

ΡΕΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΑΡΘΡΙΚΟΥ ΥΓΡΟΥ ΑΠΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΡΘΡΩΣΕΙΣ ΙΠΠΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΕΝΔΟΑΡΘΡΙΚΩΝ ΕΝΕΣΕΩΝ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Σ. Κυριακού¹, Ε. Ρίζος¹, Π. Τυρνεοπούλου², Ν. Διακάκης², Α. Αγγελή^{1,*}

¹Τμήμα Χημικών Μηχανικών, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

²Τμήμα Κτηνιατρικής, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

(*aggeli@cheng.auth.gr)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η οστεοαρθρίτιδα είναι η πιο κοινή μυοσκελετική ασθένεια που προσβάλλει τις αρθρώσεις ανθρώπων και ζώων προκαλώντας πόνο και δυσκαμψία. Μέχρι σήμερα δεν έχει βρεθεί θεραπεία για την αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας, παρά μόνο στρατηγικές διαχείρισης των συμπτωμάτων, όπως η ιξωδοαναπλήρωση και τα αναλγητικά. Η έρευνα αυτή αποτελεί, όσο μπορούμε να γνωρίζουμε, την πρώτη *in vivo* μελέτη σε άλογα, για τον έλεγχο της δράσης των ενδοαρθρικών ενέσεων ιξωδοαναπλήρωσης και των κορτικοστεροειδών ενέσεων, που κυκλοφορούν εμπορικά. Η εκτίμηση της δράσης επικεντρώνεται στις ρεολογικές ιδιότητες *in vivo* και *in vitro* του αρθρικού υγρού που προέρχεται από παθολογικές μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις ίππων με οστεοαρθρίτιδα. Οι ίπποι χρησιμοποιούνται ως ζωικό μοντέλο καθώς προσβάλλονται συχνά από την οστεοαρθρίτιδα και έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά με τον άνθρωπο, ενώ οι μηχανισμοί της ασθένειας στους ίππους είναι παρόμοιοι με αυτούς που εμφανίζονται στους ανθρώπους. Υπάρχουν δύο κύριοι στόχοι στη συγκεκριμένη μελέτη: πρώτον ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας της δράσης του ιξωδοαναπληρωτικού υαλουρονικού οξέος και δεύτερον ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας της δράσης του κορτικοστεροειδούς βηταμεθαζόνης. Για τη μελέτη των ρεολογικών ιδιοτήτων του αρθρικού υγρού και την εξαγωγή συμπερασμάτων για τους τιθέμενους στόχους γίνονται δύο κατηγορίες πειραμάτων, τα *in vivo* και *in vitro* πειράματα χρησιμοποιώντας ρεόμετρο με γεωμετρία παράλληλων πλακών. Σε κάθε πείραμα διεξάγονται δύο τύποι πειραματικών μετρήσεων, η ταλαντωτική (dynamic oscillatory time sweep) και η σταθερής κατάστασης (steady state flow step) για την καταγραφή των ιξωδοελαστικών παραμέτρων και του ιξώδους συναρτήσεως του ρυθμού διάτμησης, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της μελέτης εξάγουν συμπεράσματα για τον ιξωδοελαστικό και μη Νευτωνικό χαρακτήρα του αρθρικού υγρού, την επίδραση μιας ένεσης σκευάσματος ιξωδοαναπλήρωσης και κορτικοστεροειδών στις ρεολογικές ιδιότητες του αρθρικού υγρού στις παθολογικές αρθρώσεις ίππων καθώς και για τη δράση των ουσιών αυτών συναρτήσεως του χρόνου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οστεοαρθρίτιδα είναι μια χρόνια εκφυλιστική ασθένεια των αρθρώσεων και αποτελεί το συνηθέστερο τύπο αρθρίτιδας, ενώ εκτιμάται ότι επηρεάζει περίπου το 15% του πληθυσμού παγκοσμίως^[1]. Η ασθένεια αυτή προκαλεί προοδευτική καταστροφή του αρθρικού χόνδρου, στένωση του αρθρικού χώρου, αναδιάταξη του υποσπονδυλικού οστού, σχηματισμό οριακών οστεοφυτικών αρθρώσεων και αρθραιμία, δηλαδή φλεγμονή της αρθρικής μεμβράνης επιφέροντας πόνο, πρήξιμο, μείωση κινήσεων και δυσκαμψία στους ασθενείς. Ειδικότερα, η οστεοαρθρίτιδα εμπλέκει όλες τις δομές μιας άρθρωσης, δηλαδή των σημείων εκείνων όπου δύο ή περισσότερα οστά έρχονται σε επαφή και συνδέονται μεταξύ τους επιτρέποντας διαφορετικές μορφές ελευθερίας κινήσεων^[2]. Στις αρθρικές κοιλότητες των διαρθρώσεων περιέχεται φυσιολογικά σε μικρές ποσότητες, της τάξης των μερικών ml, το αρθρικό υγρό, το οποίο είναι ένα ιξωδοελαστικό, μη Νευτωνικό ρευστό με διαυγές ανοιχτό κίτρινο χρώμα. Όμως, σε παθολογικές περιπτώσεις ο όγκος του αρθρικού υγρού αυξάνεται, με κλινικώς ορατά αποτελέσματα, ενώ το χρώμα και η διαύγειά του αλλάζουν. Η διαύγεια του αρθρικού υγρού σχετίζεται άμεσα με τη συγκέντρωση των κυττάρων μέσα σε αυτό, όπου μεγαλύτερη διαύγεια υποδηλώνει μικρότερη

συγκέντρωση κυττάρων^[3]. Επιπλέον, η οστεοαρθρίτιδα είναι σύνθετη νόσος που εμφανίζεται ως το αποτέλεσμα περίπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ μηχανικών, κυτταρικών και βιοχημικών παραγόντων. Συνεπώς, ποικίλοι παράγοντες κινδύνου μπορούν να δράσουν ταυτόχρονα και να προκαλέσουν την εμφάνιση της οστεοαρθρίτιδας σε ένα άτομο, οι οποίοι ταξινομούνται σε συστηματικούς, όπως η ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία, ο δείκτης μάζας σώματος, οι κληρονομικοί ή γενετικοί παράγοντες και σε τοπικούς, όπως η έλλειψη άσκησης και η μειωμένη μυϊκή δύναμη, ο τραυματισμός και η καταπόνηση των αρθρώσεων^[4]. Σε περίπτωση διάγνωσης της ασθένειας είναι σημαντικός ο περιορισμός των συμπτωμάτων, με φυσιοθεραπείες και ειδικές ασκήσεις^[5]. Σήμερα, δεν υπάρχει θεραπεία για την οστεοαρθρίτιδα που να αντιστρέφει ή να σταματά την εξέλιξή της παρά μόνο στρατηγικές διαχείρισης της νόσου μέσα από την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της μη φαρμακολογικά, φαρμακολογικά και χειρουργικά. Η μη φαρμακολογική αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη σωστή διατροφή, τις ασκήσεις ενδυνάμωσης και τα ορθοπεδικά στηρίγματα. Η φαρμακολογική αντιμετώπιση γίνεται αρχικά με την χορήγηση παρακεταμόλης, ισχυρών αναλγητικών και αντιφλεγμονώδων ως την ενδοαρθρική χορήγηση ιξωδοαναπληρωτικών και κορτικοστεροειδών. Η χειρουργική αντιμετώπιση εφαρμόζεται μόνο στις περιπτώσεις όπου δεν υπάρχει απόκριση του ασθενούς στις άλλες θεραπείες^[1]. Γενικά, η θεραπεία συνιστάται να ξεκινά από τις πιο ασφαλείς και λιγότερο παρεμβατικές μεθόδους έως τις πιο παρεμβατικές και ακριβές^[6].

Η οστεοαρθρίτιδα στους ίππους παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με την οστεοαρθρίτιδα στους ανθρώπους, όμως παρουσιάζει και κάποιες διαφορές, που έγκεινται στον τρόπο κίνησης και στην ηλικία εμφάνισης της ασθένειας^[7]. Οι ίπποι χρησιμοποιούνται ως ζωικό μοντέλο τόσο γιατί προσβάλλονται συχνά και φυσικά από την οστεοαρθρίτιδα και διαθέτουν παρόμοια χαρακτηριστικά με τον άνθρωπο όσο και λόγω των μηχανισμών της ασθένειας στους ίππους που είναι παρόμοιοι με αυτούς που εμφανίζονται στους ανθρώπους^[8]. Τονίζεται ότι η οστεοαρθρίτιδα στους ίππους προκαλείται από παράγοντες όπως οι τραυματισμοί και η καταπόνηση των αρθρώσεων κατά τη διάρκεια των προπονήσεων και διαγωνισμών των αθλητικών και άγριων ίππων^[9]. Έτσι, οι αθλητικοί ίπποι που υποβάλλονται σε αυξημένες μηχανικές καταπονήσεις και υπόκεινται σε τραυματισμούς κατά τη διάρκεια αγώνων και προπονήσεων έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης της οστεοαρθρίτιδας^[7]. Σημειώνεται ότι δύο από τις συχνότερες αρθρώσεις που προσβάλλονται από οστεοαρθρίτιδα στους ίππους είναι η μετακαρπιοφαλαγγική (fetlock) και η άρθρωση του καρπού (carpus). Η μετακαρπιοφαλαγγική άρθρωση είναι αυτή που προσβάλλεται συχνότερα και αποτελεί μία από τις μικρότερες αρθρώσεις σε έναν ίππο, που φέρει όμως ολόκληρο το βάρος του σε μία πολύ μικρή επιφάνεια κατά τη διάρκεια του καλπασμού^[9].

Η αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας στους ίππους, όπως και στους ανθρώπους, εστιάζεται στη διαχείριση των συμπτωμάτων της, με την επιβράδυνση της φθοράς της άρθρωσης, ενώ παράλληλα και η φαρμακολογική αντιμετώπιση της ασθένειας περιλαμβάνει τις ίδιες κλάσεις φαρμάκων που χορηγούνται και για ανθρώπινη χρήση^[8]. Έτσι, η έρευνα αυτή αποτελεί, όσο μπορούμε να γνωρίζουμε, την πρώτη *in vivo* μελέτη σε άλογα, για τον έλεγχο της δράσης των ενδοαρθρικών ενέσεων ιξωδοαναπλήρωσης και των κορτικοστεροειδών ενέσεων. Οι ενέσεις ιξωδοαναπλήρωσης με υαλουρονικό οξύ υψηλού μοριακού βάρους χορηγούνται για την αποκατάσταση των ρεολογικών ιδιοτήτων του αρθρικού υγρού παράγοντας μηχανικά, αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα, ενώ οι ενέσεις κορτικοστεροειδών παρατεταμένης δράσης με βηταμεθαζόνη για την ανακούφιση του πόνου, της δυσκαμψίας και την αντιμετώπιση της φλεγμονής στην άρθρωση. Συγκεκριμένα, στόχος είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικής δράσης των ανωτέρω ενέσεων μέσω της *in vivo* και *in vitro* καταγραφής των ρεολογικών ιδιοτήτων δειγμάτων αρθρικού υγρού που προέρχεται από παθολογικές μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις ίππων με οστεοαρθρίτιδα.

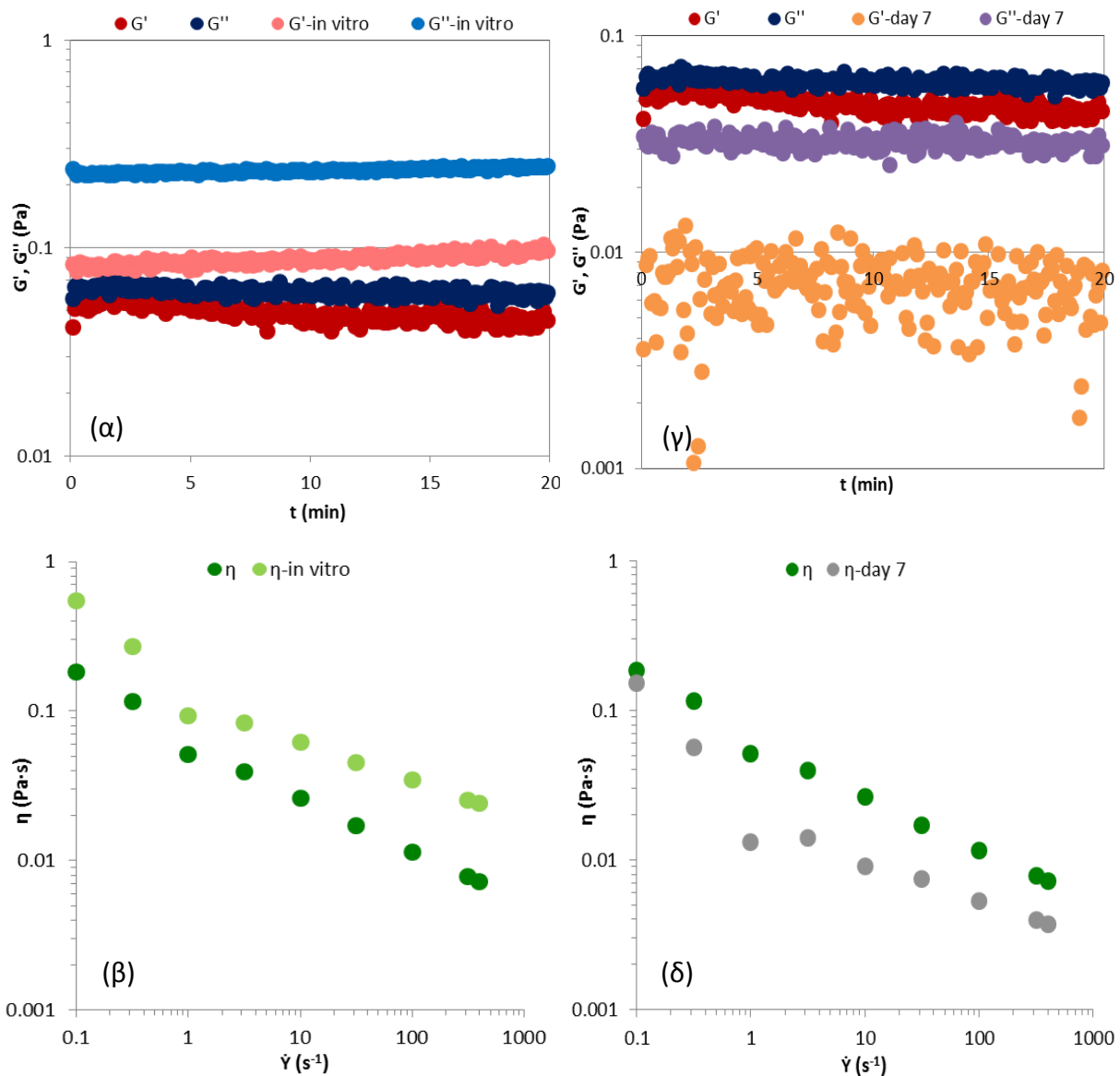
ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Το πρωτόκολλο της μελέτης περιλαμβάνει τη συμμετοχή συνολικά επτά ενεργών αθλητικών ίππων ηλικίας 8 έως 22 ετών, οι οποίοι πάσχουν από οστεοαρθρίτιδα της μετακαρπιοφαλαγγικής (fetlock) άρθρωσης και παρουσιάζουν βαθμό χωλότητας πάνω από 3/10 σε ένα πρόσθιο άκρο. Η διάγνωση της οστεοαρθρίτιδας πραγματοποιείται μετά από ορθοπεδική εξέταση και ακτινολογικό έλεγχο. Οι ίπποι χωρίζονται σε δύο ομάδες, όπου στη μια ομάδα χορηγείται ενδοαρθρικά υαλουρονικό οξύ και στην άλλη ομάδα κορτικοστεροειδές, ενώ παράλληλα όλες οι αρθροκεντήσεις, καθώς και η συλλογή των δειγμάτων του αρθρικού υγρού όγκου 3-5ml, διεξάγονται σε συνθήκες στάβλου μετά από προετοιμασία με άσηπτο τρόπο της περιοχής στην οποία πραγματοποιείται η παρακέντηση. Ο ίππος παραμένει εκτός αθλητικής δραστηριότητας για τέσσερις ημέρες, μετά την ενδοαρθρική χορήγηση σκευάσματος στη μετακαρπιοφαλαγγική άρθρωση. Ως ημέρα 0 ορίζεται η ημέρα της πρώτης δειγματοληψίας αρθρικού υγρού, ενώ πραγματοποιούνται επαναλαμβανόμενοι κλινικοί έλεγχοι για την εκτίμηση του βαθμού χωλότητας στις ημέρες 7, 15, 30, 65. Παράλληλα, διεξάγονται αρθροκεντήσεις τις ημέρες 7, 15, 30, 65 για τον προσδιορισμό των ιδιοτήτων του αρθρικού υγρού. Μετά τη λήψη των δειγμάτων γίνεται, εντός εικοσιτετραώρου, η πλήρης καταγραφή των ρεολογικών ιδιοτήτων και της ιξωδοελαστικότητας του αρθρικού υγρού. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιείται ρεόμετρο ελεγχόμενης τάσης με επίπεδη γεωμετρία από ανοξείδωτο ατσάλι και διάμετρο 40mm, ενώ επιλέγεται μετρητικό σύστημα παράλληλων πλακών. Η μελέτη των ρεολογικών ιδιοτήτων του αρθρικού υγρού γίνεται με δύο κατηγορίες πειραμάτων. Τα *in vivo* πειράματα διεξάγονται στις ημέρες 0, 7, 15, 30 και 60 του πρωτοκόλλου, όπου μετά τη συλλογή γίνεται ο ρεολογικός χαρακτηρισμός των δειγμάτων του αρθρικού υγρού των ίππων και τα *in vitro* πειράματα στα οποία γίνεται *in vitro* προσθήκη υαλουρονικού οξέος και βηταμεθαζόνης μόνο στα δείγματα της ημέρας 0, δηλαδή στο αρθρικό υγρό πριν την έγχυση των σκευασμάτων για την οστεοαρθρίτιδα. Σε κάθε ένα από αυτά τα πειράματα διεξάγονται δύο επιμέρους τύποι πειραματικών μετρήσεων σε θερμοκρασία $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$. Η ταλαντωτική (dynamic oscillatory time sweep) μέτρηση διάρκειας 20min πραγματοποιείται για την καταγραφή των ιξωδοελαστικών παραμέτρων των δειγμάτων, δηλαδή του μέτρου ελαστικότητας (G') και του μέτρου ιξώδους (G'') και η σταθερής κατάστασης (steady state flow step) μέτρηση διάρκειας 10min που γίνεται για την καταγραφή του ιξώδους (η) σε συνάρτηση με το ρυθμό διάτμησης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αντιμετώπιση της οστεοαρθρίτιδας στους ίππους, όπως και στους ανθρώπους, εστιάζεται στη διαχείριση των συμπτωμάτων της, με την επιβράδυνση της φθοράς της άρθρωσης ενώ σήμερα χρησιμοποιούνται ευρύτατα δύο ειδών ενέσεις, ιξωδοαναπλήρωσης και κορτικοστεροειδών, οι οποίες μελετώνται στην παρούσα εργασία. Η ανάλυση των πειραματικών δεδομένων που προέκυψαν από τα δείγματα αρθρικού υγρού των παθολογικών αρθρώσεων ίππων δίνει τα αποτελέσματα της μελέτης που αφορούν στις ρεολογικές ιδιότητες του αρθρικού υγρού από τις αρθρώσεις αυτές. Ειδικότερα, τα αποτελέσματα που εξάγονται αφορούν τον ιξωδοελαστικό και μη Νευτωνικό χαρακτήρα του αρθρικού υγρού, την επίδραση μιας ένεσης σκευάσματος ιξωδοαναπλήρωσης και κορτικοστεροειδών στις ρεολογικές ιδιότητες του αρθρικού υγρού στις παθολογικές αρθρώσεις, καθώς και τη δράση των ουσιών αυτών συναρτήσει του χρόνου. Στο σχήμα 1 δίνονται τα αποτελέσματα των πειραμάτων που προέκυψαν για ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα αρθρικού υγρού από παθολογική άρθρωση. Συγκεκριμένα, στο σχήμα 1α και 1β δίνονται τα αποτελέσματα μεταξύ των *in vivo* και *in vitro* πειραμάτων του δείγματος την ημέρα 0, όπου φαίνεται η στιγμιαία βελτίωση των ρεολογικών ιδιοτήτων με την προσθήκη υαλουρονικού οξέος *in vitro*. Ειδικότερα, τόσο το μέτρο ελαστικότητας (G') και το μέτρο ιξώδους (G'') όσο και το ιξώδες (η) αυξάνονται σε όλη τη διάρκεια των πειραματικών μετρήσεων. Επιπρόσθετα, στο σχήμα 1γ και 1δ δίνονται τα αποτελέσματα του δείγματος μεταξύ της ημέρας 0

και της ημέρας 7 για τα *in vivo* πειράματα. Συγκεκριμένα, από τα σχήματα αυτά φαίνεται να υπάρχει αρνητική επίδραση σε όλες τις ρεολογικές ιδιότητες του αρθρικού υγρού από την προσθήκη του υαλουρονικού οξέος στις παθολογικές μετακαρπιοφαλαγγικές αρθρώσεις των ίππων.



Σχήμα 1. (α) Αποτελέσματα μετρήσεων «Time Sweep» μεταξύ των *in vivo* και *in vitro* πειραμάτων δείγματος της ημέρας 0 αρθρικού υγρού από παθολογικές αρθρώσεις ίππων για το μέτρο ελαστικότητας (G') και το μέτρο ιξώδους (G'') έπειτα από χορήγηση υαλουρονικού οξέος. (β) Αποτελέσματα μετρήσεων «Flow Step» μεταξύ των *in vivo* και *in vitro* πειραμάτων δείγματος της ημέρας 0 αρθρικού υγρού από παθολογικές αρθρώσεις ίππων για το ιξώδες (η) έπειτα από χορήγηση υαλουρονικού οξέος. (γ) Συγκριτικά αποτελέσματα μετρήσεων «Time Sweep» μεταξύ της ημέρας 0 και ημέρας 7 δείγματος των *in vivo* πειραμάτων για το μέτρο ελαστικότητας (G') και το μέτρο ιξώδους (G'') έπειτα από χορήγηση υαλουρονικού οξέος. (δ) Συγκριτικά αποτελέσματα μετρήσεων «Flow Step» μεταξύ της ημέρας 0 και ημέρας 7 δείγματος των *in vivo* πειραμάτων για το ιξώδες (η) έπειτα από χορήγηση υαλουρονικού οξέος.

Αξίζει να σημειωθεί ότι από τις ταλαντωτικές μετρήσεις «Time Sweep» διαπιστώνεται ο ιξωδοελαστικός χαρακτήρας του αρθρικού υγρού, ενώ παράλληλα φαίνεται ότι η ιξώδης συμπεριφορά κυριαρχεί ελάχιστα έναντι της ελαστικής στην επιλεγμένη συχνότητα ταλάντωσης, με βάση το σχήμα 1. Επιπλέον, από τα αποτελέσματα των μετρήσεων σταθερής κατάστασης «Flow Step» διαπιστώνεται ο χαρακτήρας της διατμητικής λέπτυνσης του ρευστού, αφού το

ιξώδες μειώνεται εκθετικά με αύξηση του ρυθμού διάτμησης ακολουθώντας το μοντέλο «Power law», όμως δεν είναι πλήρως ορατά, στο συγκεκριμένο εύρος ρυθμού διάτμησης ($0.1-400s^{-1}$), τα πλατώ μηδενικού και απείρου ρυθμού διάτμησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα τελευταία 20 χρόνια χρησιμοποιούνται ευρύτατα οι ενδοαρθρικές ενέσεις ιξωδοαναπλήρωσης και κορτικοστεροειδών τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα, κυρίως ίππους. Ωστόσο, η παρούσα μελέτη, από όσο γνωρίζουμε, είναι η πρώτη για τον *in vivo* έλεγχο δράσης των σκευασμάτων αυτών στις ρεολογικές ιδιότητες του αρθρικού υγρού σε παθολογικές αρθρώσεις ίππων. Με το πέρας της μελέτης των ενδοαρθρικών ενέσεων οστεοαρθρίτιδας, δηλαδή των ενέσεων ιξωδοαναπλήρωσης και κορτικοστεροειδών, μπορούν να διατυπωθούν ορισμένα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητά τους στη βελτίωση της ρεολογίας του αρθρικού υγρού προερχόμενο από παθολογικές αρθρώσεις ίππων. Αρχικά, από τη συνολική αποτίμηση για την *in vivo* και *in vitro* δράση του ενδοαρθρικού ιξωδοαναπληρωτικού υαλουρονικού οξέος και του κορτικοστεροειδούς συμπεραίνεται ότι είναι απαραίτητη η εύρεση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Αυτό έγκειται στο γεγονός ότι οι υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις τόσο με το σκεύασμα της ιξωδοαναπλήρωσης όσο και με το σκεύασμα του κορτικοστεροειδούς δεν προσφέρουν τις αναμενόμενες ιδανικές βελτιώσεις στη ρεολογία του αρθρικού υγρού. Επιπρόσθετα, από τις δυναμικές ταλαντωτικές μετρήσεις επιβεβαιώνεται ο ιξωδοελαστικός χαρακτήρας του αρθρικού υγρού, που είναι πολύ σημαντικός στις εμβιομηχανικές ιδιότητές του. Ο ιξώδης χαρακτήρας στις μικρές κινήσεις των αρθρώσεων, επιτρέπει την ικανοποιητική λίπανση της επιφάνειας των αρθρικών χόνδρων, ενώ ο ελαστικός χαρακτήρας σε απότομες κινήσεις όπως η άθληση, επιτρέπει την αποτελεσματική απορρόφηση των κραδασμών. Επιπλέον, από τις μετρήσεις σταθερής κατάστασης διαπιστώνεται η μη Νευτωνική φύση του αρθρικού υγρού και η συμπεριφορά διατμητικής λέπτυνσης. Εν κατακλείδι, από τις ρεολογικές μετρήσεις στο αρθρικό υγρό την ημέρα 0, δηλαδή πριν την έγχυση οποιουδήποτε φαρμακευτικού σκευάσματος, προκύπτει ένα μεγάλο εύρος τιμών ρεολογικών ιδιοτήτων αρθρικού υγρού, που προέρχεται από τις, δώδεκα υπό μελέτη, κλινικά παθολογικές αρθρώσεις ίππων. Η μεγάλη διακύμανση των τιμών των ρεολογικών ιδιοτήτων πιθανόν να οφείλεται και στη βιοποικιλότητα των ειδών, καθώς και στο διαφορετικό στάδιο της νόσου στο οποίο μπορεί να βρίσκεται κάθε εξεταζόμενος ίππος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] S. Udgata. Journal of Pharmacy and Biological Sciences 9(5) (2014) 2319-7676.
- [2] D. Heinegard, T. Saxne. Nature Reviews Rheumatology 7 (2011) 50-56
- [3] M.J.L. Petrtyl, J. Lisal, J. Danesova. Biomaterials-Physics and Chemistry, InTech 10 (2011)
- [4] A. Lurati, A. Laria, D. Mazzocchi, K.A. Re, M. Marrazza, M. Scarpellini. Osteoarthritis and Cartilage 23(1) (2015) 88-93
- [5] S. Tanna. World Health Organization (2013)
- [6] K. Sinusas. Am. Fam. Physician. 85(1) (2012) 49-56
- [7] J.A. Kidd, C. Fuller, A.R.S. Barr. Equine Veterinary Education 13(3) (2001) 160-168
- [8] C.W. McIlwraith, D.D. Frisbie, C.E. Kawcak. Bone Joint Res 1(11) (2012) 297-309
- [9] C.E. Cantley, E.C. Firth, J.W. Delahunt, D.U. Pfeiffer, K.G. Thompson. Equine Vet J. 31(1) (1999) 73-81