

KÖPEK ARTRİTİSLERİNİN OLUŞUMUNDA ENZİMLERİN ROLÜ VE SAĞALTIMINA YENİ BİR BAKIŞ I:

Osteoarthritis, Romatoid Arthritis, Etiyoloji, Patogenez, Teşhis, Tedavi

Mustafa Arıcan¹@

Kerim Nida Çalım¹

Enzymatic Roles of Arthritis in Dogs and a New Aspect for Treatment Procedure I:

Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Etiology, Patogenesis, Diagnosis, Treatment

Özet : Artritler; bir çok tipinin olması ve etiyo-patogenezislerinin multifaktöriyel olmasından dolayı köpek sağlığı açısından önemlidirler. Tüm artritler içerisinde özellikle dejeneratif osteoarthritis (OA) ve yangısel romatoid arthritis (RA), diğer artritlere oranla daha sık görülmesinden dolayı ayrıca öneme sahiptirler. Bunlardan osteoarthritisin tüm artritler içerisindeki oranının %13 olduğu belirtilmiştir. Bunun dışında köpeklerdeki topallıkların %37'sinin osteoarthritisden kaynaklandığı belirlenmiştir. Hem osteoarthritisde hem de romatoid artritiste en büyük hedef eklem kıkırdağıdır. Bu derlemede, dejeneratif osteoarthritisin ve yangısel romatoid arthritisin tanımları, etiyojileri, patogenezisleri, klinik bulguları, teşhis ve tedavilerinin yanı sıra asıl olarak ekstraselüler matriksin ve eklem kıkırdağının yıkımından sorumlu olan matriks metalloproteinaz (MMP)'ların salınımları, etki mekanizmaları ve bunların lokal ve sistemik inhibitörleri ile bu enzimleri baskılama amacıyla kullanılan maddelerden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Osteoarthritis, Romatoid arthritis, Metalloproteinaz

Summary : Arthritis is an important disease for dog health concerning about multifactorial etio-patogenesis and different types. Degenerative osteoarthritis (OA) and inflammatory rheumatoid arthritis (RA) are common in the dog, therefore, that are more crucial. It is determined that osteoarthritis is 13 % of all arthritis. And osteoarthritis is also accounting for approximately 37 % of all lameness. Both osteoarthritis and rheumatoid arthritis are characterised by joint cartilage loss. In this review, it is mentioned that diagnosis, etiologisis, patogenesis, clinical examinations and treatment of both osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Thus, this review is mainly targetting effect of matrix metalloproteinases (MMP) during the disease process and it is also stated inhibition of MMPs by locally and systematic proceed for arthritis treatment.

Key Words: Osteoarthritis, Rheumatoid Arthritis, Metalloproteinases

Giriş

Köpek Eklem Hastalıklarının Sınıflandırılması

Köpeklerde eklem hastalıklarının sınıflandırılması insanlarda kullanılan sınıflandırmadan modifiye edilmiştir. Artritler iki genel grupta sınıflandırılır; eklem kıkırdağındaki yıkımlanmanın belirgin olduğu dejeneratif artritler ve belirgin sinovitisin temel patolojik belirti olduğu yangısal artropatilerdir.

A- Yangısal olmayan eklem hastalığı (dejeneratif eklem hastalığı)

1- Osteoarthritis

a- Primer

b- Sekonder (osteokondrozis, çıkık, kalça displazisi vb.)

2- Travmatik artrit

3- Hemofilik artrit

4- Nöropatik artrit

B- Yangısal eklem hastalığı

1- Enfekte eklem hastalığı

a- Bakteriyel artrit

b- Fungal artrit

c- Viral artrit

2- Non-enfekte yangısal eklem hastalığı (immün kaynaklı)

a- Eroziv artrit

• Romatoid artrit

• Periostal proliferatif poliartrit

- Tazıların poliartritisi
- Felty sendromu
- b- Non-eroziv artritisi
- Sistemik lupus eritematozus
- Poliartritisi/Polimiyositis
- Poliartritisi/Meningitis
- Irka bağlı yangısal artritisi sendromu
- Poliarteritis nodosa
- Sjögren sendromu
- İdiopatik poliartritisi sendromu

3- Kristal etkisine bağlı artritler

a- Gut

b- Pseudogut

c- Hidroksiapatit

4- Diğerleri

a- İlaç etkisi

b- Aşılama reaksiyonu

c- Plazmatik/Lenfositik gonitis (Bennett 1987a, Bennett 1987b, Bennett ve Taylor 1988, Arıcan 1995).

Köpeklerin Yangısal Olmayan Dejeneratif Eklem Hastalıkları

Osteoartritisi (OA)

Dejeneratif eklem hastalığı hayvanlar aleminde çok yaygındır. İnsanlar, tüm evcil hayvanlar, balinalar, küçük laboratuvar hayvanları ve yaşlı tavuklar dejeneratif eklem hastalığından etkilenmiştir (Fessler 1984). OA, köpeklerde görülen en önemli eklem hastalıklarından biridir. Köpeklerde topallıkların yaklaşık %37'sinin OA'dan ileri geldiği bildirilmektedir (Bennett ve ark 1981, Bennett ve May 1995, Arıcan ve Yavru 1997).

Osteoartritisi (OA); sinovial eklemlerin eklem kırdağında progresif dejenerasyona ilave olarak, kemik ve yumuşak dokuda değişikliklerle karakterize, heterojen bir hastalık olarak tanımlanır. Kırdağ kaybı ve osteofit üremesiyle karakterizedir (Antepioğlu ve ark 1990, Lohmander 1994, Arıcan 1995, Rorvik ve Gron-dahl 1995, Bee ve ark 2000, Tamura ve ark 2002).

Etiyoloji

Bir çok vakada OA'nın oluşum nedeni tam olarak belli değildir. Yapısal ve çevre faktörleri, genetik duyarlılık, endokrin ve metabolik durum, mekanik ve travmatik yaralar hastalık nedeni olabilir (Jouzeau ve ark 2000). Gerçekte eklem kırdağı ve subkondral kemiğin yapısal zedelenmesi ya da tekrarlayan anormal uzun

eklem fonksiyonları OA'yı oluşturur (Milli ve Hazıroğlu 1997).

Primer osteoartritisi; eklem kırdağının biyomateryal özellikleri (GAG, KS, CS)'nde önemli bir defekt olduğuna inanılan, osteoartritisi başlangıcını açıklar. Köpeklerin primer OA'sı hakkında çok az şey bilinmektedir. Genetik faktörler hastalığın başlangıç yaşını, ilerleyişini değiştirebilirler (Arıcan 1995).

Sekonder osteoartritisi; normal kırdağ üzerine etki eden anormal streslerden, enfeksiyon, immün kaynaklı yangı, osteokondrozis veya kristal artropati gibi hastalıkların bir sonucu olarak oluşabilir. Beslenme hastalıkları, travma ve gelişme bozuklukları ile diğer nedenlere bağlı olarak şekillenir. Hafif vakalarda sekonder osteoartritisi nedeni genellikle belirlenebilir. Sekonder osteoartritisi, artritisi köpeklerdeki en sık formu olduğu belirtilmiştir (Arıcan 1995, Milli ve Hazıroğlu 1997, Arıcan ve ark 2000).

Etiyolojik nedenler arasında yaş, cinsiyet, ırk ve genetik endojen risk faktörleri olarak sıralanır. Fazla kilo, eklem hareketi ve zorlamalar ile anormal eklem şekli eksojen risk faktörleridir. Yaşın ilerlemesi OA gelişiminde en güçlü risk faktörlerindedir. Yaralanma veya normal dolaşım ile kırdağın matriksindeki kaybın, yenileme ve tamir yeteneğine sahip kondrositlerin duyarlılık kaybındaki artıştan olabileceği bildirilmiştir (Bennett ve ark 1988, Bennett ve May 1995). Alternatif olarak, yaşlanan kırdağ matriksi mikro yaralanmalara karşı daha duyarlı hale gelir ve hücrelerin yenileme ve tamir mekanizmaları artan bu hassasiyeti kompanse edemez (Lohmander 1994, Tamura ve ark 2002). Bunların dışında, hafif bir kondroplaziye ve OA'nın erken başlangıcına yol açan genetik nedenler ve özellikle insanların tip-II pro-kollojen geni 519 arg-cys'nin nadir olan mutasyonu, hastalığın oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (Lohmander 1994).

Patogenez

Eklem hastalıklarının patogenezini multifaktöriyeldir (Lohmander 1994). OA gelişiminde iki faktör etkilidir. Bunlar; olgun eklem kırdağının kendi kendini yeterli onarma yetisinde olmaması ve sabit mekanik basınçlardır (Milli ve Hazıroğlu 1997).

Osteoartritisi bir sıra halinde bir takım bozuklukları kapsar. Bunlar;

1- Anormal kırdağ metabolizması (kırdağ hipertrofisi, kondrosit parçalanması veya ölümüne ilişkin kırdağ kaybı ve matriks proteoglikanlarının azalması)

2- Yeni kemik oluşumu (subkondral kemikte kalınlaşma ve osteofitozis)

3- Çeşitli sinovitisi (sinovial intima hücrelerinde hiperplazi, sinovial fibrozis)'dir (Jouzeau ve ark 2000).

Kemik ve kıkırdakta bağ doku matriksinin yıkılanmasına makromoleküllü bileşiklerden kollojen iplikleri ve proteoglikan yıkılanması da katılmalıdır (Arıcan ve ark 2000).

Primer OA'nın nedeni bilinmemesine karşın lezyonların oluşumları ortaya konmuştur. Kısaca eklem plakları yumuşar, fibrilasyon ve ülserleşme şekillenir. Subkondral kemik fil dişi görünüm ve sertliğine (eburnasyon) dönüşür. Eklem kenarlarında osteofitler gelişir. İlave olarak eklem kapsülünün kalınlaşması, villuslarla birlikte sinovial hücrelerin proliferasyonu ve kıkırdak nodülleri vardır (Milli ve Hazıroğlu 1997).

Kıkırdaktaki büyüme; kıkırdak matriksindeki basınç oluşturmaya eğilimli, yüksek dansiteli, negatif yüklü proteoglikanlardan köken alır. Kıkırdaktaki büyüme; bu büyüme basıncı ile kollojen ağı tarafından oluşturulan kuvvet arasındaki denge ile düzenlenir. Değerlendirilen büyüme (kesilen kıkırdak örneklerinin fizyolojik veya hipotonik tuzlu solüsyonlarda bekletilerek, su içeriğindeki artışın ölçülmesiyle) OA'lı kıkırdığın karakteristik özelliğidir ve büyüme basıncı ile matriksin hapsediği kuvvetler arasındaki dengede patolojik bir değişiklik olduğunu gösterir (Narmonova ve ark 2002).

Yıkılanma sonucu açığa çıkan kıkırdak matriks moleküllerinin parçaları kondrositler tarafından alınır ve daha sonra lizozomal enzimler tarafından yıkılanır veya difüzyonla eklem sıvısında kaybolur. Eklem sıvısındaki parçalar sinovial doku hücreleri tarafından alınır ve daha sonra yıkılanabilir veya sinovial sıvıyla beraber yığın halinde lenf dolaşımına katılırlar. Lenf dolaşımına katılan matriks molekül parçalarının önemli bir kısmı elimine edilir veya en sonunda bölgesel lenf yumrularında yıkılanırlar. Kan dolaşımına ulaşan artmış parçaların büyük çoğunluğu karaciğer hücrelerine geçerler. Buna rağmen; kollojen cross-link'leri dolaşımda hayatta kalırlar ve idrarda da artmış olarak bulunurlar (Lohmander 1994).

Teşhis

İnsan ve veteriner hekimliğinde en büyük problem OA'nın erken dönemde teşhis edilebilmesidir. Radyolojik değişiklikler OA'nın teşhisinde standart olarak göz önünde tutulabilirler. Hastalığın erken devrelerini tanımlamada standart oluşturmak amacıyla Lohmander ve arkadaşları pre-radyolojik OA ve pre-OA terimlerini geliştirdiler. Pre-radyolojik OA devresinde hastalık belirgindir ve eklem kıkırdığında görülür lezyonlar bulunur. Ancak standartlara göre diagnoz için gerekli olan klinik ve radyografik bulgular yoktur. Pre-OA terimi; OA gelişimine yol açan eklem yaralanmasından sonra, kıkırdak matriksindeki belirgin olarak artmış olan dolaşımı ifade eder. Bu aşamada kıkırdakta çok büyük

makroskobik değişiklikler bulunmaz (Rorvik ve Grondahl 1995). Radyografi; sadece geçmiş yıkılayıcı belirtilerin bir kaydını oluşturur ama hastalığın bugünkü aktivitesi hakkında bilgi vermez (Lohmander 1994).

Difosfatlanmış Technetium99 kullanılarak yapılan kemik sintigrafisi kemiğin yenilenme aktivitesi hakkında bilgi verir. Magnetik rezonans (MR); genişlemeyi ve osteoartritlik değişikliklerin çeşitliliği ile kondral ve subkondral lezyonların değerlendirilmesinde, konvansiyel radyografiden ve bilgisayarlı tomografiden daha hassastır. Kalça ve diz eklemlerinin kıkırdak lezyonlarında artroskopik değerlendirme için nokta skala sistemleri geliştirilmiştir. Bunların dışında kıkırdak matriks moleküllerinin eklem sıvısında, serumda veya idrarda görülen moleküler parçalarının asseyi, in vivo kıkırdak dolaşımının ve diğer eklem hastalıklarının prognozunun görüntülenebileceği fikrini vermiştir (Lohmander 1994).

Son yıllarda kıkırdak metabolizması üzerinde yapılan çalışmalar kıkırdığın yıkılanma derecesini, glikozaminoglikan, keratan sülfat, kondroitin sülfat ve hyaluronik asit miktarlarındaki artışları ortaya koymuştur. OA ve RA'lı eklem sıvılarında KS ile C-4-S konsantrasyonunun arttığı ve HA konsantrasyonunun azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Arıcan ve ark 1994a, 1994b, 1994c). Bir kemik parametresi olan osteokalsin konsantrasyonunun OA'lı sinovial sıvıda arttığı belirtilmiştir. Bununla beraber; IL-6 ve TNF α konsantrasyonundaki artışlarda ortaya konmuştur. MMP'lerin sinovial sıvı gibi biyolojik sıvılarda artışları da çeşitli bioasseylerle gösterilmiştir. Aksine; çeşitli MMP'lere karşı antikorlar kullanan ELISA geliştirilmiştir, fakat sadece potansiyel enzim aktivitesi hakkında bilgi verirken, sonuçlara göre belirlenen enzimin aktif olup olmadığını söylemek mümkün değildir (Arıcan ve Yavru 1997, Clegg ve ark 1997a, 1997b, Arıcan ve ark 1998, Arıcan ve ark 2000).

Tedavi

OA'nın ilerleyişine ilişkin temel problemler; ağrı, yıkılanma ve hareket yeteneğinin azalmasıdır. Tedavi şekli ve uygulanışı, hastaya, eklem bölgesine ve hastalığın oluşum devresine göre değişir. Eğitim, yürüyüş tedavisi ve bandajlar, fizyoterapi, ilaçlar, artroplasti, osteotomi ve en sonunda eklem rezeksiyonu yapılır (Lohmander 1994).

Osteoartritte eklem kıkırdak yıkımındaki ilerlemeyi geciktiren/engellenen ilaçlar çok ilgi çekmektedirler. Bazı farmakolojik ajanların OA hayvan modellerinde matriks tamirini uyarıcı etkisi ve eklem kıkırdığının proteolitik yıkımını azalttığı gösterilmiştir. Bu hayvan modellerindeki OA kıkırdığındaki morfolojik, biyokimyasal ve metabolik değişiklikler insan OA kıkırdığındakine benzemektedir. Bu ajanlar 'kond-

roprotektif ilaçlar' olarak adlandırılmaktaydı. Ancak OA'da sadece kıkırdak değil, eklemün tüm dokuları etkilediği için artık 'hastalık modifiye edici OA ilaçları' olarak adlandırılmaları uygun görülmüştür. Bunlar;

- 1- Tribenosid
- 2- Diacerhein
- 3- Hyaluronik asit
- 4- Traeksamik asit
- 5- Tamoksifen
- 6- Klorokin
- 7- Glukokortikoid
- 8- Non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAID)'lar
- 9- Glukozamin sülfat (GS)
- 10- Kondroitin sülfat (CS)
- 11- Doksisiklin
- 12- Heparinoid

a- Glikozaminoglikan polisülfat

b- Pentozan polisülfat

c- Glikozaminoglikan peptid kompleksi (Kırcalı ve Akıncı 2002).

Köpeklerin Non-enfektif Yangısal Eklem Hastalıkları

Romatoid artrit (RA)

Romatoid artrit (RA); kronik, progresif ve aynı zamanda birçok eklemi etkileyen, yıkımlayıcı, yangısal bir eklem hastalığıdır (Arican 1995).

Etiyoloji

Romatoid artritinin etiyojisi tam olarak bilinmemektedir, fakat multifaktöriyel olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (Arican 1995). Hayvanlardaki bu hastalık birçok yönden insanlardakine benzer. Köpeklerde RA pek çok ırkı, kısmen orta yaşlarda etkiler. Daha çok küçük kaniş köpeklerde ve Shetland çoban köpeklerinde gözlenir. Hayvanlarda cinsiyet predispozisyonu yoktur. Fakat insanlarda, özellikle de kadınların etkilendiği belirtilmiştir (Arican 1995, Milli ve Hazıroğlu 1997).

Patogenez

Romatoid artritinin patogenezinde 3 ayrı dönem vardır;

1- Dolaşım yoluyla eklem gelen etiyolojik bir faktörün başlattığı sinovitis,

2- Sinovia dokusundaki primer yangılı reaksiyonu sürdüren sekonder immunolojik olaylar,

3- Sinovia dokusundaki yangısal allerjik reaksiyonların pannus oluşumuna dönüşmesi (Berkel 1982).

Romatoid faktörler olarak bilinen antikorlar Ig G ve Ig M'dir. Bunlar yıkımlanmış bir endojen Ig G protein olan antijenle birleşerek, eklemlerde immün kompleksleri oluşturur. Bu komplekslerin gelişmesi romatoid artritlerin patogenezinin temelidir ve komplementi aktive ederek lökotaksisi uyarırlar. Lökositler eklemlere girerler, kompleksleri fagosite ederler ve lizozomal enzimler salınır. Bunlar; eklem lezyonlarından sorumludurlar. Ig G'lerin antijenik olarak yıkımlanma sebepleri tam açıklığa kavuşmamıştır. Romatoid artritisi köpeklerin yaklaşık % 25'inin serumunda Ig M tipinin romatoid faktörü bulunur. Ig G romatoid faktörü teşhis açısından önemlidir. Eklem hastalıkları olmayan köpek ve insanlarda küçük oranlarda romatoid faktör saptanmıştır (Bennett ve ark 1981, Bennett 1987a, Bennett 1987b, Milli ve Hazıroğlu 1997).

Romatoid artritiste kıkırdak, enzimatik ve mekaniksel olarak yıkımlanır. Enzimler; IL-1 ve TNF α gibi moleküler faktörler, debrisinin sinovial hücreler tarafından fagositozisi, serbest ve bağlı demirle eklem yıkımı oluşturmak için tetiklenirler. Sinovitisin erken devrelerinde, proteoglikan dokudan ayrılır ve bu kıkırdığın mekaniksel olarak zayıflamasına yol açar (Arican 1995, Bennett ve May 1995).

Köpeklerdeki romatoid artritisteki en belirgin özellik, proliferatif sinovitis ve fibrovasküler pannus sonu şekillenen doku yıkımıdır. Kalınlaşmış eklem kapsülünde bazen periostal yeni kemik gelişebilir, ancak produktif değişiklikler en az düzeydedir (Milli ve Hazıroğlu 1997).

Teşhis

Klinik, radyolojik, patolojik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ile tanı konur. Amerikan Romatizma Demeği, hastalığı 11 özelliğinden en az 7'sinin bulunması halinde ancak tanı koymaktadır (Milli ve Hazıroğlu 1997).

Ropes tarafından oluşturulan kriterler RA'nın diagnosisında kullanılmıştır. Bennett ve May (1995) RA'nın diagnozu için aşağıdaki modifiye kriterleri önermiştir;

- 1- İstirahat sonrası güç kaybı,
- 2- Hareket sırasında eklemlerde ağrı veya tutukluk,
- 3- Eklemlerde şişkinlik,
- 4- Diğer eklemlerde 3 hafta içinde şişkinlik,
- 5- Simetrik eklem şişkinliği,
- 6- Subkutanöz nodüller,

7- Eklem radyografilerinde eroziv değişiklikler,

8- Romatoid faktör için pozitif serolojik test,

9- Sinovial sıvının serolojik analizlerinde anormallik (fibrin yapısında bozulma ve fokal hücre nekrozu) ve sinovial sıvıdan köken alan az miktarda musin,

10- Sinoviumun histopatolojisinde belirgin villöz hipertrofi, süperfisial sinovial hücrelerin hipertrofisi, lenfoid nodül oluşturmak için kronik yangı hücrelerinin (lenfositler ve plazma hücreleri) belirgin infiltrasyonu,

11- Subkutanöz nodüllerin histopatolojisi; merkezinde hücre nekrozu ve bunun etrafında proliferatif hücreler, periferik fibrozis ve çoğunluğu perivasküler olan kronik yangı hücreleri infiltrasyonu ile granulamatöz üreme gösterir.

Romatoid artritinin teşhisi için 7, 8 ve 10. kriterlerden ikisini içeren 7 tane kriter muhakkak bulunmalıdır. Kriter 1, 2, 3, 4 ve 5 en son 6. haftada görülebilir (Bennett 1987a, Bennett 1987b, Arıcan 1995, Bennett ve May 1995).

Tedavi

Romatoid artritiste steroidlerle yapılan lokal veya sistemik tedavilerde, eklem sıvısında veya serumda yangısal mediatörlerin baskılanması amaçlanmıştır (Lohmander 1994).

Romatoid artritiste kırık ve kemik yıkımından aktive sinovisit ve infiltrat makrofajlar tarafından üretilen MMP'ler sorumludurlar. Methotrexat ve kortikosteroidler MMP oluşumunu önleyerek yararlı etkilerini göstermişlerdir (Bennett 1987a, Bennett 1987b, Bennett 1987c, Bennett 1987d, Arıcan 1995, Bennett ve May 1995).

Kaynaklar

Antepliğölu H, Samsar E, Akın F (1990) Eklem hastalıkları, Genel Şiirurji 4. Baskı, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları: Ders Kitabı 415, 506-527.

Arıcan M, Carter SD, Bennett D, May C (1994a) Measurement of glycosaminoglycans and keratan sulphate in canine arthropathies, Res Vet Sci, 56, 290-297.

Arıcan M, Carter SD, May C, Bennett D (1994b) Hyaluronan in canine arthropathies, J Comp Path, 111, 185-195.

Arıcan M, Carter SD, Ross G, Bennett D, Ayad S (1994c) Immunolocalisation of collagen VI in canine osteoarthritic and normal canine cartilage, Int J Exp Path, 75, A72-73.

Arıcan M (1995) Bone and Cartilage Metabolism in Canine Arthropathies, Department of Veterinary Clinical Science, University of Liverpool, Chapter I, 1-23.

Arıcan M, Yavru N (1997) Köpeklerdeki eklem hastalıklarının teşhisinde kullanılan biyokimyasal, immunolojik ve enzim parametreleri, Vet Cer Der, 3 (1), 54-57.

Arıcan M, Elma E, Özkan K (1998) Buzağılarda ekstremitelerde görülen enfeksiyöz artrit olgularının klinik değerlendirilmesi, Vet Cer Der, 4 (1-2), 5-7.

Arıcan M, Coughlan AR, Clegg PD, Carter SD (2000) Matrix metalloproteinases 2 and 9 in bovine synovial fluids, J Vet Med A, 47, 449-456.

Bee A, Barnes A, Jones MD, Robertson DHL, Clegg PD, Carter SD (2000) Canine TIMP-2: purification, characterization and molecular detection, The Vet J, 160, 126-134.

Bennet D (1987a) Immune based erosive inflammatory joint disease of the dog. Canine rheumatoid arthritis 1. Clinical, radiological and laboratory investigation, J Small Anim Prac, 28, 779-798.

Bennet D (1987b) Immune based erosive inflammatory joint disease of the dog. Canine rheumatoid arthritis 2. Pathological investigation, J Small Anim Prac, 28, 799-820.

Bennet D (1987c) Immune based non-erosive inflammatory joint disease of the dog. 1. Canine systemic lupus erythematosus, J Small Anim Prac, 28, 871-890.

Bennet D (1987d) Immune based non-erosive inflammatory joint disease of the dog. 3. Canine idiopathic polyarthritis, J Small Anim Prac, 28, 909-928.

Bennet D, Taylor DJ (1988) Bacterial infective arthritis in the dog, J Small Anim Prac, 29, 207-230.

Bennet D, Tennant B, Lewis DG, Baughan J, May C, Carter SD (1981) A reappraisal of anterior cruciate ligament disease in the dog, J Small Anim Prac, 29, 275-297.

Bennet D, May C (1995) Joint diseases of dogs and cats, Textbook of Veterinary Internal Medicine, Editör Ettinger SJ, Feldman EC, Saunders WB Company, Philadelphia.

Berkel AI (1982) Romatizmal hastalıkların immunolojisi, Romatizmal Hastalıklar (Tuna N) Ayyıldız Matbaası AŞ Ankara, 49-75.

Clegg PD, Coughlan AR, Riggs CM, Burke R, Carter SD (1997a) Characterisation of equine matrix metalloproteinase 2 and 9 and identification of the cellular sources of these enzymes in joints, Equine Vet J, 29 (5), 335-342.

Clegg PD, Coughlan AR, Riggs CM, Carter SD (1997b) Matrix metalloproteinases 2 and 9 in equine synovial fluids, Equine Vet J, 29 (5), 343-348.

Fessler JF (1984) Degenerative joint disease (Osteoarthritis), The Practice of Large Animal (Jennings PB), 2, 715-763.

Jouzeau J, Gillet P, Netter P (2000) Interest of animal models in preclinical screening of anti-osteoarthritic drugs, Joint B S, 67, 565-569.

Kirazlı Y, Akıncı A (2002) Osteoartritte hastalık modifiye edici ilaçlar, Rom Bül, 3, 2-4.

Kostaulas G, Lang A, Nagase H, Baici A (1999) Stimulation of angiogenesis through cathepsin B inactivation of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, FEBS Let, 455, 286-290.

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

Milli ÜH, Hazıroğlu R (1997) Kemik, eklem, kas, tendo ve aponözler, *Veteriner Patoloji I. Cilt Bölüm 3*, 414-440.

Nagase H (1994) Matrix metalloproteinases, *Extracellular Matrix in the Kidney*, *Contrib Nephrol*, Basel, Karger, 107, 85-93.

Namoneva DA, Cheung HS, Wang JY, Howell DS, Setton LA (2002) Altered swelling behavior of femoral cartilage following joint immobilization in a canine model, *J Orthop Res*, 20, 83-91.

Okada Y (2000) Matrix-degrading metalloproteinases and their roles in joint destruction, *Mod Rheumatol*, 10, 121-128.

Rorvik AM, Grondahl M (1995) Markers of osteoarthritis: A review of literature, *Vet Surg*, 24, 255-262.

Tamura T, Shirai T, Kosaka N, Ohmori K, Takafumi N (2002) Pharmacological studies of diacerein in animal models of inflammation, arthritis and bone resorption, *Euro J Pharma*, 448, 81-87.