

Artrozlarda İlaç Tedavisi

NECDET TUNA *

Romatizma! hastalıklarla uğraşan uzman hekimlerin ve pratisyenlerin karşılaştıkları hastaların yaklaşık yarısından fazlası artrozlar, yani eklemlerinde ve omurgalarında dejeneratif değişiklikleri olanlardır. Hareket sistemindeki bu dejeneratif değişiklikler, genelde, yıllara paralel olarak artar ve 50 yaşını geçipte eklemlerinde ve omurgasında, az veya çok, aşınma ve yıpranması olmayan insan yoktur.

Artrozun çevresel eklemlerde öncelikle geliştiği yerler; diz, kalça ve el parmaklarının uç (DIF) eklemleridir. Omurgadaysa en sık boyun ve bel bölgelerinde görülür.

Bazı yazarlar artrozu, primer ve sekonder olarak ayırırlar. Primer artrozlarda, oluş nedeninin eklemde bulunduğu ve ilk dejeneratif değişikliğin eklemde başladığı iddia edilmektedir. Günümüzde egemen olan kanı ise, tüm artrozların sekonder olarak geliştiği ve eklemde saptanan ilk belirtilerin sekonder orijinli olduğu yönündedir. Başka bir deyişle, eklemde saptanan ilk patolojik değişiklikler bir başlangıç değil, bir sonuçtur ve nedeni de eklem dışındadır.

Eklem kıkırdağım sonunda tam yıkıma kadar götürebilen bu zedelenmelerin oluş nedenleri çok yönlüdür. Genelde, bir veya birkaçı birlikte, ortaklaşa etkili olurlar. Yani, etkileri komplekstir. Erken başlayan dejeneratif değişikliklerin çoğunda kabul edilen kalıtımsal eğilim (dispozisyon) yanı sıra, çevresel eklemlerde ve omurgada doğuştan veya sonradan olma yapı bozuklukları (coxa valga vb.); sportif ve mesleki tek yanlı aşırı yüklenmeler gibi mekanik zorlanmalar, ürik asit, hemojentinik asit, kalsiyum fosfat ve lipitler gibi metabolizma artıklarının birikimi ve bunlara bağlı olarak aralıksız yinelenen enflamasyon irritasyonları, hormonal değişiklikler ve hiç kuşkusuz yerel dolaşım ve beslenme bozuklukları, eklem kıkırdağındaki dejenerasyon oluşumunda etkili faktörlerdir. Bu nedenlerin başında gelen, belki de en önemlisi, eklem kıkırdağının kendine özgü bir dolaşım sistemi bulunmamasıdır. Beslenme, sinovyal sıvıdan ve subkond-

rai kemikteki kapiller ağından diffüzyon yoluyla olur. Bu nedenle eklem kıkırdağının beslenmesi sinovyal sıvı, kemik metabolizması ve eklem kapsülündeki patolojik değişikliklerle yakından ilgilidir. Artrozlu eklemde, kapiller ve sinovyal sıvı ile eklem kıkırdağı arasındaki diffüzyon yolu uzamıştır.

Çok kez birbirinden ayırt edilemeyen bu iç ve dış etyolojik faktörlerin etkisiyle eklem kıkırdağında gelişen biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler, dejenerasyonun tipik belirtilerini gösterir. Eklem kıkırdağının yapısındaki kondritin sülfat yoğunluğu azalır, polisakkarit zincirleri kısalır ve proteoglykanların dağılım düzeninin yozlaşmasıyla kıkırdağın kalınlığı ve mekanik niteliği bozulur. Yük taşıma gücü ve esnekliği azalır. Mikroskopda, eklem yüzeyinin parlaklığını yitirerek inatlaştığı ve kabalaştığı, yüzeysel kıkırdağ katmanlarının yerlerinden kalktığı ve kollajen liflerinin kalınlaştığı görülür.

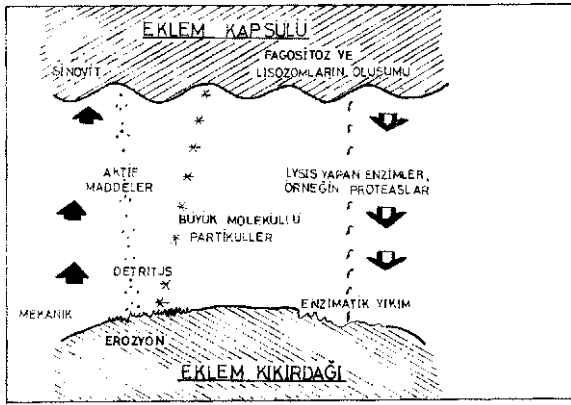
Zamanla eklem yüzünün kenarlarında hipertrofik kemik çıkıntıları (osteofitler) oluşur ve çevrede, yük dağılımındaki dengesizlik sonucu, basınç altında kalan kemik alanlarında skleroz gelişir. Kıkırdağ ana maddesinin yapım ve yıkımı arasındaki denge, yıkım lehine bozulmuştur.

Eklemdeki bu patolojik değişiklikler hiç bir klinik belirti vermeden uzun süre böyle kalabilir (sessiz artroz). Bazen, rastlantı sonucu röntgen filimlerinde görülebilir. Günün birinde, kesinlikle belirlenemeyen bir X faktörünün etkisiyle, klinik belirtiler ortaya çıkar. Bu X faktörleri, başka bir deyişle irritan faktörler, fonksiyonel zorlanmalar veya travmatik zedelenmeler, meteorolojik değişiklikler, fokal enfeksiyonlar ve ruhsal stersler olabilir. Bu irritan faktörlerin, tedavide göz önünde tutulması gerekir.

Zedelenerek kıkırdağı erozyona uğramış eklemde, irritan faktörlerin etkisiyle zaman zaman alevlenmeler, yani yangılanma olur. Ancak bu yangı, romatoid artritteki gibi humoral değil, eklem içinde gelişen bir olaydır ve bu da sterildir.

* Fiziktedavi ve Rehabilitasyon Uzmanı. Ankara, Mithatpaş. Cad. 36/2

Eklemdeki bu yangılanmanın gelişimi Resim-1'de şematik olarak gösterilmiştir. Erozyona uğramış olan eklem yüzeyinin düzgünlüğü, yani devamlılığı kaybolmuş ve yer yer pürtüklenmiş alanlar oluşmuştur (mekanik yıkım veya mekanik erozyon). Vücut ağırlığı veya eklemi hareket ettiren güçlerin etkisiyle karşılıklı birbiri üzerine sürtünen eklem kıkırdağından, kaba bir benzetmeyle, zımpara kağıdının sert bir yüzeye sürtülmesi sonucu kağıttan koparak düşen tanecikler gibi, erozyonlu alandan kopan çok küçük kıkırdak parçacıkları (detritus) eklem boşluğuna düşer. Bu aktif parçacıkların, kondrositlerin yıkımının ve sürtüşmenin de etkisiyle eklemde steril bir yangı, bir sinovit gelişir (atrozun alevlenmesi, aktif atroz).



Resim - 1

Ayrıca, eklem boşluğunda bir yabancı cisim niteliği kazanan detritusların makrofajlarca (lökosit ve sinoviyitler) fagositozuyla lizozomal enzimler serbest hale geçer. Bu enzimler yanı sıra serbest hale geçmiş bulunan polipeptit ve prostaglandinler, aslında mekanik erozyona uğramış eklem kıkırdağındaki dejenerasyonu başka bir yönden, enzimatik yoldan sürdürürler. Proteazlar da eklem boşluğuna düşmüş küçük kıkırdak parçacıklarını yalnız daha küçük parçacıklara ayırmakla kalmazlar, sağlam kalmış kıkırdak alanlarının enzimatik yıkımını devam ettirirler. Ayrıca, küçük parçacıklara ayrılarak sayıları daha da çoğalan detrituslar fagosite edildikçe, serbest hale geçen lisis yapan enzimlerin miktarı daha da artar. Kısacası, mekanik olarak başlayan kıkırdak yıkımı enzimatik olarak da devam eder.

Ne var ki, eklemde sürüp giden dejeneratif değişiklikler yalnız eklemde sınırlı kalmaz. Zamanla eklem yumuşak dokuların, yani eklem kapsülü, eklem kasları ve bağlarıyla, bunların kemiklere yapıştıkları alanlar (entesis) da olaya kırıyır (periartroz).

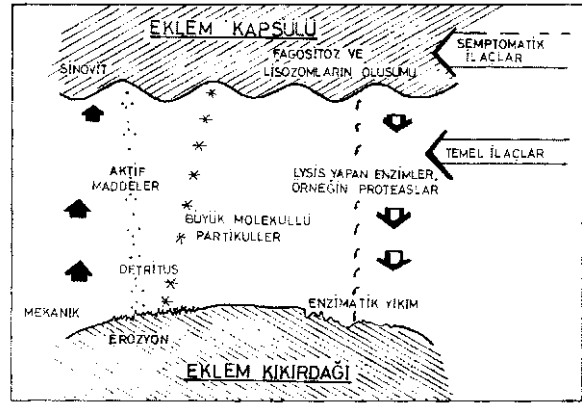
Bu kısa açıklamadan da anlaşılabilceği gibi, eklemlerdeki dejeneratif değişikliklerin oluşumunda ve klinik belirtilerin ortaya çıkmasında mekanik, metabolitik, enzimatik ve enflamasyon faktörleri

ortaklaşa etkili olmaktadır. Bunun için, artrozlu hastada uygulanacak tedavi tüm bu faktörlere ve bunların ürünlerine yönelik olmalıdır.

1. Fazla kilolar, aşırı zorlanmalar, travmalar, statik bozukluklar, ruhsal stresler ve fokal enfeksiyonlar gibi eklemde başlamış olan dejenerasyonun ilerlemesini kolaylaştıran irritasyon faktörleri varsa karşı önlemler alınmalıdır.

2. Artrozlu eklemlerde, daha erken dönemlerde, eklem kapsülü ve bağ sistemindeki noziseptif reseptörlerin çeşitli yollarla uyarılmasına bir tepki olan refleksif hipertotoninin etkisiyle tendomiyoz ve kaslarda atrofi gelişebilir. Ayrıca, olaya katılan kaslarda nisbi kapiler iskemiye bağlı hipoksi ve asidoz da vardır. Henüz aktive olmamış artrozlu bir eklemdeki ağrı ve hareket kısıtlanmasının nedeni, periartiküler dokudaki bu dejeneratif değişiklikler, yani periartrozdur. Bu dönemde uygun fiziktedavi ajanları, özellikle ısı ve bilinçli bir masaj yanı sıra, kalça ve diz gibi yük taşıyan eklemlerde, eklem üzerindeki yük kaldırıldıktan sonra, hatta bazen traksiyon altında yaptırılacak aktif egzersizler, hastanın sorunlarını en aza indirmeye yeterlidir. Omurga için de aynı yöntemler geçerlidir.

3. Kapsülde irritasyon ve dolayısıyla sinovit yapan aktif maddeler inaktive edilmeli; başlamış olan kimyasal enflamasyon durdurulmalıdır (Resim 2). En azından, periartrozun veya enflamasyonun sonucu olan ve çok kez hastayı hekime gitmeye zorlayan ağrı, uygun ilaçlarla azaltılmalı veya yok edilmelidir.



Resim - 2

4. Eklem kıkırdağındaki dejenerasyonun durdurulması ve rejeneratif önlemlerin alınması (temel veya baz ilaçlar).

İlaç tedavisi, genel artroz tedavisinin sadece bir bölümünü oluşturmaktadır, yukarıdaki sıralamaya göre sadece üçüncü maddedeki yangılı değişikliklerle sınırlı kalmaktadır.

Artrozlardaki tıbbi tedavi şöyle derlenebilir:

1. Genel tedavi: Psikotrop ilaçlar ve miyorelax-

sanlar yanı sıra, yerel olarak dıştan uygulanan antiflojistik ve vasoaktif preparatlar.

2. Sekonder olarak ortaya çıkabilen değişikliklerde, örneğin osteoporozda, aktif egzersizle birlikte, kalsiyum, flor preparatlarıyla D, vitamini ve seks hormonları,

3. Lokal anesteziyelerle periartiküler dokularda enfiltrasyon, peros veya paranteral aneljezikler,

4. Steroid olmayan antiromatizmal ilaçlar (SOARİ).

5. Steroidler,

6. Eklem kıkırdağını korudukları, dejeneransı önledikleri ve hatta rajenere ettikleri ileri sürülen preparatlar, yani TEMEL (BAZ) İLAÇLAR.

STEROİD OLMAYAN ANTIROMATİZMAL İLAÇLAR (SOARİ)

İlk üç maddede açıklanan uygulamalar genel tedavi yöntemleri olduğu için ayrı bir açıklamayı gereksiz görüyoruz. SOARİ'm etkileri, etki mekanizmaları ve dozları Türkiye Klinikleri'nin bundan önceki sayısında etraflıca açıklanmıştır⁴. Bu antiflojistik ilaçlar, gerek yangılı romatizmal hastalıklarda ve gerekse atrozun aktif dönemindeki steril sinovitte, lizozomal enzimlerin serbest hale geçmesinin engellenmesi, lizozomal zarın stabilize edilmesi, prostaglandinlerin oluşumunun inhibe edilmesi, serbest hale geçmiş bulunan öteki enzimlerin (proteazlar vb.) inaktive edilmesi vb. yoluyla etkili olmaktadır. Bu preparatların başlıcaları aynı makalede 4 numaralı tabloda derlenmiştir.

Ne var ki, SOARİ'nin tüm bu olumlu etkileri yanı sıra, eklem kıkırdağı üzerinde, özellikle artrozlu eklemde istenmiyen biz dizi yan etkileri vardır (Tablo 1 ve 2).Kalbhen'egöre, SOARİ'nin fare ve koyalın eklemelerinin içine enjeksiyonundan sonra eklem kıkırdağında görülen değişikliklerin radyolojik, makroskopik, histolojik, biyokimyasal ve elektron mikroskopiyile incelenmesi sonucu elde edilen bulgular, insanın artrozlu eklemdeki dejeneratif değişikliklere benzemektedir. Eklem kıkırdağında, yüzeysel erozyonlar yanı sıra, bazen subkondral kemik dokusuna kadar varabilen yıkım olabilmekte, glukosaminoglykanen sentezi ve genelde mukopolisakkaritlere S bağlanması engellenmektedir. Bu bulgulara göre, hayvan deneyleri sonuçlarının insana olduğu gibi aktarılması her ne kadar olanaksız ise de, uzun süreli ve yüksek dozda verilen SOARİ'nin insanın eklem kıkırdağında benzer patolojik değişiklikleri yapmayacağı da söylenemez. Bunun için, basit analjezikler ve alınacak öteki önlemlerle yardımcı olunabilecek her ağrısı olan hastaya hemen SOARİ dan birini vermek ve devamlı kullanmasını söylemek, belki de ona iyilik yerine kötülük yapmaktır.

Tablo 1

Antiflojistik İlaçların Bağdnkmu Metabolizması Üzerine Olumsuz Etkileri (Kalhhen 'den)

- A. **Proteoglykanenlere aminosakkarit (glukoz ve galaktoz), sülfat, aminoasit bağlanması ve aminoglukoz sentezini engelleyerek Proteoglykanen sentezini inhibe ederler.**
- B. **Protein sentezini inhibe ederler**
- C. **Kollajen sentezini inhibe ederler**
- D. **Hücre bölünmesini inhibe ederler (antiproliferatif ya da sitostatik etki)**

Tablo 2

Deney Hayvanlarının Diz Eklemelerine En/ekte Edildiklerinde Gonartroz Yapan Antiromatizmal İlaçlar (Kalbhen 1980)

Sodyum salisilat, fenilbutazon, oksifenbutazon, Ibuprofen, bumadizon, klefezon, flufenamik asit, nifluminik asit, indometazin, salisilamid, dexametazon.

Eklemde ağır dejeneratif değişikliği veya akut sinoviti olan bir hastada kuvvetli analjeziklerle ağrının kesilmesinin, hastaya başka bir yönden de zararı dokunabilir. Ağrısı kesilen hasta, iyileştiğini sanarak eklemi zorlayarak kullanmaya devam ederse, eklemdeki yıkım daha da artacaktır. Bu nedenle de, aktif artrozlu ve ağrılı bir eklemde, alevlenmenin atlatılmasına kadar kısa süreli verilecek SOARİ yanı sıra 1. maddede belirtilen koruyucu önlemler alınmalı ve hastanın eklemi zorlaması önlenmelidir. Periartrözün neden olduğu ağrılar ise, SOARİ yerine fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleriyle tedavi edilmelidir.

STEROİDLER

Yüksek dozda verilmelerine karşın SOARİ la kontrol altına alınamayan aktif artrozlu eklemde, eklem içine verilecek steroidler sinoviti durdurmakta, eksudasyonu inhibe etmekte ve dolayısıyla hastanın yakınmaları kısa sürede kaybolmaktadır. Ne var ki, bugün bildiklerimize göre, eklem içine verilen steroidler eklem metabolizmasını olumsuz yönde etkilemekte, mukopolisakkarit sentezini tümüyle durdurmakta ve proliferasyon olaylarını hızlandırmaktadır. Yani, hastanın yakınmalarını bazen kaldırmakta, fakat eklemdeki dejeneransı da-

ha da arttırmaktadır. Ayrıca, şayet kristal Steroid süspansiyonu enjekte edilmişse, kristal sinoviti de oluşabilmektedir. Yanlışlıkla tendon içine verilirse, tendonda yırtıklar da meydana gelebilmektedir.

Ancak günümüzde bu konuda kesin bir açıklık yoktur ve eklem içi enjeksiyonlarını salık verenler hiç de az değildir. Kanımızca bu davranış, biraz da kolay yolu seçmektir. Çünkü, gerek literatüre ve gerekse kendi uygulamalarımızdan aldığımız sonuçlara göre, artrozlu eklemlerdeki akut sinovitlerde, eklem içi Steroid enjeksiyonuna gerek kalmadan, yeteri kadar yüksek dozda ağızdan verilecek SOARİ'la tablo kontrol altına alınabilmektedir. Buna rağmen yangı devam ederse, tedaviye nisbeten yüksek dozda, örneğin 20-30 mg Prednisolon eşdeğeri herhangi bir Steroid ekleyip, doz hergün hızla azaltılırsa, 6-7 gün içinde hastanın yakınmaları kaybolmaktadır. Tüm Steroid dozu sabahlan, günün öteki saatlerinde SOARİ ve gece yatarken de bir SOARİ suppozitivan verilebilir. Steroid kesildikten sonra, SOARİ da yavaş yavaş azaltılır. Çok kez, en geç 2-3 hafta sonra bunlara da gerek kalmaz ve yumuşak doku değişiklikleri için fiziktedavi ve egzersizlere geçilebilir. Yalnız, Steroid verilmeye başlamadan önce, steroidlere ilişkin kontrendikasyonlar dikkatle gözden geçirilmelidir.

Özetiyecek olursak, genel artroz tedavisinde steroidlerin yeri yoktur. Akut sinovit tablolarında, SOARİ la başarı sağlanamadığı durumlarda, kısa süreli olarak ağızdan Steroid verilebilir.

Eklem içi enjeksiyonlarında, tüm öteki olumsuz yan etkilere ek olarak, muayenehanelerde yeterli sterilite sağlanmadan yapılan enjeksiyonlarda, eklem içine sürüklenmesi kolay olan mikroorganizmaların etkisiyle oluşabilecek enfeksiyonun dizin kaybı demek olacağı da unutulmamalıdır.

TEMEL veya BAZ İLAÇLAR

Eklem kıkırdağı bir kez dejenere oldu mu, onu yeniden tamamen eski haline döndürmek, eski kayganlığını sağlamak, en azından bugün için olanaksızdır. Ancak günümüzdeki ilaç listelerinde, eklem kıkırdağındaki yıkımı engelledikleri, mukopolisakkarit ve kondritin sülfat sentezini aktive ettikleri, dolayısıyla eklem kıkırdağı korudukları ve hatta rejenere ettikleri ileri sürülen bir dizi kondroprotektif madde bulunmaktadır. Ne var ki, bu preparatların eklem kıkırdağına olan etkileri konusunda tüm yazarların birlik olduklarını söylemek olanaksızdır.

Arteparon (glykosaminoglykan polysulfat), sentetik bir heparin preparatıdır. Eklem içinde, deri altına ve kas içine enjekte edilebilen bu preparatın, dejenere eklem kıkırdağında eksik olduğu ileri sürülen kondritin sülfatı tamamladığı, Proteoglykanen yıkımından sorumlu fermentlerin aktivitelerini

inhibe ettiği ve dolayısıyla kıkırdak ana maddesindeki yıkımı durdurduğu ileri sürülmektedir.

1965 yılından beri kullanılan Arteparon, eklem içi enjeksiyonlarından soma görülen aşın ağrı ve enfeksiyon nedeniyle, son yıllarda daha çok, kas içi enjeksiyonu biçiminde kullanılır olmuştur. Biraz yüksek dozda (125 mg) verildiğinde, aynı etkinin elde edilebildiği bildirilmektedir. Ayrıca, son yıllarda, bir kaç enjeksiyondan sonra anafilaktik şok, hatta ölüme biten kalp enfarktüslerinin görülmesi üzerine * ilacı yapan firma bazı noktalara hekimlerin dikkatini çekmiştir. Mukopolisakkaritin kükürt esterlerinin antikoagulan etkileri nedeniyle hemorajik diyatezlerde, yüksek tansiyonda, ağır karaciğer, böbrek ve pankreas hastalıklarında, mide ve duodenal ülserlerde vb. kullanılmamalıdır. 50 mg'lık eklem, 125 mg lik kas içi ampulleri vardır.

Dona - 200 S de bir glukosamin bileşimidir. Asit mukopolisakkarit sentezini aktive ettiği, kondritinsülfat molekülüne kükürt bağlanmasını kolaylaştırdığı ileri sürülmektedir.

SP 54 veya DAK - 16 (petosanpolysulfat), yarı sentetik bir polisakkarit esteridir. Preparatın, mukopolisakkarit yıkımında önemli rolü olan hyaluronidas ve kondritinsülfat hidrolaz'ı inhibe ettiği iddia edilmektedir, özellikle erken dönemdeki artrozlarda etkili olduğu bildirilmektedir. Her ampul 100 mg sodyum-pentosanpolysulfat içermektedir.

Arumalon (Alm) veya Rumalon (Fr), danalann sternokostal kıkırdak ve kırmızı kemik iliklerinden ekstraksiyon yoluyla elde edilmektedir. Kondritin sülfat sentezini aktive ettikleri ve mukopolisakkarit yıkımını engelledikleri kabul edilmektedir. 1 cc lik ampulleri vardır. Allerjik reaksiyonlar olabildiğinden, başlangıçta küçük dozlar verilerek hastanın duyarlılığı saptanmalıdır.

Bu uygulamalarda, kıkırdağın yapı taşlarından birinin, örneğin glukosamin'in dışardan verilerek asit mukopolisakkaritlerin sentez zincirinde tüm reaksiyon gelişmesini in vivo aktive etmesi ön görülmektedir. Ancak bu reaksiyonun oluşabilmesi için de tüm öteki yapı taşlarının yeteri kadar bulunması ve sadece izole bir glukosamin eksikliği gerekmektedir⁶. Ancak Kühn'un¹⁶ iddiasına göre kollajen sentezi ve fibrillerin birleşmesi için glukosamin değil galaktos gereklidir. Bu durumda kıkırdak dokusundan ve kırmızı kemik iliğinden elde edilen ekstraktların veya mukopolisakkarit kükürt esterinin bir kıkırdak koruma etkisi gösterebileceği kuşkuğu görünmektedir. Barz ve Dettmer'e göre de eksik olan kıkırdak yapı taşları değil, adozintrifosfat (AIT) dir⁷. Durum böyle ise, tedavinin amacının eklemlerin ATP düzeyinin yükseltilmesi olmalıdır. Böyle bir tedavinin uygulanabilmesi için de, her şeyden önce, mukopolisakkarit sentezi üzerine olumsuz etkisi olmayan bir preparatla birlikte, enflamasyonun yok edilmesi gerekir.

* Artznei-Telegrarn 10 (1982) 92

** Schweiz. Ärztezeitung 63 (1982) 1344

Sonuç olarak özetlenecek olursa, artrozların ilaç tedavisinde henüz hiç bir yönüyle açıklık yoktur ve ilaç, artroz tedavisinin sınırlı bir bölümünü oluşturmaktadır. Her şeyden önce eklem kırıkdağının metabolizmasını yükseltecek, daha iyi beslenmesini sağlayacak, tek yönlü ve aşırı zorlanmasını önleyecek önlemler alınmalı ve ilaç özellikle SOARI

sadece aktif artrozlarda verilmelidir. Kırıkdağı koruyucu önlemlerin en önemlisinin de üzerindeki yük kaldırıldıktan sonra eklemlerin aktif olarak çalıştırılması olduğunu önemi nedeniyle bir kez daha yinelenmekte yarar görüyoruz. Artrozlu bir kalça ve diz eklemi olan hastaya yürüme egzersizi! vermenin denli bir hata olduğu da bu kısa açıklamadan anlaşılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Bach, G.L. ve arkadaşları: Glykosarainoglykanpolysulfat zur Basistherapie der Arthrose. *Z.Rheumatol* 36(1977) 260-264.
- Barz, B. ve N. Dettmer: Grundlegendes über die Arthrose und Ihre Therapie. *Colloquia Rheumatologica*. Werk Verlag, München 1980.
3. Gallacchi, G. ve arkadaşları: Die Einlagerung intramuskulär applizierten Glykosaminoglykanpolysulfat in menschlichen Gelenknorpel. *Acta Rheumatol* 4(1979) 145-151.
4. Kalbhen, D.A., G.Schiller: Untersuchungen über die röntgenologische Erfassung degenerativer Gelenkerkrankungen bei einem neuen tierexperimentellen Arthrosenmodell. *Z. Rheumatol* 36 (1977) 247-249.
- Kalbhen, D.A.: Einflüsse antirheumatischer Pharmaka auf den Gelenknorpel. *Acta Rheumatol* 5 (1982) 211-217.
- Kühn, K.: Molekulare Defekte des Kollagens als Ursache von Bindegeweberkrankungen. *Arthrosen*. *Colloquia Rheumatologica*. W.Wirth ve H.H. Mathiasz de. Werk Verlag, München 1980.
- Mathies, H., F.J. Wagenhauser: Richtlinien zur Therapie rheumatischer Erkrankungen. Euler Verlag, Basel 1980.
- Mathies, H.: Sinnvoller Einsatz heutiger Therapiemöglichkeiten in der Praxis. *Colloquia Rheumatologica* 1. Werk Verlag, München 1977.
9. Mohr, W., P.Zeller: Der Abbau von enzymatisch verbleibendem Knorpel nach subkutaner Implantation. *Z.Rheumatol* 36 (1977) 247-259.
10. Rolland, W. Moskowitz: Treatment of Osteoarthritis. *Arthritis*. Daniel J. McCarty 9. Edition. Lea Febiger 1977 Philadelphia sayfa 1181-1193.
11. Schönhöfer, P.S.: Wirkungsweise nicht-steroidaler Antirheumatika. *Therapie Woche* 23 (1979) 9-15.
12. Tuna, N.: Romatizmal Hastalıklarda İlaç Tedavisi Romatizmal Hastalıklar Ayyıldız Matbaası, Ankara 1982 sayfa 150-196.
13. Tuna, N.: Artrozlar. Romatizmal Hastalıklar. Ayyıldız Matbaası, Ankara 1982 sayfa 537-557.
14. Tuna, N.: Romatoid Artrit İlaç Tedavisi. *Türkiye Klinikleri* 4 (1982) 317-326.
15. Warren, A. Katz: General Approach to the Management of Rheumatic Diseases. *Rheumatic Diseases*. Warren A. Katz sayfa 865-874.
16. William D.Robinson: Management of Degenerative Joint Disease. *Textbook of Rheumatology*. Kelley-Hams-Ruddy-Sledge. W.B. Saunders Co. Philadelphia-London-Toronto 1981 sayfa 1491-1498.
17. Wirth, W., H.H. Mathiasz: Arthrosen. *Colloquia Rheumatologica* 9. Werk Verlag München 1980.