre değişimi analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Örnek verilen literatür ile bizim çalışmamız arasındaki bu farklılığın sağaltım grubunda kullanılan ilaçların etkinliği ile ilişkili olabileceği kanısına varıldı.

Hastalık belirtileri çok uzun zamandan beri incelenmektedir. Eski Mısırdaki derideki sıcaklık artışının hastalıkların bir göstergesi olduğundan bahsedilmiştir. Deri sıcaklığı birçok faktörden etkilenebilmesine rağmen yangısal bir hastalık göstergesi olabileceği bilinen bir gerçektir.⁶⁶ Artritis olgularında tanıya gitmek için deri sıcaklığının da kontrol edildiği klinik bulgular, radyolojik bulgular ve laboratuvar testleri kullanılmaktadır.⁷⁸ Klasik yöntemlerin yanında tanısal amaçlı ve hastalığın prognozu hakkında fikir sahibi olunması amacıyla hem hayvan modellerinde hem de insanlarda irin oluşumu ile seyreden hastalıklarda termografi kullanımının etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. Hassas ölçüm yapılması, non invaziv bir yöntem olması, uygulama esnasında dokulara herhangi bir ışın, dalga ya da sinyal göndermeyip sadece dokulardan yayılan IR ışınlarını tespit etmesi dolayısıyla canlılara hiçbir zararının bulunmaması, uygulama sırasında ağrı vb. belirtiler oluşturmaması gibi nedenler termografi kullanımını avantajlı hale getirmektedir.^{27,79}

Borojevic ve ark. el eklemlerinde RA ve OA bulunan insanlarda dorsal ve ventral yüzden termografik ölçümler yapmışlar, elde ettikleri sonuçları kontrol grubunda yer alan sağlıklı insanlarla karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucu olarak RA'lı ellerde sıcaklık artışının anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.⁶⁶ Jasemian ve ark.larının ratlar üzerinde yaptıkları artritis çalışmasında klinik takibin yanında termografik ölçümler yapılmış ve sağaltım grubunda önemli klinik belirtiler belirlenemediği dönemde termografik olarak anlamlı farklılığın olduğu rapor edilmiştir.⁸⁰ Termografi beşeri hekimlikte romatolojide artritis olgularında yangısal durumun kantitatif araştırmasında ağırlıklı olarak kullanılmakta⁸¹ ve çoğu çalışmada hastalık indeksi ile arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir.^{82,83,84} Örnek verilen çalışmalarda termografik ölçümlerin diğer yöntemlere göre daha hassas veriler verdiği anlaşılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda artritis oluşturulan pençelerde klasik

yöntemlerin yanında 7, 14, 21 ve 28. günlerde termografik olarak pençelerin dorsal, medial, lateral ve plantar yüzlerinden, aynı zamanda sağlıklı pençelerden de sıcaklık ölçümleri yapılarak değerlendirilmiştir.

Belirtilen günlerde alınan sıcaklık ölçümlerinin hepsinde hastalık oluşturulan pençelerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan 1 °C'lik artışların (dorsal yüz; sağlıklı 32.9°C, hasta 33.6°C. medial yüz; sağlıklı 32.9°C, hasta 33.5°C. lateral yüz; sağlıklı 32.9°C, hasta 33.3°C. plantar yüz; sağlıklı 33°C, hasta 33.7°C) şekillendiği bulunmuştur. Hastalığın oluşumu ve patogenezi düşünüldüğünde literatür verilere uyumludur. Sneekhalatha ve ark.⁸⁰ ratlarda artritisi oluşturduktan sonra termografik ölçümler yapmış ancak sadece sağlıklı ve hastalıklı bölgeler arasındaki korelasyonu değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda daha detaylı veriler elde edebilmek amacıyla hastalık oluşturulan pençelerde dört noktadan ölçümler alınarak analiz edilmiştir. Artritisi oluşturulan gruplarda ise 7, 14, 21 ve 28. günlerde alınan termografik ölçümlerde sağaltım yapılan gruplarda sıcaklığın, kontrol grubuna göre daha az olduğu görülmüştür. Sağaltım yapılan ratlarda sıcaklıkların daha düşük olmasının kullanılan ilacın etkinliğinden kaynaklandığı sonucuna varılmıştır.

Termografik ölçümlerin yapılması artritisi tanımasında kullanılan en yeni yöntemlerden biridir. Hastalığın erken dönemlerinde de eklem hasarı oluşabileceği için termal kameranın kullanımı önem kazanmaktadır.²⁷ Araştırmamızda deney sonuna kadar canlı ağırlık ve pençe ödem ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamasına rağmen, termografik ölçümler değerlendirildiğinde hastalıklı ve sağlıklı bölgeler arasında anlamlı bir farkın olduğu saptanmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda klinik semptomların tam olarak ortaya çıkmadığı olgularda bile termografinin klinisyene tanı için sonuç verebileceği kanısına varılmıştır.

Eklemlerdeki yangısal lezyonlar, yangılanan dokudaki vaskülarizasyonun artmasıyla beraber sıcaklığın da artışı ile karakterizedir.⁸⁵ Bu nedenle artrit olgularında bölgesel sıcaklığın belirlenmesi önemli bir parametre olarak değerlendirilir. Termografi ile sıcaklık artışının belirlenmesi son yıllarda çok dikkat çeken bir uygulamadır.⁸⁶ Literatür veriler incelendiğinde artrit çalışmaları hastalıklı bölgeden en yüksek ve en düşük sıcaklıkların alındığı ve buna göre analiz yapıldığı görülmüştür.^{87,88,89,90,91} Bizim çalışmamızda da termografik bulguların detaylandırılması amacıyla artrit oluşturulan bölgenin dorsal, medial, lateral ve plantar olmak üzere dört farklı noktadan ölçümleri yapıldı. Çalışma sonuçlarımıza göre sağaltım uygulanmış ve uygulanmamış dokular karşılaştırıldığında belirlenen sıcaklık artışlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağaltım grubundaki ratlarda dört noktadaki sıcaklık artışlarının hemen hemen aynı olduğu (dorsal 32.5 °C, medial 32.5 °C, lateral 32.6 °C ve plantar 32.7 °C) saptandı. Sağaltım yapılmayan kontrol grubundaki ratlarda ise dorsal, medial ve lateral yüzlerdeki artmış sıcaklık değerleri birbirine çok yakın iken (dorsal 33.9 °C, medial 33.9 °C ve lateral 33.6 °C) plantar yüzdeki sıcaklığın daha yüksek olduğu (34 °C) sonucuna ulaşıldı. Elde edilen veriler doğrultusunda kontrol grubunda diğer bölgelere göre plantar yüzden alınan sıcaklık artışının ratların yaşamını sürdürürken pençelerinin plantar yüzü ile yere basmaları ve basış sırasında travmaya bağlı olarak kan dolaşımının daha da artmasından kaynaklandığı kanısına varıldı. Sonuç olarak artrit olgularında özellikle sağaltım için geç kalınmış durumlarda hareketsizliğin sağlanmamasının lokal sıcaklık artışına yol açarak hastalığın patogenezinin yanlış yorumlanabileceği düşünüldü. Çalışmamızda dorsal, medial ve lateral yüzlerden alınan ölçümlerin birbirine yakın değerler taşıması, plantar yüzden alınan ölçümlerin yere basış kaynaklı daha yüksek olması nedeniyle,

klirik açıdan dorsal, medial ve lateral yüzden alınan ölçümlerin değerlendirilmesinin plantar yüze oranla daha avantajlı olacağı kanısına varıldı.

İnsanlarda osteoartritisi diz eklemlerinde yapılan çalışmada termografik ve radyolojik takip yapılmış ve alınan termografik sıcaklıklar radyolojik bulguların şiddeti ile korelasyon göstermiştir.⁹² Artritis olgularında direkt radyografik muayene yapıldığında eklem aralıklarında artış, osteomyelitis, eklemi oluşturan kemiklerin yüzeylerinde porozite ve sublukzasyonlar belirlenebilir.¹⁰ Deneysel olarak artritis oluşturduğumuz çalışmamızda her iki gruptaki ratların sol ekstremitelerinde metatarsofalangeal eklem mesafelerinde artış yedinci günde belirlendi, on dördüncü günde özellikle kontrol grubundaki ratlarda eklem aralıklarının kapandığı saptandı. Yedinci gün radyografik bulgularımızda eklem aralığının artışı yanında kemik yüzeylerinde dejenerasyon ya da kemik üremesi gibi kronik olgularda ortaya çıkan bulgular gözlenmedi. Sadece eklem aralığında artışların belirlenmesi kemik ve eklem dokuda henüz yıkımlanmaların ilerlememesinden kaynaklandığı sonucuna varıldı. Literatrde⁹³ belirtildiği gibi yıkım sürecinin ilerlemesi ve fibrozis oluşumu ile birlikte oluşan eklem mesafesinde daralma bizim çalışmamızda 14. gün bulguları arasında yer almaktadır. Deney protokolünün 14 günlük periyodu değerlendirildiğinde artritisin başlangıç döneminde literatür verilerle uyumlu olarak²¹ 7. günde efüzyona bağlı olarak eklem aralığının genişlemesi, daha sonra kıkırdak yıkımına bağlı olarak kemik bölgelerinde erozyonlar ve eklem aralığında simetrik daralma çalışmamızın ikinci haftasında özellikle sağaltım yapılmayan kontrol grubunda radyografik olarak belirlendi. Artritis eklem ve kemikler üzerinde çok hızlı yıkıma neden olabilen bir hastalık olarak kabul edilmektedir.⁹⁴ Oluşumundan en erken 48 saat sonra ödemin ortaya çıkışı ile farkedilen⁹⁵ ve kemik matriksinin en az 1/3' etkileninceye kadar kemikte yıkımlanmaların oluşmadığı kronik bir hastalıktır.⁹⁶ Hastalığın başlangıcından

birkaç hafta sonra radyografik bulguların netleştiği, daha önceki dönemde prognozu belirleyecek bir veri oluşturamadığı rapor edilmiştir.⁹⁷ Literatür bilgileri doğrultusunda kemiklerde yıkımlanma ile birlikte seyreden artritlerin klinik muayenesi ile birlikte radyografik ve diğer görüntüleme yöntemlerinin kullanılması prognozun belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Hastalığın son döneminde ise yıkımlanma ilerleyerek kemik ve eklem dokuda destrüksiyonlar net olarak izlenir.^{21,98} Eklem efüzyonunun belirlendiği ilk dönemde aynı zamanda klinik olarak ağrıya bağlı hareket kısıtlanması ve lokal sıcaklık artışı da ortaya çıkmaktadır.⁹⁹ Deneysel artrit olgularını klinik, radyografik ve termografik olarak 28 gün boyunca takip ettiğimiz araştırmamızda da literatür verileri ile uyumlu olarak sol arka pençelerde oluşan ödem, enjeksiyonu takiben 3. günde belirlendi, termografik olarak da lokal sıcaklık artışını destekleyen veriler elde edildi. Yayınlanan bir literatüre göre⁹⁵ eklem aralıklarının daralması hastalığın progresyonunu göstermektedir ve bu dönemlerde klinik semptomlara korelasyonu azdır. Sağaltım yapılmayan kontrol grubundaki tüm ratlarda metatarsophalangeal eklem aralıklarının kapandığını deney protokolünün 14. gününde radyografide belirledik. Örnek verilen literatürden⁹⁵ yola çıkarak çalışma bulgularımızın uyumlu olduğu, aynı zamanda klinik semptomlar ile korelasyonunun azlığı nedeniyle görüntüleme yöntemlerinin artrit olgularında tanı konulması ve prognoz belirleme yönünden çok önemli bir yeri olduğu sonucuna varıldı.

Gökhan ve Öztürk¹³ radyografinin buzağılardaki artrit olgularında prognozun belirlenmesi amacıyla uygulandığını, klinik belirtilerin ortaya çıkmasından iki hafta sonra radyografik bulguların saptanabileceğini ve bu bulguların da osteofitik üremelerle birlikte eroziv alanlar olduğunu rapor etmişlerdir. Deney protokolümüzün ikinci haftasında kontrol grubunda eklem aralıklarının kapandığı, sağaltım grubunda eklem aralıklarının normal olduğu bulgularımız, hastalığın iki tür arasında farklı bir prognoza

sahip olabileceği ve FCA solüsyonu kullanılarak oluşturulan deneysel artritis olgularında farklı bir seyir izlenebileceği düşüncesini doğurdu. Örnek verilen literatür¹³ bulguları araştırmamızın 21. gününde, kontrol grubunda falanks ve tarsal kemiklerde dejenerasyon, bir olguda falankslarda osteofitik oluşumlar, sağaltım grubunda da metatarsophalangeal eklem dejenerasyonları şeklinde belirlendi. Yirmi sekizinci günde alınan radyografilerde kontrol grubundaki ratlarda falankslarda yapısal bozulmalar ile birlikte kırıkların oluştuğu, tüm deneklerde eklem boşluklarının kapandığı ve tarsal eklem diziliminde bozuklukların oluştuğu gözlemlendi. Elde ettiğimiz bulgularla paralel olarak Bumin ve ark.¹⁹ yaptıkları çalışmada tipik belirtilerin 4-5 hafta sonra ortaya çıktığını ve osteolitik lezyonlara bağlı olarak kemik diziliminde bozulmalar olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada olgularda osteofitik üremeler ile birlikte kemik bütünlüğünü bozan dejenerasyonların ortaya çıkması bizim çalışma bulgularımızla benzerlik göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Artritiser tüm hayvan türlerinde görülebilen ve kemiklerde yıkımlanma ile seyredabilen bir hastalıktır. Günümüze kadar çok sayıda artritiser çalışması yapılmış olmasına rağmen, semptomların tam olarak ortaya konması için tek bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Hastalığın tanısının konması, bulunduğu evrenin saptanması, en önemlisi de eklem ve kemik dokuda oluşturduğu deformasyonların belirlenmesi amacıyla klinik bulguların yanında radyografi, ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır. Artritiserin oluşumunda lokal sıcaklığın önemli oranda artması, görüntüleme yöntemlerinden biri olan termografinin bu alanda kullanıma girmesine yol açmıştır. Bu bilgilerden yola çıkılarak yapılan tez çalışmasında deneysel olarak artritiser oluşturulan ratlarda 28 gün boyunca takip yapılmış ve elde edilen veriler ile termografinin rutinde kullanılan klinik bulgular ve radyografiye iyi bir alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır. Özellikle akut artritiser olgularında kemik ve eklem yıkımlanması radyografide tam olarak belirlenemezken, temografik sıcaklık artışlarının belirlenmesi hastalığın tanısının çok erken dönemde konulabilmesini sağlamaktadır. Çalışmamızdan elde edilen bulgular doğrultusunda artritiserin çok görüldüğü buzağı gibi hayvan türlerinde rutin termografi taramasının yapılması ve bir derecelik sıcaklık artışının belirlenmesi o bölgede bir lezyon varlığı şüphesini taşıması yönünden önerilmektedir. Tanısının geç konulması ile sağaltımın da daha zorlaştığı artritiser olgularında, radyolojik belirtiler bile ortaya çıkmadan önce termografik sıcaklık artışı ile tanı konulabilmesi termografinin avantajı olarak düşünülmüştür. Hastalığın tanısı konduktan sonra yine dokudaki sıcaklık değişiklikleri yorumlanarak ve sağlıklı doku ile karşılaştırılarak prognoz daha kolay bir şekilde belirlenebilmesi de termografinin diğer bir avantajı olarak görülmektedir. Sonuç olarak elde edilen bulgular

temografinin artrit s olgularında tanı ve prognoz aşamasında oldukça avantajlı bir yöntem olduğunu göstermiştir.



KAYNAKLAR

- 1- Samsar E, Akın F. *Genel Cerrahi*, 2 Baskı. Ankara, Medipres Yayınları, 2003.
- 2- Yanık K, *Genel Cerrahi*, 1. Baskı, Bursa, Uludağ Üniversitesi Yayınları, 2012, 197-208.
- 3- Tüzün F, Yavuz M, Akarırmak Ü, *Hareket Sistemi Hastalıkları*, 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1997
- 4- Atalan G, Güneş V, Kibar M, Doğan Z, Bekdik İK, Apaydın N, Aslan Ö. Buzağılarda gözlenen eklem yangılarının düşük frekanslı lazer ve dmso ile sağaltımının karşılaştırılması. *Erciyes Üniv Sağ Bil Derg*, 2015, 24: 14-23.
- 5- Kirazlı Y, Akıner A. Osteoartritle hastalık modifiye edici ilaçlar. *Rom Bül*, 3,(2002)
- 6- Arıcan M, Elma E, Özkan K. Buzağılarda ekstremitelerde görülen enfeksiyöz artrit olgularının klinik değerlendirilmesi. *Vet Cer Derg*, 1998, 4 (1-2) : 5-7.
- 7- Cihan M, Özaydın İ, Baran V, Kılıç E. Buzağılarda akut artritlerde intraartüküler dimethylsulfoxidine (DMSO) ile sağaltımı. *Kafkas Üni Vet Fak Derg*, 2002, 8(1): 11-15.
- 8- Francoz D, Desrochers A, Fecteau G, Desautels C, Latouche SC, Fortin M. Synovial fluid changes in induced infectious arthritis in calves. *J Vet Intern Med*, 2005, 19: 336-343.
- 9- Jackson P, Cockcroft P. Clinical Examination of Farm Animal, 5th ed. USA, *Blackwell Science*, 2007: 181-183.
- 10- Öztuna V. Septik artrit. *TOTBİD Dergisi*, 2010, 9(2): 101-106.
- 11- Shupe LJ. Arthritis in Cattle. *Can Vet J*, 1961, 2(10): 369-376.

- 12- Hişmioğulları ŞE, Hişmioğullar AA. Etçillerde karşılaşılan eklem hastalıklarında matriks metalloproteinazlarının rolü ve sağaltım seçenekleri. *Balıkesir Sağ Bil Der*, 2014, 3(1): 50-61.
- 13- Gökhan N, Öztürk S. Buzağılarda artritlerin tanısında klinik, radyolojik, ultrasonografik ve histopatolojik bulguların değerlendirilmesi. *Erciyes Üni Vet Fak Dergisi*, 2016, 13(1): 19-29.
- 14- Sarierler M, Alkan Z. Artritli sığırlarda klinik, radyolojik ve arthroskopik bulguların karşılaştırılması. *Vet Cer Der*, 2002, 8(3-4): 41-47.
- 15- Arıcan M, Çalım KN. Köpek artritlerinin oluşumunda enzimlerin rolü ve sağaltımına yeni bir bakış osteoarthritis, romatoid artris, etiyoloji, patogeneze, teşhis, tedavi. *Vet Bil Derg*, 2004, 20(1): 71-76.
- 16- Alkan Z. *Veteriner Radyoloji*, 6. Baskı. Ankara, Mina Ajans Matbaacılık, 1999: 275-298.
- 17- Bilgili H, Orhun S. Tavşan diz eklemine oluşturulan deneysel osteoarthritis' de eklem dokularında gelişen değişikliklerin radyolojik ve histopatolojik olarak araştırılması. *Vet Cer Derg*, 2002, 8(1-2): 8-12.
- 18- Bumin A, Temizsoylu MD, Kibar M, Alkan Z. İrinli artritli buzağılarda, klinik, radyografik ve artroskopik bulguların değerlendirilmesi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 2001, 48: 183-187.
- 19- Chew FS. *Skeletal Radiology, The Bare Bones*, 3th ed. Philadelphia, Lip Wil & Wilk, 2010: 223.
- 20- Ergun T, Torun E. Artritler: Konvansiyonel ve İleri Düzey Radyolojik Görüntüleme. *J Clin Anal Med*, 2014, 5(suppl 3): 405-12.

- 21- Moskowitz RW, Holderbaum D. Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 14th ed. Philadelphia, *Lip Wil and Wilk*, 2001, 2216, 45.
- 22- Exsells P, Uhlhorn H, Carlsten J. Evaluation of Different Projections for Radiographic Detection of Tarsal Degenerative Joint Disease in Icelandic Horses. *Vet Rad Ultr*, 1999, 40(3): 228-232.
- 23- Recht MP, Piraino DW, Paletta GA, Schils JP, Belhobek GH. Accuracy of fatsuppressed three-dimensional spoiled gradient-echo flash mr imaging in the detection of patellofemoral articular cartilage abnormalities. *Radiology*, 1996, 198(1): 209-12.
- 24- Link TM, Steinbach LS, Ghosh S, Ries M, Lu Y, Lane N. Osteoarthritis: MR imaging findings in different stages of disease and correlation with clinical findings. *Radiology*, 2003, 226(2): 373-81.
- 25- Palmon LU, Foshager MC, Parantainen H, Everson LI, Cunningham B. Ruptured or intact: what can linear echoses silicone breast implants tell us?. *Amer J Of Radiology*, 1997, 168(6): 1595-1598.
- 26- Hovinen. M, Siivonen. J, Taponen. S, Hanninen. L, Pastell. M, Aisla. AM, Pyorala. S. Detection of clinical mastitis with the help of a thermal camera. *Journ Dai Sci*, 2008, 91(12): 4592-8.
- 27- Düzgün D, Or ME. Termal Kameraların Tıpta Veteriener Hekimlikte Kullanımı. *Tübav Bil Derg*, 2009, 2(4): 468-475.
- 28- Laughmiller JA, Spire MF, Dritz SS, Fenwick BW, Hosn. MH, Hogge SB. Relationship between mean surface temperature measured by use of infrared thermography and ambient temperature in clinically normal pigs and pigs inoculated with

Antinobacillus Pleuropneumonia. *J. Vwt. Res*, 2001, 62(5): 676-681.

29- Şirel D, Akgül E, Bayaroğulları. H, Sarpe. Y. Synovial hemangioma of the knee. *J of the Tur Soc of Radiology*, 2001, 7(1): 131-134.

30- Knizkova I, Kunc P. Application of infrared thermography in animal production. *J of Fac of Agric*, 2007, 22(3): 329-336.

31- Varju G, Pieper CF, Renner JB, Kraus VB. Assessment of hand osteoarthritis: correlation between thermographic and radiographic methods. *Rheumatology*, 2004, 43(7): 915-9.

32- Arsenis C, Moak SA, Greenwald RA. Tetracyclines inhibit the synthesis and / or activity of cartilage proteinases in vivo and in vitro. *Matrix-Suppl*, 1992, 1: 314.

33- Ingman T, Sorsa T, Suomalainen K. Tetracycline inhibition and the cellular source of collagenase in gingival crevicular fluid in different periodontal diseases. *J.Periodont*, 1993, 64(2): 82-88.

34- Nip LH, Uitto VJ, Golub LM. Inhibition of epithelial cell matrix metalloproteinases by tetracyclines. *J. Periodont. Res*, 1993, 28: 379-385.

35- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines, Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Art Rhum*, 2002,46: 328–346.

36- Johnston SA, Budsberg SC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. *Vet. Clin. North America: Small An. Practice*, 1997, 27 (4): 841-861.

37- Lohmander LS. Articular cartilage and osteoarthritis. The role of molecular markers to monitor breakdown, repair and disease. *J Anat*, 1994, 184:(Pt 3), 477–492.

- 38- Fubuni S, Ducharme N. Farm Animal Surgery, 1th ed. USA. Saunders, 2004, 330-336.
- 39- Gagnon H, Ferguson JG, Papich MG, Bailey JV. Single-dose pharmacokinetics of cefazolin in bovine synovial fluid after intravenous regional injection. *J Vet Pharmacol Ther*, 1994, 17(1): 31-7.
- 40- Gürün M, Bilgen ÖF, Gedikoğlu Ö, Aydın U. Deneysel septik artritte geç dönemdeki tedavi yöntemlerinin sonuçları. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 1993, 27: 265-268.
- 41- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Bio*, 1971, 231(25): 235-37.
- 42- Ardoin SP, Sundry JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol*, 2006, 18(3): 221-26.
- 43- Stovitz SD, Johnson RJ. Nsaid and musculoskeletal treatment. what is the clinical evidence. *Physician Sports Med*, 2003, 31(1): 35-40.
- 44- Solomon DH, NSAIDs: Mechanism of action. UpToDate, 2009. 17. 2
- 45- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99(21): 13926-31.
- 46- Britt T. Stem Cell Therapy for small animal clinical use. *Sum Vet Surg*: 603-604.
- 47- Şimşek N, Elektroterapi Ders Notları, Başkent Üniversitesi, 2003 Yakut E. “Kanıtla Dayalı Elektroterapi, Pelikan Yayınları, 2008.
- 48- Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in

dogs and cats. *Can Vet J*, 1996, 37(9): 539-545.

49- Mathews KA. Therapeutics in practice: Nonsteroidal antiinflammatory analgesics to manage acute pain in dogs and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2000, 30(4): 783-804.

50- Yilmaz B. GC-MS Determination of diclofenac in human plasma. *Chromatographia*, 2010, 71(5): 549-551.

51- Yilmaz B, Asci A, Palabiyik SS. Hplc method for determination of diclofenac in human plasma and its application to a pharmacokinetic study in Turkey. *Journal of Chroma Sci*, 2011, 49(6): 422-427.

52- Dastidar SG, Ganguly K, Chaudhuri K, Chakrabarty A. The anti-bacterial action of diclofenac shown by inhibition of DNA synthesis. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 14(3): 249-51.

53- Padma R, Yalavarthy PD, Screening of Diclofenac for Antibacterial activity against Pathogenic Microorganisms. *IJAPBC*, 2015, Vol. 4(3): 554-558.

54- Diklovet Veteriner Enjektabl Solüsyonu İlaç Küpürü.

55- Wang N, Dai R, Huai J, Zhao X. Arachidonic acid metabonomics study for understanding therapeutic mechanism of Huo Luo Xiao Ling Dan on rat model of rheumatoid arthritis. *Journal of Ethnopharmacology*, 2018, 10(217): 205-211.

56- Xia ZB, Yuan YJ, Zhang QH, Li H, Dai JL, Min JK. Salvianolic Acid B Suppresses Inflammatory Mediator Levels by Downregulating NF- κ B in a Rat Model of Rheumatoid Arthritis. *Med Sci Monit*. 2018, 25(24): 2524-2532.

57- Durgut R, Yarsan E. Laboratuvar Hayvanları Hastalıkları ve Sağaltımı. İstanbul, Medaisan Yayınevi, 2016, 43.

- 58- Cenesiz S, Ciftci G, Gulbahar MY, Yarim GF, Nisbet H, Kabak Oy, Nisbet C. Deneysel Olarak Artrit Oluşturulan Ratlarda N-Asetil Sistein ve Resveratrolün Akut Faz Yanıtı Etkisinin Araştırılması. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 2012, 18(6): 991-996.
- 59- Kerimoğlu G, Baki ME, Çakıroğlu KA. İntraartiküler propolis ekstraktının erişkin sıçanlarda deneysel osteoartrit tedavisinde etkinliği. *Dicle Tıp Derg*, 2017, 44(4): 325-332.
- 60- Köseoğlu G, Ratlarda diz eklemine intraartiküler lornoksikam enjeksiyonunun eklem kartilajı ve sinoviuma etkileri. S.B. İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009.
- 61- Gertel S, Serre G, Shoenfeld Y, Amital, Immune tolerance induction with multiepitope peptide derived from citrullinated autoantigens attenuates arthritis manifestations in adjuvant arthritis rats. *J Immunol*, 2015, 194(12): 5674-80.
- 62- Kabak S, Halici M, Yakan B, Kutlubay R, Kula M. Tuberküloz artritini engellemede NG-monometil-L-arginin ve indometazinin birlikte veya tek tek kullanımdaki etkinliği. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 2002, 36(2): 155 - 161.
- 63- Bendele A, McComb J, Gould T, McAbee T, Sennello G, Chlipala E, Guy M. Animal Models of Arthritis: Relevance to Human Disease. *Toxicol Pathol*. 1999, 27(1): 134-42.
- 64- Bölükbaşı Hatip FF, Hatip-Al-Khatib I, Ülker S, Dökmeci I. Adjuvanla artrit oluşturulmuş sıçan modelinde izole aort preparatının reaktif yanıtları ve allopürinol'ün gevşeme yanıtlarına etkisi. *Pamukkale Tıp Derg*, 2009, 2(3):107-17.

- 65- Milani AS, Gajan EB, Rahimi S, Moosavi Z, Abdollahi A, Milani PZ, Bolourian M. Antibacterial effect of diclofenac sodium on enterococcus faecalis. *J Dent (Tehran)*. 2013, 10(1): 16–22.
- 66- Borojevi N, Kolari D, Grazio S, Grubi F, Antonini S, Nola Ia, Herceg Z. Thermography hand temperature distribution in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Periodicum Biologorum*, 2011, 113(4): 445–448.
- 67- Mazumdar K, Dastidar SG, Park JH, Dutta NK. The anti-inflammatory non-antibiotic helper compound diclofenac: an antibacterial drug target. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2009, 28(8): 881-91.
- 68- Wang WH, Wong WM, Dailidienė D, Berg DE, Gu Q, Lai KC. Aspirin inhibits the growth of *Helicobacter pylori* and enhances its susceptibility to antimicrobial agents. *Gut*, 2003, 52(4): 490-5.
- 69- Hersh EV, Hammond BF, Fleury AA. Antimicrobial activity of flurbiprofen and ibuprofen in vitro against six common periodontal pathogens. *J Clin Dent*, 1991, 3(1): 1-5.
- 70- Kristiansen JE, Hendricks O, Delvin T, Butterworth TS, Aagaard L. Reversal of resistance in microorganisms by help of non-antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2007, 59(6): 1271-9.
- 71- Dutta NK, Annadurai S, Mazumdar K, Dastidar SG, Kristiansen JE, Molnar J. Potential management of resistant microbial infections with a novel non-antibiotic: the antiinflammatory drug diclofenac sodium. *Int J Antimicrob Agents*. 2007, 30(3): 242-9.
- 72- Scholer DW, Boettcher I, Ku EC, Schweizer A. Pharmacology of diclofenac sodium (Voltaren). *Semin Arth Rhm*. 1985, 15(2 Suppl 1): 61-4.

- 73- Tekin CS. Sıçanlarda oluşturulan kronik adjuvant artritinde hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği. İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, İstanbul Üniversitesi, 2009.
- 74- Özbek H, Öztürk A. Antienflamatuvar Etkinliğin Ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler. *Van Tıp Derg*, 2003, 10(1): 23-28.
- 75- Çavana E, Neonatal septik artritli buzağılarda etiyolojinin araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans tezi, Burdur, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, 2012
- 76- Lanhers MC, Fleurentin J, Dorfman P, Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties of Euforbia hirta. *Planta Medica*, 1991, 57(3): 225-231.
- 77- Xia ZB, Yuan YJ, Zhang QH, Li H, Dai JL and Min JK, Salvianolic Acid B Suppresses Inflammatory Mediator Levels by Downregulating NF- κ B in a Rat Model of Rheumatoid Arthritis. *Medical Science Monitor*, 2018, Volume 24, 2524-2532.
- 78- Naredo E, Bonilla G, Gamero F, Uson J, Carmona L, Laffon A. Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis Mar*, 2005, 64(3): 375–381.
- 79- Jiang LJ, Ng EYK, Yeo ACB, Wu S, Pan F, Yau WY, Chen JH, Yang YA. Perspective on medical infrared imaging. *J Med Eng Technol*, 2005, 29(6): 257–267.
- 80- Snehalatha U, Anburajan M, Venkatraman B, Meneka M. Evaluation of complete Freund's adjuvant-induced arthritis in a Wistar rat model. *Z Rheumatol*, 2013, 72(4): 375–382
- 81- Ring EF. The historical development of thermal imaging in medicine. *Rheumatology*, 2004, 43(6): 800–802.

- 82- Devereaux MD, Parr GR, Thomas DP, Hazleman BL. Disease activity indexes in rheumatoid arthritis; a prospective, comparative study with thermography. *Ann Rheum Dis*, 1985, 44(7): 434–437.
- 83- Rajapakse C, Grennan DM, Jones C. Thermography in the assessment of peripheral joint inflammation a re evaluation. *Rheumatol Rehabil*, 1981, 20(2): 81-87.
- 84- Singer F, Gruber J, Graber J. The use of thermography in the evaluation of the anti-inflammatory activity of feprazone on rheumatoid arthritis. *Arzneimittel forschung*, 1982, 32(4): 427–429.
- 85- Cuevas IF, Carlos BMJ, Arnáiz LJ, Gómez CPM, Piñonosa CS, García CMA, Sillero QM, Classification of factors influencing the use of infrared thermography in humans: a review. *Infrared Physics & Technology*, 2015, 71, 28–55.
- 86- Wasilewska A, Pauk J, Ihnatouski M. Image processing techniques for roi identification in rheumatoid arthritis patients from thermal images. *Acta Mechanica Et Automatica*, 2018, 12(1): 49–53.
- 87- Mosquera SA, Verma S. Analysis of the change in peak corneal temperature during excimer laser ablation in porcine eyes. *J. Biomed. Opt*, 2015, 20(7): 78001.
- 88- Brunsmann U, Sauer U, Arba-Mosquera S, T. Magnago, Triefenbach N. Evaluation of thermal load during laser corneal refractive surgery using infrared thermography. *Infrared Phys. Technol*, 2010, 53(5): 342–347.
- 89- Costello JT, Culligan K, Selfe J, Donnelly AE. Muscle, skin and core temperature after 110 C cold air and 8 C water treatment. *Plos One*, 2012,7(11): e48190
- 90- Gatidis S, Schmidt H, Pfannenberger CA, Nikolaou K, Schick F, Schwenzer NF. Is it

possible to detect activated brown adipose tissue in humans using single-time-point infrared thermography under thermoneutral conditions? Impact of BMI and subcutaneous adipose tissue thickness. *Plos One*, 2016, 11(3): e0151152.

91- Chudecka M, Lubkowska A. Temperature changes of selected body's surfaces of handball players in the course of training estimated by thermovision, and the study of the impact of physiological and morphological factors on the skin temperature. *J Therm Biol*, 2010, 35, 379–385.

92- Denoble AE, Hall N, Pieper CF, Kraus VB. Patellar skin surface temperature by thermography reflects knee osteoarthritis severity. *Clinical Medicine Insights: Art and Musc Disord*, 2010, 3, 69-75.

93- Örgüç Ş. Romatolojik Hastalıklarda Üst Ekstremité Tutulumu. *Trd Sem*, 2014, 2, 103-117.

94- Yanık B, Kurtaiş Y, Küçükdeveci A. Osteonekrozlu Dizde Görülen Akut Septik Artrit Tablosu: Olgu Sunumu. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*, 2007, 53, 124-6.

95- Ölmez Ü, Osteoartrit, Ankara Üniv. Tıp. Fak. Derg, 2013, 9, 290-301.

96- Öktem A, Çelik HT, Göçer E, Ceyhan M, Yiğit Ş, Yurdakök M. Çocukluk döneminde septik artrit ve osteomyelit: deneyimlerimiz ve güncel bilgilerin gözden geçirilmesi. *Çoc Sağ ve Has Derg*, 2016, 59, 1-13.

97- Yurdakul G, Buzağılarda artrit olgularının klinik, radyografik, kanda ve sinoviyal sıvıda bazı biyokimyasal parametreler yönünden değerlendirilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Afyon, Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2016.

98- Eren A, Özkan K. Septik artritin patogenezi, klinik özellikleri ve tanısı. *Totbid Derg*, 2011, 10(3): 189-191.

99- Erdoğan F. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar. *Sempozyum Dizisi*, 2002, 31, 259-266.



EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Azizcan SEZER Doğum tarihi: 10.01.1991 Doğum yeri: Bursa Medeni hali: Evli Uyruğu: T.C. Adres: Cumhuriyet mah. Mesut sok. Yazıcıoğlu apt. No:17 D:2 NİLÜFER-BURSA Tel: 0531 303 00 42 Faks : - E-mail: azizcansezer@gmail.com
Eğitim
Lise: Hasan Ali Yücel Lisesi (2007) Lisans: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2008-2013) Yüksek lisans: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı (2015-2018) Doktora: -
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: Orta derecede Almanca: - Rusça: -
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
.....
İlgi Alanları ve Hobiler
.....

EK-2. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 75296309-050.01.04-E.1600201378
Konu : HADYEK Kararı.

01.09.2016

VETERİNER FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 25.08.2016 tarihli ve 36643897-000-E.1600195453 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 26.08.2016 tarih ve 6 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 136 no'lu karar ile söz konusu tez çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz ederim.

Toplantı Tarihi: 26.08.2016

Toplantı Sayısı : 6

KARAR NO 136: Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr.Elif DOĞAN'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığının Cerrahi Anabilim Dalı Laboratuvarında ve Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Artritisi Oluşturulan sprague-dawley Irlu Ratların Klinik, Radyografik ve Termografik Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı Azizcan SEZER'in Yüksek Lisans Tezi çalışması ile ilgili Veteriner Fakültesi Dekanlığının 23.08.2016 tarih ve 36643897-000-E.1600195453 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen tez çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Prof.Dr. Devriş ÖZDEMİR
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ad: <http://www.atauni.edu.tr/birim=veteriner-fakultesi>
Kep Adresi: atauni@b01.hop.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vetfek@atauni.edu.tr



1 / 2

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
www.atauni.edu.tr adresinden doğrulama yapabilirsiniz. Doğrulama Kodu:AC12AC6