

GEÇİCİ KAPAK

*Kapak tasarımı
devam ediyor.*

BİDGE Yayınları

Veteriner Hekimlikte Tanı, Tedavi ve Rejeneratif Yaklaşımlar

Editör: FERDA TURGUT

ISBN: 978-625-8567-80-9

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2025-12-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İÇİNDEKİLER

EVCİL HAYVANLARDA GÖZYAŞININ NİTELİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ: GÖZYAŞI FERNİNG TESTİ	1
<i>KADRI KULUALP, ZİYA YURTAL</i>	
WNT/B-CATENİN SİNYAL İLETİM YOLUNUN EPİDURAL FİBROZİS'TEKİ POTANSİYEL ROLÜ	19
<i>KADRI KULUALP, ZİYA YURTAL</i>	
VETERİNER HEKİMLİĞİNDE ELEKTROKEMOTERAPİ	31
<i>EYUP TOLGA AKYOL</i>	
KÖK HÜCRE VE VETERİNER HEKİMLİKTE KULLANIMI .	47
<i>NEVZAT EMRE ASLAN, MUHAMMED KAAN YÖNEZ</i>	
SPLENEKTOMİ	79
<i>İLKER ŞEN, BATUHAN ÇAĞRI DARICI</i>	
VETERİNER HEKİMLİKTE KEDİ VE KÖPEKLERDE DİZ EKLEMİ YANGISINDA GÜNCEL İNTRAARTİKÜLER ORTO-BİYOLOJİK (MSC, PRP, HA) MATERYAL UYGULAMASI	107
<i>AYHAN KOÇYİĞİT</i>	

BÖLÜM 1

1 EVCİL HAYVANLARDA GÖZYAŞININ 2 NİTELİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ: GÖZYAŞI 3 FERNİNG TESTİ

4 KADRI KULUALP¹
5 ZİYA YURTAL²

6 Giriş

7 Veteriner oftalmolojide oküler yüzey sağlığı, hayvanın
8 görme kalitesi ve konforu için kritik bir öneme sahiptir. Kornea ve
9 konjunktiva, dış ortamla sürekli temas halinde olan yapılar olup, bu
10 yapıların korunması ve beslenmesi karmaşık bir sıvı tabakası olan
11 gözyaşı filmi tarafından sağlanır. Geleneksel olarak prekorneal
12 gözyaşı filmi, en içte müsin tabakası, ortada aköz tabaka ve en dışta
13 lipid tabakası olmak üzere üç katmanlı bir yapı olarak
14 tanımlanmıştır. Ancak güncel araştırmalar ve ileri görüntüleme
15 teknikleri, bu yapının kesin sınırlarla ayrılmış katmanlardan ziyade,
16 kornea epitelinden lipid fazına doğru müsin konsantrasyonunun

¹ Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-5877-0054

² Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-6080-1860

azaldığı metastabil bir jel yapısında olduğunu ortaya koymaktadır
(Veloso & ark., 2020).

Gözyaşı filminin stabilitesi; elektrolitler, proteinler, müsinler, lipidler ve suyun hassas bir dengesine bağlıdır. Bu bileşenlerin herhangi birindeki dengesizlik, evcil hayvanlarda yaygın olarak görülen ve "Kuru Göz Hastalığı" veya Keratokonjunktivitis Sicca (KKS) olarak bilinen patolojik duruma yol açar. KKS, tedavi edilmediğinde korneal pigmentasyon, vaskülarizasyon, ülserasyon ve nihayetinde körlüğe neden olabilen ilerleyici bir hastalıktır. Veteriner klinik pratiğinde KKS tanısı büyük ölçüde Schirmer Gözyaşı Testi (STT-I) ile yapılan gözyaşı üretim miktarının ölçümüne dayanmaktadır. Ancak, STT değerleri normal sınırlar içinde olmasına rağmen (örneğin köpeklerde >15 mm/dk), oküler irritasyon, mukoid akıntı ve konjunktival hiperemi gibi klinik belirtiler gösteren önemli bir hasta grubu bulunmaktadır (Williams & Hewitt, 2017). Bu durum, sorunun gözyaşı miktarından ziyade gözyaşı kalitesinden kaynaklandığını, yani "Niteliksel KKS" varlığını işaret etmektedir.

Bu noktada, Gözyaşı Ferning Testi (GFT), gözyaşı filminin kalitesini değerlendirmek için kritik bir tanı aracı olarak devreye girmektedir. İlk olarak Tabbara ve Okumoto (Tabbara & Okumoto, 1982) tarafından tanımlanan ve daha sonra Rolando (Rolando, 1984) tarafından standardize edilen bu test, gözyaşı sıvısının kururken geçirdiği faz değişim davranışını inceler. "Ferning" (eğrelti otu benzeri dallanma) fenomeni, gözyaşı sıvısı bir cam lam üzerinde oda sıcaklığında kurumaya bırakıldığında, içerdiği elektrolitlerin (başta sodyum ve potasyum klorür) ve makromoleküllerin (müsinler ve proteinler) etkileşimi sonucu oluşan dendritik kristalleşme modellerine karşılık gelir (Mana A Alanazi & ark., 2021). Bu kristalleşme paternlerinin karmaşıklığı, yoğunluğu ve dallanma sürekliliği, gözyaşının biyokimyasal içeriği ve stabilitesi hakkında doğrudan bilgi sağlar.

Bu bölümde, evcil hayvanlarda GFT'nin kullanımına dair mevcut literatürü, metodolojik varyasyonları, türlere özgü normları ve klinik uygulamaları derinlemesine inceleyerek, veteriner hekimler ve araştırmacılar için kapsamlı bir referans kaynağı oluşturmayı amaçladık.

Gözyaşı Elektrolit ve Makromolekül Etkileşimi

Kristalleşme süreci, esas olarak gözyaşı sıvısındaki elektrolitler, özellikle sodyum klorür (NaCl) ve potasyum klorür (KCl) tarafından yönlendirilir. Ancak, saf tuzlu su çözeltileri (salin) kurutulduğunda fering pateni oluşturmaz; bunun yerine basit, kübik kristaller meydana getirirler. GFT'de gözlemlenen karakteristik dendritik (ağaç dalı benzeri) büyüme, yüksek molekül ağırlıklı biyopolimerlerin varlığını gerektirir. Bu biyopolimerler, özellikle MUC5AC gibi oküler müsinler ve laktoferrin, lizozim, albümin gibi proteinlerdir (Kogbe, Lionet, Tiffany, 1991; Mana A Alanazi & ark., 2021).

Bu makromoleküller, kristal büyüme modifikatörleri olarak hareket ederler. Buharlaşıma sırasında su kaybedildikçe, elektrolit konsantrasyonu artar ve çözelti aşırı doymuş hale gelir. Normal şartlarda, tuz iyonları hızla bir araya gelerek kompakt kristaller oluşturma eğilimindedir. Ancak, müsinler ve proteinler ortamın viskozitesini artırır ve iyonların kristal yüzeyine difüzyonunu yavaşlatır. Ayrıca, kristal yüzeylerine adsorbe olarak büyüme yönünü değiştirirler. Bu etkileşim, kristalin katı bir blok yerine fraktal, dallanan bir yapı şeklinde büyümesini zorunlu kılar (Golding & Brennan., 1989; Horwath & ark., 2001).

Araştırmalar, monovalent iyonların (Na⁺, K⁺) divalent iyonlara (Ca²⁺, Mg²⁺) oranının, fering yoğunluğunun kritik bir belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Koyun gözyaşı örneklerinde yapılan çalışmalar, divalent elektrolitlerin gözyaşı örneklerine eklendiğinde fering derecelerinde monovalent elektrolitlere kıyasla

daha belirgin iyileşmeler sağladığını ortaya koymuştur (Fagehi & ark., 2021). Bu bulgu, oküler yüzeyin homeostazında mineral dengesinin önemini kanıtlar niteliktedir. Kuru göz durumlarında sıklıkla görülen hiperozmolarite (aşırı sodyum konsantrasyonu), bu hassas protein-tuz etkileşimini bozar ve farning oluşumunu engeller (Almutleb & ark., 2021)

Gözyaşı Buharlaşma Dinamiği ve Faz Geçişi

Sıvı halden katı kristal hale geçiş (sol-jel geçişi), çekirdeklenme ve büyüme fazlarını içerir. Gözyaşı damlasının kenarlarından başlayan buharlaşma, çözünen maddelerin merkeze doğru göç etmesine neden olur. Sağlıklı bir gözyaşı filminde, yeterli miktarda ve kalitede müsin varlığı, elektrolitlerin düzenli bir şekilde organize olmasını ve geniş, karmaşık dallanmaların oluşmasını sağlar.

Patolojik durumlarda bu mekanizma iki temel şekilde bozulur. Hiperozmolarite durumunda, gözyaşı hacminin azalması veya buharlaşmanın artması sonucu su kaybı, elektrolit konsantrasyonunu patolojik seviyelere çıkarır. Elektrolitlerin suya oranı arttığında, kristalleşme çok hızlı ve düzensiz gerçekleşir. Makromoleküller, bu hızlı çökmeyi organize edemez ve sonuçta parçalanmış, güdük veya hiç oluşmamış fernler (Rolando Tip III/IV) gözlenir (Mana A Alanazi & ark., 2021). Kronik konjunktivitis, kimyasal yanıklar veya otoimmün hastalıklarda gözlenen konjunktival goblet hücrelerinin kaybında ise müsin üretimi azalır. Biyopolimer desteği azaldığında, dendritik yapıyı destekleyecek "iskelet" kaybolur. Bu durumda, elektrolitler farning oluşturmaz ve amorf kümeler halinde çökerler (Williams & Hewitt, 2017).

Gözyaşı Örneği Toplama Yöntemleri

Gözyaşı sıvısının toplanma yöntemi, elde edilen örneğin protein içeriğini ve dolayısıyla farning paternini etkileyebilir. Veteriner oftalmolojide üç temel yöntem kullanılır. Cam kapiller tüp

ile alt konjunktival forniksten toplama yönteminde, örneklerde epitel döküntü azdır ve bazal protein profili korunur (Oriá & ark., 2019; Nättinen & ark., 2020). Fakat hareketli ve huzursuz hayvanlarda teknik olarak zordur; oküler yaralanma riski taşır ve düşük hacim elde edilir. Mikropipet ile gözyaşı pınarından aspirasyon yönteminde, hassas hacim kontrolü sağlanır. Belirgin bir gözyaşı pınarı gerektirir; KKS'li hastalarda uygulaması çok zordur. Schirmer şeridinden ekstraksiyon yöntemi ise standart 60 saniyelik STT sonrası şeridin santrifüjlenmesi esasına dayanır. Klinik olarak çok pratiktir ve yüksek hacimde gözyaşı sağlar (Nättinen & ark., 2020; Veloso & ark., 2020). Şerit lifleri örneği kontamine edebilir; refleks gözyaşı uyarımı proteinleri seyreltebilir; mekanik irritasyon riski vardır (Posa & ark., 2013).

Köpeklerde yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, proteomik analizler için kapiller tüplerin ideal olduğunu, ancak Schirmer şeritlerinden elde edilen gözyaşının ferning analizi için klinik olarak geçerli ve güvenilir bir teknik olduğunu göstermiştir. Sağlıklı köpeklerde yapılan çalışmalarda, kapiller tüp ve Schirmer test şeridi arasında ferning sınıflandırması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Oriá & ark., 2019). Bu bulgu, veteriner hekimlerin rutin muayene sırasında kullandıkları STT şeritlerini atmayıp, bunları santrifüj ederek GFT için de kullanabileceklerini göstermesi açısından önemlidir.

Çevresel Faktörler: Sıcaklık ve Nem

Gözyaşı ferning testi, çevresel faktörlere karşı son derece hassastır. Buharlaşıma hızı, kristalleşme kinetiğini doğrudan etkiler.

Yüksek bağıl nem (>%50), buharlaşmayı yavaşlatır. Bu yavaşlama, proteinlerin çökmesine ve yüzey geriliminin değişmesine neden olarak, dallanma için gerekli olan fiziksel kuvvetleri bozar. Sonuç olarak, normal gözyaşına sahip bireylerde

141 bile "yalancı pozitif" anormal sonuçlar (Tip III/IV) görülebilir
142 (Horwath & ark., 2001).

143 İdeal kristalleşme genellikle 20°C ile 26°C arasında
144 gerçekleşir. Çok yüksek sıcaklıklar hızlı buharlaşmaya ve düzensiz
145 kristallere yol açarken, çok düşük sıcaklıklar süreci gereğinden fazla
146 uzatır (Horwath & ark., 2001).

147 **Önerilen Protokol**

148 Gözyaşı ferning testinin klinik ortamda uygulanması için
149 bazı adımların titizlikle izlenmesi gerekir. Öncelikle bu testin, hava
150 akımının (klima, fan) doğrudan gelmediği, sıcaklığın 20-25°C ve
151 bağıl nemin %45'in altında olduğu bir odada yapılması şarttır. İlgili
152 ortamda, hayvanın alt göz kapağı hafifçe evert edilir ve kapiller tüp
153 veya STT şeridi ile gözyaşı toplanır. Bu işlemi gerçekleştirirken göz
154 kapağı kenarına veya kirpiklere temas etmekten kaçınılmalıdır, aksi
155 takdirde meibomian bezlerinden gelen lipidler örneği kontamine
156 edebilir. Toplanan örnekler temiz, yağsız bir mikroskop lamı üzerine
157 1-2 µL miktarında damlatılır. Daha sonra lam, yatay bir konumda,
158 oda sıcaklığında yaklaşık 10 dakika (veya tamamen kuruyana kadar)
159 bekletilir. Kuruyan örnek, ışık mikroskobu veya faz-kontrast
160 mikroskobu altında, tercihen 10x, 20x veya 40x büyütmede incelenir
161 (Williams & Hewitt, 2017; Tang & ark., 2020).

162 **Derecelendirme Sistemleri: Rolando ve Masmali** 163 **Ölçekleri**

164 Gözyaşı ferning örneklerinin nitel görünümünü nicel veya
165 yarı-nicel verilere dönüştürmek için standart derecelendirme
166 ölçekleri kullanılır. Veteriner literatüründe en sık kullanılan iki
167 sistem Rolando ve Masmali ölçekleridir.

- 168 • **Rolando Ölçeği (Dört Puanlı Sistem):** Maurizio Rolando
169 tarafından geliştirilen bu ölçek, veteriner oftalmolojide en
170 yaygın referans alınan sistemdir (Rolando, 1984).

Dallanmaların sürekliliği, yoğunluğu ve boşlukların varlığına göre dört tipe ayırır (Veloso & ark., 2020). Bu ölçeğe göre; Tip I (Normal): Tüm gözlem alanında homojen, geniş ve bol miktarda dallanma izlenir. Fernler (eğrelti otu yapıları) birbirine çok yakındır, dallar arasında boşluk yoktur. Bu tip, mükemmel bir elektrolit/müsin dengesini gösterir. Tip II (Normal/Sınırdan): Ferning fenomeni hala boldur, ancak tekil fernler daha küçüktür ve dallanma sıklığı Tip I'e göre daha azdır. Dallar arasında küçük boşluklar görülmeye başlar. Tip III (Anormal): Ferning kısmen mevcuttur. Fernler küçük, tam oluşmamış ve seyrekler. Alanda büyük boşluklar bulunur ve bu boşluklarda organize olmamış mukus kümeleri görülebilir. Tip IV (Anormal): Ferning fenomeni tamamen yoktur. Örnek, herhangi bir organizasyon göstermeyen dejenere olmuş mukus kümeleri ve iplikçiklerinden oluşur. Gözyaşı filminin ciddi instabilitesini ve müsin eksikliğini temsil eder.

- **Masmali Ölçeği (Beş Puanlı Sistem):** Daha yakın bir tarihte geliştirilen Masmali ölçeği, 0'dan 4'e kadardır ve 0.1'lik artışlarla daha hassas bir değerlendirme imkânı verir (Masmali, Purslow, Murphy, 2014). Bu ölçeğe göre; Evre 0: Tam kristalleşme mevcut, boşluk yok, yoğun dallanma var (Rolando Tip I'e eşdeğer). Evre 1: Küçük boşluklar mevcut, yüksek yoğunluk var (Rolando Tip I/II arası). Evre 2: Orta dereceli boşluklar mevcut, daha ince dallar var (Sınırdan). Evre 3: Büyük boşluklar mevcut, minimal dallanma var (Rolando Tip III'e eşdeğer). Evre 4: Ferning yok (Rolando Tip IV'e eşdeğer).

Masmali ölçeği, özellikle tedavi takibinde küçük iyileşmeleri tespit etmek için avantajlı olsa da, Rolando ölçeği veteriner hekimlikte "Hasta" vs. "Sağlıklı" ayrımı için altın standart olmaya devam etmektedir (Veloso & ark., 2020).

Türe Özgü Analiz ve Klinik Bulgular

Anatomik farklılıklar (göz küresi boyutu, göz kırpmaya sıklığı, meibomian bez yoğunluğu) ve çevresel adaptasyonlar nedeniyle, gözyaşı filminin fizyolojik bileşimi türler arasında farklılık gösterir. Bu nedenle, GFT sonuçları değerlendirilirken her türün kendi "normal" paternleri referans alınmalıdır.

- **Köpekler (Canine):** Köpekler, özellikle KKS prevalansının yüksek olduğu Cocker Spaniel, West Highland White Terrier, Shih Tzu ve Bulldog gibi ırklar nedeniyle, GFT araştırmalarında birincil hayvan modelidir (Williams & Hewitt, 2017). Sağlıklı köpeklerin gözyaşı, baskın olarak Rolando Tip I (%64.17) ve Tip II paternleri gösterir (Oriá & ark., 2019). Ferning oluşumunun başlama süresi ise ortalama 310 ± 63 saniyedir (Williams & Hewitt, 2017). STT değerleri ile ferning dereceleri arasında güçlü bir ters korelasyon vardır. STT değeri 10 mm/dk'nın altında olan köpeklerin neredeyse tamamı Tip III veya Tip IV ferning gösterir. Yapılan bir çalışmada, klinik KKS tanısı almış köpeklerin %100'ünde anormal ferning paternleri saptanmıştır (Williams & Hewitt, 2017). Köpek çalışmalarındaki en kritik bulgulardan biri, normal STT değerlerine (>15 mm/dk) sahip olmasına rağmen anormal ferning (Tip III/IV) gösteren köpeklerin varlığıdır. Bu grup, aköz üretimi yeterli olan ancak müsin veya lipid eksikliği nedeniyle gözyaşı filmi stabil olmayan hastaları temsil eder (Williams & Hewitt, 2017). Bu durum, STT'nin teşhiste tek başına yeterli olmadığını ve STT'si normal olan köpeklerde GFT'nin de mutlaka uygulanması gerektiğini gösterir. Hastalığı GFT ile belirlenenlerde hyaluronik asit kullanımı endikedir.

- **Kediler (Feline):** Kedilerde prekorneal gözyaşı filminin değerlendirilmesi bir dizi zorluğa sahiptir. Kedilerde

234 gözyaşının protein konsantrasyonu ve lipid profili
235 köpeklerden ve insanlardan farklıdır. Sağlıklı kedilerde
236 Masmali ölçeği kullanılarak yapılan çalışmalarda, Evre 2
237 paterninin (insanlarda sınırda/kuru kabul edilir) sıklıkla
238 gözleendiği belirlenmiştir (Veloso & ark., 2020). Bu durum,
239 kedilerin fizyolojik olarak daha farklı bir müsin/elektrolit
240 dengesine sahip olduğunu gösterir. 60 sağlıklı kedide yapılan
241 bir çalışmada, gözlerin %50'si Rolando Tip I, %46.6'sı Tip II
242 ve sadece %3.4'ü Tip III paterni göstermiştir (Veloso & ark.,
243 2020). Bu veriler, kedilerde "sağlıklı" ayrımı yapmak için
244 Rolando ölçeğinin (Tip I ve II'yi normal kabul ederek)
245 Masmali ölçeğine göre daha uygun ve pratik olabileceğini
246 göstermektedir. Kedilerde KKS, köpekler kadar yaygın
247 olmasa da Feline Herpesvirus-1 (FHV-1) enfeksiyonları,
248 kronik konjunktivitis ve goblet hücre kaybına yol açarak
249 ciddi müsin eksikliğine neden olur. GFT, bu viral
250 enfeksiyonların uzun dönemli etkilerini ve korneal
251 sekestrasyon (korneada ölü doku birikimi) riskini
252 değerlendirmek için değerli bir araçtır (Veloso & ark., 2020).

253 • **Atlar (Equine):** Atlarda göz yapısının büyük yüzey alanına
254 sahip oluşu ve onların diğer hayvan türlerine göre tozlu,
255 rüzgârlı ortamlara daha fazla maruz kalmaları sağlam bir
256 gözyaşı filminin gerekliliğini kaçınılmaz hale getirir. Sağlıklı
257 atlarda, Rolando Tip I (%30) ve Tip II (%51.7) paternleri
258 baskındır. Sadece %18.3'ü Tip III göstermiştir (Silva & ark.,
259 2016). Köpeklerin aksine, atlarda yapılan bazı çalışmalarda
260 STT ile GFT arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur.
261 Atların STT ölçümleri sırasında refleks gözyaşı salgılama
262 tepkileri değişkendir ve bu durum STT sonuçlarının
263 güvenilirliğini düşürebilir. Bu nedenle GFT, atlarda bazal
264 gözyaşı filminin sağlığını değerlendirmede daha doğru bir
265 yöntem olarak kabul edilebilir (Silva & ark., 2016). Atlarda

266 gözyaşının kristalleşme yoğunluğu (Tip I'de ortalama 33
267 nokta, Tip III'te 16 nokta), oküler yüzeyin sağlığı ile
268 doğrudan ilişkilidir.

269 • **Devegiller ve Diğer Türler:** Develer ve koyunlar gibi çiftlik
270 hayvanları, çevresel adaptasyonun gözyaşı üzerindeki
271 etkilerini anlamak için mükemmel modellerdir. Develerin
272 gözyaşı, çöl ortamındaki aşırı buharlaşmaya direnmek için
273 hiperozmolar yapıdadır ve spesifik proteinler açısından
274 zengindir (Am & ark., 2018; Mana A Alanazi & ark., 2021).
275 Deve gözyaşının farning paterni, insan veya köpek
276 gözyaşından morfolojik olarak farklıdır; çok daha kalın,
277 yoğun ve "kaba" dallanmalar gösterir. Bu yapı, dehidrasyon
278 stresi altında bile gözyaşı filminin bütünlüğünü korumasını
279 sağlar. Koyun gözyaşına çeşitli elektrolitlerin eklendiği
280 deneysel çalışmalar, divalent katyonların (Kalsiyum ve
281 Magnezyum) farning kalitesini sodyuma göre çok daha fazla
282 artırdığını göstermiştir (Fagehi & ark., 2021). Bu bulgu,
283 çiftlik hayvanlarının beslenmesinde mineral dengesinin göz
284 sağlığı üzerindeki etkisine dair önemli ipuçları verir.

285 • **Laboratuvar Hayvanları:** Bazı fare modeli çalışmalarında,
286 gözyaşı pH'sının (6.5-8.0 aralığı) farning üzerinde belirgin
287 bir etkisinin olmadığı, ancak ozmolarite artışının farning
288 derecesini kötüleştirdiği (Masmali 0-1'den 2-3'e kayış) rapor
289 edilmiştir (Tang & ark., 2020). Bu veriler, insan ve
290 hayvanların kuru göz modellerinde ozmolaritenin anahtar
291 rolünü doğrulamaktadır.

292

293

294

295 **Duyarlılık ve Özgüllük**

296 Köpeklerde yapılan çalışmalar, GFT'nin oküler yüzey
297 hastalıklarını tespit etmede yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu
298 göstermektedir. KKS'li köpeklerde anormal gözyaşı filmini tespit
299 etme yeteneği, Tip III/IV sınır değeri kullanıldığında %100'e
300 yakındır (Williams & Hewitt, 2017). Yani, KKS'li bir köpeğin
301 "normal" (Tip I/II) farning gösterme ihtimali son derece düşüktür.
302 Özgüllük ise biraz daha düşüktür (yaklaşık %78). Sağlıklı
303 köpeklerin %22'si "anormal" paternler gösterebilir (Williams &
304 Hewitt, 2017). Bu "yalancı pozitif" oranının bir kısmı subklinik
305 hastalıklardan kaynaklanabileceği gibi, test sırasındaki nem veya
306 sıcaklık gibi çevresel faktörlerin kontrol edilememesinden de
307 kaynaklanabilir.

308 **Schirmer Gözyaşı Testi (STT) ile Tamamlayıcı Rol**

309 STT ve GFT, gözyaşı filminin temelde farklı parametrelerini
310 ölçer ve birbirlerinin yerine kullanılamazlar. STT, nicelik ölçer ve
311 aköz yetmezliğin teşhisinde kullanılır. GFT ise nitelik ölçer ve
312 müsin/lipid yetmezliğinin teşhisinde kullanılır (Evaporatif Kuru
313 Göz).

314 Literatürdeki veriler, STT ve farning derecesi arasındaki
315 korelasyonun hesaplanmasının, lakrimal fonksiyonel ünitenin
316 kapsamlı bir resmini sunduğunu göstermektedir. STT'si normal olan
317 ancak blefarospazm, korneal pigmentasyon veya mukoid akıntı
318 sergileyen bir hayvanda Tip III/IV GFT sonucu alınması, niteliksel
319 kuru göz tanısını kesinleştirir. Bu tanı, tedavi stratejisini doğrudan
320 değiştirir; sadece gözyaşı üretimini teşvik eden siklosporin gibi
321 ajanlar yerine, müsin tabakasını destekleyen yapay gözyaşı ve
322 hyaluronik asit içeren preparatların kullanılması gerektiğini gösterir
323 (Williams & Hewitt, 2017).

324

325 **Testi Etkileyen Faktörler ve Sınırlamalar**

GFT'nin klinik değeri yüksek olsa da, veteriner hekimlerin test sonuçlarını yorumlarken dikkate alması gereken bazı sınırlamalar vardır.

1. **Çevresel Duyarlılık:** Daha önce belirtildiği gibi, yüksek nem (>%50) kristalleşmeyi bozar ve testin başarısız olmasına neden olur. Bu durum, özellikle ahır ortamında yapılan at muayenelerinde veya iklimlendirmesi olmayan kliniklerde "yalancı anormal" sonuçlara yol açabilir (Horwath & ark., 2001).
2. **Örnek Kontaminasyonu:** Göz kapağı kenarından gelen meibomian lipidleri veya kan, fering paternini değiştirebilir. Örnek alırken göz kapağına temas etmemek gerekir. Ayrıca, göze önceden damlatılmış olan anestezi damlalar veya fluorescein boyası fering paternini etkileyebilir; bu nedenle GFT, göze herhangi bir sıvı damlatılmadan önce yapılmalıdır (Nebbioso & ark., 2018).
3. **Özellik:** Derecelendirme, gözlemcinin görsel değerlendirmesine dayanır. Gözlemciler arası uyum genellikle iyidir (Kappa > 0.6), ancak deneyimsiz gözlemciler Tip II (Normal) ile Tip III (Anormal) arasındaki ince farkı ayırt etmekte zorlanabilirler (Veloşo & ark., 2020).
4. **Tür Farklılıkları:** Her tür için "normal" kabul edilen paternin bilinmesi gerekir. Örneğin, bir kedide görülen Masmali Evre 2 sonucu "normal" olarak kabul edilebilirken, aynı sonuç bir köpekte erken dönem gözyaşı instabilitesi olarak yorumlanabilir (Williams & Hewitt, 2017).

356 **Tedavi ve İzleme: Terapötik Çıkarımlar**

357 Gözyaşı fernaling testi, sadece bir tanı aracı değil, aynı
358 zamanda tedavinin etkinliğini izlemek için de güçlü bir
359 biyobelirteçtir.

360 • **Yapay Gözyaşı Seçimi:** Farklı yapay gözyaşı damlalarının
361 kendileri de kurutulduğunda farklı fernaling paternleri
362 oluşturur. Fernaling oluşturma kapasitesi yüksek olan damlalar
363 (genellikle yüksek molekül ağırlıklı polimerler ve dengeli
364 elektrolitler içerenler), in vivo olarak gözyaşı filmini daha iyi
365 stabilize eder. Veteriner hekimler, hastalarına reçete
366 edecekleri damlaların fernaling özelliklerini
367 değerlendirebilirler (Mana A Alanazi & ark., 2021).

368 • **Tedavi Yanıtının Takibi:** KKS tedavisi gören bir köpekte,
369 STT değerleri artmasa bile fernaling paterninin Tip IV'ten Tip
370 II'ye gerilemesi, gözyaşının niteliksel olarak iyileştiğini ve
371 tedavinin faydalı etkiler oluşturduğunu gösterir. Bu, özellikle
372 siklosporin tedavisine yanıtın yavaş olduğu durumlarda
373 hekime ve hasta sahibine tedaviyi sürdürme konusunda
374 güven verir (Williams & Hewitt, 2017).

375 • **Elektrolit Desteği:** Koyunlarda yapılan çalışma
376 sonuçlarında da görüldüğü gibi, gözyaşına spesifik
377 elektrolitlerin (Kalsiyum, Magnezyum) eklenmesi, fernaling
378 kalitesini artırabilir. Bu, gelecekte veteriner oftalmolojide
379 kullanılacak yeni nesil göz damlalarının formülasyonunda,
380 sadece nemlendirmeye değil, aynı zamanda elektrolit
381 dengesini optimize etmeye odaklanılması gerektiğini
382 göstermektedir (Fagehi & ark., 2021).

383

384

385

Gelecek Yönelimler ve Teknolojik Entegrasyon

Veteriner oftalmolojide GFT'nin altın standart metotlardan biri haline gelmesi, otomasyon ve dijitalleşme ile yakından ilişkilidir.

- **Bilgisayarlı Analiz:** Subjektif derecelendirme hatalarını ortadan kaldırmak için dijital görüntü analizi ve fraktal boyut hesaplaması üzerine çalışmalar sürmektedir. Fern yoğunluğunu kategorik dereceler (I, II, III) yerine sürekli bir değişken olarak ölçen yazılımlar, hastalığın ciddiyetini daha hassas bir şekilde ortaya koyabilir (Williams & Hewitt, 2017).
- **Multimodal Tanı:** GFT'nin, gözyaşı ozmolarite ölçümü ve meibografi gibi diğer ileri tanı yöntemleriyle kombine edilmesi, "Kuru Göz" sendromunun alt tiplerinin (Aköz eksikliği, Evaporatif, miks tip) daha kesin bir şekilde sınıflandırılmasına olanak tanıyacaktır.

Sonuç

Gözyaşı Ferning Testi, veteriner oftalmolojide basit, ucuz ve bilgilendirici bir tanı yöntemidir. STT gibi niceliksel testlerin aksine, prekorneal gözyaşı filminin biyokimyasal bütünlüğünün ve stabilitesinin ortaya konulmasına olanak tanır. Mevcut literatür ve araştırma verilerine göre GFT örnekleri; köpek, kedi, at ve diğer türlerde oküler yüzey sağlığı ile güçlü bir korelasyon gösterir ve STT'nin atladığı nitel gözyaşı eksikliklerini ortaya çıkarabilir.

Veteriner hekimler için GFT'nin daha sık tercih edilmesi, özellikle tedaviye dirençli, kronik KKS vakalarının yönetiminde yeni bir pencere açmaktadır. Standart bir protokol ve türlere özgü normların (örneğin kedilerde Evre 2'nin normal kabul edilmesi gibi) dikkate alınmasıyla, GFT, hasta hayvanların görme sağlığını ve yaşam kalitesini korumada vazgeçilmez bir araç haline gelebilir.

416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439

440 Kaynakça

441 Almutleb ES, El-Hiti GA, Al-Dawas HA, Alanzi MK,
442 Alquwayi M, Alotaibi AG, Baashen MA, Altoaimi BH, Alanazi SA,
443 Masmali AM. Effect of monovalent electrolyte solutions on the
444 human tear ferning pattern. PLoS One. 2023 Feb 3;18(2):e0280853.
445 doi: 10.1371/journal.pone.0280853. Erratum in: PLoS One. 2025
446 Jan 3;20(1):e0317160. doi: 10.1371/journal.pone.0317160. PMID:
447 36735697; PMCID: PMC9897561.

448 Am M, Ra F, El-Naggar AH, Tm A; Akhtar S. Structure and
449 microanalysis of tear film ferning of camel tears, human tears, and
450 Refresh Plus. Mol Vis. 2018 Apr 16;24:305-314. PMID: 29692599;
451 PMCID: PMC5900468.

452 Fagehi R, El-Hiti GA, Alqarni BM, Alanazi MA, Masmali
453 AM, Almubrad T. Improvement in Tear Ferning Patterns of Sheep
454 Tears After Addition of Various Electrolyte Solutions. Front Med
455 (Lausanne). 2021 Nov 19;8:721969. doi:
456 10.3389/fmed.2021.721969. PMID: 34869419; PMCID:
457 PMC8639650.

458 Golding, T. R., & Brennan, N. A. (1989). The basis of tear
459 ferning. Clinical and Experimental Optometry, 72(4), 102–112.
460 <https://doi.org/10.1111/j.1444-0938.1989.tb03069.x>

461 Horwath J, Ettinger K, Bacherneegg M, Bodner E, Schmut O.
462 Ocular Ferning test - effect of temperature and humidity on tear
463 Ferning patterns. Ophthalmologica. 2001 Mar-Apr;215(2):102-7.
464 doi: 10.1159/000050838. PMID: 11244339.

465 Veloso JF, Oriá AP, Raposo ACS, Lacerda AJ, Silva CVB,
466 Lima LF, Carlos RSA. The use of tear ferning test in cats for
467 evaluation of ocular surface. Acta Vet Scand. 2020 May 26;62(1):23.
468 doi: 10.1186/s13028-020-00523-5. PMID: 32456655; PMCID:
469 PMC7248460.

470 Kogbe O, Liotet S, Tiffany JM. Factors responsible for tear
 471 ferning. *Cornea*. 1991 Sep;10(5):433-44. doi: 10.1097/00003226-
 472 199109000-00013. PMID: 1935142.

473 Mana A Alanazi., et al. “Tear Ferning Test as a Valuable Tool
 474 to Determine the Quality of Tear Film in Animals and Human”. *EC*
 475 *Ophthalmology* 12.9 (2021): 41-55.

476 Masmali AM, Purslow C, Murphy PJ. The tear ferning test: a
 477 simple clinical technique to evaluate the ocular tear film. *Clin Exp*
 478 *Optom*. 2014 Sep;97(5):399-406. doi: 10.1111/cxo.12160. PMID:
 479 25138744.

480 Nättinen J, Aapola U, Jylhä A, Vaajanen A, Uusitalo H.
 481 Comparison of Capillary and Schirmer Strip Tear Fluid Sampling
 482 Methods Using SWATH-MS Proteomics Approach. *Transl Vis Sci*
 483 *Technol*. 2020 Feb 13;9(3):16. doi: 10.1167/tvst.9.3.16. PMID:
 484 32714642; PMCID: PMC7351636.

485 Nebbioso M, Sacchetti M, Bianchi G, Zicari AM, Duse M,
 486 Del Regno P, Lambiase A. Tear Ferning Test and Pathological
 487 Effects on Ocular Surface before and after Topical Cyclosporine in
 488 Vernal Keratoconjunctivitis Patients. *J Ophthalmol*. 2018 Oct
 489 14;2018:1061276. doi: 10.1155/2018/1061276. PMID: 30405906;
 490 PMCID: PMC6204206.

491 Oriá AP, Raposo ACS, Araújo NLLC, Lima FB, Masmali
 492 AM. Tear ferning test in healthy dogs. *Vet Ophthalmol*. 2018
 493 Jul;21(4):391-398. doi: 10.1111/vop.12524. Epub 2017 Nov 7.
 494 Erratum in: *Vet Ophthalmol*. 2019 Mar;22(2):218. doi:
 495 10.1111/vop.12659. PMID: 29111585.

496 Posa A, Bräuer L, Schicht M, Garreis F, Beileke S, Paulsen
 497 F. Schirmer strip vs. capillary tube method: non-invasive methods of
 498 obtaining proteins from tear fluid. *Ann Anat*. 2013 Mar;195(2):137-

499 42. doi: 10.1016/j.aanat.2012.10.001. Epub 2012 Oct 23. PMID:
500 23357333.

501 Rolando M: Tear mucus ferning test in normal and
502 keratoconjunctivitis sicca eyes. Chibret Int J Ophthalmol
503 1984;2(4):32-41.

504 Silva LR, Gouveia AF, de Fátima CJ, Oliveira LB, Reis JL Jr,
505 Ferreira RF, Pimentel CM, Galera PD. Tear ferning test in horses and
506 its correlation with ocular surface evaluation. Vet Ophthalmol. 2016
507 Mar;19(2):117-23. doi: 10.1111/vop.12268. Epub 2015 Mar 28.
508 PMID: 25818834.

509 Tabbara KF, Okumoto M. Ocular ferning test. A qualitative
510 test for mucus deficiency. Ophthalmology. 1982 Jun;89(6):712-4.
511 doi: 10.1016/s0161-6420(82)34736-3. PMID: 7122048.

512 Tang YJ, Chang HH, Tsai CY, Chen LY, Lin DP.
513 Establishment of a Tear Ferning Test Protocol in the Mouse Model.
514 Transl Vis Sci Technol. 2020 Dec 1;9(13):1. doi:
515 10.1167/tvst.9.13.1. PMID: 33344045; PMCID: PMC7718818.

516 Williams D, Hewitt H. Tear ferning in normal dogs and dogs
517 with keratoconjunctivitis sicca. Open Vet J. 2017;7(3):268-272. doi:
518 10.4314/ovj.v7i3.11. Epub 2017 Sep 17. PMID: 29038779; PMCID:
519 PMC5633660.

520

521

522

BÖLÜM 2

WNT/ β -CATENİN SİNYAL İLETİM YOLUNUN EPİDURAL FİBROZİS'TEKİ POTANSİYEL ROLÜ

KADRİ KULUALP¹
ZİYA YURTAL²

Giriş

Fibrozis, kronik doku hasarına karşı gelişen yara iyileşme mekanizmasının adaptif sınırları aşarak, aşırı ekstraselüler matriks (ECM) birikimi ve nihayetinde doku fonksiyon bozukluğu ile neticelendiği patolojik bir süreçtir. Bu durum, kalp, akciğer, böbrekler ve deri gibi hayati organlarda yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (Somanader & ark., 2024). Veteriner nöroşirurjide gerçekleştirilen spinal cerrahi girişimleri sonrasında, özellikle laminektomiye takiben gelişen epidural fibrozis (EF), postoperatif dönemde ağrıya ve nörolojik defisitlere neden olan "Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu" (FBSS) olarak bilinen ciddi bir komplikasyonun ana sebebidir (Jiao & ark., 2019). EF, operasyon bölgesinde fibroblastların aşırı proliferasyonu ve dura matere yapışan yoğun kollajen dokusunun oluşumu ile karakterize

¹ Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-5877-0054

² Doç. Dr., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-6080-1860

fibroproliferatif bir yanıttır (Jiao & ark., 2019). Wnt/ β -Catenin sinyal iletim yolu, embriyonik gelişimden doku homeostazisine kadar birçok biyolojik süreçte kritik roller üstlenmektedir (Bastakoty & Young, 2016). Memelilerde bu yol, normalde birçok organda pasifte kalmasına rağmen, yaralanmaya yanıt olarak yeniden aktive olmakta ve hem rejenerasyonu teşvik etme hem de patolojik fibrozisi destekleme gibi karmaşık roller oynamaktadır (Bastakoty & Young, 2016; Somanader & ark., 2024). Kronik böbrek hastalığı ve idiyopatik pulmoner fibrozis gibi kronik fibrotik durumlarda Wnt/ β -Catenin aktivasyonunun patolojik fibrojenезisi tetiklediği rapor edilmiştir (Guo & ark., 2012). Bu derleme, Wnt/ β -Catenin sinyal yolunun temel biyolojisini, genel organ fibrozisindeki merkezi rolünü ve spinal cerrahi sonrası gelişen EF'deki potansiyel etkilerini, ilgili moleküler hedeflerle birlikte değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Wnt/ β -Catenin Sinyal İletim Yolunun Temel Biyolojisi

Wnt sinyal iletim yolları, memelilerde tespit edilen 19 salgılanan glikoprotein (Wnt ligandları) ailesinden oluşur ve hücrel sağ kalım, rejenerasyon ve doku homeostazisinin sağlanmasında rol oynar (Bastakoty & Young, 2016; Somanader & ark., 2024). Kanonik Wnt yolu, sinyalizasyonun ana efektör molekülü olan β -Catenin'e bağımlılığı nedeniyle "Wnt/ β -Catenin yolu" olarak da adlandırılır (Bastakoty & Young, 2016). Bu yol, temel olarak "WNT-off" ve "WNT-on" olmak üzere iki ana durumda işlev görür (Somanader & ark., 2024).

- **WNT-Off durumu:** Wnt ligandlarının yokluğunda, β -Catenin sitoplazmada bulunan yıkım kompleksi tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir (Guo & ark., 2012). Bu kompleks, eksen inhibisyon proteini (Axin), adenomatöz poliposis koli (APC) proteini, glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK3 β) ve kazein kinaz 1 α (CK1 α) gibi proteinlerden oluşur (Somanader & ark., 2024; Guo & ark., 2012). Bu durumda, GSK3 β ve CK1 α

tarafından ardışık olarak fosforile edilen β -Catenin, ubiquitinasyon ve proteozomal yıkım için hedef alınarak sitoplazmik konsantrasyonu düşük tutulur (Somanader & ark., 2024; Bastakoty & Young, 2016). Nükleusta, T-hücre faktörü (TCF)/Lenfoid Güçlendirici Faktör (LEF) transkripsiyon faktörleri, baskılayıcı Groucho'ya bağlanır ve hedef genlerin transkripsiyonunu engeller (Somanader & ark., 2024).

- **WNT-On durumu:** Wnt ligandları, Frizzled (FZD) reseptörlerine ve koreseptör düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein 5/6'ya (LRP5/6) bağlandığında sinyalizasyon aktive olur (Guo & ark., 2012; Somanader & ark., 2024). Bu bağlanma, Dishevelled (DVL) proteinlerini aktive ederek yıkım kompleksinin bileşenlerini (Axin, GSK3 β) membrana yönlendirir veya inaktive eder, böylece β -Catenin'in fosforilasyonunu ve yıkımını engeller (Somanader & ark., 2024). Sonuç olarak, stabil hale gelen β -Catenin sitoplazmada birikir ve nükleusa transloke olarak TCF/LEF transkripsiyon faktörlerine bağlanır (Guo & ark., 2012; Somanader & ark., 2024). Bu nükleer translokasyon, Siklin D1 (CCND1) ve c-Myc (MYC) gibi pro-fibrotik ve proliferatif hedef genlerin ekspresyonunu başlatır (Guo & ark., 2012; Katoh, 2018; Lecarpentier & ark., 2019). Wnt ligandlarının salgılanması, endoplazmik retikulumda (ER) Porcupine (PORCN) enzimi tarafından gerçekleştirilen palmitoylasyon modifikasyonunu gerektirir (Bastakoty & Young, 2016; Somanader & ark., 2024).

Wnt/ β -Catenin ve Fibrozis Patogenezi

Wnt/ β -Catenin sinyal yolunun sürekli ve aşırı aktivasyonu, kronik doku hasarına karşı geliştirilen iyileşme tepkisini

rejenerasyondan ziyade fibrozis yönünde ilerletir (Bastakoty & Young, 2016; Li & ark., 2021). Bu yol, fibroblast aktivasyonu, epitelyal-mezenşimal geçiş (EMT) ve temel fibrotik sinyal yollarıyla çapraz etkileşime geçerek fibrojenезisin kritik adımlarını düzenler (Guo & ark., 2012; Somanader & ark., 2024).

- **Miyofibroblast Aktivasyonu ve ECM Üretimi:** Fibrozisin temel hücresele olayı, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşmesi ve ECM bileşenlerinin (kollajen, fibronektin gibi) aşırı üretilmesidir (Li & ark., 2021; Somanader & ark., 2024). Wnt/ β -Catenin aktivasyonu, fibroblastların çoğalmasını teşvik eder ve miyofibroblast farklılaşmasını başlatarak fibrotik patolojiyi destekler (Jiao & ark., 2019; Li & ark., 2021). Örneğin, miyofibroblastların ayırt edici bir markeri olan α -SMA'yı kodlayan ACTA2 geni, Wnt hedef genlerinden biri olarak nükleus translokasyonu sonrasında β -Catenin tarafından aktive edilebilir (Somanader & ark., 2024). Aynı zamanda, β -Catenin, fibronektin ve MMP-7 gibi fibrozis ile ilişkili genlerin transkripsiyonunu uyararak ECM birikimine yol açar (Guo & ark., 2012; Li & ark., 2021).

- **Epitelyal-Mezenşimal Geçiş (EMT):** Wnt/ β -Catenin, EMT'nin kritik bir düzenleyicisidir; EMT, epitelyal hücrelerin mezenşimal özellikler kazanarak ECM üretebilen miyofibroblastlara dönüşüm sürecidir (Somanader & ark., 2024). Böbrek fibrozisinde, β -Catenin sinyalizasyonunun aktivasyonu EMT'yi tetikler (Hu & ark., 2022). Nükleer β -Catenin, EMT'yi ilerleten Snail1 ve Twist gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırır (Guo & ark., 2012; Li & ark., 2021; Hu & ark., 2022). Snail1 ve Twist, E-Cadherin gen ekspresyonunu baskılayarak ve α -SMA ile vimentin gibi mezenşimal belirteçlerin üretimini aktive ederek EMT'ye yol açar (Li & ark., 2021; Hu & ark., 2022).

- **TGF- β ve Diğer Profibrotik Yollar ile Çapraz Etkileşim (Crosstalk):** Wnt/ β -Catenin sinyal yolu, fibrozisin "ana düzenleyicisi" olan Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) ile yakın bir etkileşim içindedir (Guo & ark., 2012; Somanader & ark., 2024). TGF- β 1, Wnt/ β -Catenin yolunun bileşenlerinin ekspresyonunu artırabilir ve bu yollar genellikle sinerjik bir şekilde hareket ederek fibrogenezisi şiddetlendirir (Guo & ark., 2012; Somanader & ark., 2024). TGF- β 1, Smad'den bağımsız p38 MAPK yolunu aktive ederek, Wnt antagonistlerini (DKK-1 gibi) inaktive edebilir ve böylece Wnt/ β -Catenin sinyalizasyonunu pozitif yönde destekler (Akhmetshina & ark., 2012; Somanader & ark., 2024). Nükleusta β -Catenin, TGF- β 'nın etkilerini güçlendirerek miyofibroblast farklılaşmasını ve ECM birikimini artırır (Somanader & ark., 2024). Ayrıca, Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS) bileşenleri (Anjiyotensin II gibi) de Wnt/ β -Catenin aktivasyonunu tetikleyebilir ve bu iki sinyalizasyon yolu arasında bir kısır döngü oluşabilir (Li & ark., 2021; Somanader & ark., 2024).

Wnt/ β -Catenin Sinyal İletim Yolunun Epidural Fibrozis Patogenezindeki Rolü

Epidural fibrozis, spinal cerrahi sonrası fibroblastların aşırı proliferasyonu ve ECM bileşenlerinin birikmesiyle karakterize temel bir patolojidir. Wnt/ β -Catenin yolu aktivasyonunun bu fibroproliferatif yanıtta kritik bir rol oynadığı belirtilmektedir (Jiao & ark., 2019).

- **Wnt3a/ β -Catenin Aracılı Fibroblast Proliferasyonu:** Wnt/ β -Catenin sinyalizasyonu, fibroblastların aşırı çoğalmasını teşvik ederek EF'nin gelişimini hızlandırır. Wnt3a'nın aşırı ekspresyonu, fibroblast proliferasyonunu önemli ölçüde artırmış ve bu artış, Cyclin D1 ve PCNA

(Proliferating Cell Nuclear Antigen) gibi proliferasyon ile ilişkili proteinlerin ekspresyonu ile doğrulanmıştır. Wnt sinyalizasyonu, GSK3 β 'nın Serin 9 pozisyonunda fosforilasyonuna (inaktif p-GSK3 β formu) yol açarak β -Catenin'in sitozolde birikmesine ve nükleusa translokasyonuna neden olur; bu durum da Siklin D1 ekspresyonunu aktive eder. Bu mekanizma, Wnt3a/ β -Catenin yolunun, EF gelişimindeki temel hücrel olay olan fibroblastların kontrolsüz büyümesinde merkezi bir işlevi olduğunu kanıtlamaktadır (Jiao & ark., 2019).

- **Apigenin Aracılığıyla Sinyal Yolu İnhibisyonu:** Doğal bir flavonoid olan Apigenin (API), EF'yi önlemede potansiyel bir terapötik ajan olarak incelenmiştir (Jiao & ark., 2019). API, bir sıçan laminektomi modelinde fibroblast proliferasyonunu doza bağımlı bir şekilde azaltmış, fibrotik doku oluşumunu ve kollajen yoğunluğunu düşürmüştür (Jiao & ark., 2019). API'nin bu antifibrotik etkisi, Wnt3a/ β -Catenin sinyal yolunu baskılamasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu modeldeki API uygulaması, Wnt3a, p-GSK3 β , β -Catenin ve Siklin D1 ekspresyonlarını konsantrasyona bağlı olarak düşürmüştür (Jiao & ark., 2019). Ayrıca, Wnt3a'nın aşırı ekspresyonu, API'nin proliferasyon üzerindeki inhibitör etkilerini kısmen tersine çevirebilmiştir, bu da API'nin temel etki mekanizmasının Wnt3a/ β -Catenin sinyalizasyonunun baskılanması olduğunu göstermektedir. Eldeki veriler, Wnt/ β -Catenin yolunun EF'de fibroblast hiperproliferasyonunu düzenlediğini ve bu yolun hedeflenmesinin EF'nin önlenmesinde potansiyel bir strateji olabileceğini düşündürmektedir.

Wnt/ β -Catenin Yolu Aracılığıyla Fibrozis Modülasyonu

Wnt/ β -Catenin sinyal yolunun fibrotik patolojilerdeki kilit rolü, bu yola yönelik terapötik modülasyon stratejilerinin geliştirilmesini teşvik etmiştir (Katoh, 2018). Bu stratejiler, sinyal yolunun farklı basamaklarını hedef alarak, aşırı fibrojenезisi engellemeyi amaçlar (Guo & ark., 2012; Somanader & ark., 2024).

- **Ekstraselüler Hedefler:** Wnt ligandları ve reseptör komplekslerini hedef alan antagonistler, sinyalizasyonu en erken aşamada bloke eder (Li & ark., 2021). Dickkopf (DKK) ailesi proteinleri (örneğin DKK1), LRP5/6 koreseptörlerine bağlanarak kanonik Wnt sinyalizasyonunu güçlü bir şekilde antagonize ederler ve böbrek fibrozisini baskıladıkları rapor edilmiştir (Guo & ark., 2012; Li & ark., 2021; Somanader & ark., 2024). Benzer şekilde, Frizzled-İlişkili Proteinler (sFRP'ler), Wnt ligandlarını bağlayarak reseptör etkileşimini önlerler ve bu sayede renal fibrozisi baskırlar (Guo & ark., 2012; Li & ark., 2021). Ayrıca, Porcupine (PORCN) inhibitörleri (Wnt-C59, LGK974 gibi), Wnt ligandlarının salgılanması için gerekli olan palmitoylasyonu önleyerek tüm Wnt sinyalizasyonunu ortadan kaldırır (Li & ark., 2021).
- **İntraselüler ve Nükleer Hedefler:** Hücre içi yıkım kompleksini veya nükleer translokasyonu hedef alan ajanlar, sinyalizasyonun alt bileşenlerini kontrol eder (Somanader & ark., 2024). Tankyrase (TNKS) inhibitörlerinin (örneğin XAV939), Axin proteinini stabilize ederek β -Catenin'in yıkımını hızlandırdığı ve bu yolla pulmoner ve renal fibrozisi baskıladığı bildirilmiştir (Bastakoty & Young, 2016; Li & ark., 2021). Spesifik hedeflerden bazıları, β -Catenin'in nükleusta TCF/LEF transkripsiyon faktörleri veya kofaktörlerle (CBP/p300) etkileşimini engeller (Somanader & ark., 2024). CBP/ β -Catenin etkileşimini seçici olarak bloke eden ICG-001 ve PRI-724 gibi küçük moleküller,

205 fibroblast aktivasyonunu ve ECM birikimini azaltarak
206 böbrek, karaciğer ve akciğer fibrozisinde faydalı etkiler
207 göstermişlerdir (Henderson & ark., 2010; Hao & ark., 2011;
208 Li & ark., 2021; Somanader & ark., 2024). Bu moleküller, β -
209 Catenin'in E-Cadherin gibi hücre adezyon proteinleriyle olan
210 etkileşimini bozmadan, sadece nükleer transkripsiyonel
211 aktiviteyi hedefleme potansiyeli sunar (Bastakoty & Young,
212 2016).

213 **Sonuç**

214 Wnt/ β -Catenin sinyal iletim yolu, biyolojik süreçlerdeki
215 merkezi rolüne rağmen, kronik yara iyileşmesi ve cerrahi girişim
216 sonrası gelişen fibrozis (EF dahil) gibi patolojik durumlarda aşırı
217 aktive olduğunda miyofibroblast proliferasyonunu ve ECM
218 birikimini tetikleyen bir "profibrotik" mekanizma olarak ortaya
219 çıkmaktadır (Guo & ark., 2012; Bastakoty & Young, 2016;
220 Somanader & ark., 2024). Wnt3a'nın EF'deki fibroblast
221 proliferasyonunu, β -Catenin yolu üzerinden aktive ettiği ve bu
222 aktivasyonun Siklin D1 ve PCNA gibi proliferasyon belirteçlerini
223 tetiklediği bildirilmiştir (Jiao & ark., 2019). Bu bulgular, Wnt/ β -
224 Catenin sinyal iletim yolunun, spinal cerrahi sonrası gelişen EF'nin
225 önlenmesinde umut verici bir farmakolojik hedef olduğunu
226 göstermektedir. Nitekim, Apigenin gibi doğal bileşiklerin Wnt3a/ β -
227 Catenin sinyalizasyonunu baskılayarak fibroblast çoğalmasını ve
228 kollajen birikimini azalttığı, bu nedenle cerrahi girişimler sonrası
229 gelişebilecek skar oluşumunu hafifletme potansiyeli taşıdığı tespit
230 edilmiştir (Jiao & ark., 2019). Öte yandan, Wnt/ β -Catenin
231 sinyalizasyonunun doku rejenerasyonu ve kök hücre
232 homeostazisindeki kritik rolleri bilindiği için (Bastakoty & Young,
233 2016; Somanader & ark., 2024); bu yolu hedefleyen terapilerin
234 (örneğin ICG-001, XAV939, DKK1 gibi), olası yan etkilere karşı
235 hassas dozlama ve hedefleme stratejileri gözetilerek geliştirilmeleri
236 gerekmektedir (Katoh, 2018; Li & ark., 2021). Özellikle β -

237 Catenin'in nükleer aktivitesini spesifik olarak bloke eden
238 bileşiklerin, EF'nin tedavisinde lokal veya zamansal uygulamalarla
239 potansiyel klinik faydalar sağlayabileceği öngörülmektedir.

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261 **Kaynakça**

262 Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, Bergmann C, Venalis
263 P, Zerr P, Horn A, Kireva T, Beyer C, Zwerina J, Schneider H,
264 Sadowski A, Riener M O, MacDougald O A, Distler O, Schett G,
265 Distler J H. Activation of canonical Wnt signalling is required for
266 TGF-b-mediated fibrosis. *Nat Commun.* 2012 Mar 6;3:735. doi:
267 10.1038/ncomms1734.

268 Bastakoty D, Young P P. Wnt/b-catenin pathway in tissue
269 injury: roles in pathology and therapeutic opportunities for
270 regeneration. *FASEB J.* 2016 Oct;30(10):3271–3284. doi:
271 10.1096/fj.201600502R.

272 Chen H, Yang T, Wang M C, Chen D Q, Yang Y, Zhao Y Y.
273 Novel RAS Inhibitor 25-O-Methylalisol F Attenuates Epithelial-To-
274 Mesenchymal Transition and Tubulo-Interstitial Fibrosis by
275 selectively Inhibiting TGF- β -Mediated Smad3 Phosphorylation.
276 *Phytomedicine.* 2018 Apr 15;42:207–218. doi:
277 10.1016/j.phymed.2018.03.034.

278 Feiteng C, Lei C, Deng L, Chaoliang X, Zijie X, Yi S,
279 Minglei S. Relaxin inhibits renal fibrosis and the epithelial-to-
280 mesenchymal transition via the Wnt/beta-catenin signaling pathway.
281 *Ren Fail.* 2022 Dec;44(1):513–524. doi:
282 10.1080/0886022X.2022.2030097.

283 Guo Y, Xiao L, Sun L, Liu F. Wnt/ β -Catenin Signaling: a
284 Promising New Target for Fibrosis Diseases. *Physiol Res.*
285 2012;61(4):337–346.

286 Hao S, He W, Li Y, Ding H, Hou Y, Nie J, Hou F F, Kahn M,
287 Liu Y. Targeted inhibition of beta-catenin/CBP signaling ameliorates
288 renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Sep;22(9):1642–
289 1653. doi: 10.1681/ASN.2010101079.

Hu L, Ding M, He W. Emerging Therapeutic Strategies for Attenuating Tubular EMT and Kidney Fibrosis by Targeting Wnt/ β -Catenin Signaling. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 10;12:830340. doi: 10.3389/fphar.2021.830340.

Jiao R, Chen H, Wan Q, Zhang X, Dai J, Li X, Yan L, Sun Y. Apigenin inhibits fibroblast proliferation and reduces epidural fibrosis by regulating Wnt3a/ β -catenin signaling pathway. *J Orthop Surg Res.* 2019 Aug 14;14(1):253. doi: 10.1186/s13018-019-1305-8.

Katoh M. Multi-layered prevention and treatment of chronic inflammation, organ fibrosis and cancer associated with canonical WNT/ β -catenin signaling activation. *Int J Mol Med.* 2018 Oct;42(4):2379–2396. doi: 10.3892/ijmm.2018.3689.

Lecarpentier Y, Schussler O, Hébert J-L, Vallée A. Multiple Targets of the Canonical WNT/ β -Catenin Signaling in Cancers. *Front Oncol.* 2019 Nov 18;9:1248. doi: 10.3389/fonc.2019.01248.

Li S-S, Sun Q, Hua M-R, Suo P, Chen J-R, Yu X-Y, Zhao Y-Y. Targeting the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway as a Potential Therapeutic Strategy in Renal Tubulointerstitial Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2021 Aug 16;12:719880. doi: 10.3389/fphar.2021.719880.

Liu D, Chen L, Zhao H, Vaziri N D, Ma S-C, Zhao Y-Y. Small molecules from natural products targeting the Wnt/ β -catenin pathway as a therapeutic strategy. *Biomed Pharmacother.* 2019 Sep;117:108990. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108990.

Schunk S J, Floege J, Fliser D, Speer T. WNT- β -catenin Signalling -A Versatile Player in Kidney Injury and Repair. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Mar;17(3):172–184. doi: 10.1038/s41581-020-00343-w.

Shi J, Li F, Luo M, Wei J, Liu X. Distinct Roles of Wnt/ β -Catenin Signaling in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Mediators Inflamm.* 2017 May 15;2017:3520581. doi: 10.1155/2017/3520581.

Somanader D V N, Zhao P, Widdop R E, Samuel C S. The involvement of the Wnt/ β -catenin signaling cascade in fibrosis progression and its therapeutic targeting by relaxin. *Biochem Pharmacol.* 2024 Mar 13;223:116130. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116130.

Tan R J, Zhou D, Zhou L, Liu Y. Wnt/b-catenin signaling and kidney fibrosis. *Kidney Int Suppl.* 2014 Apr;4(1):84–90. doi: 10.1038/kisup.2014.16.

Thorne C A, Hanson A J, Schneider J, Tahinci E, Orton D, Cselenyi C S, Jernigan K K, Meyers K C, Hang B I, Waterson A G, Kim K, Melancon B, Ghidu V P, Sulikowski G A, LaFleur B, Salic A, Lee L A, Miller III D M, Lee E. Small-molecule inhibition of Wnt signaling through activation of casein kinase 1 α . *Nat Chem Biol.* 2010 Nov;6(11):829–836. doi: 10.1038/nchembio.449.

Wang C, Zhu H, Sun Z, Xiang Z, Ge Y, Ni C, Luo Z, Qian W, Han X. Inhibition of Wnt/beta-catenin signaling promotes epithelial differentiation of mesenchymal stem cells and repairs bleomycin-induced lung injury. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2014 Aug 1;307(3):C234–C244. doi: 10.1152/ajpcell.00160.2014.

Xiao L, Zhou D, Tan R J, Fu H, Zhou L, Hou F F, Liu Y. Sustained Activation of Wnt/beta-catenin Signaling Drives AKI to CKD Progression. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Jun;27(6):1727–1740. doi: 10.1681/ASN.2015040449.

BÖLÜM 3

VETERİNER HEKİMLİĞİNDE ELEKTROKEMOTERAPİ

EYÜP TOLGA AKYOL¹

Giriş

Elektroporasyon (EP), hücre zarlarının geçirgenliğini artıran fiziksel bir yöntem olup, son yıllarda kanser tedavisinde giderek artan bir ilgi görmektedir. Elektrokemoterapi (EKT), bu fiziksel yöntemi kullanarak hidrofilik antitümör ilaçların hücre içine alımını artırır ve sitotoksik etkilerini büyük ölçüde güçlendirir. EKT hem insan hekimliğinde hem de veteriner hekimliğinde etkili olduğu kanıtlanmış bir yaklaşımdır (Holanda & ark., 2025:1; Marty & ark., 2006:3).

EKT'nin temel konsepti, sitotoksik bir ilacın intratümoral (IT) veya intravenöz (IV) yolla sistemik olarak verilmesini takiben, tedavi alanına lokal olarak elektrik atımlarının uygulanmasıyla hücre zarının geçirgenleştirilmesine dayanır. EKT, ilk olarak 1991 yılında Mir ve arkadaşları tarafından yayımlanan klinik deneme ile antitümör tedavi olarak literatüre girmiş ve 2006 yılında Elektrokemoterapiye İlişkin Avrupa Standart Çalışma Prosedürleri

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı
Orcid: 0000-0002-9775-7557

(ESOPE) protokollerinin yayımlanmasıyla standart bir tedavi haline gelmiştir (Mir & ark., 1991:613; Marty & ark., 2006:3).

Veteriner onkolojisinde EKT, çeşitli kanser tipleri için geçerli bir yardımcı veya alternatif tedavi seçeneği olarak giderek artan bir şekilde kullanılmaktadır (Spugnini & Baldi, 2019:967; Ramos & ark., 2024:311).

EKT'nin veteriner hekimliğinde cazip bir seçenek olmasının temel nedenleri şunlardır (Holanda & ark., 2025:1; Lowe, 2016:437):

- Etkinlik ve Yerel Kontrol: EKT, yüzeysel veya deri altı tümörlerin (birincil veya metastatik) tedavisinde yüksek yanıt oranları göstermektedir. Köpeklerde mast hücreli tümörlerde (MCT) ve kedilerde yassı hücreli karsinomlarda (SCC) yüksek etkinliği bildirilmiştir.
- Düşük Toksisite: Tedavide düşük dozlarda sitotoksik ilaçlar kullanıldığı için sistemik yan etkiler ihmal edilebilir düzeydedir.
- Minimal İnvazivlik: Özellikle cerrahi eksizyonun işlev kaybına veya kozmetik sorunlara yol açacağı bölgelerde (ekstremiteler, baş/boyun bölgesi) koruyucu bir tedavi olarak görülebilmektedir.
- Tekrarlanabilirlik: EKT seansları gerektiğinde tekrarlanabilir ve nükseden tümörlerde de etkili olabilir.

Bununla birlikte, EKT'nin standart uygulaması, elektrik atımlarının kas kasılmasına ve ağrıya neden olması sebebiyle lokal veya bölgesel anestezinin yanı sıra genellikle genel anestezi gerektirir. Bazı durumlarda bilinçli hayvanlar mevcut elektrik tedavilerini ağır sedasyon ve lokal anestezi altında dahi tolere etmede güçlük yaşayabilir ve bu durum genel anestezi risklerini beraberinde getirebilir.

Yeni geliştirilen yüksek frekanslı EKT protokolleri (H-FECT) bu zorluğu aşmayı hedefleyerek, daha az rahatsızlığa ve kas kasılmasına neden olurken tedavi etkinliğini sürdürme potansiyeli sunmaktadır. H-FECT protokollerinin, hafif sedasyon altındaki bilinçli kedi ve atlar üzerinde yapılan pilot çalışmalarda fark edilebilir kas kasılmasına neden olmadığı ve kısmi veya tam yanıtlara yol açtığı görülmüştür (De Caro & ark., 2025:113592). Bu, EKT'nin genel anestezi ihtiyacını ortadan kaldırarak veteriner hekimliğinde uygulanabilirliğini önemli ölçüde artıracak bir gelişme olarak karşımıza çıkmaktadır.

Mekanizma ve Prensipleri

Kemoterapi ilaçlarının sitotoksik etkisini büyük ölçüde artırmak için hücre zarlarının geçirgenliğini fiziksel bir yöntemle geçici olarak değiştiren, lokal bir antitümör tedavisidir ve başarısı, yalnızca hücre içi ilaç konsantrasyonunu artırmasına değil, aynı zamanda tümör çevresindeki ek biyolojik mekanizmalara da dayanmaktadır (Ramos & ark., 2024:311).

Elektroporasyon ve Hücre Membranı Geçirgenliği

EKT'nin temel mekanizması, EP olarak bilinen fiziksel bir olaya dayanır; bu, hücre zarlarına yeterli genlikte spesifik elektriksel atımlar uygulandığında, zarın elektriksel olarak aracılık edilen geçici bir yeniden düzenlenmesidir (Cemazar & ark., 2001:565; Ramos & ark., 2024:311). Bu süreç, hücre zarı lipid çift katmanında oluşan geçici elektrogözenekler oluşmasına yol açar (Holanda & ark., 2025:1).

Hücre dışı elektrik alanına maruz kalan hücrede, zar boyunca bir transmembran potansiyeli (TMP) indüklenir. Bu indüklenen TMP yaklaşık 200 mV'lik kritik bir eşiği aştığında zar geçirgenliği

artar ve EP meydana gelir (Holanda & ark., 2025:1). Elektrik atımlarının yoğunluğuna, süresine ve sayısına bağlı olarak iki ana tip EP ortaya çıkar:

Geri Dönüşümlü Elektroporasyon (RE): EKT'nin temel prensibi olan RE, hücrenin canlılığını koruduğu ve zarar atımlar kesildikten sonra eski durumuna geri döndüğü geçici bir geçirgenlik artışıdır. Klinikte kullanılan standart prosedürler (ESOPe), genellikle 100 µs süreli 8 elektrik atımı (tek fazlı kare dalga) içerir ve bu atımlar 1 Hz veya 5 kHz frekansında uygulanır. RE'nin temel amacı, normalde hücre içine zorlukla giren hidrofilik moleküllerin sitoplazmaya kütsel girişine izin vermektir (Mir & ark., 2006:14).

Geri Dönüşümsüz Elektroporasyon (IRE): Daha yüksek yoğunluklu veya çok sayıda elektrik atımı uygulandığında, hücre zarı kalıcı olarak hasar görür, bu da hücre ölümüne yol açar (Holanda & ark., 2025:1). IRE, derin yerleşimli tümörlerin ablasyonu için kullanılır ve hücre zarı kalıcı olarak değiştiği için hücrenin hayatta kalması engellenir.

Kas kasılması ve ağrıyı aşmak amacıyla, yüksek frekanslı EKT (H-FECT) protokolleri geliştirilmiştir; bu protokoller, 5000 Hz'nin üzerindeki yüksek atım tekrarlama hızlarında ve 11 µs'nin altındaki kısa atım sürelerinde uygulanarak, tedavi etkinliğini korurken kas kasılması ve ağrıyı önemli ölçüde azaltmaktadır. H-FECT protokollerinin etkinliği, standart ESOPe protokolleriyle benzer etkinliği sahiptir (De Caro & ark., 2025:113592).

Sitotoksik İlaçların Potansiyelizasyonu

EKT'nin antitümör etkisinin ana kaynağı, EP yoluyla sitotoksik ilaçların hücre içine alınımının artırılmasıdır. Bu, lipofobik ilaçların hücre içi konsantrasyonunu, sistemik konsantrasyonu artırmaya gerek kalmadan önemli ölçüde yükseltir (Spugnini & ark.,

2012:829). Artan hücre içi ilaç miktarı, ilacın sitotoksik etkisini katlanarak güçlendirir ve sistemik yan etkilerin minimal düzeyde kalmasını sağlar.

EKT’de kullanılan başlıca sitotoksik ajanlar şunlardır:

Bleomisin: Bu ilaç, doğal olarak lipofobik bir yapıya sahiptir ve hücre zarına girmesi, taşıyıcı proteinler aracılığıyla sınırlıdır (Spugnini & ark., 2012:829; Spugnini & ark., 2015:43). EP, bleomisinin hücre içine alımını 700 kata kadar (Spugnini & ark., 2012:829; Cemazar & ark., 2001:565; Ramos & ark., 2024:311) artırabilir. Yüksek miktarda hücre içine giren bleomisin, DNA’da tek ve çift sarmal kırılmalara yol açarak hücre ölümünü tetikler. Bleomisinin hücre içine masif girişi, hücre ölümünün apoptoz yoluyla gerçekleşmesine neden olur (Spugnini & ark., 2015:43).

Sisplatin: Düşük geçirgenliğe sahip bir ilaç olan sisplatinin sitotoksitesi de EKT ile artırılır (Spugnini & ark., 2012:829; Ramos & ark., 2024:311). EKT, sisplatinin hücre içine alımını 70 kata kadar artırabilir (Cemazar & ark., 2001:565; Holanda & ark., 2025:1). DNA bazları ile çapraz bağlanmalar oluşturarak hücre ölümüne neden olur (Spugnini & ark., 2015:43; Ramos & ark., 2024:311).

Diğer Ajanlar: Kalsiyum, EKT’de potansiyelize edici bir ajan olarak test edilmiştir ve tümör nekrozuna neden olduğu gösterilmiştir (Ramos & ark., 2024:311; Falk & ark., 2018:311). Ayrıca mitoksantron ve karboplatin gibi ajanlar da EKT ile birlikte kullanılabilen ilaçlar arasındadır.

Vasküler Kilit Etkisi ve İmmün Yanıt

EKT’nin antitümör etkinliği, sadece ilaçların hücre içine alımının artırılmasıyla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda iki önemli dolaylı mekanizmayı içerir: vasküler kilit etkisi ve immün yanıtın uyarılması (Ramos & ark., 2024:311).

Vasküler Kilit Etkisi: Elektriksel atımların uygulanması, tümör çevresindeki perfüzyonda anlık ve geri dönüşümlü bir azalmaya neden olan vazokonstriksiyona yol açar; bu etki vasküler kilit olarak adlandırılır. Bu fenomen, tümör kan akışında yaklaşık %80’lik bir düşüşe neden olur (Ramos & ark., 2024:311).

Vasküler kilit etkisinin temel katkıları şunlardır (Holanda & ark., 2025:1; Ramos & ark., 2024:311):

- İlaç Tutulması: Kan akışındaki azalma, ilacın elektroporasyon uygulanan tümör alanında uzun süre (birkaç saate kadar) tutulmasını sağlar.
- Hemoraji Önleme: Vazokonstriksiyon, prosedür sırasında kanamayı önler.
- Hipoksi: Kan akışındaki azalma, tümörün beslenmesini engelleyerek, tümör hücrelerinin nekroz yoluyla ölümüne katkıda bulunur.

Ayrıca, elektriksel atımlar tümör kan damarlarının endotel hücrelerinin geçirgenliğini de artırarak damar yapısını doğrudan bozar ve antitümör etkinliğe katkıda bulunur (Cemazar & ark., 2001:565; Ramos & ark., 2024:311).

İmmün Yanıt: EKT’nin tümör kontrolündeki bir diğer kritik bileşeni, immün sistemin aktive edilmesidir (Ramos & ark., 2024:311; Calvet & Mir, 2016:165).

EKT, tümör hücrelerinin İmmünojenik Hücre Ölümü (ICD) ile ölmesini sağlayarak bağışıklık sistemini uyarır. Bu süreçte, bağışıklık sistemi için tehlike sinyali görevi gören Hasarla İlişkili Moleküler Yapılar (DAMP’ler) açığa çıkar. Bu DAMP’lerin salınması, antijen sunan hücrelerin tümör bölgesine göçünü ve tümör antijenlerini tanıma ve sunma sürecini hızlandırır, bu da kalan tümör hücrelerine karşı sistemik bir antikanser immün yanıtın oluşmasına yol açabilir (Ramos & ark., 2024:311).

Uygulama Protokolleri

Uygulama başarısı, kullanılan elektriksel parametrelerin, seçilen cihaz ve elektrotların tümörün anatomik özelliklerine uygunluğuna ve sitostatik ilaçların doğru doz ve yolla uygulanmasına bağlıdır (Cemazar & ark., 2001:565; Ramos & ark., 2024:311).

Standart Operasyon Prosedürleri (ESOPE): Klinik EKT uygulamaları, 2006 yılında yayımlanan ve hem insan hem de veteriner hekimliğinde standart kabul edilen ESOPE protokollerine dayanmaktadır (Marty & ark., 2006:3; Gehl & ark., 2018:874; Mir & ark., 2006:14).

ESOPE protokollerinde kullanılan temel elektriksel parametreler şunlardır (Mir & ark., 2006:14; Ramos & ark., 2024:311):

- Atım Tipi ve Sayısı: Genellikle, her biri 100 μ s süreli 8 adet tek fazlı (monofazik) veya çift fazlı (bifazik) elektrik atımı uygulanır.
- Voltaj Yoğunluğu: Etkili EP sağlamak için elektrotlar arası mesafe başına 1000-1300 V/cm arasında bir voltaj/mesafe oranı kullanılır.
- Frekans: Atım tekrarlama hızı genellikle 1-500 0Hz olarak ayarlanır.

Yüksek Frekanslı Elektrokemoterapi (H-FECT) Protokolleri: Bu protokoller, kas kasılmasını ve ağrıyı önemli ölçüde azaltırken, ECT'nin antitümör etkinliğini korumayı hedefler.

H-FECT protokolleri, standart protokollere kıyasla şu farklı parametreleri kullanır (De Caro & ark., 2025:113592):

- Atım Süresi ve Frekansı: Atım tekrarlama hızları 5000 Hz'in üzerinde (2 MHz'e kadar) ve atım süreleri 11 μs 'nin altında (0.5 μs 'ye kadar). Bu yüksek frekanslı, kısa süreli atımlar kas kasılmasına yol açan sinir uyarımını en aza indirir.
- Elektrot Düzeni: H-FECT, doku içinde daha geniş ve homojen bir alan dağılımı sağlamak için dönen elektrik alanı sağlayan çok kutuplu elektrot dizileri kullanır.
- Veteriner Klinik Uygulamaları: Hafif sedasyon altındaki bilinçli kediler ve atlar üzerinde yapılan pilot çalışmalar, H-FECT protokollerinin fark edilebilir kas kasılmasına neden olmadığını ve kısmi veya tam yanıtlar elde edildiğini göstermiştir.

Elektropulasyon Cihazları ve Elektrot Seçimi

EKT uygulamasında elektriksel atımları oluşturan cihazlara elektroporator denir. Cihazın, atım sırasında voltajı koruyabilmesi için yeterli maksimum akımı (genellikle 35 A civarında) sağlayabilmesi gerekir. Elektrot seçimi, tümörün boyutuna, derinliğine ve bulunduğu bölgeye göre yapılır.

İğneli (İnvaziv) Elektrotlar: Hacimli, derin veya invaziv tümörlerin tedavisinde tercih edilir. Köpek ve kedi derileri, yüksek elektriksel dirence sahiptir. İğneli elektrotlar, deriyi aşarak elektrik alanını doğrudan tümör seviyesinde homojen bir şekilde dağıtır. Tipik olarak, iki paralel sıra halinde düzenlenmiş (genellikle 6 mm aralıklarla) ve uzunlukları 1-2,5 cm arasında değişen iğneler kullanılır. Yumuşak doku sarkomları, mast hücreli tümörler ve intranazal tümörler için uygundur. Tümör kalınlığı, iğnenin iletken kısmının uzunluğundan fazla ise, nüks riskini azaltmak için

sitoredüktif cerrahi sonrası EKT uygulanması veya ek seanslar planlanması önerilebilir (Holla Holanda & ark., 2025:1; Ramos & ark., 2024:311).

Plaka (Non-İnvaziv) Elektrotlar: Yüzeysel veya ekzofitik tümörlerin tedavisinde kullanılır (Cemazar & ark., 2001:565; Holanda & ark., 2025:1). Tedavi derinliği sınırlıdır. 4 mm aralıklı plakalarla dahi maksimum tedavi derinliği 3 mm'den azdır. Elektrot ile cilt arasındaki teması optimize etmek ve elektrik alanının dağılımını iyileştirmek için elektriksel olarak iletken jel kullanılması gerekir. Göz kapakları ve kulak kepçesi gibi hassas veya ince anatomik bölgelerin tedavisinde, doku iki plaka arasına alınarak kullanılabilir (Holanda & ark., 2025:1).

Kullanılan Sitostatik Ajanlar

EKT'de kullanılan ilaçlar, yapılarından dolayı normalde hücre zarından zorlukla geçerler ve EP yoluyla sitotoksik etkileri katlanarak artırılır (Holanda & ark., 2025:1; Ramos & ark., 2024:311).

Bleomisin (BLM): EKT ile hücre içi alımı artırılabilen en sık kullanılan ajandır (Ramos & ark., 2024:311; Spugnini & ark., 2015:43). DNA'da kırılmalar oluşturarak hücre ölümüne neden olur (Spugnini & ark., 2015:43). Bölünmeye çalışan hücrelere seçici olarak etki ettiği için normal hücreleri korur. Hem IV hem de IT yolla uygulanabilen ajandır. Köpekler için kümülatif doz sınırının aşılması pulmoner fibrozis riskini artırır (Ramos & ark., 2024:311).

Sisplatin (CDDP): EKT, sisplatinin hücre içine alımını artırır (Cemazar & ark., 2001:565; Holanda & ark., 2025:1). DNA bazlarıyla çapraz bağlanmalar oluşturarak sitotoksik etki gösterir (Ramos & ark., 2024:311). Sistemik toksisitesi nedeniyle veteriner

hekimliğinde (özellikle kedilerde ölümcül pulmoner ödem riski nedeniyle yalnızca IT yolla kullanılır (Spugnini & ark., 2011:152).

İlaç Uygulama Yolları ve Zamanlaması

IV yol, büyük ve çoklu lezyonlar için tercih edilen yoldur. Bleomisin'in tedavi alanında homojen dağılımını salar ve IT uygulamada oluşabilecek ilaç sızıntısı riskini önler. Genellikle 15000 IU/m^2 BSA (Vücut Yüzey Alanı) dozunda bolus olarak verilir. Elektriksel atımlar, ilacın tümöre ulaşması için geçen sürenin ardından, yani IV uygulamadan 5-8 dakika sonra başlatılmalıdır ve 40 dakikaya kadar sürebilir. Bu süre zarfında tümörlerin elektriksel atımla tedavi edilmesi gerekir (Holanda & ark., 2025:1 Tellado, Mir & Maglietti, 2022:868989).

IT yol ile sisplatin veya bleomisin, özellikle küçük tümörler veya sistemik IV uygulamanın mümkün olmadığı durumlar için kullanılır (Tellado, Mir & Maglietti, 2022:868989; Ramos & ark., 2024:311). Genellikle sisplatin, 1 mg/cm^3 tümör hacmi dozunda kullanılır. Bleomisin, 250 IU/cm^3 tümör hacmi dozunda uygulanır (Tellado, Mir & Maglietti, 2022:868989; Holanda & ark., 2025:1). İlaç dokudan hızla yayıldığı için, atımların IT uygulamadan hemen sonra (1 dakika içinde) başlatılması gerekmektedir.

Yan Etkiler

EKT, yüksek etkinlik ve düşük sistemik toksisite sunan lokal bir tedavi olmasına rağmen, tedavinin uygulanması sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek belirli yan etkiler, kısıtlamalar ve anestezi yönetimi zorlukları bulunmaktadır (Spugnini & ark., 2012:829).

EKT, tedavi sırasında elektrik atımlarının uygulanmasından kaynaklanan ağrı ve kas kasılması (sinir uyarımı) nedeniyle hem insan hem de veteriner hastalarda temel bir zorluk teşkil eder (Lowe, 2016:437; De Caro & ark., 2025:113592).

Standart EKT protokolleri, uygulanan elektriksel atımların neden olduğu ağrı ve kas kasılmalarını yönetmek için genellikle lokal/bölgesel anestezinin ötesinde genel anestezi gerektirir (Ramos & ark., 2024:311; De Caro & ark., 2025:113592). Kasılmalar ve ağrı genellikle atımlar kesilir kesilmez hızla azalır. Genel anestezi zorunluluğu, özellikle atlar gibi büyük hayvanlarda önemli riskler. Bu nedenle, veteriner hekimliğinde EKT'nin uygulanabilirliği, geleneksel olarak anestezi risklerini içerir. H-FECT protokolleri, kas kasılmasını ve ağrıyı önemli ölçüde azaltarak genel anestezi gerekliliğini ortadan kaldırmayı hedefler (De Caro & ark., 2025:113592).

EKT'nin toksisitesi genellikle düşüktür ve çoğunlukla lokal etkilerle sınırlıdır (Ramos & ark., 2024:311). Tedaviden hemen sonra eritem ve ödem/inflamasyon görülebilir; bu belirtiler geçicidir ve genellikle 1 ila 3 gün içinde kaybolur (Holanda & ark., 2025:1). Hastalar hafif kaşıntı veya rahatsızlık yaşayabilir. EKT'nin en belirgin lokal sonucu tümör nekrozudur. Bu durum başarılı tedavinin bir sonucudur. Nekroz, bir hafta içinde kabuk oluşumuna yol açar ve bu kabuk, tam yanıt durumunda genellikle 5 hafta içinde düşer (Holanda & ark., 2025:1). Tümör nekrozu, büyük tümörlerde daha yaygın ve şiddetli olabilir. Adjuvan ECT uygulanan cerrahi bölgelerde, özellikle büyük yumuşak doku sarkomlarında, yara ayrılması ve gecikmiş iyileşme gibi komplikasyonlar gözlenebilir. Tedavi edilen alanda geçici veya kalıcı alopesi ve hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon görülebilir (Ramos & ark., 2024:311). Büyük tümörlerde, özellikle tüm doku kalınlığını etkileyen lezyonlarda, yoğun nekroz sonucu fistül oluşumu veya doku kaybı riski vardır, bu da rekonstrüktif cerrahi gerektirebilir.

EKT, sitotoksik ilaçların sistemik konsantrasyonunu artırmadan hücre içi konsantrasyonunu yükselttiği için sistemik yan etkiler minimum düzeydedir. IT yol ile verilen sisplatin veya bleomisine bağlı sistemik toksisite gözlenmemiştir. Bununla birlikte, nadiren EKT uygulanan kedilerde hafif nötropeni gelişebilir. Sisplatin, kedilerde ölümcül pulmoner ödeme neden olma potansiyeli nedeniyle IV yolla kontrendikedir ve sadece IT olarak uygulanmalıdır (Ramos & ark., 2024:311).

Kontrendikasyonlar

EKT'nin etkinliği, tümörün biyolojik ve anatomik özelliklerine göre değişir ve bazı durumlar tedavi için kısıtlayıcı faktörler veya kontrendikasyonlar oluşturur (Holanda & ark., 2025:1).

EKT, birincil olarak lokal bir terapi olduğu için uzak metastazların varlığı bir kısıtlamadır. Tümör boyutu tedavi başarısını güçlü bir şekilde etkiler; genellikle 2-3 cm³'ten küçük tümörler EKT'ye daha iyi yanıt verir (Ramos & ark., 2024:311). Büyük tümörler, genellikle kısmi yanıt verir ve daha fazla nekroz gibi komplikasyonlar ile karşılaşılabilir. Kemik dokusu gibi derin veya ulaşamayan dokulara infiltrate olan tümörler EKT'ye daha düşük yanıt verir. Elektrotlar yeterli alan gücünü bu bölgelere ulaştıramaz. Retro-orbital bölge veya paranasal sinüsler gibi standart elektrotlarla erişilemeyen yerlerdeki tümörler, tedavi başarısızlığı riski taşır.

Köpekler için maksimum kümülatif bleomisin dozu 200000 IU/m²'dir (Ramos & ark., 2024:311). Bu doza ulaşan veya pulmoner fibrozis riski taşıyan hastalar, bleomisin yerine sisplatin (kediler hariç) veya kalsiyum ile tedavi edilmelidir.

Larenks veya ağız/dilin arka kısmına yakın tümörler, tedavi sonrası ödem nedeniyle solunum yolu tıkanıklığı riski taşır ve bu

durumda cerrahi küçültme veya geçici/kalıcı trakeostomi gerekebilir. Dil tümörleri, yoğun vasküler obstrüksiyon nedeniyle rostral kısımda nekroz riski taşır. Gebelik veya laktasyon, kullanılan kemoterapi ajanlarına aşırı duyarlılık veya alerji varlığı kontrendikasyonlardır. Ayrıca, kardiyak ve böbrek fonksiyonları da anestezi ve ilaç seçimi açısından değerlendirilmelidir (Tellado, Mir & Maglietti, 2022:868989).

Kaynakça

- Calvet, C. Y., & Mir, L. M. (2016). The promising alliance of anti-cancer electrochemotherapy with immunotherapy. *Cancer and Metastasis Reviews*, 35(2), s. 165-177. doi:10.1007/s10555-016-9615-3
- Cemazar, M., Parkins, C. S., Holder, A. L., Chaplin, D. J., Tozer, G. M., & Sersa, G. (2001). Electroporation of human microvascular endothelial cells: evidence for an anti-vascular mechanism of electrochemotherapy. *British Journal of Cancer*, 84(4), s. 565-570. doi:10.1054/bjoc.2000.1625
- De Caro, A., Leroy, J., Royant, L., Sayag, D., Marano, I., Lallemand, E., . . . Golzio, M. (2025). New effective and less painful high frequency electrochemotherapy protocols: From optimization on 3D models to pilot study on veterinary patients. *Journal of Controlled Release*, 381, s. 113592. doi:10.1016/j.jconrel.2025.113592
- Falk, H., Matthiessen, L. W., Wooler, G., & Gehl, J. (2018). Calcium electroporation for treatment of cutaneous metastases; a randomized double-blinded phase II study, comparing the effect of calcium electroporation with electrochemotherapy. *Acta Oncologica*, 57(3), s. 311-319. doi:10.1080/0284186X.2017.1355109
- Gehl, J., Sersa, G., Matthiessen, L. W., Muir, T., Soden, D., Icchini, A., . . . Mir, L. M. (2018). Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta Oncologica*, 57(7), s. 874-882. doi:10.1080/0284186X.2018.1454602
- Holanda, A. G., Rangel, M. M., Queiroz, G. F., & Matera, J. M. (2025). Electrochemotherapy in Small Animal Oncology:

Practical Principles and Clinical Applications. *Bioelectricity*, s. 1-15. doi:10.1089/bioe.2025.0011

- Lowe, R. J. (2016). Benefits and Side-Effects of Electrochemotherapy in Veterinary Patients. T. Jarm, & P. Kramar (Dü.), *1st World Congress on Electroporation and Pulsed Electric Fields in Biology, Medicine and Food & Environmental Technologies*. içinde 53, s. 437-440. Singapore: Springer Singapore. doi:10.1007/978-981-287-817-5_95
- Marty, M., Sersa, G., Garbay, J. R., Gehl, J., Collins, C. G., Snoj, M., . . . Mir, L. M. (2006). Electrochemotherapy – An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *European Journal of Cancer Supplements*, 4(11), s. 3-13. doi:10.1016/j.ejcsup.2006.08.002
- Mir, L. M., Belehradek, M., Domenge, C., Orlowski, S., Poddevin, B., Belehradek, J., . . . Paoletti, C. (1991). Electrochemotherapy, a new antitumor treatment: first clinical trial. *Comptes rendus de l'Academie des sciences. Serie III, Sciences de la vie*, 313(13), s. 613-618.
- Mir, L. M., Gehl, J., Sersa, G., Collins, C. G., Garbay, J., Billard, V., . . . Marty, M. (2006). Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *European Journal of Cancer Supplements*, 4(11), s. 14-25. doi:10.1016/j.ejcsup.2006.08.003

- Ramos, S. C., Dias-Pereira, P., Luís, A. L., MacFarlane, M., & Santos, A. A. (2024). Electrochemotherapy in dogs and cats– A review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 22(3), s. 311-321. doi:10.1111/vco.12980
- Spugnini, E. P., & Baldi, A. (2019). Electrochemotherapy in Veterinary Oncology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49(5), s. 967-979. doi:10.1016/j.cvsm.2019.04.006
- Spugnini, E. P., Fanciulli, M., Citro, G., & Baldi, A. (2012). Preclinical Models in Electrochemotherapy: The Role of Veterinary Patients. *Future Oncology*, 8(7), s. 829-837. doi:10.2217/fon.12.64
- Spugnini, E. P., Renaud, S. M., Buglioni, S., Carocci, F., & Dragonetti, E. (2011). Electrochemotherapy with cisplatin enhances local control after surgical ablation of fibrosarcoma in cats: an approach to improve the therapeutic index of highly toxic chemotherapy drugs. *Journal of Translational Medicine*, 9(1), s. 152. doi:10.1186/1479-5876-9-152
- Spugnini, E., Azzarito, T., Fais, S., Fanciulli, M., & Baldi, A. (2015). Electrochemotherapy as First Line Cancer Treatment: Experiences from Veterinary Medicine in Developing Novel Protocols. *Current Cancer Drug Targets*, 16(1), s. 43-52. doi:10.2174/156800961601151218155340
- Tellado, M., Mir, L. M., & Maglietti, F. (2022). Veterinary Guidelines for Electrochemotherapy of Superficial Tumors. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, s. 868989. doi:10.3389/fvets.2022.868989

BÖLÜM 4

KÖK HÜCRE ve VETERİNER HEKİMLİKTE KULLANIMI

1. YAZAR ADI-(NEVZAT EMRE ASLAN)¹

2. YAZAR ADI-(MUHAMMED KAAAN YÖNEZ)²

Giriş

Organizmadaki ilk hücreler olarak bilinen kök hücreler, farklılaşma kapasitesine sahip olan ve kendi kendini yenileyebilen hücrelerdir (Özen & Sancak, 2014: 6; Ambrassio & ark., 2019: 7; Bulut & Belge, 2020: 6). Kemik iliği, periferik kan ve adipöz doku gibi terapötik potansiyele sahip birçok erişkin doku kök hücre kaynağıdır (Villaron & ark., 2004: 7; Kastrinaki & ark., 2008: 7; Rada, Reis & Gomes, 2011: 13). Bunun yanı sıra amniyotik membran, amniyotik sıvı ve plasenta gibi fetal membranlar da kök hücre kaynağı olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (Perin & ark., 2007: 12; Barlow & ark., 2008: 13; You & ark., 2008: 4; Park & ark., 2012: 9). Kök hücreleri normal hücrelerden ayıran bazı farklılıklar bulunmaktadır.

¹ PhD. Student, Yozgat Bozok Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi ABD, Orcid: 0000-0001-8970-7763

² Assist. Prof., Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Cerrahi ABD, Orcid: 0000-0001-9160-6363

Bunlardan ilki normal hücreler sınırlı sayıda çoğalabilirken, kök hücreler sınırsız bölünme ve çoğalma yeteneğine sahiptir. Bir diğeri, normal hücreler bir görevi yapmak üzere özelleşmişken, kök hücreler özelleşmemiş hücrelerdir. Son olarak ise normal hücreler bir başka hücre tipine farklılaşamazken, kök hücrelerin birçok farklı hücreye dönüşebilme yeteneği bulunmaktadır (Bianco & ark., 2013: 7). Kök hücrelerin farklı hücelere dönüşebilme yeteneğine plastisite adı verilmektedir (Gattegno-Ho, Argyle & Argyle, 2012: 8). Kök hücrelerin bu özelliklerinden dolayı hemen hemen tüm hayvan dokularını onarabileceği ve yeniden üretebileceği belirtilmektedir (Meirelles, Chagastelles & Nardi, 2006: 9). Bu bağlamda mezodermden ve nöro-ektodermden üretilen Mezenkimal Kök Hücreler (MKH) yaygın olarak kullanılmaktadır (Markoski, 2016: 12). Bu hücreler, büyüme faktörleri ve hormonların etkisiyle morfofizyolojik özellik kazanırlar (Ferraro, Celso & Scadden, 2010: 13). MKH ve progenitör hücreler hasar veya yaralanmalarda doku onarımı ve bakım için ana hücrelerdir. Kök hücreler dokulardaki hasara yönelir ve özelleşir ancak bu hücrelerin proliferatif kapasitesi sınırlıdır (Parekkadan & Milwid, 2010: 30; Shin & Peterson, 2013:

9). Veteriner hekimlikte kemik iliği ve adipöz dokudan izole edilen MKH, atlarda ve köpeklerde tendon ve ligament yaralanmaları, eklem hastalıkları gibi ortopedik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Dehghan & ark., 2015: 9).

KÖK HÜCRE TİPLERİ

Kök hücreler kendi kendini yenileyebilen ve başka hücrelere dönüşebilen özel hücreler olarak tanımlanır ve kaynaklarına göre embriyonik, uyarılmış pluripotent ve erişkin kök hücreler olarak sınıflandırılmaktadır (Takahashi & Yamanaka, 2006: 13; Voga & ark., 2020: 20). Farklılaşma ve gelişim fazları göz önüne alındığında ise totipotent, pluripotent, multipotent hücreler olarak sınıflandırılmaktadır (Wagers & Weissman, 2004: 9). Totipotent kök hücreler, embriyonun erken evresinde gastrulasyondan önce morula aşamasında görülür ve tüm embriyonik ve ekstra-embriyonik gelişim yeteneğine sahip hücrelerdir (Voga & ark., 2020: 20). Bu aşamadan sonra erken embriyonik gelişim sırasında hücre bölünmelerine bağlı olarak blastosist ile birlikte pluripotent yani Embriyonik Kök Hücre (EKH)'ler ortaya çıkar. EKH, üreme

hücreleri ve ekstra-embriyonik dokular hariç organizmadaki tüm doku hücrelerini meydana getirebilme yeteneğine sahip hücrelerdir (Evans & Kaufman, 1981: 2; Martin, 1981: 4). Pluripotent kök hücre aşamasından sonra görülen kök hücreler, multipotent kök hücreler olarak adlandırılmaktadır ve bu hücreler özel koşullar altında daha farklı hücre tipine dönüşebilmektedir (Bulut & Belge, 2020: 5). Farklı organ ve dokularda bulunan ve çok sayıda olabilen Hematopoietik Kök Hücreler (HKH) ve Mezenkimal Kök Hücreler (MKH), EKH'ye alternatif olan kök hücrelerdir. HKH; immün sistem hücreleri, eritrosit, trombosit gibi hücrelere farklılaşabilirken MKH'lerin ise kemik, kıkırdak, tendon, ligament, deri, kas, yağ ve bağ doku hücrelerine farklılaşabildiği belirtilmektedir. Ayrıca MKH'lerin, dokudaki yaralanmaya bağlı, endojen olarak aktive edildiği ve ölü hücreler ile yer değiştirdiği bildirilmektedir (Caplan, 1991: 9). Bunun yanı sıra MKH'lerin terapötik potansiyellerini, doku hücrelerine farklılaşmaları vasıtasıyla gösterdiği vurgulanmaktadır (Miyohara & ark., 2006: 6; Quinn & Flake, 2008: 8). Çok sayıda araştırmacı tarafından MKH'ler, hasarlı bölgede iyileşme sürecine katılan, immunomodülatör ve doku onarım

mekanizmalarında primer rol oynayan rejeneratif yeteneği olan hücreler olarak tanımlanmaktadır (Niess & ark., 2016: 13). MKH'ler diğer kök hücre tipleriyle karşılaştırıldığında, kısa sürede çok sayıda hücre elde edilebilmesi ve tedavide en etkili kök hücre olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (Dominici & ark., 2006: 2).

MKH'LERİN DOKU KÖKENİ

MKH'ler bugüne kadar birçok dokudan izole edilmiştir ancak MKH'ler kaynağına bağlı olarak farklılık gösterdiği için optimum kök hücre seçilirken doku iyileşmesi üzerine etkileri dikkate alınmalıdır. Köpek, kedi ve atlarda yaygın olarak kemik iliğinden izole edilmektedir (Voga & ark., 2020: 20). Bunun yanı sıra adipöz doku, synovial membran, synovium, synovial sıvı, umbilikal kordon, kas ve periost, gingiva ve periodontal ligament, periferik kan, endometrium ve plasentadan da izole edilmektedir (Volk & Theoret, 2013: 12; Prado & ark., 2015; Sasaki & ark., 2018: 20). Farelerde ise beyin, dalak, karaciğer, böbrek, akciğer, kas, timus ve pankreastan izole edilmektedir (Meirelles, Chagastelles & Nardi,

2006: 9). Ancak günümüzde kemik iliği ve adipöz dokudan, diğer dokulara göre daha fazla MKH elde edildiği vurgulanmaktadır. Bu iki doku arasından ise kök hücre elde etmek için gereken minimal invaziv prosedürden dolayı adipöz doku öne çıkmaktadır (Voga & ark., 2020: 20).

VETERİNER HEKİMLİKTE KÖK HÜCRE KULLANIMI

Kök hücre tedavisi veteriner hekimlikte ilk olarak 1995 yılında Herthel tarafından uygulanmıştır. Bu amaçla atların sternumundan elde edilen saf kemik iliği doğrudan hasarlı ligamente enjekte edilmiş ve çalışma sonrasında fonksiyonel iyileşmenin gerçekleştiği raporlanmıştır (Bulut & Belge, 2020: 5). Daha sonra kullanımı yaygınlaşan kök hücreler, kedi ve köpeklerde kalp hastalıkları, ortopedik lezyonlar, kırıkta defektleri, merkezi sinir sistemi hastalıkları, göz hastalıkları, atlarda; ligament ve eklem hasarları, tendinitis, büyükbaş hayvanlarda; deri lezyonları, eklem hasarları gibi birçok alanda kullanılmıştır (Erol & Arıcan, 2008: 5). Kök hücrelerin kullanım alanları günümüzde daha da genişlemiş ve kas-iskelet sistemi hastalıkları, orodental hastalıklar, sindirim sistemi

hastalıkları, karaciğer hastalıkları, kalp hastalıkları, renal hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları, nöromuskuler hastalıklar ve hasarlar, deri hastalıkları ve yara iyileşmesi, göz hastalıkları, reproduktif sistem hastalıkları gibi daha sistemsel olarak kullanıldığı görülmektedir (Voga & ark., 2020: 20).

KAS-İSKELET SİSTEMİ HASTALIKLARI

Tendon ve Ligament Hastalıkları

Tendon ve ligamentlerin, travmatik ve stres yaralanmaları fonksiyonel olarak skar dokusu oluşumu ile iyileşmektedir. Yaralanmaya bağlı olarak tendon veya ligamentin fonksiyonu ile birlikte fizyolojik yapısı ve yapısal sertliği bozulur (Dakin & ark., 2011: 5). Bu nedenle optimal tedavide normal yapı ve doku işlevini restore etmek amaçlanmaktadır. Geleneksel tedavide bandaj, kontrollü egzersiz ve bölgeyi soğutma uygulamaları yapılmaktadır (Petrov & ark., 2003: 9). Bunun yanı sıra farmakolojik olarak anti-inflamatuvar ilaçlar ile birlikte lokal veya sistemik olarak kortikosteroid uygulamaları tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır ancak genellikle cerrahi müdahale gerekmektedir (Jann, Stein &

Good, 1990: 5; Eliashar & ark., 2001: 3; Chan & Fu, 2009: 23). Ancak bu tedavi seçeneklerinin dokunun tam olarak iyileşmesine izin vermediği ve yaralanmanın tekrarlandığı belirtilmektedir (Chan & Fu, 2009: 23). Bu nedenle ideal tedavinin normal tendon matrisinin rejenerasyonunu hedeflemesi gerektiği ve bu yüzden MKH'nin potansiyel olarak bir alternatif olduğu vurgulanmaktadır (Smith & ark., 2003: 3; Renzi & ark., 2013: 5). Bununla birlikte kollajen liflerinin düzgün oluşumu, normal tendon aktivitesi ve yaralanmalardaki nüksün en aza indirgenmesinde başarılı bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmektedir. Tendinopatiler için en uygun kök hücre kaynağının tendon olduğu belirtilmektedir (Filomeno, Dayan & Tourino, 2012: 7). Renzi ve ark., (2013) yaptıkları çalışmada, tendinit veya desmisit görülen 33 atı 2 gruba ayırmışlar ve ilk gruba MKH ile birlikte trombositten zengin plazma lezyon bölgesine enjekte etmişlerdir. İkinci gruba ise geleneksel tedavi uygulamışlar ve tüm atların antrenmanlara devam etme yetenekleri ve rehabilitasyon sürecine uyum yeteneklerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak MKH'lerin olumsuz hiçbir reaksiyona neden olmadığını 18 atın 13'ünün yarış müsabakalarına geri döndüğünü

buna karşın grup 2'deki 12 atın spor aktivitesine devam edemediğini ve herhangi bir gelişme gösteremediğini vurgulamışlardır.

Eklem Hastalıkları

Kendi kendini onarma kapasitesi sınırlı olan kıkırdak doku lezyonlarında, özellikle atlarda, ağırlıklarından dolayı eklem yüzeyindeki fazla stres nedeniyle performans verimliliği oldukça etkilenmektedir (Frisbie & Stewart, 2011: 14). Eklem kıkırdağı, ligamentler ve menisküslerde oluşan hasarlar atların performans verimliliğini düşüren kötü prognozlu hasarlardır (Walmsley, Philips & Townsend, 2003: 4; Cohen & ark., 2009: 8). Marinas-Pardo ve ark., (2018) yaptıkları çalışmada osteoartrit görülen 80 atta MKH tedavisi sonucu topallığın azaldığını belirtmişlerdir. Buna sebep olarak ise MKH'nin inflamasyonu, doku hasarını ve ağrıyı azaltan alternatif bir tedavi seçeneği olmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir. Köpeklerde yapılan birkaç çalışmada ise osteoartrit vakalarında MKH'nin eklem fonksiyonlarını geliştirdiği belirtilmektedir (Voga & ark., 2020: 20).

ORODENTAL HASTALIKLAR

Çiğneme problemi ve oral ağrının yaşam kalitesi üzerine olumsuz etki ettiği ve ağız hastalıklarının sistemik sorunlara da neden olduğu bilinmektedir (Babu & Gomes, 2011: 3). Diş çürükleri, periodental hastalıklar, oral mukozal lezyonlar, orofarengeal kanser gibi ağız hastalıkları dünya çapında önemli sağlık sorunları arasındadır (Petersen & ark., 2005: 8). Yapılan çalışmalarda MKH'lerin immunomodülatör olması ve farklılaşma potansiyeli nedeniyle diş ve periodental dokuların rejenerasyonu, alveolar defekt ve kemik dokunun onarımında önemli rol aldığı vurgulanmaktadır (Voga & ark., 2020: 20). Kedilerde görülen anoreksi, pityalizm, ağız kokusu ve kilo kaybına neden olan kronik gingivostomatitli kedilerde MKH tedavisinin başarılı olduğu bildirilmiştir (Bellei & ark., 2008: 3). Arzi ve ark., (2016) yaptıkları çalışmada kronik gingivostomatit görülen 9 kedide adipöz dokudan izole edilen MKH tedavisini 6 ay boyunca ayda bir kere intravenöz uygulamışlardır. Tedaviye başlamadan önce ve tedavi sonrası alınan biyopsileri ve 0, 1, 3 ve 6. aylarda kan serum ve sitokin seviyelerini değerlendirmişlerdir. Tedavi süresini 7 kedinin tamamladığını bunlardan 5'inin tamamen iyileşme gösterdiğini 2 kedinin ise herhangi bir belirti

göstermediğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak MKH'nin oral inflamasyonu azalttığını ve tedavide önemli bir seçenek olduğunu vurgulamışlardır.

SİNDİRİM SİSTEMİ HASTALIKLARI

İnflamatuvar bağırsak hastalığı etiyolojisi bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır (Cerquetella & ark., 2010: 6). Tedavide kullanılan siklosporin ve steroide karşı bazı köpeklerin direnç gösterdiği belirtilmektedir. Buna karşın inflamatuvar bağırsak hastalığında, adipöz dokudan izole edilen MKH'nin intravenöz uygulaması sonucu kandaki albümin ve kobalamin düzeylerinde artış olduğu ve tedavide başarı oranının arttığı raporlanmıştır (Perez-Merino & ark., 2015: 6). İnflamatuvar bağırsak hastalığı kedilerde kronik kusma ve diyare ile birlikte görülmektedir. Webb ve Webb (2015) yaptıkları çalışmada inflamatuvar bağırsak hastalığı görülen 7 kediye MKH tedavisi uygulamışlar ve 5 tanesinin klinik olarak iyileşme gösterdiğini belirtmişlerdir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında MKH'lerin immunomodülatör ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle alternatif bir tedavi olabileceği ancak güvenli ve etkili bir MKH

tedavisi için daha fazla çalışma yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (Voga & ark., 2020: 20).

KARACİĞER HASTALIKLARI

Karaciğer hastalığı görülen köpeklerde yapılan çalışmalarda adipöz dokudan izole edilen MKH'lerin karaciğer hasarını onardığı, periferik kanda karaciğer enzim düzeylerinde bir düşüş olduğu ve bu nedenle MKH'nin karaciğer hastalıklarında kullanılabileceği belirtilmektedir (Yan & ark., 2019: 6). Karaciğer sirozu görülen köpeklerde yapılan bir çalışmada ise kemik iliğinden izole edilen MKH intravenöz olarak uygulanmış ve karaciğerdeki fibrotik alanlarının azaldığı ve MKH'nin herhangi bir yan etkisi olmadığı belirtilmiştir (Matsuda & ark., 2017: 12). Karaciğer hastalıklarında MKH'lerin intravenöz uygulanmasının tedavide başarılı sonuçlar verdiği ancak yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olmasından dolayı MKH'nin güvenilirliği ve etkililiği üzerine daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirtilmektedir (Voga & ark., 2020: 20).

RENAL HASTALIKLAR

Kronik böbrek hastalığı kedilerde sıklıkla görülen bir hastalıktır. Özellikle geriatrik kedilerde kronik tübülointerstisyel nefrit, tübüler atrofi ve intersitisyel fibroz ile karakterizedir. Günümüzde etkili tek tedavi seçeneği renal transplantasyon olarak belirtilmektedir (Adin & ark., 2001: 6). Bu nedenle yapılan çalışmalarda MKH'lerin etkisini araştırmak amacıyla intrarenal ve intravenöz uygulamalar yapılmış ancak kedilerde herhangi bir iyileşme ve yan etki görülmediği belirtilmiştir (Voga & ark., 2020: 20). Vidane ve ark., (2017) yaptıkları çalışmada kronik böbrek hastalığı görülen kedilerde, kedi amniyotik membrandan izole edilen MKH ile tedavi uygulamışlar ve renal fonksiyonların önemli derecede düzeldiğini, serum kreatinin konsantrasyonunun azaldığını idrarın özgül ağırlığının arttığını belirtmişlerdir. MKH'nin renal hastalıklar üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmaların sınırlı olduğu, elde edilen veriler heterojen olduğundan klinik etkinlik ve güvenilirlik konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Voga & ark., 2020: 20).

KARDİAK HASTALIKLAR

Kök hücre tedavisi beşeri hekimlikte akut veya kronik miyokard enfarktüsünde birkaç yıldır kullanılan tedavi yöntemlerinden birisidir (Wernly & ark., 2019). Ancak miyokard enfarktüsü hayvanlarda nadiren görülen bir hastalıktır bunun yanı sıra büyük ırk köpeklerde dilate kardiyomiyopati en sık görülen kalp hastalığıdır (Voga & ark., 2020: 20). Pogue ve ark., (2013) yaptıkları çalışmada dilate kardiyomyopati görülen Doberman ırkı köpeklerde kök hücre tedavisinin etkinliğini araştırmışlar ve adipöz dokudan türetilen MKH'nin yararlı bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Küçük ırk köpeklerde ise en yaygın görülen kalp hastalığı dejeneratif kapak hastalığıdır (Fox, 2012: 23). Petchdee ve Sompeewong (2016) yaptıkları çalışmada süt dişlerinden izole edilen kök hücrenin dejeneratif kapak hastalığı üzerine etkisini araştırmışlar ve sol ventrikülde iyileşme olduğunu belirtmişlerdir.

SOLUNUM SİSTEMİ HASTALIKLARI

Solunum sistemi hastalıkları veteriner hekimlikte yaygın görülen hastalıklardır. Özellikle atlarda astım, tekrarlayan hava yolu tıkanıklıkları, inflamatuvar hava yolu hastalıkları sık görülen ancak

etkin bir tedavinin olmadığı ciddi hastalıklardır. Kortikosteroidlerin ve bronkodilatör ilaçların kullanımıyla kontrol edilebilen hastalıklar, saman tozu ve polenlerin etkisiyle solunum yetmezliğine sebep olabileceği ve ilaçların olumsuz yan etkileri nedeniyle yeni tedavi seçeneğine ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (Voga & ark., 2020: 20). Barussi ve ark., (2016) yaptıkları çalışmada tekrarlayan hava yolu tıkanıklığı gözlenen atlarda kemik iliğinden türetilen mononükleer hücreleri intratrakeal olarak uygulamışlar ve inflamatuvar yanıtın iyileştiğini, interlökin-10 seviyesinin arttığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları ile kedi ve köpeklerde yapılan solunum sistemi çalışmaları ile pozitif korelasyon bulunduğu ve kök hücre tedavisinin uygulanabileceği belirtilmektedir.

NÖROMUSKULER HASTALIKLAR ve YARALANMALAR

Veteriner hekimlikte ve beşeri hekimlikte en sık görülen nöromuskuler yaralanma omurilik yaralanmalarıdır. Köpeklerde spinal travmaya bağlı oluşan omurilik hasarında kemik iliğinden izole edilen MKH'ler lokal olarak uygulandığında yürüyüş ve nosisepsiyonda, hafif ile orta dereceli iyileşmeler olduğu

belirlenmektedir (Besalti & ark., 2016: 8). Başka bir çalışmada ise omurilik yaralanmaları üzerine standart ilaç tedavisi ile kök hücre tedavisinin etkinliği karşılaştırılmış ve kök hücre tedavisi uygulanan grupta önemli ölçüde iyileşme olduğu vurgulanmıştır (Bhat & ark., 2019: 13). Bunların yanı sıra köpeklerde doğal olarak oluşan dejeneratif intervertebral disk hastalığında uygulanan MKH'nin klinik olarak etkisinin olmadığı ve rejeneratif etki belirlenemediği bildirilmiştir (Steffen & ark., 2017: 8). Yapılan bir başka çalışmada ise MKH'den türetilen nöral doku, paraliz görülen bir köpeğe nakledilmiş ve kademeli olarak motor fonksiyonların geliştiği belirtilmiştir (Wu & ark., 2018: 19). Ancak deneysel çalışmalar ile spontan yaralanmalardaki patoloji farklılık göstereceğinden daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (Voga & ark., 2020: 20).

DERİ HASTALIKLARI ve YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesindeki başarısızlığın, genellikle hücresel mekanizmanın yetersizliğinden kaynaklandığı bilinmektedir. Bu nedenle MKH'lerin antiinflamatuvar ve rejeneratif potansiyelleri

nedeniyle uygun bir tedavi seçeneği olacağı belirtilmektedir (Ojeh & ark., 2015: 25). Köpeklerde, koyunlarda, keçilerde ve atlarda MKH'nin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (Voga & ark., 2020: 20). Spaas ve ark., (2013) yaptıkları çalışmada enfekte yara görülen ve standart tedavilere yanıt vermeyen 4 atta, periferik kandan izole edilen MKH'yi sistemik olarak uygulamışlar ve dört vakanın hepsinde 4 hafta içinde kabuk oluşumu ve doku büyümesi görüldüğünü belirtmişlerdir. Yara iyileşmesine ek olarak MKH'nin atopik dermatit görülen köpeklerde kullanıldığı ve klinik olarak iyileşme ve kaşıntının azaldığı raporlanmıştır (Hall & ark., 2010: 14).

GÖZ HASTALIKLARI

Kornea ülseri gibi mevcut yöntemlerle tedavi edilemeyen hastalıklarda kök hücre tedavisi, oftalmolojide yeni bir araştırma alanı bulmaktadır. Marfe ve ark., (2012) yaptıkları çalışmada geleneksel tedaviye yanıt vermeyen kornea ülseri ve retina dekolman vakası gözlenen 3 atta periferik kandan izole edilen kök hücre tedavisi intravenöz, subkonjonktival, lokal olarak oftalmik artere

veya göz damlası şeklinde uygulanmıştır. Tedaviden sonra epitel yüzeylerinde belirgin iyileşme olduğu ve inflamasyonda azalma olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak subkonjunktival uygulamanın bağışıklığın gelişmesine yol açtığı, gözdeki yüzey düzensizlikleri ve neovaskülarizasyonda azalmaya sebep olduğu raporlanmıştır (Davis, Schnabel & Gilger, 2019: 8). Yayınlanan çalışmalara göre; ülserler, keratokonjunktivitis, immün aracılı ve eozinofilik keratit ile üveit olguları için MKH'nin rejeneratif etki gösterdiği ve yenilikçi bir tedavi metodu olduğu belirtilmektedir (Voga & ark., 2020: 20).

REPRODÜKTİF SİSTEM HASTALIKLARI

Beşeri ve veteriner hekimlikte fertilite sorunlarını çözmek amacıyla birçok çalışma yapılmaktadır. Araştırılan yöntemlerden biri de MKH'nin etkinliğidir ancak ovaryum içine yapılan enjeksiyonlarda kısırakların yumurtalık fonksiyonlarının iyileştirilemediği veya eski haline getirilemediği belirtilmektedir (Grady & ark., 2019: 13). Benzer şekilde dejeneratif testis hastalıklarında intratestiküler enjeksiyonların da aygırlarda olumlu etkisi olmadığı raporlanmıştır (Papa & ark., 2020: 8). Ancak köpeklerde yapılan bir çalışmada

adipöz dokudan izole edilen MKH'nin spermiler üzerine olumlu etkisi olduğu ve hasarlı sperm sayısında azalma meydana geldiği belirtilmektedir (Qamar & ark., 2019). Ciddi ekonomik kayıplara neden olan endometritis tedavisinde MKH kullanımı önerilmiştir. Ancak MKH'nin 21 gün kadar uterusda kaldığı ve bu sürenin yeterli düzeyde olmadığı belirtilmiş ve MKH'nin immunomodölatör ve antiinflamatuvar etkisinin araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu raporlanmıştır (Voga & ark., 2020: 20). Bunun yanı sıra üremeye ek olarak çiftlik hayvanlarında görülen *Staphylococcus aureus* kaynaklı mastitiste MKH tedavisinin antiproliferatif, antifibrotik etki gösterdiği belirtilmektedir (Cahuascano & ark., 2019; Costa & ark., 2019: 19).

SONUÇ

Kök hücre tedavisi beşeri ve veteriner hekimlikte sıklıkla kullanılan tedavi seçeneklerindendir. Bütün organ ve dokularda kullanılabilen, terapötik etki gösteren ve immunomodölatör olan kök hücreler araştırılmaya devam edilmesine rağmen yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olması ve çelişkili sonuçlar elde edilmesi nedeniyle

güvenilirliği sorgulanmaktadır. Kök hücre tedavisinin güvenilirliğinin ve etkinliğinin bilimsel olarak kanıtlanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynakça

1. Özen, A., & Sancak, İ. G. (2014). Mezenkimal kök hücreler ve veteriner hekimlikte kullanımı. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 61, 79–84.
2. Ambrassio, C. E., Orlandin, J. R., Oliveira, V. C., Motta, L. C. B., Pinto, P. A. F., Pereira, V. M., Padoveze, L. R., Karam, R. G., & Pinheiro, A. O. (2019). Potential application of amniotic stem cells in veterinary medicine. *Animal Reproduction*, 16 (1), 24–30.
3. Bulut, O., & Belge, A. (2020). Kök hücreler ve veteriner hekimlikte kullanım alanları. *Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9 (1), 79–84.
4. Villaron, E. M., Almeida, J., Lopez-Holgada, N., Alcoceba, M., Sanchez-Abarca, L. I., Sanchez-Guijo, F. M., Alberca, M., Perez-Simon, J. A., San Miguel, J. F., & Del Canizo, M. C. (2004). Mesenchymal stem cells are present in peripheral blood and can engraft after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 89, 1421–1427.
5. Kastrinaki, M. C., Andreakou, I., Charbord, P., & Papadaki, H. A. (2008). Isolation of human bone marrow mesenchymal stem cells using different membrane markers: Comparison of colony cloning efficiency, differentiation potential, and molecular profile. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 14, 333–339.

6. Rada, T., Reis, R. L., & Gomes, M. E. (2011). Distinct stem cells subpopulations isolated from human adipose tissue exhibit different chondrogenic and osteogenic differentiation potential. *Stem Cell Reviews and Reports*, 7, 64–76.

7. Perin, L., Giuliani, S., Jin, D., Sedrokyan, S., Carraro, G., Habibian, R., Warburton, D., Atala, A., & De Filippo, R. E. (2007). Renal differentiation of amniotic fluid stem cells. *Cell Proliferation*, 40, 936–948.

8. Barlow, S., Brooke, G., Chatterjee, K., Price, G., Pelekanos, R., Rossetti, T., Doody, M., Venter, D., Pain, S., Gilshenon, K., & Atkinson, K. (2008). Comparison of human placenta- and bone marrow-derived multipotent mesenchymal stem cells. *Stem Cells and Development*, 17, 1095–1108.

9. You, Q., Cai, L., Zheng, J., Tong, X., Zhang, D., & Zhang, Y. (2008). Isolation of human mesenchymal stem cells from third-trimester amniotic fluid. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 103, 149–152.

10. Park, S. B., Seo, S. M., Kim, S. K., & Kang, S. K. (2012). Isolation and characterization of canine amniotic membrane-derived multipotent stem cells. *PLOS ONE*, 7 (9), 1–9.

11. Bianco, P., Cao, X., Frenette, P. S., Mao, J. J., Robey, P. G., Simmons, P. J., & Wang, C. Y. (2013). The meaning, the sense and the significance: Translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nature Medicine*, 19(1), 35–42.

12. Gattegno-Ho, D., Argyle, S. A., & Argyle, D. J. (2012). Stem cells and veterinary medicine: Tools to understand diseases and enable tissue regeneration and drug discovery. *Veterinary Journal*, 191, 19–27.

13. Meirelles, L. S., Chagastelles, P. C., & Nardi, N. B. (2006). Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *Journal of Cell Science*, 119(11), 2204–2213.

14. Markoski, M. M. (2016). Advances in the use of stem cells in veterinary medicine: From basic research to clinical practice. *Scientifica*, 1–12.

15. Ferraro, F., Celso, L. C., & Scadden, D. (2010). Adult stem cells and their niches. *Experimental Medicine and Biology*, 695, 155–168.

16. Parekkadan, B., & Milwid, J. M. (2010). Mesenchymal stem cells as therapeutics. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 12, 87–117.

17. Shin, L., & Peterson, D. A. (2013). Human mesenchymal stem cell grafts enhance normal and impaired wound healing by recruiting existing endogenous tissue stem/progenitor cells. *Stem Cells Translational Medicine*, 2(1), 33–42.

18. Dehghan, M. M., et al. (2015). Transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with platelet-rich plasma accelerates distraction osteogenesis in a canine model. *Cell Journal*, 17(2), 243–252.

19. Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126, 663–676.

20. Voga, M., Adamic, N., Vengust, M., & Majdic, G. (2020). Stem cells in veterinary medicine: Current state and treatment options. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 1–20.

21. Wagers, A. J., & Weissman, I. L. (2004). Plasticity of adult stem cells. *Cell*, 116, 639–648.

22. Evans, M. J., & Kaufman, M. H. (1981). Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*, 292, 154–156.

23. Martin, G. R. (1981). Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78, 7634–7638.

24. Caplan, A. I. (1991). Mesenchymal stem cells. *Journal of Orthopaedic Research*, 9, 641–650.

25. Miyahara, Y., et al. (2006). Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nature Medicine*, 12, 459–465.

26. Quinn, C., & Flake, A. W. (2008). In vivo differentiation potential of mesenchymal stem cells: Prenatal and postnatal model systems. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 35, 239–247.

27. Niess, H., et al. (2016). Genetic engineering of mesenchymal stromal cells for cancer therapy: Turning partners in crime into Trojan horses. *Innovative Surgical Sciences*, 1, 19–32.

28. Dominici, M., et al. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*, 8, 315–317.

29. Volk, S. W., & Theoret, C. (2013). Translating stem cell therapies: The role of companion animals in regenerative medicine. *Wound Repair and Regeneration*, 21, 382–394.

30. Prado, A. A., Favaron, P. O., Da Silva, L. C., Baccarin, R. Y., Miglino, M. A., & Maria, D. A. (2015). Characterization of mesenchymal stem cells derived from the equine synovial fluid and membrane. *BMC Veterinary Research*, 11, 281.

31. Sasaki, A., Mizuno, M., Ozeki, N., Katano, H., Otabe, K., Tsuji, K., Koga, H., Mochizuki, M., & Sekiya, I. (2018). Canine mesenchymal stem cells from synovium have a higher chondrogenic potential than those from infrapatellar fat pad, adipose tissue, and bone marrow. *PLOS ONE*, 13(8), 1–20.

32. Erol, H., & Arıcan, M. (2008). Atlarda tendinitisin kök hücre ile sağaltımı I: Kök hücre nedir ve niçin önemlidir? *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 14(2), 26–31.

33. Dakin, S. G., Jespers, K., Warner, S., O'Hara, L. K., Dudhia, J., Goodship, A. E., Wilson, A. M., & Smith, R. K. W. (2011). The relationship between in vivo limp and in vitro tendon mechanics after injury: A potential novel clinical tool for monitoring tendon repair. *Equine Veterinary Journal*, 43, 418–423.

34. Petrov, R., MacDonald, M. H., Tesch, A. M., & Van Hoogmoed, L. M. (2003). Influence of topically applied cold treatment on core temperature and cell viability in equine superficial digital flexor tendons. *American Journal of Veterinary Research*, 64, 835–844.

35. Jann, H. W., Stein, L. E., & Good, J. K. (1990). Strength characteristics and failure modes of locking-loop and three-loop pulley suture patterns in equine tendons. *Veterinary Surgery*, 19, 28–35.

36. Eliashar, E., Schramme, M. C., Schumacher, J., Ikada, Y., & Smith, R. K. (2001). Use of a bioabsorbable implant for the repair of several digital flexor tendons in four horses. *Veterinary Record*, 148, 506–509.

37. Chan, K. M., & Fu, S. C. (2009). Anti-inflammatory management for tendon injuries—Friends or foes? *Sports Medicine Arthroscopy Rehabilitation Therapy & Technology*, 1, 1–23.

38. Smith, R. K., Korda, M., Blunn, G. W., & Goodship, A. E. (2003). Isolation and implantation of autologous equine mesenchymal stem cells from bone marrow into the superficial digital flexor tendon as a potential novel treatment. *Equine Veterinary Journal*, 35, 99–102.

39. Renzi, S., Rocco, S., Dotti, S., Sello, L., Grolli, S., Cornali, M., Carlin, S., Patruno, M., & Cinotti, S. (2013). Autologous bone marrow mesenchymal stromal cells for regeneration of injured equine ligaments and tendons: A clinical report. *Research in Veterinary Science*, 95, 272–277.

40. Filomeno, P., Dayan, V., & Tourino, C. (2012). Stem cell research and clinical development in tendon repair. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 2, 204–211.

41. Frisbie, D. D., & Stewart, M. C. (2011). Cell-based therapies for equine joint disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 27, 335–349.

42. Walmsley, J. R., Philips, T. J., & Townsend, H. G. (2003). Meniscal tears in horses: An evaluation of clinical signs and arthroscopic treatment of 80 cases. *Equine Veterinary Journal*, 35, 402–406.

43. Cohen, J. M., Richardson, D. W., McKnight, A. L., Ross, M. W., & Boston, R. C. (2009). Long-term outcome in 44 horses with stifle lameness after arthroscopic exploration and debridement. *Veterinary Surgery*, 38, 543–551.

44. Marinas-Pardo, L., Garcia-Castro, J., Rodriguez-Hurtada, I., Rodriguez-Garcia, M. I., Nunez-Nauzira, L., & Hermida-Prieto, M. (2018). Allogenic adipose-derived mesenchymal stem cells (Horse Allo20) for the treatment of osteoarthritis-associated lameness in horses: Characterization, safety, and efficacy. *Stem Cells and Development*, 27, 1147–1160.

45. Babu, N. C., & Gomes, A. J. (2011). Systemic manifestations of oral diseases. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 15, 144–147.

46. Petersen, P. E., Bourgeois, D., Ogawa, H., Estupinan-Day, S., & Ndiaye, C. (2005). The global burden of oral diseases and

risks to oral health. *Bulletin of the World Health Organization*, 83, 661–669.

47. Bellei, E., Dalla, F., Masetti, L., Pisoni, L., & Joechler, M. (2008). Surgical therapy in chronic feline gingivostomatitis (FCGS). *Veterinary Research Communications*, 32(1), 231–234.

48. Arzi, B., Mills-Ko, E., Verstraete, F. J. M., Kol, A., Walker, N. J., Badgley, M. R., Fazel, N., Murphy, W. J., Vapniarsky, N., & Borjesson, D. L. (2016). Therapeutic efficacy of fresh, autologous mesenchymal stem cells for severe refractory gingivostomatitis in cats. *Stem Cells Translational Medicine*, 5(1), 75–86.

49. Cerquetella, M., Spaterna, A., Laus, F., Tesei, B., Rossi, G., Antonelli, E., Villanacci, V., & Bassotti, G. (2010). Inflammatory bowel disease in the dog: Differences and similarities with humans. *World Journal of Gastroenterology*, 16(9), 1050–1056.

50. Perez-Merino, E. M., Uson-Casaus, J. M., Duque-Carrasco, J., Zaragoza-Bayle, C., Marinas-Pardo, L., Hermida-Prieto, M., Vilafranca-Compte, M., Barrera-Chacan, R., & Gualtieri, M. (2015). Safety and efficacy of allogenic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease. *Veterinary Journal*, 206(3), 391–397.

51. Webb, T. L., & Webb, C. B. (2015). Stem cell therapy in cats with chronic enteropathy: A proof-of-concept study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17, 901–908.

52. Yan, Y., Fang, J., Wen, X., Teng, X., Li, B., Zhou, Z., Peng, S., Arisha, A. H., Liu, W., & Hua, J. (2019). Therapeutic applications of adipose-derived mesenchymal stem cells on acute liver injury in canines. *Research in Veterinary Science*, 126, 233–239.

53. Matsuda, T., Takami, T., Sasaki, R., Nishimura, T., Aibe, Y., Paredes, B. D., Quintanilha, L. F., Matsumoto, T., Ishikawa, T., Yamamoto, N., Tani, K., Terai, S., Taura, Y., & Sakaido, I. (2017). A canine liver fibrosis model to develop a therapy for liver cirrhosis using cultured bone-marrow-derived cells. *Hepatology Communications*, 1, 691–703.

54. Adin, C. A., Gregory, C. R., Kyles, A. E., & Cowgill, L. (2001). Diagnostic predictors of complications and survival after renal transplantation in cats. *Veterinary Surgery*, 30, 515–521.

55. Vidane, A. S., Pinheiro, A. O., Casals, J. B., Passarelli, D., Hage, M. C. F. N. S., Bueno, R. S., Martins, D. S., & Ambrosio, C. E. (2016). Transplantation of amniotic membrane-derived multipotent cells ameliorates and delays the progression of chronic kidney disease in cats. *Reproduction in Domestic Animals*, 52(2), 316–326.

56. Wernly, B., Mirna, M., Rezar, R., Drodinger, C., Jung, C., Podesser, B. K., Kiss, A., Hoppe, U. C., & Lichtenauer, M. (2019). Regenerative cardiovascular therapies: Stem cells and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1420.

57. Pogue, B., Estrado, A. H., Sosa-Samper, I., Maisenbacher, H. W., Lamb, K. E., Mincey, B. D., Erger, K. E., & Conlon, T. J. (2013). Stem-cell therapy for dilated cardiomyopathy: A pilot study evaluating retrograde coronary venous delivery. *Journal of Small Animal Practice*, 54, 361–366.

58. Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 103–126.

59. Petchdee, S., & Sompeewong, S. (2016). Intravenous administration of puppy deciduous teeth stem cells in degenerative valve diseases. *Veterinary World*, 9, 1429–1434.

60. Barussi, F. C. M., Bastos, F. Z., Leite, L. M. B., Fragoso, F. Y. I., Senegaglia, A. C., Brofman, P. R. S., Nishiyama, A., Pimpao, C. T., & Michelatto, P. V. (2016). Intratracheal therapy with autologous bone marrow-derived mononuclear cells reduces airway inflammation in horses with recurrent airway obstruction. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 232, 35–42.

61. Besalti, O., Aktas, Z., Can, P., Akpınar, E., Elcin, A. E., & Elcin, Y. M. (2016). The use of autologous neurogenically induced bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of paraplegic dogs without nociception due to spinal trauma. *Journal of Veterinary Medical Science*, 78, 1465–1473.

62. Bhat, I. A., Sivanarayanan, T. B., Somal, A., Pandey, S., Bharti, M. K., Panda, B. S. K., Indu, B., Verma, M., Anond, J., Sonwane, A., Kumar, G. S., Amarpal, & Chandra, V. (2019). An allogenic therapeutic strategy for canine spinal cord injury using mesenchymal stem cells. *Journal of Cellular Physiology*, 234, 2705–2718.

63. Steffen, F., Smolders, L. A., Roentgen, A. M., Bertolo, A., & Stoyanov, J. (2017). Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as autologous therapy in dogs with naturally occurring intervertebral disc disease: Feasibility, safety, and preliminary results. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 23, 643–651.

64. Wu, G. H., Shi, H. J., Che, M. T., Huang, M. Y., Wei, Q. S., Feng, B., Ma, Y. H., Wang, L. J., Jiang, B., Wang, Y. Q., Han, I., Ling, E. A., Zeng, X., & Zeng, Y. S. (2018). Recovery of paralyzed limb motor function in canine with complete spinal cord injury following implantation of MSC-derived neural network tissue. *Biomaterials*, 181, 15–34.

65. Ojeh, N., Pastar, I., Tomic-Canic, M., & Stojadinovic, O. (2015). Stem cells in skin regeneration, wound healing, and their

clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 25476–25501.

66. Spaas, J. H., Broeckx, S., Van de Walle, G. R., & Poletini, M. (2013). The effects of equine peripheral blood stem cells on cutaneous wound healing: A clinical evaluation in four horses. *Clinical and Experimental Dermatology*, 38, 280–284.

67. Hall, M. N., Rosenkrantz, W. S., Hong, J. H., Griffin, C. E., & Mendelsohn, C. M. (2010). Evaluation of the potential use of adipose-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of canine atopic dermatitis: A pilot study. *Veterinary Therapeutics*, 11, 1–14.

68. Marfe, G., Massaro-Giordano, M., Ranalli, M., Cozzoli, E., Di Stefano, C., Malafoglia, V., Poletini, M., & Gambacurta, A. (2012). Blood derived stem cells: An ameliorative therapy in veterinary ophthalmology. *Journal of Cellular Physiology*, 227, 1250–1256.

69. Davis, A. B., Schnabel, L. V., & Gilger, B. C. (2019). Subconjunctival bone marrow-derived mesenchymal stem cell therapy as a novel treatment alternative for equine immune-mediated keratitis: A case series. *Veterinary Ophthalmology*, 22, 674–682.

70. Grady, S. T., Watts, A. E., Thompson, J. A., Penedo, M. C. T., Konganti, K., & Hinrichs, K. (2019). Effect of intra-ovarian injection of mesenchymal stem cells in aged mares. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36, 543–556.

71. Papa, P. M., Guasti, P. N., Vita, B. D., Nakazato, N. G., Mia, L., Dell'Aqua, C. P. F., Scheeren, V. F. C., Segabinazzi, L. G. T. M., Junior, L. R. P. A., Silva, L. F. M. C., Araujo, E. A. B., Oliveira, S. N., Papa, F. O., Landim-Alvarenga, F. C., & Alvarenga, M. A. (2020). Clinical safety of intratesticular transplantation of

allogeneic bone marrow multipotent stromal cells in stallions. *Reproduction in Domestic Animals*, 55, 429–437.

72. Qamar, A. Y., Fang, X., Kim, M. J., & Cho, J. (2019). Improved post-thaw quality of canine semen after treatment with exosomes from conditioned medium of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Animals*, 9, 865.

73. Cahuascanco, B., Bahamonde, J., Huaman, O., Jervis, M., Cortez, J., Palamino, J., Escobar, A., Retamal, P., Torres, C. G., & Peralta, O. A. (2019). Bovine fetal mesenchymal stem cells exert antiproliferative effect against mastitis-causing pathogen *Staphylococcus aureus*. *Veterinary Research*, 50, 25.

74. Costa, C. R. N., Feitosa, M. L. T., Rocha, A. R., Bezerra, D. O., Leite, Y. K. C., Neto, N. M. A., Rodrigues, H. W. S., Junior, A. S., Silva, A. S., Sarmiento, J. L. R., Silva, L. S., & Carvalho, M. A. M. (2019). Adipose stem cells in reparative goat mastitis mammary gland. *PLOS ONE*, 14(10), 1–19.

SPLENEKTOMİ

BÖLÜM 5

İlker ŞEN¹

Batuhan Çağrı DARICI²

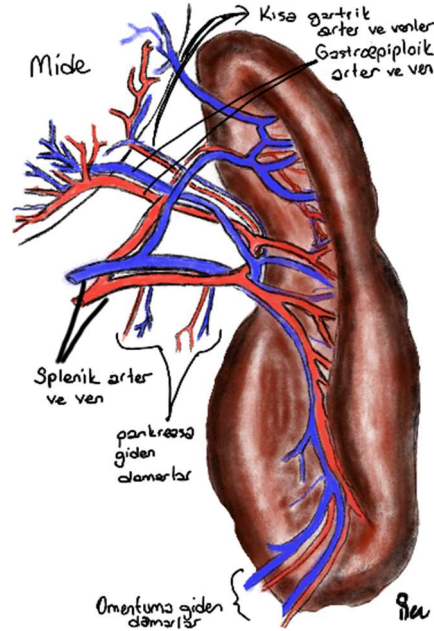
DALAK CERRAHİSİ

Giriş

Dalak lenfoid organlardan biridir. Karın boşluğu içerisinde sol üstte cranial kadranda diyaframın hemen arkasında, ligamentum gastrosplenicum aracılığıyla mideye bağlantılı şekilde bulunur. Konumu bazen karın içi organların hareketliliğine göre değişiklik gösterebilir. Dalak şekil, büyüklük ve konum olarak fizyolojik durum, tür, ırk, ilaç kullanımı ve bazı patolojilere göre değişiklik göstermektedir. Sağlıklı bir dalak kıvamlı ve koyu kırmızı renktedir. Bazen yüzeyinde beyaz fibrin odaklarına rastlanabilir. Türler göre şekli de farklılık gösterir.

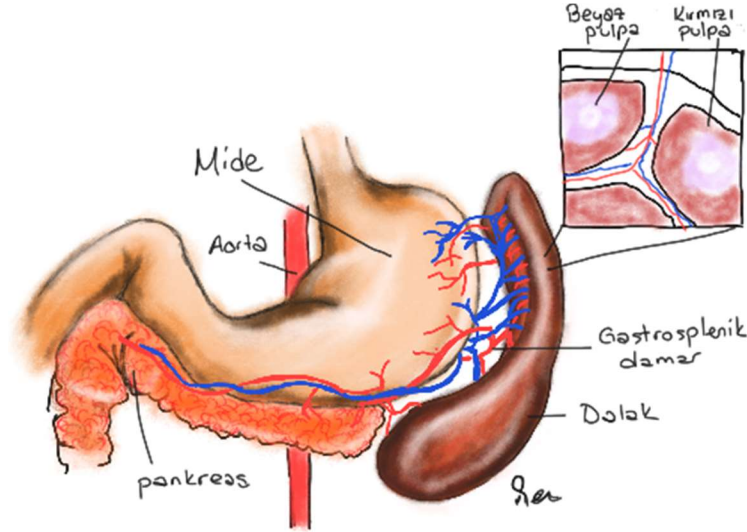
¹ Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veterinerlik Cerrahisi, ORCID: 0000-0001-8288-4871

² Vet. Hekim, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, ORCID: 0009-0008-9399-3350



Yapısal olarak elastik c

lenfositlerinin çoğalması ve özellikle immünoglobulin M üretimi gerçekleşir. Kırmızı pulpa ise eritrosit ve trombositlerin depolanmasından sorumlu olduğu gibi, dolaşımdaki eski veya hasarlı kan hücrelerini, bakterileri ve diğer partikülleri elimine eden bir filtre görevi görür (König,2019; Williams,2015).



Şekil 2. Dalağın komşu organlarla birlikte abdomende yerleşimi ve Beyaz-Kırmızı Pulpanın yapısı.

Dalak, bağışıklık sistemi üzerinde önemli etkiler gösterir. Stres, hipovolemi veya hipokalsemi gibi durumlarda kasılarak depolanan kanın dolaşıma verilmesini sağlar. Ayrıca doğum sonrası normalde kemik iliği tarafından sürdürülen kan hücresi üretimi (hemopoez) bazı patolojik koşullarda (örneğin miyeloproliferatif hastalıklar,

hemolitik anemiler, kronik enfeksiyonlar) dalağın sınırlı düzeyde bu süreci tekrar üstlenmesine neden olabilir (Lewis & ark.,2019).

Dalak kontraktıl bir kapsülle çevrilidir ve her biri farklı amaçları yerine getiren farklı mikroanatomik bölgelere ayrılmıştır. Dalağın lenfoid kısmı olan beyaz pulpa dalak arteriyel beslenmesinin daha küçük dallarını kaplar ve iç T hücre bölgelerini çevreleyen periferel B hücre folikülleri ile lenf düğümlerini andıran bir şekilde organize olur. Dalakta afferent lenfatik damarlar bulunmadığından hücreler ve antijenler beyaz pulpaya kan yoluyla ulaşır. Beyaz pulpa dalağın lenfoid ve lenfoid olmayan kısımlarını ayıran marjinal zon ile çevrilidir. Dalağa giren arteriyel kanın çoğu marjinal zon içinden akarak marjinal zon çevreleyen fibroblastik dokuya bağlanan marjinal bir sinüse dökülür. Bu nedenle marjinal zon kan taramasında ve hücrelerinin organa taşınmasında önemli bir rol oynar. Arteriyel kanın geri kalanı açık uçlu kapiller damarlar tarafından kırmızı pulpa kordonlarına boşaltılır. Fibroblastlar ve retiküler liflerden oluşan karmaşık bir ağ açık kan dolaşımının yapısal çerçevesini oluşturur. Kan dolaşımı daha sonra venöz sinüsler adı verilen kendine özgü yapılara girer. Kordonların retiküler ağ örgüsünün ve sinüslerin spesifik mimarisi kırmızı pulpadaki yaşlanmış kırmızı kan hücrelerinin seçici olarak uzaklaştırılmasını sağlar (Moore,2014).

Dalak bağışıklık fonksiyonunun yanı sıra demir homeostazı gibi diğer önemli fizyolojik süreçlerde de rol oynar. Yaşlanmış ya da

yırtılmış kırmızı kan hücreleri dalakta tutulur ve bunların hemoglobin içeriği eritropoez için gereken demirin çoğunu sağlayan serbest demire metabolize edilir. Erişkin dalağı ekstramedüller hematopoez için de önemli bir bölgedir. Enfeksiyon anemi ve genetik kan bozuklukları durumlarında veya gebelik sırasında kemik iliğinden mobilize edilen hematopoetik kök hücreler yeni oluşan dalak nişlerine göç eder ve burada farklı kan hücrelerine dönüşürler. Dalak aynı zamanda monositler, trombositler, plazmablastlar, uzun ömürlü hafıza B hücreleri ve kırmızı kan hücreleri için bir hücre rezervuarı görevi görür. Kanama, akut fizyolojik stres (“savaş ya da kaç” reaksiyonu) ya da suda yaşayan memeli hayvanlarda apneik dalış sırasında dalağın kasılması, sistemik kırmızı kan hücrelerinin ve trombositlerin sayısını artırır. Son olarak, dalak monositlerinin hızla yayılması iskemik miyokardiyal hasara yanıt olarak etkilenen kalp dokusunun iyileşmesine katılır. Dalağın uygun şekilde çalışması, birlikte hareket eden çeşitli hücrelere bağlıdır. Son kanıtlar fibroblastların ve makrofajların doku homeostazı için çok önemli olan çift yönlü etkileşime girdiğini göstermektedir (Bellomo & ark.,2021).

DALAĞA CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Pre-operatif Yönetim

Cerrahi müdahale gerektiren dalak bozuklukları olan hayvanlarda genel ve fokal splenomegali veya her ikisi birden

izlenebilir. Yaygın (simetrik) splenomegali; konjesyon (yani dalak torsiyonu, sağ kalp yetmezliği, mide dilatasyonu/volvulus [GDV] ve ilaçlar), enfeksiyona bağlı infiltrasyonlar (örneğin mikotik, bakteriyel ve riketsiyal), yabancı cisimler, immün aracılı hastalıklar (örneğin immün aracılı trombositopeni ve immün aracılı hemolitik anemi) ve neoplazmlar (örneğin lenfosarkom, histiyositik sarkom ve kedi mastositozu) neden olabilir (Dobson & ark.,2006). Benign lezyonlar (nodüler rejenerasyon, hematoma ve travma) ve neoplastik oluşumlar (hemangiosarkom ve lenfoma) fokal splenomegaliye neden olabilir. Neoplaziye bağlı infiltratif splenomegali köpek ve kedilerde spontan (noniyatrojenik) splenomegalinin en yaygın nedenlerinden biridir. Dalak travmasına bağlı kanama veya bunla bağlantılı gelişen hematomun yırtılması ayrıca altta yatan hastalığa bağlı olarak şekillenen kanama (kronik enfeksiyon, immün aracılı hastalık veya yaygın damar içi pıhtılaşma [DIC- Disseminated Intravascular Coagulation]) nedeniyle anemi mevcut olabilir. Travma geçmişi olmadığından emin olunan hayvanların pıhtılaşma faktörleri ölçülüp değerlendirilmelidir. Splenektomi yapılırken kan transfüzyonu için tam kan ve eritrosit süspansiyonu (PRBC) hazır olarak bulundurulmalıdır (Fossum,2018; Richer,2018). Bir çalışmada dalaklarında kitleler nedeniyle splenektomi operasyonu yapılan 542 köpekten 240'ına kan transfüzyonu uygulanmıştır ve bu uygulamanın yaşamsal faaliyetlere geri dönüş için önemli olduğu vurgulanmıştır (Lynch & ark.,2015). PCV (Hct) seviyesi %20 altında

olan ve HGB seviyesi 5-7 g/dL altında olan hayvanlara operasyon öncesi dönemde kan transfüzyonu uygulaması fayda sağlayabilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma'dan şüphelenilen hayvanlarda tedavi protokolleri heparin içermesi hasta için yararlı olabilir. Operasyon öncesinde dehidre olan hayvanlara damar içi (i.v) yolla sıvılar verilmedir (Fossum,2018; Richer,2018).

Dalak Biyopsisi

Dalak biyopsisi nodüler veya fokal kitlelerin değerlendirilmesi, klinik olarak yaygın splenomegali veya anormal ultrasonografik ekojenitenin değerlendirilmesi, dalakta bulunması muhtemel metastazik lezyon şüphesinin değerlendirilmesinde endikasyon bulur (Niles, 2015).

Biyopsiler ince iğne aspirasyonu ve nüve biyopsisi yoluyla perkutan olarak ya da laparoskopik olarak yapılabilir. Ultrason eşliğinde yapılan biyopsiler teşhis amacıyla kullanılacak örneklerin perkutan yolla elde edilme olasılığını artırır. Perkutan yolla elde edilen biyopsiler çoğunlukla mastositozis ve lenfosarkom gibi diffuz lezyonlar için diagnostiktir. Fokal veya nodüler lezyonlara bu yöntemle kolay erişim sağlanamaz. Fokal veya nodüler lezyonlarda ince iğne aspirasyonu ile yapılacak (aspirat sitolojisi-bir iğne yardımıyla vücuttaki şüpheli bir dokudan hücrelerin çekilip, lam üzerine yayılması ve boyanarak mikroskop altında değerlendirilmesi) biyopsi belirleyici olabilir. Ancak aspirat

sitolojisi istenildiği kadar hassas değildir. Özellikle hemangiosarkomu hematomdan ayırt etmede duyarsızdır (Hauser, 2007).

Teknik

Splenik aspirasyon'da hayvana hafif sedasyon uygulayarak, sağ lateral veya ventrodorsal yatış pozisyonu verilir. Fenotiazin veya barbitürat içeren preperatlar sakinleştirici olarak kullanılmaktan kaçınılır çünkü splenik konjesyon kaynaklı venöz kan akımının yavaşlamasına neden olabilmektedir. Abdomenin sol yanında küçük bir bölge biyopsi için hazırlanır. Gerekli asepsi ve antisepsi koşulları sağlandıktan sonra küçük bir iğne (23 ve 25 gauj boyutlarında ya da 2,5 ila 3,8 cm uzunluğunda) ile karın duvarına girilir ve splenik arterlere zarar verilmeden iğne dalağa birkaç kez sokulur. İğnenin haznesinde kan görüldüğü zaman iğne çıkarılır ve iğnenin içerisinde bulunan içerik temiz bir lam üzerine püskürtülür (Fossum,2018).

Dalağın iğne ile aspirasyonundan sonra sonra nadiren (çoğunlukla hemangiosarkom ve diffuz lenfosarkomlu hayvanlarda) önemli bir kanama şekillenebilir. Böyle durumlarda ultrasonografinin rehberliğinde iğne aspirasyon biyopsisi kullanılabilir (Watson &ark., 2011).

Laparoskopik biyopsi yapılırken bir Veress iğnesi (kapalı teknik) kullanılarak CO₂ ile pnömoperitoneum (10-12 mm Hg) oluşturulur ya da Hasson (açık teknik) tekniği kullanılarak dişi

trokar yardımıyla abdomen içerisine girilir. Ardından laparoskopik teleskop 30° lik açıyla yerleştirilir. Elde edilen görüntü rehberliğinde iki adet ilave portal oluşturulur. İkinci portal tercihen 10 mm boyutunda, yerleşimi median hatta olacak şekilde, prepişyumun 1 cm kraniyaline yerleştirilir. Ardından hayvan sağ tarafına çevrilir ve üçüncü portal ikinci portalın 5 cm kaudolateraline yerleştirilir. Üçüncü portaldan atravmatik bir forceps ve ikinci portaldan LigaSure V (Valleylab, Boulder, Colo.) yerleştirilir. Dalağa uygulanacak manipölasyon sırasında yırtılmalara sebep olmamak için varsa dalak kitlesinin yeri belirlenir. Kavrama forcepslerini kullanarak dalağın kaudal kısmı kaldırılır ve dalağın ventral yönü gözlemlenir. Laparoskopik biyopsi forcepsi kullanılarak dalak kapsülü kavranıp bükülerek biyopsi alınacak kısma erişim sağlanır ve örnek alınır. Kanama kontrolünü sağlamak için biyopsi bölgesine emici sünger yerleştirilir. Ensizyonlar katmanlar halinde kapatılır (Collard & ark., 2010; Lipscomb, 2012; Radhakrishnan & Mayhew, 2013).

Cerrahi biyopsi esnasında fokal lezyonların biyopsisi ince iğne aspirasyonu veya bir TruCut, Jamshidi, modifiye Franklin-Silverman veya panç biyopsi ile yapılabilir. Dalağın merkezine yakın fokal lezyonları uzaklaştırmak amacıyla dalağın kapsülü ve parenşimini içine alacak genişlikte ve fokal lezyonu uzaklaştırmaya yetecek derinlikte ensizyon yapılır. Dalak kapsülündeki defekt atravmatik iğneli emilebilir 3-0 veya 4-0 dikiş materyalleri

kullanılarak basit ayrı veya matress dikişleri ile kapatılır (Fossum,2018).

Splenorafi

Splenorafi, dalak kapsülünün yüzeysel yırtıklarının sütür teknikleriyle kapatılmasıdır. Dalak kapsulasının yüzeysel yırtıklarında hemostaz sağlamak için endikedir. Dalak kapsülünde meydana gelen yüzeysel laserasyonlar sütür ile kapatılabilir. Eğer splenik yaradan kaynaklanan kanama hızlı ve yoğun bir şekilde gerçekleşiyorsa, yaralanan dokuyu besleyen arterlerin, dalakla birleşim noktalarına yakın bölgelerinden ligasyonu yapılarak bu alan devaskülarize edilebilir. Bu işlem sonucunda ilgili dokuda iskemi oluşmaz ve bu bölgede yaklaşık üç hafta içinde kollateral dolaşım gelişir (Keramidas, 1979). Dalak parankimi içerisinde bulunan ve izole şekilde yaralanmış büyük arterler tek tek ligatüre edilebilir. Dalak kapsülü, atravmatik iğneli emilebilir 3-0 veya 4-0 dikiş materyalleri kullanılarak, basit ayrı ya da basit sürekli dikiş yöntemleri kapatılır. Kanamanın kontrol altına alınması amacıyla dalak parankimine horizontal matress (yatay U) sütür tekniği uygulanarak defektin kapatılması gerekebilir. Süregelen kanamayı kontrol altına almak için dalak yüzeyine basınç uygulanabilir ya da omentum dalak etrafına sarılabilir. Eğer tam hemostaz sağlanamazsa, parsiyel ya da total splenektomi uygulanmalıdır (Bjorling, 2014).

Splenektomi

Splenektomi dalağın cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Splenektomi, torsiyon, travma, yaygın infiltratif hastalık, splenomegali ve hem neoplastik hem de neoplastik olmayan nedenlerle (hematom, nodüler hiperplazi) ortaya çıkan tek veya çok sayıda dalak kitlesi olgularında endikedir (Schwartz, 2024).

Splenektomi parsiyel veya total olmak üzere iki şekilde yapılır.

Parsiyel Splenektomi

Dalağın teşhis veya tedavi amaçlı cerrahi olarak parsiyel şekilde çıkarılması olgusudur. Parsiyel splenektomi, izole apse gibi dalağın travmatik veya fokal lezyonlarının görüldüğü durumlarda endikedir. Bununla birlikte, parsiyel splenektominin endikasyonları sınırlıdır ve riskleri faydalarından daha fazla olabilir. Riskler arasında postoperatif kanama, eğer malign patoloji varsa vücutta bırakılan dalak porsiyonunda malign hücrelerin kalma olasılığı bulunur. Total splenektomiye kıyasla, kısmi splenektomi daha uzun operasyon süreleri gerektirebilir. Kısmi splenektomiden sonra vücutta bırakılan kısmı kendini yenilemez. Nadiren uygulanmasına rağmen, kısmi splenektomi dalak fonksiyonunun korunmasını sağlar ancak tümör kitlesi dalağın sadece bir kısmını etkilese bile, dalak neoplazisi için önerilmez. Dalak biyopsisinde nodüler veya fokal kitlelerin değerlendirilmesi, klinik olarak anlamlı yaygın

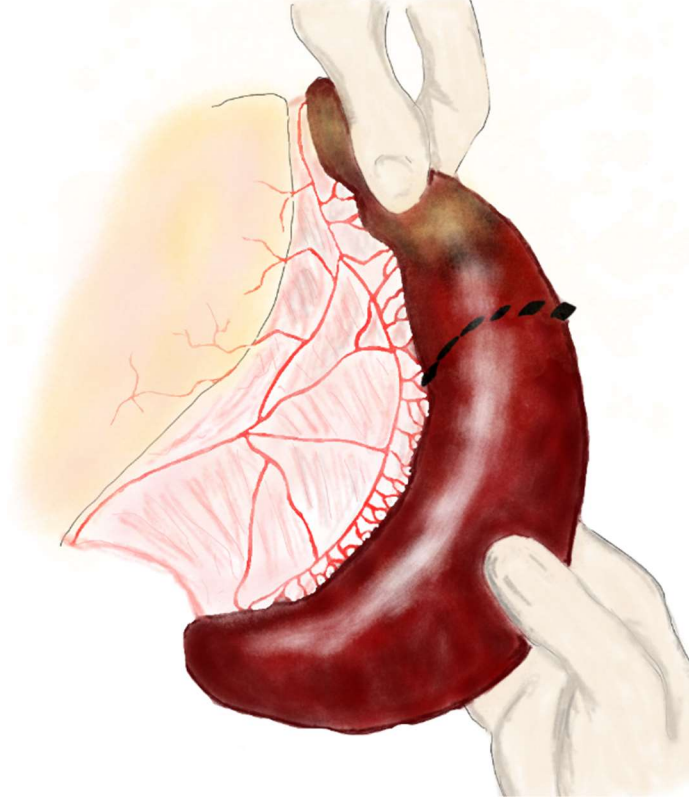
splenomegali veya anormal ultrasonografik ekojenitenin değerlendirilmesi, dalakta metastatik lezyon şüphesinin doğrulanması için önemlidir, biyopsi almak için parsiyel splenektomi uygulanabilir [Niles, 2015; Waldron & Robertson, 1995].

Teknik

Dalağa processus xiphoideus'tan umblicus'un (göbek deliği) kaudaline kadar uzanan ventral abdominal median hat ensizyonu üzerinden yaklaşılr. Bu ensizyon büyük lezyonlar için ve tam abdominal eksplorasyon için uzatılmalıdır. Abdomenin tamamının eksplorasyonu neoplazi şüpheli tüm hayvanlarda uygulanmalıdır (Fossum,2018).

Cerrahi girişime başlanmadan önce gerekli anestezi protokolü uygulanmalı, sonrasında belirtilen bölgenin tıraş ve dezenfeksiyonu sağlanmalı, operasyon girişiminin gerçekleştirileceği alan sınırlandırılmalıdır. Dalağa ulaşıldıktan sonra dalağın uzaklaştırılacak bölgesi belirlenmelidir. Bölgeyi besleyen hilar damarlara çift ligatür atılıp kesilmelidir. Gelişen iskeminin boyutu rezeksiyona rehber olacak şekilde kullanılmalıdır. İskeminin sağlandığı hat üzerinde dalak dokusu başparmak ve işaret parmağı arasında sıkıştırılıp dalak pulpası iskeminin şekillendiği bölgeye kadar sıvazlanmalıdır. Düzleşen kısma forseps yerleştirilip forsepslerin arasından dalak kesilmelidir (Şekil 3). Dalağın rezeke

edilen yüzeyi forcepse bitişik yerden, atravmatik iğneli emilebilir 3-0 veya 4-0 dikiş materyalleri ile basit sürekli dikiş tekniği kullanılarak kapatılmalıdır. Ardından demarkasyon çizgisine, üst üste binen iki sıra mattress dikişi atılmalıdır. Eğer kanama devam ederse aynı dikiş materyali kullanılarak yeniden basit sürekli dikişler uygulanmalıdır [Bjorling, 2014; Fess & Withrow, 1981; Fossum,2018; Niles, 2015; Schwartz, 2024).



Şekil 3. Dalağın kesisinin yapılacağı iskemik alanı da içine alan kesi hattı.

Total Splenektomi

Dalağın total olarak çıkarılması işlemidir. Splenik neoplazi (özellikle hemangiosarkom), splenomegali, splenik apseler, travmaya bağlı dalak rupturu ve splenik torsiyon durumlarında uygulanması endikedir. Total splenektomi en yaygın olarak gastrik dilatasyon volvulus sendromuna ve hayatı tehdit eden kanama ile kendini gösteren şiddetli travma öyküsü olan hayvanlara uygulanır. Geçmişte de tedaviye yanıt alınamayan hematolojik bozukluklar (trombositopeni ve hemolitik anemi) için uygulanmıştır ancak zamanla gelişen tıp teknikleriyle immunsupresif ilaçlar ve kortikosteroidler, böyle durumlarda splenektomi endikasyonunu azaltmıştır. Yine de ilaç tedavisinin başarısız olması veya vücut tarafından tolere edilemeyen yan etkilere yol açması durumunda splenektomi düşünülebilir (Bjorling, 2014).

Splenektominin başlıca dezavantajları, immün savunma, hematopoez ve filtrasyon işlevlerinin kaybedilmesidir. Splenektomi, immün aracılı hemolitik anemisi veya trombositopenisi olan hastalarda, diğer tedavi şekilleri (örn. immüno supresif ilaçlar) başarısız olmadıkça kontrendikedir. Ayrıca kemik iliği hipoplazisi olan hastalar için, bu hastalarda dalak hematopoezin ana bölgesi olduğundan total splenektomi kontrendikedir (Niles, 2015).

Splenektominin en sık uygulandığı durumlar dalağın neoplastik patolojileridir. Hemangiosarkom dalağın en sık görülen

primer tümörüdür. Dalağın diğer tümörleri arasında hemanjiom, leiomyosarkom, fibrosarkom, lenfosarkom, plazma hücre sarkomu, mast hücre sarkomu ve retiküler hücre sarkomu yer alır. Hemangiosarkom nedeniyle splenektomi uygulanan köpeklerde ameliyat sonrası hayatta kalma süresi dört ila altı ay (Fess & Withrow, 1981; Frey, 1997) kedilerde ise daha uzun olmaktadır (Scavelli & ark., 1985) ancak hemangiosarkoma sahip olan köpeklerde ötenazi en insancıl seçenektir. Köpeklerde dalak leiomyosarkomunun tedavisi için dalağın cerrahi olarak çıkarılmasının, ortalama 10 aylık bir hayatta kalma süresi ile sonuçlandığı gözlemlenmiştir (Kapatkin & ark.,1992). Ayrıca, dalak, kedilerde sistemik mastositoz ile ilişkili mast hücrelerinin infiltrasyonu nedeniyle de büyüyebileceği akılda tutulmalıdır (Liska & ark., 1979).

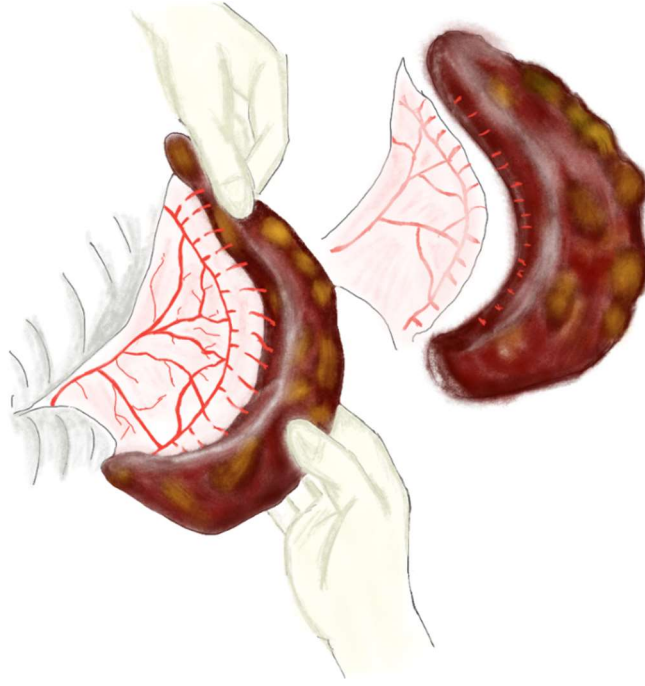
Teknik

Operasyona başlamadan önce yukarıda anlatılan hazırlıklar yapılmalı ve yine yukarıda bahsedildiği gibi dalağa yaklaşılr. Abdomenin eksplorasyonu yapıldıktan sonra dalak dışarı çıkarılır, ensizyonun yapıldığı bölgenin etrafına nemlendirilmiş tampon veya pedler yerleştirilir. Dalağın hilusunda bulunan tüm damarlara tercihen emilebilir iplikle çift ligatür atılır. Ligatür işleminde 3-0 veya 4-0 emilebilir dikiş materyali kullanılır. Ligatüre fundusa yakın kısa boyutlu vena ve A.gastrica'lardan başlanır. A.gastroepiploic sinistra ve A.splenica'nın kollarına ligatür yapılır. Arteria ve

V.splenica, Arteria ve V.gastroepiploic sinistra ayrıca Lig.gastrosplenicum rezeke edilir. Mümkün olduğunca gastrik fundusu besleyen damarlar korunur (ėekil 4) (Bjorling, 2014; Fess & Withrow, 1981; Fossum,2018; Niles, 2015; Schwartz, 2024).

Bir diğer ligasyon tekniğinde (En Masse) damarları tek tek ligatür etmek zaman alan bir iğlem olduğu için kısa gastrik arterlerin, splenik arterlerin dorsal dalının, ana splenik arterin ve splenik arterin omentuma giden dalının (kaudal dal) ligatrn içeren modifiye bir toplu ligasyon tekniği tanımlanmığtır. Bu teknikte damarların dalakta sonlanma yerinden ligatür atılır. Tekniğin hızı kullanılan ligatür tekniğine bağlı olarak değiğmektedir (Smeak, 2008).

Total splenektomide sütürler, staplerler (LSD-Ligate and Divide Stapler) veya damar mühürleme cihazı (BVSD-Bipolar Vessel Sealing Device) kullanılarak yapılabilir. LSD cihazı damarın çevresine iki adet U ėeklinde stapler yerleğtirir ve iki stapler arasında kalan bölge kesilir. LSD'ler splenektomi için hiler ligasyon tekniği gibi çoklu damar ligasyonu gerektiren prosedürler için önemli miktarlarda zaman kazandırabilirler (Shaver & ark., 2015).



Şekil 4. Dalağı besleyen damarların tek tek ligarüte edilip dalağın bölgeden ayrılması.

Laparoskopik ve Laparoskopik Yardımlı Splenektomi

Beşerî hekimlikte, laparsokopik splenektomi (LS) dalağın cerrahi hastalıkları için standart bir prosedür haline gelmiştir (Gamme & ark., 2013).

Uygulama sürelerinin daha uzun olduğu bildirilmesine rağmen, birçok çalışma laparoskopik splenektomi ile açık splenektomi karşılaştırıldığında laparoskopik splenektomide postoperatif komplikasyonların daha az şekillendiği ve normal

fizyolojiye dönmenin daha kolay ve kısa sürede gerçekleştiği bilinmektedir (Farah & ark., 1997; Kucuk & ark., 2005; Winslow & Brunt, 2003).

Veteriner hekimliğinde laparoskopik splenektominin birtakım zorlukları vardır ve laparoskopi kullanımını için vaka seçimi oldukça büyük bir öneme sahiptir. Kedi ve köpeklerde splenektominin en yaygın endikasyonu bir kitle varlığında gerçekleştirilir. Splenektomi gerektiren birçok hastada operasyon sırasında aktif bir hemoperitoneum ve oldukça sık görülen omentum yapışmaları vardır, bu durumda laparoskopik olarak ilgili bölgenin görüntülenmesini zorlaştırır. Kitlesi bulunan büyümüş bir dalağın intraabdominal manipülasyonu zor olabilir ve manipülasyon sırasında çok miktarda kanama şekillenebilir. Bu nedenle, total laparoskopik veya laparoskopik yardımcı splenektomi genellikle hemoperitoneum'u bulunmayan ve çapı 5-6 cm'den (Mayhew & ark., 2018) veya 55,2 cm³/kg hacminden az olan orta büyüklükteki dalak kitlelerinde düşünülmelidir (McGaffey & ark., 2022).

Gerekli koşulları sağlayan hastalarda laparoskopik splenektomi, operasyon sonrası ağrının azalması, normal fizyolojiye dönüş süresinin kısalması, ensizyon bölgesinde şekillenebilen enfeksiyon oranlarının ve kan kaybının azalması gibi faydalara sahiptir (Khalaj & Niasari-Naslaji, 2012; Maurin & ark., 2020; Shaver & ark., 2015; Stedile & ark., 2009; Wright & ark., 2016).

Teknik

Laparoskopik Yardımlı Splenektomi (LAS- Laparoscopic Assisted Splenectomy)

Standart anestezi ve cerrahi hazırlık prosedürleri gerçekleştirildikten sonra hasta ventrodorsal pozisyonda yatırılır. Umblicus'un kaudalinde median hatta 3 cm'lik bir ensizyon yapılır ve linea albaya yaklaşıma kadar derialtı dokusu boyunca bu ensizyon devam ettirilir. Linea alba ensize edilir ve fasial ensizyondan bir SILS™ (SILS- Single Incision Laparoscopic Surgery) portu yerleştirilir. Port katlanarak ve tabanına eğri uçlu Carmalt hemostat yerleştirilerek karın içine yönlendirilir. Sonrasında 3 adet 5 mm'lik kanüller port üzerinden abdomene giriş için yerleştirilir. CO₂ kullanılarak 10-12 mmHg abdomen içi basınç oluşturulur. Abdominal ensizyonun çok uzun yapılması, pnömoperitonyumun korunmasını güçleştirir. Görüntüleme sağlandıktan sonra abdomen anormallikler yönünden incelenir. Abdominal eksplorasyon, laparoskopik evreleme ve gerektiğinde uygulanan ek prosedürlerin (örn. karaciğer biyopsisi ve gastropaksi) ardından kamera, aletler ve SILS™ Portu çıkarılır (Schwartz, 2024).

Ensizyon dalağın boyutuna göre genişletilir. Dalağın kaudal kısmı elle, kuru gazlı bezle ya da laparotomi pedi ile kavranır ve dalak ensizyon hattından dışarı çıkarılır. Daha önce anlatılan çeşitli ligasyon işlemleri operatörün tercihine göre (BVSD önerilir)

gerçekleştirilir. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra abdomen rutin olarak kapatılır (Schwartz, 2024).

Laparoskopik Splenektomi (LS- Laparoscopic Splenectomy)

Total LS, port yerleşimi operatörün tercihine ve uygulanan eş zamanlı prosedürlere bağlı olmak üzere çeşitli çok portlu teknikler kullanılarak tanımlanmıştır (Shaver & ark., 2015).

LAS işleminden farklı olarak dalağın çıkarılması işlemi abdomen içerisinde gerçekleştirilir. Gerekli ligatür ve kanama kontrolü sağlandıktan sonra dalak genişletilmiş orta hat portundan veya oluşturulacak olan parakostal ensizyondan dışarı alınır (Schwartz, 2024).

Post-operatif Yönetim

Dalağa yapılan cerrahi girişimlerden sonra, hasta hemodinamik olarak stabilitesini ve kendi hidrasyonunu sağlayana kadar sıvı tedavisi uygulanmalıdır. PCV (Hct) seviyesi izlenmeli ve gerekli ise kan transfüzyonu uygulanmalıdır. Kedi ve köpeklerde dalağa cerrahi girişim sonrası septik komplikasyonlar nadir olmakla birlikte antibiyotik tedavisi ameliyat sonrası 24 saat içerisinde kesilebilir (Niles, 2015).

Splenektomi sonrası köpeklerde kardiyak aritmiler bildirilmiştir ve yapılan bir çalışmada splenektomi sonrası hızlı ventriküler taşikardi insidansının yüksek olduğu belirtilmiştir

(Brown & ark., 1985). Ventriküler aritmiler için monitörizasyon faydalıdır; ancak aralıklı EKG monitörizasyonu ventriküler aritmileri saptamak için güvenilir değildir ve mümkünse sürekli monitörizasyon önerilir (Panissidi & DeSandre-Robinson, 2021; Stewart & ark., 2020). Ventriküler aritmiler hemodinamik dengesizliğe yol açabilir ve potansiyel olarak ölümcül aritmilere kadar ilerleyebilir. Eğer gerekliyse ise antiaritmik tedavi uygulanmalıdır (Niles, 2015).

Post-operatif Komplikasyonlar

Splenektomi sonrası ciddi komplikasyonlar nadirdir. Ligatürün çözülmesine bağlı kanama en sık görülen komplikasyondur (Niles, 2015). Yapılan bir çalışmada, hemoraji, neoplastik olmayan durumlar için splenektomi uygulanan köpeklerde operasyon sonrası ani ölümlerin en yaygın nedenidir (Marino & ark., 1994). PCV'nin düşmesi, klinik durumun kötüleşmesi ve hemoabdomen durumunda cerrahi müdahale gerekebilir. Seyrek görülen diğer komplikasyonlar arasında mide veya pankreasın damar yapısının zarar görmesi ve bu organlarda iskemiye neden olabilmesi yer alır. Ayrıca ameliyat sırasında pankreasın travmatik bir şekilde ele alınması sonucu pankreatit oluşabilir (Niles, 2015).

Kaynaklar

Bellomo, A., Gentek, R., Golub, R., & Bajénoff, M. (2021). Macrophage-fibroblast circuits in the spleen. *Immunological Reviews*, 302(1), 104-125.

Bjorling, D. E. (2014). Spleen: Surgery of the Spleen. In *Current techniques in small animal surgery* (pp. 682-685). Teton NewMedia.

Brown, N. O., Patnaik, A. K., & MacEwen, E. G. (1985). Canine hemangiosarcoma: retrospective analysis of 104 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 186(1), 56-58.

Collard, F., Nadeau, M. E., & Carmel, É. N. (2010). Laparoscopic splenectomy for treatment of splenic hemangiosarcoma in a dog. *Veterinary surgery*, 39(7), 870-872.

Dobson, J., Villiers, E., Roulois, A., Gould, S., Mellor, P., Hoather, T., & Watson, P. (2006). Histiocytic sarcoma of the spleen in flat-coated retrievers with regenerative anaemia and hypoproteinaemia. *Veterinary Record*, 158(24), 825-829.

Dursun, N. (2008). Veteriner anatomi 2. *Medisan Yayınevi, Ankara, Türkiye*.

Farah, R. A., Rogers, Z. R., Thompson, W. R., Hicks, B. A., Guzzetta, P. C., & Buchanan, G. R. (1997). Comparison of

laparoscopic and open splenectomy in children with hematologic disorders. *The Journal of pediatrics*, 131(1), 41-46.

Fees, D. L., & Withrow, S. J. (1981). Canine hemangiosarcoma. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 3(12), 1047-1051.

Fossum, T. W. (2018). *Small animal surgery* (5th ed.). Elsevier.

Frey, A. J., & Betts, C. W. (1977). A retrospective survey of splenectomy in the dog.

Gamme, G., Birch, D. W., & Karmali, S. (2013). Minimally invasive splenectomy: an update and review. *Canadian Journal of Surgery*, 56(4), 280.

Hauser, B. (2007). Correlation between cytopathology and histopathology of the skin, lymph node and spleen in 500 dogs and cats. *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 149(6), 249-257.

Kapatkin, A. S., Mullen, H. S., Matthiesen, D. T., & Patnaik, A. K. (1992). Leiomyosarcoma in dogs: 44 cases (1983-1988). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 201(6), 1077-1079

Keramidas, D. C. (1979). The ligation of the splenic artery in the treatment of traumatic rupture of the spleen. *Surgery*, 85(5), 530-533.

Khalaj, A., Bakhtiari, J., & Niasari-Naslaji, A. (2012). Comparison between single and three portal laparoscopic splenectomy in dogs. *BMC Veterinary Research*, 8, 1-4.

König, H. E., Liebich, H. G., & Aurich, C. (Eds.). (2018). *Veteriner anatomi:(evcil memeli hayvanlar): metin ve renkli atlas*. Medipres.

Kucuk, C., Sozuer, E., Ok, E., Altuntas, F., & Yilmaz, Z. (2005). Laparoscopic versus open splenectomy in the management of benign and malign hematologic diseases: a ten-year single-center experience. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques*, 15(2), 135-139.

Lewis, S. M., Williams, A., & Eisenbarth, S. C. (2019). Structure and function of the immune system in the spleen. *Science immunology*, 4(33), eaau6085.

Lipscomb, V. (2012). Surgical staplers: toy or tool?. *In Practice*, 34(8), 472-479.

Liska, W. D., MacEwen, E. G., Zaki, F. A., & Garvey, M. (1979). Feline systemic mastocytosis: a review and results of splenectomy in seven cases.

Lynch, A. M., O'Toole, T. E., & Hamilton, J. (2015). Transfusion practices for treatment of dogs undergoing splenectomy

for splenic masses: 542 cases (2001–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 247(6), 636-642.

Marino, D. J., Matthiesen, D. T., Fox, P. R., Lesser, M. B., & Stamoulis, M. E. (1994). Ventricular arrhythmias in dogs undergoing splenectomy: a prospective study. *Veterinary surgery*, 23(2), 101-106.

Maurin, M. P., Mullins, R. A., Singh, A., & Mayhew, P. D. (2020). A systematic review of complications related to laparoscopic and laparoscopic-assisted procedures in dogs. *Veterinary Surgery*, 49, O5-O14.

Mayhew, P. D., Sutton, J. S., Singh, A., Runge, J. J., Case, J. B., Griffin, M. A., & Giuffrida, M. A. (2018). Complications and short-term outcomes associated with single-port laparoscopic splenectomy in dogs. *Veterinary Surgery*, 47(S1), O67-O74.

McGaffey, M. E., Singh, A., Buote, N. J., Mayhew, P. D., Rupnik, N., Massari, F., ... & Monteith, G. (2022). Complications and outcomes associated with laparoscopic-assisted splenectomy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 260(11), 1309-1315.

Moore, P. F. (2014). A review of histiocytic diseases of dogs and cats. *Veterinary pathology*, 51(1), 167-184.

Niles, J. D. (2015). The spleen. In *BSAVA Manual of canine and feline abdominal surgery* (pp. 231-243). BSAVA Library.

Panissidi, A. A., & DeSandre-Robinson, D. M. (2021). Development of perioperative premature ventricular contractions as an indicator of splenic hemangiosarcoma and median survival times. *Veterinary Surgery*, 50(8), 1609-1616.

Radhakrishnan, A., & Mayhew, P. D. (2013). Laparoscopic splenic biopsy in dogs and cats: 15 cases (2006–2008). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 49(1), 41-45.

Richer MC: Spleen. In, Tobias KM, Johnston SA (Eds): *Veterinary Surgery, Small Animal*, Vol. 2, 1551-1564, Elsevier-Saunders, St. Louis, 2018

Scavelli, T. D., Patnaik, A. K., Mehlhaff, C. J., & Hayes, A. A. (1985). Hemangiosarcoma in the cat: retrospective evaluation of 31 surgical cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 187(8), 817-819.

Schwartz, P. (2024). Splenectomy. *Techniques in Small Animal Soft Tissue, Orthopedic, and Ophthalmic Surgery*, 239-252.

Shaver, S. L., Mayhew, P. D., Steffey, M. A., Hunt, G. B., Mayhew, K. N., & Culp, W. T. (2015). Short-term outcome of multiple port laparoscopic splenectomy in 10 dogs. *Veterinary surgery*, 44(S1), 71-75.

Smeak, D. D. (2008). Total splenectomy: four pedicles technique [versão eletrônica]. *Scientific Proceedings: Companion Animals Program, Amsterdam, Netherlands*, 24-26.

Stedile, R., Beck, C. A., Schiochet, F., Ferreira, M. P., Oliveira, S. T., Martens, F. B., ... & Muccillo, M. S. (2009). Laparoscopic versus open splenectomy in dogs. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 29, 653-660.

Stewart, S. D., Ehrhart, E. J., Davies, R., & Khanna, C. (2020). Prospective observational study of dogs with splenic mass rupture suggests potentially lower risk of malignancy and more favourable perioperative outcomes. *Veterinary and Comparative Oncology*, 18(4), 811-817.

Waldron, D. R., & Robertson, J. (1995). Partial splenectomy in the dog: a comparison of stapling and ligation techniques. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31(4), 343-348.

Watson, A. T., Penninck, D., Knoll, J. S., Keating, J. H., & Sutherland-Smith, J. (2011). Safety and correlation of test results of combined ultrasound-guided fine-needle aspiration and needle core biopsy of the canine spleen. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52(3), 317-322.

Williams, J. M., & Niles, J. D. (Eds.). (2015). *BSAVA manual of canine and feline abdominal surgery (2nd ed.)*. British Small Animal Veterinary Association.

Winslow, E. R., & Brunt, L. M. (2003). Perioperative outcomes of laparoscopic versus open splenectomy: a meta-analysis with an emphasis on complications. *Surgery, 134*(4), 647-653.

Wright, T., Singh, A., Mayhew, P. D., Runge, J. J., Brisson, B. A., Oblak, M. L., & Case, J. B. (2016). Laparoscopic-assisted splenectomy in dogs: 18 cases (2012–2014). *Journal of the American Veterinary Medical Association, 248*(8), 916-922.

BÖLÜM 6

VETERİNER HEKİMLİKTE KEDİ VE KÖPEKLERDE DİZ EKLEMİ YANGISINDA GÜNCEL İNTRAARTİKÜLER ORTO-BİYOLOJİK (MSC, PRP, HA) MATERYAL UYGULAMASI

AYHAN KOÇYİĞİT ¹

Giriş

Veteriner hekimlikte kedi ve köpeklerde diz eklemi hem yapısal hem de fonksiyonel açıdan lokomotor sistemin temel bileşenlerinden biridir. Bu eklemden görülen dejeneratif hastalıklar arasında, özellikle diz eklemine hareket sistemini etkileyen artrit olguları, klinik pratikte oldukça yaygın ve hayvan refahını ciddi şekilde etkilemektedir (Kurt, Gürsel & Şen, 2023: 1).

Diz eklemine artrit genellikle travmatik, konjenital ya da dejeneratif süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve kronik ağrı, topallık, eklem sertliği gibi semptomlarla karakterizedir (Dominic & Catherine, 2010: 284). Genuda artrit çoğunlukla sekonder osteoartrit (OA) gelişimiyle ilişkilidir ve diz eklemine instabilite oluşturan

¹ Doktor, Veteriner Cerrah, Kayseri, Orcid: 0009-0004-7319-8318

patella luksasyonu gibi durumlar bu süreci tetikleyebilir (Szponder & ark., 2022: 5).

Özellikle küçük ırk köpeklerde medial patella luksasyonu sık görülürken, bu durum uzun vadede kıkırdak dejenerasyonu ve eklem kapsülünde inflamasyon ile sonuçlanabilir (Francesco, Giovanni, & Gerardo, 2018: 23). Kedilerde ise bu hastalık daha az bildirilmekle birlikte, özellikle yaşlı bireylerde osteoartritik değişikliklerin göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır (Lascelles & ark., 2010: 535).

Kedi ve köpeklerde diz eklemi yangısı, çoğunlukla sekonder osteoartrit (OA) olarak ortaya çıkar ve diz eklemindeki biyomekanik bozulmalarla doğrudan ilişkilidir. Özellikle medial veya lateral patella luksasyonu, eklem yüzeyinde basınç artışına ve kıkırdak dejenerasyonuna yol açarak inflamasyonla birlikte artrit gelişimini tetikler(Dias & ark., 2021: 188).

Köpeklerde, özellikle küçük ırk ve genetik yatkınlığa sahip bireylerde, doğumsal veya gelişimsel patellar hizalanma bozuklukları etiolojide merkezi bir rol oynar ve travmatik yaralanmalar, ligament yırtıkları ve bağ disfonksiyonları da artrit gelişimini hızlandırabilir (Spinella, Arcamone & Valentini, 2021: 186). Kedilerde benzer mekanizmalar yaşanabilir, ancak OA genetik yatkınlıktan ziyade yaşlanma ve aşınma kaynaklı olarak ortaya çıkar; diz eklemindeki dejeneratif değişiklikler, özellikle yaşlı bireylerde daha sık görülür (Leijon & ark., 2017: 186).

Tanıda çoklu yöntem modeli ile yaklaşım önerilir (Kohn, Sassoon & Fernando, 2016: 1886). İlk olarak, klinik değerlendirme; topallık, ağrı, eklem sertliği ve kas atrofisi yönünden değerlendirilir. Görüntüleme yöntemleri arasında yaygın olarak röntgen kullanılmaktadır. Günümüzde BT detaylı görüntülemeye son derece avantaj sağlamaktadır(Kuyinu & ark., 2016: 19). Eklem boşluğunda daralma, osteofitler, subkondral skleroz, sinoviyal sıvı artışı gibi

değişiklikler görülür. Gonyometri, eklem açılarını objektif ölçmek için yardımcı olabilir(Rhee & ark., 2023: 34).

Genu eklemi yangısının (artrit) patogeneğinde, eklem boşluğunu dolduran, hareketi kolaylaştıran, eklem kıkırdaklarının beslenmesinde görev alan sinoviyal sıvının anormal değişimlerle akışkan viskozitesi ve aktif görevlerini yerine getirmeme sonucu kıkırdak, kemik, sinoviyal zar, sinoviyal sıvı, bağlar, tendonlar ve eklem kapsülündeki değişikliklere neden olması ile karakterizedir (Little & Smith, 2008: 175; Cohen-Solal, Funck-Brentano & Hay, 2013: 422).

Yangının ilerlemesi sürecinde ECM'nin moleküler bileşimi ve organizasyonu önce değişir ve tekrarlayan mekanik aşındırmalar, menisküste tip I ve tip II kolajen kaybıyla birlikte dejeneratif değişikliklere yol açarken, proinflatuar sitokinler de kıkırdak matris homeostazını bozar. Böylece, hastalığın ilk aşamalarındaki inflammatuar mekanizmanın önemi ortaya çıkar(Goldring & Goldring 2010: 230; Chow & Chin 2020: 3).

Eklem kıkırdağı yapısında damar ve sinir ihtiva etmediği ve kendisini çok az yenileme özelliğine sahip olduğundan yangı durumunda kıkırdağın değişen bileşimi ve yapısı, kıkırdak bozulmasında rol alan mediyatörleri daha fazla üretmek için kondrositlerin uyarılmasına neden olur. Ardından, eklem kondrositleri apoptoza uğrar ve eklem kıkırdağı nihayet tamamen yok olur(Xia & ark., 2014: 495). Artan protein katabolizması sonucunda, kollajen ve proteoglikanların sentezinde bir dengesizlik oluşur ve kollajen lifleri proteoglikanlarla bir araya gelmeyi durdurur. Bu, kıkırdak üzerindeki ağ şeklindeki liflerin kaybına neden olarak, dayanıklılığını zayıflatır. Sonuç olarak, eklem kıkırdağı ve menisküs yüzeyinde boşluklar oluşur(Kuyinu & ark., 2016: 19). Kıkırdak, mekanik stresle etkilenen bölgelerde fibrozis geçirir, buna kemik sklerozu ve sinoviyal zar ile eklem kapsülünde kalınlaşma eşlik eder. Bozulmuş eklem yüzeylerinden gelen kıkırdak

parçaları, sinovyumun iltihaplanma sürecini başlatır, HA gibi sinoviyal bileşenlerin sentezini bozar, sinoviyal sıvının viskozitesini, elastikiyetini azaltır ve kıkırdağı nemlendirme yeteneğini ortadan kaldırır (Cohen-Solal, Funck-Brentano & Hay, 2013: 422).

Artrite bağlı semptomların kontrol altına alınmasında yaygın olarak başvurulanan yöntemler arasında non-steroidal antiinflatuar ilaçların (NSAID'ler) kullanımı, diyet destekleri, fiziksel rehabilitasyon uygulamaları ve vücut ağırlığının düzenlenmesi yer almaktadır. Buna rağmen NSAID kullanımı; gastrointestinal sistem üzerinde olumsuz etkileri, renal fonksiyonlarda bozulma ve trombosit aktivitesinde azalma gibi çeşitli yan etkilerle ilişkilendirilmekte ve diyet uygulamalarının gerçekleştirilmesinin uzun ve zor olması alternatif yollara başvurmayı gerektirmektedir(Innes, Tobias & Johnston, 2018: 1295; Lee & ark., 2019: 314).

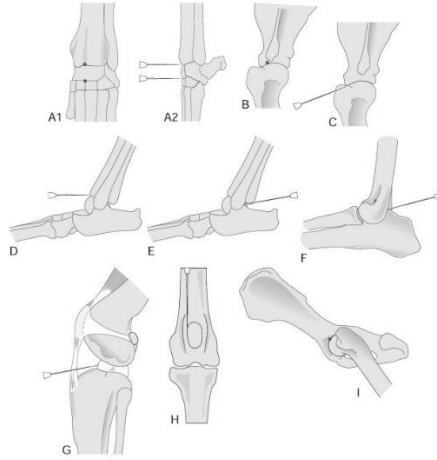
Son yıllarda gelişen görüntüleme teknikleri ve eklem biyomekaniği üzerine yapılan araştırmalar, dizde meydana gelecek artritın erken tanısı ve tedavi protokollerinin geliştirilmesinde önemli ilerlemeler sağlamıştır ve bununla birlikte, hastalığın patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılması ve türler arası farklılıkların ortaya konulması, veteriner ortopedide güncel araştırma konularından biri olmaya devam etmektedir (Canapp, 2007: 195).

İntraartiküler Enjeksiyon Yöntemi

Kedi ve köpeklerde stifle (diz) eklemine intraartiküler (IA) enjeksiyonlar; osteoartrit, kraniyal çapraz bağ yırtıkları sonrası enflamasyon, akut veya kronik ağrı gibi durumlarda uygulanan etkili bir tedavi yöntemidir. Özellikle köpeklerde diz kapağı eklemi yangısına sık maruz kalır; kedi örnekleri sınırlı olsa da benzer anatomik yaklaşımlar uygulanabilir(Moak & ark., 2011: 32). Diz eklemi hafif fleksiyon pozisyonunda tutulmalı patella ve tibial

tüberosite palpe edilir. İğne, patellar tendonun medial veya lateral kenarından giriş yaparak femur-tibia açısını disekte edecek şekilde yönlendirilerek eklem boşluğuna girilir(Venator & ark., 2020: 31; Dursun & Yılmaz, 2023: 70).

Şekil 1: Eklem enjeksiyon teknikleri

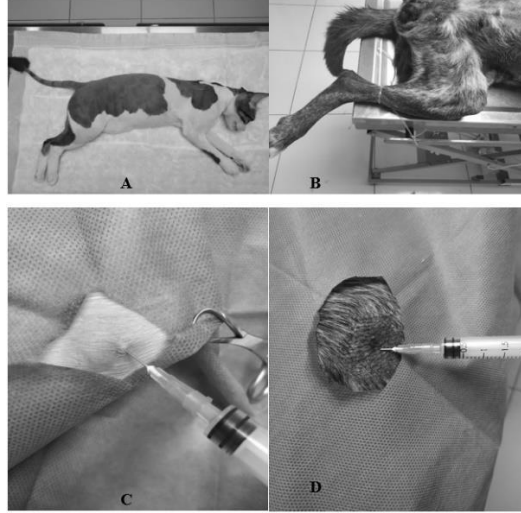


Kaynak: Schulz & Hayashi, 2018: 1218.

İlerlemiş vakalarda veya anatomik bozukluğu olan eklemlerde ultrason, skopi veya röntgen eşliğinde enjeksiyon uygulanarak iğne pozisyonunun güvenliği doğrulanabilir. Bu yaklaşımlar, yanlış yerleştirmelerin ve kırıkta hasarının oluşmasının önlenmesine yardımcı olur. Şiddetli osteoartritli vakalarda sıvı aspirasyonu zor olabileceğinden, patellanın proksimal ya da distal kenarından paralel düzlemde ilerleyen bir teknik kullanılabilir. İğne ve enjektör boyutu (örnek 30 kg köpek) 20 gauge iğne, 3 cc şırınga önerilir. Kedi vakalarında 22–25G ve 1–2 cc gibi daha küçük boyutlar uygundur (Holland & ark., 2000: 298). Kedilerde literatür daha sınırlıdır ancak köpeklerde tanımlanan anatomik yaklaşım çoğunlukla geçerli kabul edilir. Her vaka sedasyonun dozajı, eklem boyutu ve hayvanın refleks yanıtına göre bireyselleştirilmelidir. Özellikle iğne çapı daha küçük seçilmeli

(örneğin 22–25G) ve enjekte edilen hacim 0,5–1 cc civarında tutulmalıdır (Hyo-Sung K & ark.,2022: 9).

Şekil 2: Kedi (A,C) ve Köpekte(B,D) intraartiküler enjeksiyon



Orto-biyolojik Materyaller

Mezenkimal Kök Hücre (MSC)

Kök hücrelerle ilgili ilk kavramsal tanımlamalardan biri, 1868 yılında Alman biyolog Ernst Haeckel tarafından yapılmıştır. Haeckel, tüm hücrelerin ortak bir ata hücreden türediğini öne sürmüştü ve bu hücreye “Stammzelle” adını vermiştir. 19. yüzyılın ilerleyen dönemlerinde ise August Weismann, kök hücrelerin farklılaşabilme yeteneğine dikkat çekmiştir. 1960’lı yıllarda Ernest McCulloch ve James Till, kök hücrelerin temel özelliklerini ortaya koyan deneysel çalışmalar gerçekleştirmiştir. Nihayet 1998 yılında Amerikalı biyolog James Thomson, kök hücrelerin laboratuvar ortamında izole edilmesini ilk kez başarmıştır(Ramalho-Santos & Willenbring, 2007: 35).

Mezenkimal kök hücreler (MSC'ler), hem insan hem de hayvan organizmalarında yer alan öncü hücrelerdir. Bu hücreler;

kemik iliği, yağ dokusu, göbek kordonu, kordon kanı, Wharton jölesi, süt dişi pulpası, endometriyum gibi çeşitli biyolojik kaynaklarda bulunabilmekte ve bu dokulardan izole edilebilmektedir(Zakirova & ark., 2017: 207).

MSC'ler elde edilmesinde genellikle pelet veya mikrokütle sistemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden mikrokütle tekniği, kondrojenik kapasitenin artırılmasında daha etkilidir. Ancak, pelet yöntemi uygulandığında hücreler arası matriksin üretimi artmakta ve kondrosit salınımı daha stabil bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu teknikle oluşturulan kıkırdak dokusunun, fizyolojik ve biyomekanik özellikleri açısından hiyalin kıkırdağa daha fazla benzerlik gösterdiği gözlemlenmiştir (Nam & ark., 2018: 20).

MSC'lerin, eklem hasarlarında inflamatuvar yanıtı baskılayabildiği ve kondrositlerin çoğalmasını ile metabolik aktivitelerini olumlu yönde etkileyebildiği belirlenmiştir. Ayrıca MSC'lerin hem fibröz hem de fibröz olmayan dokularda hasarlı alanlardaki hücre birikimini (agresyonunu) düzenlediği ve esas etkilerinin parakrin mekanizmalar aracılığıyla ortaya çıktığı gösterilmiştir(Barry & Murphy, 2013: 584). MSC'lerden türeyen ve ekstraselüler veziküllerin bir alt grubu olan eksozomlar, kıkırdak onarımında, yara iyileşmesinde ve doku onarımında potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Bu veziküllerin, uygulandıkları bölgede parakrin etkiler yoluyla hücresel iyileşmeyi desteklediği ve hücreler arası sinyal iletimini artırdığı düşünülmektedir(Toh & ark., 2017: 56). Eksozomlar; proteinler, nükleik asitler, fosfolipitler, lipid iplikçikleri ve çeşitli biyolojik molekülleri içermektedir. Her ne kadar etki mekanizmaları tam olarak açıklığa kavuşmamış olsada içerdikleri mikro RNA'lar ve bazı enzimlerin kondrosit hücrelerinin çoğalmasını ve proliferasyonunu uyardığı bildirilmektedir. Ayrıca MSC kaynaklı eksozomların, inflamasyon sürecini, kondrosit apoptozunu ve

makrofaj aktivitesini azaltarak kıkırdak dokudaki hasarı sınırladığı belirtilmiştir(Kim, Choi & Kim, 2020: 41).

Kök hücrelerin kullanımı, rejeneratif tıpta çok yönlü olumlu etkileri nedeniyle giderek daha fazla ilgi görmektedir. Sahip oldukları yenileyici, anti-inflamatuar ve immün modülatör özellikler sayesinde; eklem hastalıkları ile kemik ve kıkırdak dokusunun onarımı, inflamasyonun azaltılması ve yumuşak doku iyileşmesinin hızlandırılmasında önemli rol oynamaktadırlar. Bu özellikleri nedeniyle kök hücreler, farklı türlerde ve hayvan modellerinde çeşitli hastalıklar ile yaralanmaların tedavisinde araştırma konusu olmaya devam etmektedir(McIlwraith & ark., 2011: 1552; Canapp & ark., 2016: 112).

Kök hücreler farklılaşma yeteneğine sahiptirler. Bunlar totipotent hücre, pluripotent hücre, multipotent hücre, unipotent hücre olarak sınıflandırılırlar;

Totipotent Kök Hücreler

Organizmadaki bir hücrenin, embriyo dışı (ekstraembriyonik) kaynaklı olarak diğer doku hücrelerine dönüşebilme yeteneği, farklılaşma (diferansiyasyon) olarak tanımlanır. Bu duruma en iyi örnek, döllenmiş zigot hücresidir. Zigot, vücutta bulunan tüm doku hücrelerine farklılaşma kapasitesine sahip olup, bu yönüyle tam potansiyele sahip (totipotent) bir hücredir(Mitalipov & Wolf, 2009: 185).

Pluripotent Kök Hücreler

Endoderm, mezoderm ve ektoderm, embriyonik yaprak katmanlarından türeyebilen ve farklılaşma yeteneğine sahip hücreler olarak tanımlanır. Bu hücreler, yaklaşık 200 farklı fetal veya yetişkin hücre tipine dönüşebilirler. Embriyo gelişimi sürecinde, bu hücreler blastosist katmanından izole edilebilir(Girlovanu & ark., 2015: 265).

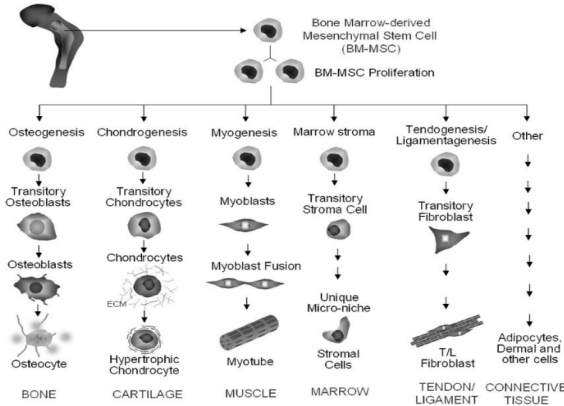
Multipotent Kök Hücreler

Pluripotent hücrelerin sahip olduğu geniş farklılaşma kapasitesine kıyasla, multipotent hücrelerin farklılaşma yeteneği daha sınırlıdır ve sadece belirli hücre türlerine dönüşebilirler. Bu nedenle, multipotent hücreler genellikle yetişkin hücreler olarak değerlendirilir. Doku gelişimi, onarımı ve bağışıklık sisteminin işleyişinde kritik rol oynarlar. Ayrıca, nöral ve kardiyak hastalıkların tedavisinde potansiyel bir terapi yöntemi olarak incelenmektedirler(Zakrzewski & ark., 2019: 1).

Unipotent Kök Hücreler

Tek bir hücre türüne dönüşme yeteneğine sahip olan bu kök hücrelerin kendini yenileme kapasiteleri sınırlıdır. Kas hücreleri, bu gruba örnek teşkil eder(Bernemann & ark., 2011: 1496).

Şekil 3: MSC'lerin dokulara dönüşüm tablosu



Kaynak: Jeong & ark., 2010: 15.

MSC uygulamalarında eklem içi ve sistemik yöntemler farklılık göstermekte olup, her iki uygulama şekli de önerilmektedir. Bunun yanında, yayınlanan araştırmalar MSC kullanımı sonrasında hayvan modellerinde olumlu sonuçlar elde edildiğini ve herhangi bir komplikasyon yaşanmadığını ortaya koymaktadır(Caminal & ark., 2014: 492).

Trombositten Zengin Plazma (PRP)

Trombositten zengin plazma(PRP), canlıya ait kanın santrifüj veya filtrasyon işlemleriyle trombosit yoğunluğunun artırıldığı plazma bölümüdür. Bu trombositler, alfa granülleri aracılığıyla büyüme faktörleri ve sitokinler bakımından zengindir(Dohan Ehrenfest & ark., 2009: 3). Veteriner hekimliğinde, at, koyun, domuz, köpek ve kedilerde eklem hastalıkları, iyileşmeyen yaralar ile deri hastalıklarının tedavisinde olumlu sonuçlar sağlanmıştır(Sardari & ark., 2011: 155).

Sağlıklı canlıların kanında trombosit sayısı, kediler ve köpeklerde 15×10^4 ile $90 \times 10^4/\text{mL}$, ruminantlarda ise 10×10^4 ile $80 \times 10^4/\text{mL}$ arasında değişir. Trombositler öncelikle dalakta depolanır ve periferel dolaşıma geçtikten sonra ortalama 8-10 gün yaşarlar. Her trombositin yapısında yaklaşık 50-80 adet alfa granül bulunur(Rendu & Brohard, 2001: 261). PRP, içerdiği trombositler sayesinde tendon, kas, kemik ve kırık dokusu gibi yapıların travma veya hasar sonrası iyileşme sürecine katkı sağlar; bu dokuların yenilenmesi ve çoğalmasıyla iyileşme dokusunun oluşumunu destekler(Nurden & ark., 2008: 3532). Trombositlerin ürettiği kimyasal haberciler, biyoaktif proteinler aracılığıyla hasarlı dokuda kemotaksis, hücre çoğalması, inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi ve hücre farklılaşmasını koordine ederek iyileşme sürecini yönlendirir. İn vivo araştırmalar, trombositlerin büyüme faktörleri (IGF-1, bFGF, VEGF, PDGF, EGF) ve proinflamatuvar biyobelirteçler (IL-1, IL-6, IL-8) içerdiğini ve bu moleküllerin doğrudan trombosit granülleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur(Metcalf, Scoggin & Troedsson, 2012: 498 ; Wasterlain & ark., 2013: 186).

PRP üç farklı yöntem ile elde edilmektedir;

- Kan filtrasyonu ve trombositferez yöntemleri, yüksek konsantrasyonda trombosit ve trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ile düşük sayıda lökosit içerir; ancak

bu teknikler yüksek maliyetli olup özel ekipman gerektirir,

- Tek aşamalı santrifüj işlemi, düşük maliyetli olup yaklaşık üç kat trombosit yoğunluğu sağlayan ürünler üretir; ayrıca beyaz kan hücresi sayısı ve maliyeti düşüktür,
- Çift aşamalı santrifüj işlemi, yaklaşık sekiz kat trombosit yoğunluğu sağlar ve maliyeti düşüktür(Dohan Ehrenfest & ark., 2014: 3).

PRP uygulamalarında tek doz enjeksiyona kıyasla, en az iki kez tekrarlanan enjeksiyonların anlamlı derecede istatistiksel iyileşme sağladığı tespit edilmiştir(Patel & ark., 2013: 356).

Hyaluronik Asit (HA)

Hyalüronik asit (HA), vücutta doğal olarak bulunan bir glikozaminoglikandır ve sinoviyal sıvı ile eklem kıkırdağının matriks yapısında yer alır. HA'nın moleküler yapısı, kıkırdak dokunun viskozitesi ve eklem yüzeylerinin kayganlığının korunması açısından kritik bir rol oynar (Ramesh & ark., 2019: 192). Dejeneratif eklem hastalıklarında HA düzeylerinde belirgin bir azalma gözlemlenir ve bu durum sinovyal sıvının viskoelastik özelliklerini olumsuz etkiler (Lannitti, Lodi & Palmieri, 2011: 13). Sonuç olarak, eklem ağrısı ve hareket kısıtlılığı, sinoviyal dokuda yer alan ağrı reseptörlerini koruyan bu viskoelastik ortamın bozulmasıyla ilişkili olabilir(Okazaki & Iwamoto 2009: 1578).

Hyalüronik asidin (HA), artrit tedavisinde eklem kıkırdağındaki yetersiz yapısal bileşenlerin yerini alabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, güncel araştırmalar HA'nın yalnızca yapısal bir ajan olmakla kalmayıp, aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engelleme, ağrı reseptörlerinin yüzeyini kaplama ve prostaglandin E₂ sentezini baskılama gibi

çeşitli biyokimyasal mekanizmalar aracılığıyla da terapötik etkiler gösterebildiğini ortaya koymuştur(Dougados, 2000: 19; Egemen, Hayrettin & Işık, 2018: 351; Goto & ark., 2001: 377). İnsan ve hayvanlar üzerinde uygulanan HA'nın eklem içi kıkırdak apoptozisini azalttığı ve ağrıyı ortadan kaldırdığını belirten çalışmalar mevcuttur.(Ramesh & ark., 2019: 192; Goldberg & Buckwalter, 2005: 216; Ryosuke & ark., 2006: 899).

Mevcut hiyalüronik asit (HA) preparatları, moleküler ağırlıkları ve formülasyon yapılarına göre çeşitli gruplara ayrılmaktadır. Bu sınıflandırma; düşük moleküler ağırlıklı (500–730 kDa), orta moleküler ağırlıklı (800–2000 kDa), yüksek moleküler ağırlıklı (yaklaşık 6000 kDa) çözeltiler ile çapraz bağlı HA formları ve hayvansal kaynaklı olmayan stabilize HA (NASHA) çözeltilerini kapsamaktadır (Lannitti, Lodi & Palmieri, 2011: 13). Eksojen HA'nın eklem içindeki kalış süresi genellikle birkaç günle sınırlı olmasına rağmen, tedaviye bağlı klinik iyileşmeler enjeksiyondan sonraki 5 ila 13 hafta arasında ortaya çıkmakta; bazı vakalarda bu etki 14 ila 26 hafta, hatta daha uzun süreler boyunca devam edebilmektedir(Zóboli & ark., 2013: 271).

Eklem yangısı ve hasarının bulunduğu durumlarda eklem içi yüksek moleküler ağırlıklı (yaklaşık 6000 kDa) çözeltiler ile çapraz bağa sahip HA formlarının düşük molekül ağırlığına sahip HA uygulamaları ile kıyaslandığında, Çapraz bağlı HMW HA, enjeksiyon sonrası sinoviyal sıvıda daha yüksek viskozite ve uzun süreli kalıcılık sağladığı, böylece şok emici ve kayganlaştırıcı işlevini güçlendiğini göstermiştir(Costa & ark., 2023: 1061). Hayvan modelli çalışmalarda kondroprotektif etkinliği , HMW ve çapraz bağlı HA'nın sürtünme katsayısını anlamlı şekilde düşürdüğü ve osteoartrit ilerlemesini geciktirdiği gösterilmiştir(Elmorsy & ark., 2014: 121). Klinik veriler, yüksek moleküler ağırlık ve çapraz bağlı HA formülasyonlarının (örneğin Hylan G-F 20), düşük moleküler ağırlıklı HA formlarına kıyasla daha uzun süreli ağrı hafifletmesi ve

fonksiyonel iyileşme sağladığını göstermektedir(Glinkowski, Śladowski & Tomaszewski, 2025: 2547).

Sonuç

Kedi ve köpeklerde diz eklemi yangılarında intraartiküler orto-biyolojik uygulamalar (MSC, PRP, HA), son yıllarda tedaviye destekleyici alternatifler olarak ön plana çıkmıştır. Bu biyolojik ajanlar; inflamasyonu azaltma, ağrıyı kontrol etme ve eklem dokusunun onarımını destekleme potansiyeline sahiptir.

Güncel araştırmalar, bu uygulamaların semptomatik iyileşme sağladığını ve eklem fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Ancak, uygulama protokolleri, uzun dönem etkileri ve hasta bazlı yanıt farklılıkları gibi konular hâlâ netlik kazanmamıştır.

Sonuç olarak, MSC, PRP ve HA gibi intraartiküler orto-biyolojik materyaller, diz eklemi yangılarının yönetiminde umut verici ve destekleyici bir rol oynamaktadır. Geleneksel tedavilerle birlikte veya tek başına kullanıldıklarında, hastaların yaşam kalitesini artırmakta ve eklem sağlığının korunmasına katkı sağlamaktadır. Bu yaklaşımların uzun vadeli etkinliğinin daha kapsamlı klinik verilerle desteklenmesi büyük önem taşımaktadır.

Kaynakça

Barry, F., & Murphy, M.(2013). Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol*, 9(10), 584-594. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.109

Bernemann, C., Greber, B., Ko, K., Sterneckert, J., Han, D.W., Araúzo-Bravo, M.J., & Schöler, H.R.(2011). Distinct developmental ground states of epiblast stem cell lines determine different pluripotency features. *Stem Cells*, 29(10), 1496-1503. DOI: 10.1002/stem.709

Buzoğlu, H. (2025). *PRP Elde Edilmesinde Standartlar*. Hakan Buzoğlu Web Sitesi. (Erişim tarihi: 19 Ağustos 2025, <https://hakanbuzoglu.com.tr/prp-elde-edilmesinde-standartlar>)

Caminal, M., Fonseca, C., Peris, D., Moll, X., Rabanal, R.M., Barrachina, J., Codina, D., Garc, F., Cair, J.J., Godia, F., Pla, A., & Vives, J.(2014). Use of a chronic model of articular cartilage and meniscal injury for the assessment of long-term effects after autologous mesenchymal stromal cell treatment in sheep. *N Biotechnol*, 31(5), 492-498. doi: 10.4314/ovj.v11i1.19

Canapp, Jr S.O.(2007). The canine stifle. *Clin Tech Small Anim Pract*, 22(4), 195-205. doi: 10.1053/j.ctsap.2007.09.008.

Canapp, Jr S.O., Leasure, C.S., Cox, C., Ibrahim, V., & Carr, B.J.(2016). Partial cranial cruciate ligament tears treated with stem cell and platelet-rich plasma combination therapy in 36 dogs: a retrospective study. *Front Vet Sci*, 3, 112. doi: 10.3389/fvets.2016.00112.

Chow, Y.Y., & Chin, K.Y.(2020). The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*, 3, 8293921. doi: 10.1155/2020/8293921.

Cohen-Solal, M., Funck-Brentano, T., & Hay, E.(2013). Animal Models of Osteoarthritis for the Understanding of the Bone Contribution. *Bonekey Rep*, 2, 422. doi: 10.1038/bonekey.2013.156

Costa, F.R., Marques, M.R.C., Costa, V.C., Santos, G.S., Martins, R.A., Santos, M.S., Santana, M.H.A., Nallakumarasamy, A., Jeyaraman, M., Lana, J.V.B., & Lana, J.F.S.D.(2023). Intra-Articular Hyaluronic Acid in Osteoarthritis and Tendinopathies: Molecular and Clinical Approaches. *Biomedicines*, 11(4), 1061. DOI: 10.3390/biomedicines11041061

Dias, E.I., Cardoso, D.F., Soares, C.S., Barros, L.C., Viegas, C.A., Carvalho, P.P., & Dias, R.I.(2021). Clinical application of mesenchymal stem cells therapy in musculoskeletal injuries in dogs-a review of the scientific literature. *Open Vet J*, 11(2), 188-202. doi: 10.5455/OVJ.2021.v11.i2.2.

Dohan Ehrenfest, D.M., Andia, I., Zumstein, M.A., Zhang, C-Q., Pinto, N.R., & Bielecki, T.(2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*, 4(1), 3-9.

Dohan, E., Rasmusson, L., & Albrektsson, T.(2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-TZP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 27(3), 158-167. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.

Dominic, J.M., & Catherine, A. L. (2010). Diagnostic imaging of the canine stifle: a review. *Vet Surg*, 39(3), 284-295. doi: 10.1111/j.1532-950X.2010.00678.x.

Dougados, M. (2000). Sodium hyaluronate therapy in osteoarthritis: arguments for a potential beneficial structural effect. *Semin. Arthritis Rheum.* 30, 19–25. doi: 10.1053/sarh.2000.0246.

Dursun, S., & Yılmaz, O.(2023). Anatomy of the Normal Stifle Joint Using Magnetic Resonance Imaging in Van Cats. *J Van Vet* , 34 (1), 70-74. <https://doi.org/10.36483/vanvetj.1238142>

Egemen, A., Hayrettin, K., & Isık, A.(2014). Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop*, 5(3), 351–361. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.351.

Elmorsy, S., Funakoshi, S., Sasazawa, F., Todoh, M., Tadano, S., & Iwasaki, N.(2014). Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22, 121-127. doi: 10.1016/j.joca.2013.10.005.

Francesco, D.D., Giovanni, D.V., & Gerardo, F.(2018). Patellar luxation in dogs. *Vet Med*, 31(9), 23-32. doi: 10.2147/VMRR.S142545.

Girlovanu, M., Susman, S., Soritau, O., Rus-Ciucă, D., Melincovici, C., Constantin, A.M., & Miha, C.M.(2015). Stem cells-biological update and cell therapy progress. *Chujul med*, 88(3), 265-271. doi: 10.15386/cjmed-483.

Glinkowski, W., Śladowski, D., & Tomaszewski, W.(2025). Molecular Mechanisms and Therapeutic Role of Intra-Articular Hyaluronic Acid in Osteoarthritis: A Precision Medicine Perspective. *J. Clin. Med*, 14(8), 2547. <https://doi.org/10.3390/jcm14082547>.

Goa, K.L., & Benfield, P.(1994). Hyaluronic acid: a review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and

its therapeutic potential in joint disease and wound healing. *Drugs*, 47(3), 536–566. doi: 10.2165/00003495-199447030-00009.

Goldberg, V.M., & Buckwalter, J.A.(2005). Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage*, 13, 216-224. doi: 10.1016/j.joca.2004.11.010.

Goldring, M.B., & Goldring, S.R.(2010). Articular Cartilage and Subchondral Bone in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 1192, 230–237. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05240.x.

Goto, M., Hanyu, T., Yoshio T., Matsuno, H., Shimizu, M., Murata, N., Shiozawa, S., Matsubara, T., Yamana, S., & Matsuda, T.(2001). Intra-articular injection of hyaluronate (SI-6601D) improves joint pain and synovial fluid prostaglandin E2 levels in rheumatoid arthritis: A multicenter clinical trial. *Clin Exp Rheumatol*, 19, 377-383.

Holland, T., Jones, R., Basford, A., Child, T., & Smith, A.(2000). An intra-articular method for assessing topical application to a synovial joint. *Lab Anim*, 34(3), 298-300. doi: 10.1258/002367700780384654.

Hyo-Sung, K., Hyun-Jeong, H., Han-Jun, K., & Sun-Hee, D.(2022). Case Report: Articular Gout in Four Dogs and One Cat. *Front Vet Sci*, 9, 752774. doi: 10.3389/fvets.2022.752774.

Innes, J.F., Tobias, K.M., & Johnston, S.A.(2018). *Veterinary surgery: small animal*. 2nd ed. St. Louis: Elsevier Saunders, p. 1265–1299.

Jeong M.S., Byung-Chul K., Jae-Hong P., Il K.K., Anathathios M., & Yu-Shik H.(2010). Stem cells in bone tissue engineering. *Biomed Mater*, 5(6), 15. DOI:10.1088/1748-6041/5/6/062001.

Kim, Y.G., Choi, J., & Kim, K.(2020). Mesenchymal stem cell-derived exosomes for effective cartilage tissue repair and treatment of osteoarthritis. *Biotechnol J*, 15(12), 41-82. doi: 10.1002/biot.202000082.

Kohn, M.D., Sassoon, A.A., & Fernando, N.D.(2016). Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*, 474(8): 1886-1893. doi: 10.1007/s11999-016-4732-4

Kurt Kibar, B., Gürsel, A., & Şen, İ.(2023). Osteoarthritis In Small Animals. *Id healty sciene*, 1(1), 1-7. <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8077713>

Kuyinu, E.L., Narayanan, G., Nair, L.S., & Laurencin, C.T. (2016). AnimalModelsofOsteoarthritis: Classification, Update, and Measurement of Outcomes. *J. Orthop. Surg. Res*, 11, 19. doi: 10.1186/s13018-016-0346-5.

Lannitti, T., Lodi, D., & Palmieri, B.(2011). Intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis: focus on the clinical use of hyaluronic acid. *Drugs in R&D*, 11(1),13–27. doi: 10.2165/11539760.

Lascelles, B.D.X., Henry 3rd, J.B., Brown, J., Robertson, L., Sumrell, T.A., Simpson, W., Wheeler, S., Hansen, B.D., Zamprogno, H., Freire, M., & Pease, A.(2010). Cross-sectional study of the prevalence of radiographic degenerative joint disease in domesticated cats. *Vet Surg*, 39(5), 535-544. doi: 10.1111/j.1532-950X.2010.00708.x

Lee, M.I., Kim, J.H., Kwak, H.H., Woo, H.M., Han, J.H., Yayon, A., Jung, Y.C., Cho, J.M., & Kang, B.J.(2019). A placebo-controlled study comparing the efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid and a novel hyaluronic acid-platelet-rich plasma

conjugate in a canine model of osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*, 14, 314. doi: 10.1186/s13018-019-1352-1.

Leijon, A., Ley, C.J., Corin, A., & Ley, C.(2017). Cartilage lesions in feline stifle joints - Associations with articular mineralizations and implications for osteoarthritis. *Res Vet Sci*, 114, 186-193. doi: 10.1016/j.rvsc.2017.04.008.

Little, C.B. & Smith, M.M.(2008). Animal Models of Osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rev*, 4, 175–182. DOI:10.2174/157339708785133523.

McIlwraith, C.W., Frisbie, D.D., Rodkey, W.G., Kisiday, J.D., Werpy, N.M., Kawcak, C.E., & Steadman, J.R.(2011). Evaluation of intra-articular mesenchymal stem cells to augment heal ing of microfractured chondral defects. *Arthroscopy*, 27(11), 1552-1561. doi: 10.1016/j.arthro.2011.06.002.

Metcalf, E.S., Scoggin, K., & Troedsson, M.H.T.(2012). The effect of platelet-rich plasma (PRP) on endometrial proinflammatory cytokines in susceptible mares following semen deposition. *J Equine Vet Sci*, 32(8), 498. DOI:10.1016/j.jevs.2012.06.065

Mitalipov, S., & Wolf, D.(2009). Totipotency, pluripotency and nuclear reprogramming. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 114, 185-199. doi: 10.1007/10_2008_45.

Moak, P., Hosgood, G., Rowe, E., & Lemke, K.A.(2011). Evaluation of intra-articular and subcutaneous administration of meloxicam for postoperative analgesia following stifle surgery in dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 24(1), 32-38. doi: 10.3415/VCOT-10-04-0059.

Nam, Y.J., Rim, Y.A., Lee, J., & Ju, J.H.(2018). Current therapeutic strategies for stem cell-based cartilage regeneration. *Stem Cells Int*, 25, 20. doi: 10.1155/2018/8490489.

Nurden, A.T., Nurden, P., Sánchez, M., Andia, I., & Anitua, E.(2008). Platelets and wound healing. *Front Biosci*, 13, 3532-3548. doi: 10.2741/2947.

Okazaki, K., & Iwamoto, Y.(2009). Progress of research in osteoarthritis. Gene expression and its regulatory mechanisms in the degenerative cartilage in osteoarthritis. *Clinical Calcium*, 19(11), 1578–1585.

Patel, S., Dhillon, M.S., Aggarwal, S., Marwaha, N., & Jain, A.(2013). Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*, 41(2), 356-364. doi: 10.1177/0363546512471299.

Ramalho-Santos, M., & Willenbring, H.(2007). On the origin of the term “stem cell”. *Cell stem cell*, 1(1), 35-38. doi: 10.1016/j.stem.2007.05.013.

Ramesh, C.G., Rajiv, L., Ajay S., & Anita S.(2019). Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci*, 25(6), 192. doi: 10.3389/fvets.2019.00192.

Rendu, F., & Brohard, B.(2001). The plates release reaction; granules constituents, secretions and functions. *Platelets*, 12(5), 261-273. doi: 10.1080/09537100120068170.

Rhee, B., Jin, C., Shin, S.H., Choi, H., Lee, & Y., Kim, S.(2023). Establishment of an image evaluation grading criteria for experimental stifle joint osteoarthritis in dogs: an X-ray and CT imaging study. *Lab Anim Res*, 15, 34-39. doi: 10.1186/s42826-023-00186-z.

Ryosuke, E., Manabu, M., Ryohei, N., & Nobuo, S.(2006). Suppressive Effect of Hyaluronan on Chondrocyte Apoptosis in Experimentally Induced Acute Osteoarthritis in Dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 68(8), 899–902. doi: 10.1292/jvms.68.899.

Sardari, K., Emami, M.R., Kazemi, H., Movasagi, A.R., Goli, A.A., Lotfi, A., & Malekzadeh, S.(2011). Effects of platelet-rich plasma (PRP) on cutaneous regeneration and wound healing in dogs treated with dexamethasone. *Comp Clin Path*, 20, 155-162.

Schulz K.S., & Hayashi, K.(2018). Other diseases of the bones and joints. In T.W. Fossum(ed), *manuel of small animal surgery* (4th ed., 1218-1220). Holland: Elsevier.

Spinella, G., Arcamone, G., & Valentini, S.(2021). Cranial Cruciate Ligament Rupture in Dogs: Review on Biomechanics, Etiopathogenetic Factors and Rehabilitation. *Vet Sci*, 8(9), 186. doi: 10.3390/vetsci8090186.

Szponder, T., Latański, M., Danielewicz, A., Krawiec, K., Kozera, A., Drzewiecka, B., Nguyen, N.D., Dobko, D., & Wessely-Szponder, J.(2022). Osteoarthritis: Pathogenesis, Animal Models, and New Regenerative Therapies. *J Clin Med*, 20, 12(1), 5. doi: 10.3390/jcm12010005.

Toh, W.S., Lai, R.C., Hui, J.H.P., & Lim, S.K.(2017). MSC exosome as a cell free MSC therapy for cartilage regeneration: Implications for osteoarthritis treatment. *Semin Cell Dev Biol*, 67, 56-64. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.11.008.

Venator, K.P., Frye, C.W., Gamble, L.J., & Wakshlag, J.J.(2020). Assessment of a Single Intra-Articular Stifle Injection of Pure Platelet Rich Plasma on Symmetry Indices in Dogs with Unilateral or Bilateral Stifle Osteoarthritis from Long-Term Medically Managed Cranial Cruciate Ligament Disease. *Vet Med (Auckl)*, 9(11), 31-38. doi: 10.2147/VMRR.S238598.

Wasterlain, A.S., Braun, H.J., Harris, A.H., Kim, H.J., & Dragoo, J.L.(2013). The systemic effects of platelet-rich plasma injection. *Am J Sports Med*, 41(1), 186-193. doi: 10.1177/0363546512466383.

Xia, B., Chen, D., Zhang, J., Hu, S., Jin, H., & Tong, P.(2014). Osteoarthritis Pathogenesis: A Review of Molecular Mechanisms. *Calcif Tissue Int*, 95, 495–505. doi: 10.1007/s00223-014-9917-9.

Zakirova, E.Y., Valeeva, A.N., Masgutov, R.F., Naumenko, E.A., & Rizvanov, A.A.(2017). Application of allogenic adipose-derived multipotent mesenchymal stromal cells from cat for tibial bone pseudoarthrosis therapy (case report). *Bio Nano Science*, 7, 207-211. <http://dx.doi.org/10.1007/s12668-016-0306-x>

Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, & M., Rybak, Z.(2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*, 10(1), 1-22. doi: 10.1186/s13287-019-1165-5.

Zóboli, A.A.C., Rezende, M.U., Campos, G.C., Pasqualin, T., Frucchi, R., & Camargo, O.P.(2013). Prospective randomized clinical trial: single and weekly viscosupplementation. *Acta Ortopedica Brasileira*, 21(5), 271–275. doi: 10.1590/s1413-78522013000500006.

GEÇİCİ KAPAK

*Kapak tasarımı
devam ediyor.*