

# Hayvanlarda Deneysel Artrit Modelleri

## Experimental Arthritis Models in Animals: Review

Kamil SAĞLAM<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Cerrahi AD,  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2016  
Kabul Tarihi/Accepted: 11.07.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Kamil SAĞLAM  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Veteriner Fakültesi,  
Cerrahi AD, Samsun,  
TÜRKİYE/TURKEY  
kamilsaglam@hotmail.com

**ÖZET** Günümüzde artritlerin nasıl oluştuğunu anlamak ve tedavi prosedürlerini geliştirmek amacıyla çeşitli hayvan türleri üzerinde birçok deneysel artrit modeli kullanılmaktadır. İncelenecek artrite uygun deneysel modelin ve hayvan türünün seçimi önemlidir. Türler arasındaki anatomik, histolojik ve fizyolojik farklılıklar artritin oluşumunu ve tedavi sürecini etkilemektedir. Ayrıca, deneyde kullanılacak hayvan türü ile ilgili bakım, besleme, hayvana özgü hastalıklar, genetik yapı, zabtu-rapt ve idare araştırmanın sonucunu etkileyebilecek önemli konulardır. Deneyde uygulanacak artrit modelini oluşturmak için gerekli ilaç, kimyasal madde, cerrahi girişim, görüntüleme aletleri, kullanılacak laboratuvar, uzman personel, deney hayvan türünün seçimi, etik sorunlar ve maliyet gibi konuların planlanması gerekmektedir. Deney modelinin doğru seçimi, avantaj ve dezavantajlarının bilinmesi, artrit konusunda çalışma yapan araştırmacılara katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada eklemi oluşturan dokular, bu dokuların görevleri, artritin oluşumu, sınıflandırılması, tanısı, artritlerin genel özellikleri, deneysel artritlerde kullanılan hayvan türleri, bu hayvanları kullanmanın avantaj ve dezavantajları ile artrit oluşturma yöntemleri ve kullanılan maddeler özet olarak incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Artrit, deneysel; modeller, hayvan; hayvan deneyleri

**ABSTRACT** Today, many experimental arthritis models have been used to understand arthritis how to occur and to develop its treatment procedures on various laboratory animal species. It is important the selection of the appropriate model to investigate arthritis and experimental animal species. Anatomic, histological and physiologic differences among species affect the formation of arthritis and treatment process. Also, care about animal species used in the experiment, feeding, animal-specific diseases, genetic material, restraining and management are important issues that may affect the results of the captures of raptor research and administration. It requires planning such as drugs, chemical matters and surgical procedures to create disease, imaging devices, laboratory in used, expert staff, and the selection of experiment animal species by advantages and disadvantages, ethical problems and costs to perform arthritis model in experiment. Proper selection of the experimental model, knowing the advantages and disadvantages will contribute researchers to research on arthritis. In this article, have been reviewed tissues forming the joint, functions of these tissues, arthritis formation, classification, diagnosis, and general characteristics of arthritis, animal species used in experimental arthritis and the advantages and disadvantages of using these animals, arthritis formation methods and substances used.

**Key Words:** Arthritis, experimental; models, animal; animal experimentation

Türkiye Klinikleri J Lab Anim 2017;1(1):49-55

**A**rtrit, eklem inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Bozukluk, eklemi oluşturan dokuların birini, birkaçını veya hepsini birden etkileyebilmektedir. Bütün memeliler, kanatlılar ve insanlarda görülen artritin oluşumunda genetik yapı, cinsiyet, ırk, yaş, egzersiz, beslenme ve çevresel faktörlerin etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>1-3</sup>

## EKLEMLERİN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Vücutta eklemler; oynamaz, yarı oynar ve oynar eklemler olarak 3 farklı şekilde sınıflandırılmaktadır.<sup>4</sup> Deneysel çalışmalarda daha çok oynar eklemlerdeki patolojik değişikliklerin sebepleri, oluşumu ve tedavileri üzerinde durulmaktadır.

Oynar eklemler; kemikler, eklem kıkırdakları, ligamentler, eklem kapsulası ve sinovyal sıvıdan meydana gelmektedir.<sup>4</sup>

Eklem ligamentleri, kollateral ligamentler ve eklem içi ligamentlerden oluşmaktadır.

Eklem kapsülü, fibroz dış tabaka ve sinovyal iç tabakadan meydana gelmektedir. İç tabaka eklem içi sıvıyı (sinovya) salgılamaktadır.<sup>5</sup>

Sinovyal sıvı; berrak, soluk sarı renkte, akışkanlığı az ve protein içeren bir plazma fraksiyonudur. Sinovyal hücrelerin salgıladığı hiyalüronik asit, sinovyal sıvıya kaydırıcı özellik sağlamakta ve eklem hareketlerini kolaylaştırmaktadır. Bu sıvının miktarı eklem inflamasyonlarında artmakta, oda ısısında pıhtılaşmamaktadır. İçinde az sayıda lenfosit, nötrofil, monosit, eozinofil, makrofaj, sinovyal hücre ve indiferansiyel hücreler bulunmaktadır.<sup>1,6-9</sup>

Sinovyal sıvının görevleri:

- Eklem yüzeylerini kayganlaştırmak,
- Isı iletimini sağlamak,
- Eklem sıkışma anında yarı katı hâle geçerek eklem yüzeylerinin birbirine sürtünmelerini önlemektir.

Sinovyal sıvının viskozitesinin azalması eklem yüzeylerinde kıkırdak dokunun birbirine sürtünmesine, yıkımlanmasına ve deformasyonlara sebep olmaktadır.

Eklem yaralanmalarında; sinovyal sıvıya fibrinojenin karışması pıhtılaşmaya yol açmaktadır. Aynı zamanda sinovyal sıvıda lökosit sayısı artmakta ve bulanık koyu sarı renk almaktadır. Muzin yapımı azalır, viskozite artar ve hiyalüronat parçalanması sonucu sinovyal sıvının kaydırıcı özelliği azalır.

Aseptik yaralanma, sinovyal zarda akut inflamasyona ve bunun sonucunda hiyalüronat bakımından fakir sinovya salgılanmasına neden ol-

maktadır. Sinovyal sıvıya kan, serum ve enfeksiyon etkenleri bulaşması durumunda da viskozitesi bozulmaktadır.<sup>1,10,11</sup>

Osteokondrit-disekan, osteokondromatöz gibi dejeneratif eklem hastalıklarında veya kronik travmatik artritlerde sinovyal sıvı miktarında belirgin bir artış olmaz.<sup>12</sup> Ancak, diz ve tarsal eklem hidrartrozda, akut travmatik artritlerde sıvı artışı daha fazla olmaktadır.<sup>13,14</sup>

## EKLEM KIKIRDAĞI

Üç kattan oluşmaktadır:

- a. Tabanda subkondral kemiğe bağlantılı dar kireçlenmiş kat,
- b. Sarsıntıyı absorbe etme yeteneği yüksek olan geniş orta kat,
- c. Kollejen liflerden yapılmış, eklem hareketlerine direnç gösteren dar üst kat,

Eklem kıkırdaklarının tamamen yıkımlanması eklem ankilozuna neden olur ve bu kıkırdakların rejenerasyon yetenekleri hemen hemen hiç yoktur.<sup>1,15</sup>

## ARTRİTLERİN TANISI

Klinik olarak artritler, eklemde ağrı, hareket azalması, sinovyal sıvı artışı ve değişik derecelerde lokal inflamasyon, eklem kapsulasında kalınlaşma, eklemde krepitasyon ve osteofitik üremeler, bölge kaslarında atrofi veya hipertrofi şeklinde kendini gösterir.<sup>16,17</sup>

Laboratuvar muayenelerinde sinovyal sıvı; renk, berraklık, akışkanlık, içindeki hücre sayısı ve tipi, enfeksiyöz ajanların varlığı bakımından incelenir.<sup>17</sup>

Artritlerin radyografik tanısında eklem kapsulasında kalınlaşma ve sinovyal sıvı artışı, artiküler osteofitlerin varlığı, kıkırdak kemik sklerozu ve kemik oluşumları görüntülenebilir.<sup>18</sup> Gerekliğinde daha ileri incelemeler için manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tomografi, artroskopi ve sintigrafi gibi görüntüleme metotlarından da yararlanılır.<sup>19</sup>

## ARTRİTLERİN SINIFLANDIRILMASI

Hastalık klinik olarak akut ve kronik şeklinde sınıflandırıldığı gibi, inflamatuvar ve noninflamatuvar

veya romatizmal artrit, osteoartrit ve guta bağlı artrit diye de sınıflandırılmaktadır.<sup>1,20,21</sup>

## DENEYSEL ARTRİTLERDE KULLANILAN HAYVANLAR

Yapılan çalışmalarda deneysel artrit modellerinde kullanılan hayvanların uyarım ve tedaviye yanıtlarının farklı olduğu bildirilmektedir. Bu farklılığın oluşmasında da tür farkının önemli rol oynadığı vurgulanmakta ve ayrıca anatomik farklılıklar, yaş, cinsiyet, erişkinlik ve egzersizin de göz önünde bulundurulması gerekliliği üzerinde durulmaktadır.<sup>22-27</sup>

Deneysel artrit modellerinde kullanılan hayvan türleri; bu hayvanları kullanmanın avantaj ve dezavantajları Tablo 1'de görülmektedir.<sup>28,29</sup>

### BAŞARILI BİR HAYVAN OSTEOARTRİT MODELİNDE İSTENEN GENEL ÖZELLİKLER

- Başlangıçta matriks kaybı ve kırıkta erozyonun ilerlemesi,
- Eklem kırıktağındaki değişikliklerin tekrarlanabilirliği,
- Yakın eklem dışı yapılarda reaksiyon olmaması,
- Sistemik etkilerinin olmaması,
- Farklı hayvan türleri için ortak olması,
- Gelişmelerin tahmin edilebilmesidir.<sup>30</sup>

## ARTRİT MODELLERİ

### DOĞAL ARTRİT MODELLERİ

#### Genetik Seçim

Bu modelde artrit tamamen doğal olarak gelişir, herhangi bir girişime veya uyarıma gerek olmaz. Bazı köpek ve tavşan ırklarının genetik olarak eklem hastalıklarına yatkın olmasından dolayı, bu ırklar tamamen araştırmalar için yetiştirilir. Bu modelin dezavantajı gelişmelerin yavaş ve dejenerasyonun başlangıcını belirlemenin zor olmasıdır.<sup>31-33</sup>

#### Beslemeye Bağlı Obezite

Aşırı beslemeye bağlı obezite gelişimi sonucu, artan ağırlık nedeni ile özellikle diz eklemlerinde osteoartrit gelişimi ortaya çıkabilir.<sup>34</sup>

### Hormonal Yetmezlik Modeli

Ovaryumların çıkarılması sistemik metabolik hormonal dengeyi bozar; bu durum dolaylı olarak eklem bütünlüğünü ve gelişimini etkiler. Ovariyektomi sonrası östrojen yetmezliği, insan osteoartritlerinin başlangıcına benzeyen, eklem kırıktağı ve kemiklerinin dejeneratif değişikliklerine yol açar. Bu model fare, sıçan ve maymunlarda kullanılır.<sup>33,35,36</sup>

### KİMYASAL ARTRİT MODELLERİ

#### Doğrudan Kırıktağı Dokuyu Zedeleyen Modeller

Bu modelde sistemik etkisi olmayan bir maddenin eklem içine verilerek doğrudan kırıktağı etkilemesi amaçlanır. Bu maddeler; doğal enzimler, inflamasyona neden olan maddeler (kollejenazlar, stokinler), %10'luk sodyum klorit, vitamin A, papain, terebentin yağı ve gentamisin, sodyum urat, formalin gibi maddelerdir. Bu maddelerin kullanılması eklem içi yapılarda kontrol edilemeyen ve sonuçları tahmin edilemeyen potansiyel tehlikeler içerir.<sup>37-43</sup> Sonunda dejeneratif artrozdan ziyade flegmonöz nekrotik bir sonuç ortaya çıkabilir.<sup>44</sup>

#### Dolaylı Kırıktağı Metabolizma İnhibisyon Modelleri

Bu model çok tercih edilir. Sodyum mono iyot-asetat 6-8 hafta sonra intraartiküler enjeksiyon insan ve hayvanlarda artrit neden olur.<sup>45-47</sup> Bu süre doza ve hayvan türlerine göre değişebilir. Kanatlılarda 0,6 mg/kg dozunda 14 haftada, ratlarda 1 mg/kg 8 haftada, başka bir çalışmada da 10 haftada olduğu bildirilmiştir.<sup>48-50</sup> Benzer birçok çalışmada da uygulama dozu, aralığı ve hayvan türleri değişikçe patolojik değişikliklerin ortaya çıkma süresi değişmektedir.<sup>51-53</sup>

#### Fiziksel Modeller

İnsan ve hayvanlarda en yaygın kullanılan araştırma modelidir. Çoğunlukla spor ve trafik kazaları gibi travmalara bağlı olarak ortaya çıkar.

#### POND-NUKİ MODELİ

Dizdeki kranial cruciat ligamentin kopmasına veya kesilmesine bağlı olarak genellikle 3-5 hafta sonra ortaya çıkar. Bazen travmaya bağlı olmadan

**TABLO 1: Deneysel artritlerde kullanılan hayvan türleri, avantaj ve dezavantajları.**<sup>28,29</sup>

Tür	Avantaj	Dezavantaj
Fare	Uysallık Kolay idare Düşük maliyet Hastalık oluşumu hızlıdır Genetik değişimler uygundur İlaç ihtiyacı azdır	Boyut (sınırlı doku ayrımı ve mevcudiyeti) Bilinen moleküler farklılıklar (MMP-1, Matriks metalloproteinaz) Sınırlı sinovya elde etme imkânı Kıkırdakta matrikse hücre hacminin oranı yüksek Bölgesel patoloji uygun değil Sınırlı klinik sonuç (MRG, ağrı) Cerrahi girişim zor
Sıçan	Farelere göre daha avantajlı Ağrı modeli uygun	Cerrahi girişim daha kolay olmakla beraber diğer özellikleri farelerle aynıdır
Kobay	Uysal Kolay idare edilebilir Doğal hastalıklar	Bölge analiz boyutu Teminindeki zorluk Gen haritası tam olarak bilinmiyor
Tavşan	Kolay doz Her ülkede kolay bulunur Ameliyata uygun Genetik olarak saf	Yaygın hastalıklar Eklem kıkırdığı kolay aşınır ve kolay yenilenir (insana benzemez) Gen haritası eksik
Kedi	Boyut (doku/sıvı toplama) Bölgesel doku analizi mümkün Tam gen haritası var Eklem içi tedavi mümkün Hırçın olabilir	Duygusal bağlanma ve birçok ülkede ahlaki tartışma İdaresi zor/maliyetli Genetik çeşitlilik Uygun genetik sıralama yok
Köpek	Boyut (doku/sıvı toplama) Uysal ve eğitilebilir Bölgesel doku analizi mümkün Eklem içi tedaviye uygun Klinik sonuçları yayımlanmış Tam gen haritası çıkarılmış (Beagle) Genetik yapı uygun	Duygusal bağlanma ve birçok ülkede ahlaki tartışma İdaresi zor/maliyetli Genetik çeşitlilik Beagle dışında tam gen haritası yok
Keçi	Boyut (doku/sıvı toplama) Uysal ve eğitilebilir Bölgesel doku analizi mümkün Kıkırdak kalınlığı insana yakın	Maliyeti yüksektir Gen haritası tam bilinmiyor Uygun genetik sıralama yok Tek mideli değil (ağız yoluyla tedavi) Bakım ve yönetimi zor
Koyun	Boyut (doku/sıvı toplama/ insana yakın) Bölgesel doku analizi mümkün Bakım ve bulunabilirlik Genetik zincir kontrolü Klinik sonuçları yayımlanmış Eklem içi tedaviye uygun	Gen haritası eksik Mikro sıralama yok Tek mideli değil (ağız yoluyla tedavi)
Maymunlar	Genetik olarak insana en yakın Boyut (doku/sıvı toplama) Bölgesel doku analizi mümkün Bazı türlerin gen haritası çıkarılmış (Rhesus) Eklem içi tedaviye uygun Uygun genetik sıralama	Bazılarının gen haritası yok Bakım ve idaresi zor Pahalı Duygusal bağlanma ve birçok ülkede ahlaki tartışma

Devamı →

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

TABLO 1: Devamı.

Tür	Avantaj	Dezavantaj
Sığır	Kolay temin edilebilir Anatomik benzerlik (eklem hacmi, kıkırdak kalınlığı) Görüntülemeye uygunluk Sinovyal sıvı alma kolaylığı Artroskopik girişim kolaylığı Postoperatif bakım Yapısal ve mekanik çalışmalara uygun Kıkırdak kalınlığı, hücresel yapısı, patella bölge anatomisi insana çok benzer	Tek mideli değil (ağız yoluyla tedavi) Maliyet Zapt-u rapt Uzun zamanda erişkinlik Hastalığın gelişimi yavaş Etik durumlar
At	Boyut (doku/sıvı toplama) Bölgesel doku analizi mümkün Klinik sonuçları yayımlanmış Kıkırdak kalınlığı insana en yakın Eklem içi tedaviye uygun Gen haritası ve genetik sıralama mevcut	Pahalı Bakım ve idaresi zor (hacim) Sistemik tedavi için ilaç miktarı engelleyici olabilir Özel anestezi ve ameliyat imkânları gerekir

da görülebilir.<sup>54,55</sup> Köpeklerde kemik, kıkırdak ve sinovyal membranda morfolojik değişiklikler doğal osteoartrite benzer bir mekanizmayla 16 hafta içinde ortaya çıkar.<sup>56</sup>

#### Hareketsizlik Modeli

Bu modelde eklem tamamen hareketsiz hâle getirilir. Kıkırdak doku beslenemediği için sezteleme ve yıkılma işlemleri aksar. Otterness ve ark., sıçanlarda diz eklemlerinde üç aylık hareketsizlik sonrası proteoglikan içeriğinde ve sinovya sıvı hacminde azalma olduğunu bildirmiştir.<sup>57</sup>

#### Oluk Modeli

Eklem kıkırdağında oluklar oluşturularak yapılır. Dejeneratif değişiklikler 20-40 haftada ortaya çıkar.<sup>58-60</sup>

#### Mekanik Aşırı Yükleme Modeli

Bu modelde artritis, aşırı ağırlığa bağlı olarak eklemde yıpranma ve dejenerasyon sonucu gelişir. Yapılan bir çalışmada, eklemi oluşturan femur uçlarındaki kıkırdak altında kıkırdak dejenerasyonu birlikte mikro kırıklarında olduğu bildirilmiştir.<sup>61</sup>

#### Aşırı Hareketlilik Modeli

Bu modelde artritis eklem aşırı hareket etmesine bağlı olarak kıkırdağın fiziksel yıpranması sonucu

oluşur. Deneysel olarak 3-6 hafta boyunca, günde 15-30 km koşturulan ratların ve 19 hafta ağır eğitim yaptırılan atların eklemlerinde dejeneratif değişiklikler ve süperfasiyal kıkırdak tabakasında kayıp gözlenmiştir.<sup>62-64</sup>

#### Menisküs Çıkarılmasına Bağlı Model

Operatif olarak menisküsün çıkarılması sonucu eklem kıkırdaklarında dejeneratif değişiklikler meydana gelir. 1-3 ay sonra osteofitler ve subkondral kemik kalınlaşması görülür. Sinovyal membran değişiklikleri nisbeten daha hafif ve genellikle papiller proliferasyon şeklinde kendini gösterir.<sup>65</sup>

## SONUÇ

Çeşitli hayvan türleri üzerinde deneysel artritis modelleri ile birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda, artritis patofizyolojisini ortaya çıkarmak, hastalığın oluşumunu engelleyen veya tedavisini sağlayan metot ve ilaçları bulmak amaçlanmaktadır. Ancak; hayvan türlerinin çeşitliliği, anatomik ve fizyolojik farklılıklar, kullanılan metot ve maddelerin çok fazla olması hassas bir planlama gerektirmektedir. İstenen sonucun ortaya çıkarılması için seçilen hayvan türünün, oluşturulacak modelin ve kullanılacak maddelerin çok iyi belirlenmesi; zaman ve ekonomik kayıpları önleyecek ve doğru sonuçlara ulaşmayı sağlayacaktır.

**Çıkar Çatışması**

*Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.*

**Yazar Katkıları**

*Makalede her türlü katkı yazar Kamil Sağlam'a aittir.*

**KAYNAKLAR**

- Samsar E, Akın F. Eklem hastalıkları. Genel Cerrahi Ders Kitabı. 3. Baskı. Malatya: Medipres; 2003. p.367-407.
- Lipowitz A. Degenerative joint disease. Musculoskeletal system, section 15. In: Slatter D, ed. Textbook of Small Animal Surgery. Vol. II. 2nded. Philadelphia: W.B Saunders; 1993. p.1921-7.
- Valdes AM, Doherty M, Spector TD. The additive effect of individual genes in predicting risk of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):124-7.
- Frisbie DD. Synovial joint biology and pathology. In: Auer JA, Stick JA, eds. Equine Surgery. 3rded. Missouri: Saunders Elsevier; 2006. p.1036.
- Todhunter RJ. Anatomy and physiology of synovial joints. In: McIlwraith CW, Trotter GW, eds. Joint Disease in the Horse. 15thed. Philadelphia: W.B Saunders; 1996. p.1.
- Atilola MA, Lumsden JH, Rooke F. A comparison of manual and electronic counting for total nucleated cell counts on synovial fluid from canine stifle joints. *Can J Vet Res* 1986; 50(2):282-4.
- Freeman KP, Todhunter R, Lust G, Erb H, Rakestraw P, Slusher SH, et al. Cytology of polychrome-stained equine synovial fluid smears. Comparison with clinical findings, histologic specimens, Wright-Giemsa-stained smears and outcome. *Acta Cytol* 1991; 35(5):512-20.
- Harari J. Clinical evaluation of the osteoarthritic patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997;27(4):725-34.
- Amiel D, Frank C, Harwood F, Fronck J, Akeson W. Tendons and ligaments: a morphological and biochemical comparison. *J Orthop Res* 1984;1(3):257-65.
- Fernandez FR, Grindem CB, Lipowitz AJ, Perman V. Synovial fluid analysis: preparation of smears for cytologic examination of canine synovial fluid. *J Am Anim Hosp Assoc* 1983;19(5):727-34.
- Cohen AS. Synovial fluid. Laboratory Diagnostic Procedures in the Rheumatic Disease. 1sted. Boston: Little Brown & Company; 1967. p.2-50.
- Van Pelt RW, Riley WF Jr. Clinicopathologic findings and therapy in septic arthritis in foals. *J Am Vet Med Assoc* 1969;155(9):1467-80.
- Van Pelt RW, Tillotson PJ, Gertsen KE, Galagher KF. Effects of intra-articular injection of flumethasone suspension in joint disease in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1971; 159(6):739-53.
- MacWilliams PS, Friedrichs KR. Laboratory evaluation and interpretation of synovial fluid. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33(1):153-78.
- Schenk RK, Eggli PS, Hunziker EB. Articular cartilage morphology. In: McIlwraith CW, Trotter GW, eds. Joint Disease in the Horse. 15th ed. Philadelphia: Saunders Co; 1996. p.10.
- Mankin HJ, Brandt KA, Shulman LE. Workshop on etiopathogenesis of osteoarthritis: proceedings and recommendations *J Rheumatol* 1986;13(6):1130-60.
- Johnston SA, Todhunter RJ. Osteoarthritis. In: Slatter DH, ed. Textbook of Small Animal Surgery. 3rded. Philadelphia: Saunders; 2003. p.2229-30.
- Allan G. Radiographic sign of joint disease. In: Thrall DE, ed. Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology. 3rded. Philadelphia: W.B Saunders; 1998. p.169.
- Carrig CB. Diagnostic imaging of osteoarthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997;27(4):777-814.
- Innes JF. Arthritis. In: Tobias KM, Johnston SA, eds. Veterinary Surgery: Small Animal. Canada: Elsevier/Saunders; 2012. p.1078.
- Di Paola R, Cuzzocrea S. Predictivity and sensitivity of animal models of arthritis. *Autoimmun Rev* 2008;8(1):73-5.
- Hughes CE, Little CB, Büttner FH, Bartnik E, Caterson B. Differential expression of aggrecanase and matrix metalloproteinase activity in chondrocytes isolated from bovine and porcine articular cartilage. *J Biol Chem* 1998;273(46):30576-82.
- Flannery CR, Little CB, Caterson B, Hughes CE. Effects of culture conditions and exposure to catabolic stimulators (IL-1 and retinoic acid) on the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and disintegrin metalloproteinases (ADAMs) by articular cartilage chondrocytes. *Matrix Biol* 1999;18(3):225-37.
- Brandt KD, Myers SL, Burr D, Albrecht M. Osteoarthritic changes in canine articular cartilage, subchondral bone, and synovium fiftyfour months after transection of the anterior cruciate ligament. *Arthritis Rheum* 1991; 34(12):1560-70.
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions and osteophyte formation in the Pond-Nuki dog model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32(2):181-93.
- Cesana M, Appleyard R, Jones H, Murrell G. The effect of chronic ACL deficiency on the secondary restraints of the knee: a biomechanical study in a sheep model. *Trans Orth Res Soc* 2003;28:803.
- Rørvik AM, Teige J. Unstable stifles without clinical or radiographic osteoarthritis in young goats: an experimental study. *Acta Vet Scand* 1996;37(3):265-72.
- Little CB, Margaret Smith M. Animal models of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev* 2008;4(3):175-82.
- McCoy AM. Animal Models of Osteoarthritis: Comparisons and Key Considerations. *Vet Pathol* 2015;52(5):803-18.
- Bentley G. Normal and Osteoarthritic Articular Cartilage. Harrow, UK: Kingswood Press; 1974. p.259-84.
- Høegh-Andersen P, Tankó LB, Andersen TL, Lundberg CV, Mo JA, Heegaard AM, et al. Ovariectomized rats as a model of postmenopausal osteoarthritis: validation and application. *Arthritis Res Ther* 2004;6(2): R169-80.
- Carlson C. Pathological evaluation of osteoarthritis in animal models. In: American College of Veterinary Pathologists. Meeting (56th: 2004: Boston, MA). Proceedings of the 56th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists (ACVP) & 40th Annual Meeting of the American Society for Veterinary Clinical Pathology (ASVCP). Ithaca, NY: IVIS; 2005. p.1205-2229.
- Schaller S, Henriksen K, Hoegh-Andersen P, Søndergaard BC, Sumer EU, Tanko LB, et al. In vitro, ex vivo, and in vivo methodological approaches for studying therapeutic targets of osteoporosis and degenerative joint diseases: how biomarkers can assist? *Assay Drug Dev Technol* 2005;3(5):553-80.
- Griffin TM, Fermoer B, Huebner JL, Kraus VB, Rodriguez RM, Wetsel WC, et al. Diet-induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(4):R130.



35. Ham KD, Loeser RF, Lindgren BR, Carlisle CS. Effect of long-term estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity in cynomolgus monkey. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1956-64.
36. Bendele A. Animal models of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2001;1(4):363-76.
37. van der Kraan PM, Vitters EL, van Beuningen HM, van de Putte LB, van den Berg WB. Degenerative knee joint lesions in mice after a single intra-articular collagenase injection. A new model of osteoarthritis. *J Exp Pathol (Oxford)* 1990;71(1):19-31.
38. Vasilev V, Merker HJ, Vidinov N. Ultrastructural changes in the synovial membrane in experimentally-induced osteoarthritis of rabbit knee joint. *Histol Histopathol* 1992;7(1):119-27.
39. Lapadula G, Nico B, Cantatore FP, La Canna R, Roncali L, Pipitone V. Early ultrastructural changes of articular cartilage and synovial membrane in experimental vitamin A-induced osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22(10):1913-21.
40. Kitoh Y, Katsuramaki T, Tanaka H, Tanaka M, Kitabayashi N, Kataoka M, et al. [Effect of SL-1010 (sodium hyaluronate with high molecular weight) on experimental osteoarthritis induced by intraarticularly applied papain in rabbits]. *Nhon Yakurigaku Zasshi* 1992;100(1):67-76.
41. Singh K, Sobti V, Roy K. Gross and histomorphological effects of therapeutic ultrasound (1 Watt/cm<sup>2</sup>) in experimental acute traumatic arthritis in donkeys. *JEVs* 1997;17(3):150-5.
42. Bonneau S, Najbar W, Sanquer A, Eun HM, Grousson D, Maynard L. Analgetic efficacy of nimesulide in a canine osteoarthritic model. *Révue Méd Vét* 2005;156(4):179-81.
43. Varga F, Mehes J, Par A, Ronai E. [Contributions to evaluation of the substances inhibiting inflammation]. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 1963;23:69-78.
44. Goranov NV. Experimental osteoarthritis models in veterinary Medicine - relevance, potential and challenges. *Bulg J Vet Med* 2011;14(4):191-200.
45. Kalbhen DA. Chemical model of osteoarthritis--a pharmacological evaluation. *J Rheumatol* 1987;14:130-1.
46. van der Kraan PM, Vitters EL, van de Putte LB, van den Berg WB. Development of osteoarthritic lesions in mice by "metabolic" and "mechanical" alterations in the knee joints. *Am J Pathol* 1989;135(6):1001-14.
47. Kalbhen DA, Blum U. [Hypothesis and experimental confirmation of a new pharmacological model of osteoarthritis]. *Arzneimittelforschung* 1977;27(3):527-31.
48. Kalbhen DA, Jansen G. [Pharmacological studies on the antidegenerative effect of ademetionine in experimental arthritis in animals]. *Arzneimittelforschung* 1990;40(9):1017-21.
49. Gencosmanoglu BE, Eryavuz M, Dervisoglu S. Effects of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs on articular cartilage of rats in an experimental model of osteoarthritis. *Res Exp Med (Berl)* 2001;200(3):215-26.
50. Combe R, Bramwell S, Field MJ. The monosodium iodoacetate model of osteoarthritis: a model of chronic nociceptive pain in rats? *Neurosci Lett* 2004;370(2-3):236-40.
51. Horn V, Papousek F, Havelka S. [Experimental arthrosis caused by chemical cartilage damage]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1988;126(1):71-5.
52. Gustafson SB, Trotter GW, Norrdin RW, Wrigley RH, Lamar C. Evaluation of intra-articularly administered sodium monoiodoacetate-induced chemical injury to articular cartilage of horses. *Am J Vet Res* 1992;53(7):1193-202.
53. Stobie D, Lipowitz AJ, Greer NL. Failure of monoiodoacetate to induce lameness in dogs. *VCOT* 1994;7(2):91-3.
54. Pond MJ, Nuki G. Experimentally-induced osteoarthritis in the dog. *Ann Rheum Dis* 1973;32(4):387-8.
55. Vasseur P. Stifle joint. Anatomy and biomechanics. Cranial cruciate ligament rupture. In: Slatter D, ed. *Textbook of Small Animal Surgery*. Vol. II. 2<sup>nd</sup> ed W.B Philadelphia: Saunders; 1993. p.1817-46.
56. McDevitt C, Gilbertson E, Muir H. An experimental model of osteoarthritis; early morphological and biochemical changes. *J Bone Joint Surg* 1977;59(1):24-35.
57. Otterness IG, Eskra JD, Bliven ML, Shay AK, Pelletier JP, Milici AJ. Exercise protects against articular cartilage degeneration in the hamster. *Arthritis Rheum* 1998;41(11):2068-76.
58. Marijnissen AC, van Roermund PM, Tekoppele JM, Bijlsma JW, Lafeber FP. The canine 'groove' model, compared with the ACLT model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10(2):145-55.
59. Marijnissen AC, van Roermund PM, Verzijl N, Tekoppele JM, Bijlsma JW, Lafeber FP. Steady progression of osteoarthritic features in the canine groove model. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10(4):282-9.
60. Mastbergen SC, Marijnissen AC, Vianen ME, van Roermund PM, Bijlsma JW, Lafeber FP. The canine 'groove' model of osteoarthritis is more than simply the expression of surgically applied damage. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14(1):39-46.
61. Lahm A, Uhl M, Edlich M, Erggelet C, Haberstroh J, Kreuz PC. An experimental canine model for subchondral lesions of the knee joint. *Knee* 2005;12(1):51-5.
62. Pap G, Eberhardt R, Stürmer I, Machner A, Schwarzberg H, Roessner A, et al. Development of osteoarthritis in the knee joints of Wistar rats after strenuous running exercises in a running wheel by intracranial self-stimulation. *Pathol Res Pract* 1998;194(1):41-7.
63. Murray R. Animal models for orthopaedic disease--who benefits? *Vet J* 2002;163(3):230-1.
64. Murray RC, Zhu CF, Goodship AE, Lakhani KH, Agrawal CM, Athanasiou KA. Exercise affects the mechanical properties and histological appearance of equine articular cartilage. *J Orthop Res* 1999;17(5):725-31.
65. Bendele AM, Hulman JF. Spontaneous cartilage degeneration in guinea pigs. *Arthritis Rheum* 1988;31(4):561-5.