

GONARTROZLU HASTALARA UYGULANAN NAPROXEN VE PROQUAZONUN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ethem SEBZECİ (xx)

Dr. İsrafil ŞİMŞEK (xxx)

ÖZET

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fiziksel. Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Kliniğinde Kasım-1982 Kasım-1983 tarihleri arasında gonartroz tanısıyla yatarak tedavi gören 36 olgu üzerinde yapıldı. İki gruba ayrılan olgular 3 haftalık süreyle belirli dozlarda naproxen ve proquazon tedavisine alındılar. Her iki ilacın diz degeneratif osteoartritindeki etkilerini belirlemek için, sabah sertliği, gece ağrısı, yürüme esnasındaki ağrılar gibi sub jektif semptomlar ile yürüme hızına ait objektif bulgular değerlendirme kriterleri olarak alındı.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası her iki ilacın etkileri belirlenerek istatistiksel anlamlılık dereceleri yönünden birbirleriyle karşılaştırıldı.

Naproxen ve proquazonun gonatrozda etkili olduğu ve benzer çalışma sonuçlarıyla uygunluğu saptandı.

GİRİŞ

Osteoarthritis: Hareketli eklemlerin idiopatik, yavaş ilerleyen, genellikle hayatın geç dönemlerinde ortaya çıkan -bazen de sekonder sebeplere bağlı olarak erken dönemde görülen eklem kıkırdağının degenerasyonu ile seyreden bir hastalık olup, subkondral kemik kalınlaşması, marginal osteofitler, eklem stabilite bozukluğu ve nükseden. ağrı hecmeleri, efüzyonlu sinovitis, eklem sertliği ile ilerleyici hareket kısıtlılığı gibi belirtilerle karakterizedir. 22,23,8,19,14,11.

(x) Ata. Üni. Tıp. Fak. Araş. Hast. Fiziksel Tıp ve Rehb. Anabilim Dalı Başkanı

(xx) " " " " " ' FTR Araştırma Görrvlisi.

(XXX) " " " " " " " " " " " "

Osteoartrit; osteoartroz, kondromalazik artroz, dejeneratif artrit, hipertrofik artrit, artrit deformans gibi terimlerle de anılır. 22,23,14,11.

Osteoartrit; tüm ırk ve toplumlarda eşit olarak görülür. Romatizmal hastaların takriben %40'ını teşkil eder. %60 kadınlarda, % 40 erkeklerde görülür. (2). Oranlar her toplumda sabit değildir. Bu hastalığın eklem dağılımında bazı farklılıklar vardır. Örneğin; kadınlarda el ve ayak parmakları ayak. diz ve ve servikal vertebraların daha sık tutulmasına karşılık erkeklerde öncelikle kalça eklemleri ve lomber vertebralar hastalığa yakalanır (4,22).

Etiyoloji ve patogenezi: osteoartritteki aşınma ve yıpranmalar. eklem mekanik özellikleriyle, eklemi etkileyen güçler arasındaki uyumsuzluk sonucu meydana gelmektedir (3,22). Bu nedenle eklemlerdeki dejeneratif değişikliklerin etyolojik faktörlerini iki yönden yani eklem kıkırdığının özellikleri ve eklemi belli zaman süresi içinde etkileyen güçler açısından değerlendirmek gerekir.

Halen tartışılmakla birlikte, klasik sınıflandırmayla artrozlar; primer ve sekonder sebeplere bağlı olarak gelişenler diye ikiye ayrılmaktadır. Primer etkenler: a) Kalıtsal etkenler, b) metabolizma bozuklukları, c) Endokrinolojik bozukluklar, Sekonder Etkenler, a) Travmalar, b) Yangılı hastalıkları, c) Eklemlerdeki biçim bozuklukları, d) Nörolojik bozukluklar, e) Statik bozukluklar. (22,23, 8,19,14,11).

Artrozda ilk patolojik olayın eklem kıkırdığında başladığında tüm bilim adamları birleşmektedir. Ne varki, kıkırdak dokusundaki bu yıkım olayını başlatan etkenler tam olarak bilinmiyor. Bilinen şekliyle; yaşın ilerlemesiyle eklem kıkırdığının canlılığı, diğer dokulara oranla daha erken azalmaya başlar. Bunun nedeni eklem kıkırdığının kan damarlarından yoksun oluşu, sinovyal sıvı ve subkondral kemikten difüzyon yoluyla beslenmek zorunda olmasıdır. Kıkırdak dokusunun beslenme güçlüğü, kapillerle sinovya arasındaki difüzyonun güçleşmesiyle başlar. Bu arada kondroitin sülfat yoğunluğunun azalması, polisakkarit zincirlerin kısalması ve proteoglikanların dağılımı düzeninin bozukluğunun eklenmesiyle fagositoz ve enzimatik salgı artar. Kıkırdığın fibril kalınlığı ve mekanik niteliği değişir. Bu değişiklikler anormal mekanik kuvvetlerin ortaya çıkmasına ve dejenerasyonun hızlanmasına neden olur. Sonuçta yapım ve yıkım olayları osteoartrite özgü sklerotik değişiklikler, osteofitler, psödokistler vb. gibi oluşumlarla bilinen osteoartrit tablosu yerleşmiş olur (3,8,11,14,19,22,23).

Klinikte en belirgin bulgu, ağrı ve çok uzun sürmeyen sabah sertliğidir. Tutulan eklem lokalizasyonuna göre değişmek üzere, eklemde lokal effüzyon eklem hareketlerinin pasif ve aktif olarak ağırlı ve kısıtlı olması, periartiküler yapılarıdaki yavaş gelişen bozukluğa bağlı olarak kuvvet azalması, atrofi, ekstremitelerde eklemlerinde şekil bozuklukları, anatomik yapı değişiklikleri ve nodozitelerin ortaya çıkması gibi belirtiler ilk planda sayılabilir.

TEDAVİ

Dejeneratif eklem hastalığının tedavisinin genel prensip ve planı şu şekilde özetlenebilir.

A) Osteoartritte Rehabilitasyonun Amaçları;

- a) Ağrının giderilmesi,
- b) Hasta eklemlerde normal eklem açıklığının korunması,
- c) Eklem, hareketini sağlayan kas gücünün korunması,
- d) Eklemde daha fazla aşınması ve yıpranmasının önlenmesi,

B) Osteoartritte Tedavi Programı;

a) Genel İlkeler

I- Hastanın klinik değerlendirilmesi

II- İstirahat ve aktivitenin ayarlanması

III- Aşırı yüklenmenin önlenmesi,

- b) Medikal tedavi,
- c) Fizik Tedavi ve rehabilitasyon
- d) Yardımcı araç, atel ve desteklerin kullanılması,
- e) Occupational tedavisi (işle oyalanma)
- f) Alt ve üst ekstremitelerin hareketlerini artırıcı ve kuvvetlendirici egzersizler
- g) Cerrahi girişimler.

Bu tedavi yöntemleri arasında önemli yeri olan medikal tedavi ajanlarında her gün yeni değişiklikler olmaktadır. Romatizmal hastalıklarda kullanılan tedavi edici ilaçlar genel olarak ikiye ayrılırlar:

a) Kısa sürede etkili ilaçlar (Nonsteroid antiinflamatuar ilaç).

b) Temel ilaçlar veya uzun sürede etkili ilaçlar (Altın tuzları sıtma ilaçları, immünosupresifler ve immün stimulanlar).

Romatizmal hastalıkların tedavisindeki önemlerini günümüzde de koruyan kortikosteroidler ise bu iki grubun arasında yer alır. Steroid olmayan antiromatizmal ilaçların analjezik, antiinflamatuar ve antiflojistik etkileri vardır. Bu etki mekanizmaları, romatizmal yangı olayı sırasında ortaya çıkan ve olayın gelişimini kolaylaştıran, çoğu ferment karakterindeki mediatörlerin aktivitelerinin engellenmesiyle, ayrıca metabolizmal ve hücrel olayların yavaşlatılması ve tamamen durdurulmasıyla sağlanmaktadır.

Bugün ülkemizde antiromatizmal birçok ilaç vardır Yeni olarak kullanılmaya başlayan proquazon (1-isopropyl-4-phenyl-7-methyl-2 (IH) quinazolinone) ve naproksen (d-2-(6-methoxy-2-naptyl)-Propionic acid) de oldukça güçlü antienflamatuvar, analjezik, antipiretik etkileri vardır. Yapılan literatür taramalarında gerek naproksenin gerekse proquazonun çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisindeki etkileri farklı ilaçlarla (Örneğin, aspirin, indometizin, oksifen, butazon, ibuprofen vb). karşılaştırılmıştır. Romatizmal hastalıklardan özellikle, D.O. Artritte birbiriyle karşılaştırılmasına rastlanmadı. Bu çalışmalar sonucunda tüm araştırmacılar, her iki ilacın, romatizmal hastalığı olanların değişik yakınmalarına etkilerinin istatistik bakımından anlamlı, ancak bu etkilerin birbirinden üstünlüğünün yine istatistik bakımından önemli bir klinik farklılık ortaya çıkarmadıklarını vurgulamaktadırlar (20,21,12,5,7,18,16,6,3,15).

Biz bu çalışmamızda, kliniğimizde gonartroz tanısıyla yatan hastalarda proquazon ve naproksenin tedavi edici etkilerini bazı parametrelere göre karşılaştırarak iki ilaçtan hangisinin daha etkili olduğunu saptamayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fiziksel ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Kliniğinde Kasım 1982 ile Kasım-1983 tarihleri arasında gonartroz tanısıyla yatarak tedavi gören 36 hasta materyal olarak alındı. Hastalar rastgele olarak iki gruba ayrıldılar.

1. Grup olgulara proquazon 2. grup olguları ise naproksen tedavisi uygulandı.

1. Gruba; 3x1 cap/gün proquazon, 2. gruba 2x1,5 tab/gün naproksen verildi. Toplam 36 olgunun tedaviye başlamadan önce saptanan sabah sertliği, gece ağrısı, yürüme esnasındaki ağrıları gibi subjektif semptomları ile yürüme hızına ait objektif değerleri, 3 haftalık tedavi sonrasında da değerlendirildi.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası her iki ilacın etkilerini karşılaştırarak, araların da istatistiki anlamlılık dereceleri araştırıldı. Yukarıda parametreler bakımından, bu seride hangi ilacın daha etkili olduğunu bulmak amacıyla da tedavi sonrasındaki değerleri karşılaştırarak istatistik bakımından anlamlılığı olup olmadığını saptamaya çalıştık.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 36 olgunun 19 u naproksen ile, 17 si ise proquazon ile tedavi edildi. Her iki gruptaki olguların cinsiyet, yaş sınırı, yaş ortalaması ve tutulan taraf sayısı tablo 1 de gösterilmiştir.

Parametreler	Yaş		SEKS		TARAFLAR	
İlaçlar	yaş Sınırı	Ortalama	Kadın	Erkek	Tek	Çift
Proquazon	30-79	56,17	14	3	2	15
Naproxen	45-77	54,05	16	3	4	15

Tablo 1 de görüldüğü gibi, proquazon ile tedavi gören olguların yaşları 30-79 arasında olup,-yaş ortalamaları 56,17 idi. 17 olgunun 14'ü kadın, 3'ü erkek idi. 2 olguda tek taraflı tutuluş , 15 olguda ise 2 taraflı tutuluş vardı. Naproxen tedavisi gören olguların yaşları 45-77 arasında olup, yaş ortalamaları 54.05 olup, 19 olgunun 16'sı kadın, 3'ü erkek idi. 4 olguda tek taraflı, 15 olguda ise çift taraflı tutuluş vardı.

Bu iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası sabah sertlikleri yönünden değerlendirilmesi tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Tedavi öncesi ve Tedavi Sonrası Sabah Sertliğinin Sayısal ve Yüzde Değerleri.

Parametreler	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
İlaçlar	Var	Yok	Var	Yok
Proquazon	16	1	11	6
	%94.1	%5.9	%64.8	%35.2
Naproxen	19	0	12	7
	%100	%0	%64.1	%36.5

Tablo 2'de görüldüğü gibi proquazon alan hastaların 16'sında (%94.1) tedavi, öncesinde mevcut olan sabah sertliği, tedavi sonrasında 11'e (%64.8) düşerken naproxen alan hastalardan tedavi öncesinde 19'unda (%100) mevcut olan sabah sertliği, tedavi sonrasında 12 (% 63.1) hastada devam ettiği saptandı. İlaçların iyileşmesindeki etkileri X² metodu ile karşılaştırıldı X²-0,23 3.84 olmak üzere istatistik anlamda birbirinden farklılık saptanmadı.

Olguların gece ağrısına ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulguları tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo -3: Tedavi öncesi ve Tedavi Sonrası Gece Ağrısının Sayısal ve Yüzde Değerleri.

Parametreler	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
İlaçlar	Var	Yok	Var	Yok
Proquazon	10	7	2	15
	%58.82	%41.18	%11.76	%88.24
Naproxen	14	5	0	19
	%73.68	%26.32	% 0	%100

Tablo- 3'de görüldüğü gibi proquazon alan olguların 10'unda (58.82)tedavi öncesi mevcut olan gece ağrısının tedavi sonrasında ikiye (% 11.76) indiği, naproksen alan olguların 14'ünde (%79.68) mevcut olan gece ağrısı tedavi ile tamamen kaybolduğu saptandı. İlaçların gece ağrısına olan etkinlikleri X^2 metodu ile karşılaştırıldığında; $X^2=2.67$ 3.84 olmak üzere istatistik anlamda birbirinden farklılık göstermedikleri saptandı.

Olguların yürüme esnasındaki ağrılarına ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo -4: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasına Ait Yürüme Esnasındaki Ağrıları Sayısal ve Yüzde Değerleri:

Parametreler	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
İlaçlar	Var	Yok	Var	Yok.
Proquazon	17	0	13	4
	%100	%0	%76.5	%23.5
Naproksen	18	1	12	788 ?
	%94.7	%5.3	%3.2	%36.8

Tablo-4'de görüldüğü gibi proquazon alan 17 olgunun (%100) tedaviye başlamadan önce yürüme esnasındaki ağrılarının tedavi sonrasında 13 kişide (%76.5) devam ettiği, naproksen alan olguların ise 18 inde (%94.7 mevcut olan yürüme esnasında ağrılarının tedavi ile 12 kişi de (%63.2) devam ettiği saptandı Her iki ilacın yürüme esnasındaki ağrıları tedavi edici etkileri X^2 metodu ile karşılaştırıldığında $X^2=0.749$ 3.84 olmak üzere birbirinden istatistik anlamda farklı olmadığı saptandı.

Proquazon alan olguların tedavi öncesi yürüme hızı $X= 37,82$, tedavi sonrası sonrası yürüme hızı $X=30.17$ idi. Naproksen alan olguların tedavi öncesi yürüme hızı $X= 41.57$, tedavi sonrasında ise $X= 30,95$ idi. Tedavi öncesi yürüme hızı ile tedavi sonrası yürüme hızı "t" testine göre karşılaştırılarak aralarındaki istatistik anlamlılık dereceleri tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo -5: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Yürüme Hızı Arasındaki Anlamlılık Derecesi.

Parametreler		$\bar{X}$	SD	t	Anlamlılık (P)
Proquazon	T.Ö	37.82	%71	10.26	$P<0.01$
	T.S	30.17			
Naproksen	T.Ö	41.57	1.31	8.11	$P<0.05$
	T.S	30.95			

Tablo 5’de görüldüğü gibi her iki ilacı alan olgularda tedavi öncesi ve tedavi sonrası yürüme hızları arasında $P < 0.01$ olmak üzere istatistik anlamda önemli bir fark saptandı.

Proquazon ve naproksenin yürüme hızına olan belirgin etkilerinin saptanmasından sonra hangi ilacın yürüme hızına daha etkili olduğunu bulmak amacıyla "t" testi uygulandı ve anlamlılık derecesi araştırıldı.

İlaçların yürüme hızına etkileri tablo’ 6 ’da karşılaştırılmıştır.

Tablo-6 : Naproksen ve Proquazonun yürüme hızına etkilerinin sonuçları.

	$\bar{X}$	SD	t	P
Proquazon Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Fark	7.29	1,48	2.25	P 0.05
Naproksen Tedavi Vncesi ile Tedavi Sonrası Fark	10.63			

Tablo-6’da belirtildiği gibi proquazon alan olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yürüme hızı farkı $X = 7.29$, naproksen alan olgularda ise bu fark $X = 10.63$ idi. Bu değerler arasında $t = 2.25$; $P < 0.05$ olmak üzere istatistik anlamda anlamlılık saptandı. Böylece naproksenin proquazona göre yüreme hızına daha etkili olduğu sonucuna varıldı.

TARTIŞMA SONUÇ

1965’li yıllardan sonra naproksen proquazonun klinik etkinliği bir çok araştırmaya konu olmuştur. (21,18) Her iki ilacın, romatizmal hastalıkların tedavisinde klasikleşmiş bulunan aspirin, indometazin, fenilbutazon oksifenbutazon ve ibuprofen gibi birçok ilaçla karşılaştırılması yapılmıştır. Örneğin proquazonu, Takaseu, Perrine, Trapold 1969’da²¹ Karakaya 1977¹², Skrifüars 1978²⁰, Samir A. Badawy 1980⁽⁵⁾, Radı 1980¹⁷, Diniz⁹ 1981⁽⁹⁾. Ertem 1981 de ve daha bir çok araştırmacı değişik klinik tablolar üzerinde denediler.

Takasei ve arkadaşları 1976’da artrit enflamasyonunu azaltmak, analjezi, antipiretik ve ülserojenik etki yönünden proquazon ve indometazini karşılaştırdılar ve antieflamatuvar etki bakımından indometazini, ülserojenik etkisinin azlığı bakımından proquazonun daha iyi olduğu kanısına vardılar.

Yine, Karakaya diz osteoartiritinin tedavisinde proquazon ve indometazinin etkilerini karşılaştırdı. Basınçla oluşan ağrı, pasif flexsiyonla ağrı, ayağa kalkarken olan ağrı, yürüme esnasındaki ağrı, gibi parametrelere göre yapılan karşılaştırmada bu iki ilacın birbirine göre aynı derecede etkili olduğu sonucuna varmıştı. (12) Bu sonuç bizim çalışmamızda gösterilen değerlere uymaktadır. (tablo-4).

Samir Badawy indometazini-proquazonla yapılan tedavide Yürüme hızı, normal yürüme mesafesi ve 15 sn'deki yürüme mesafesi ve laboratuvar değerlerinde meydana gelen değişikliklere göre yaptığı karşılaştırmada iki ilacın'da birbirine yakın seviyelerde etkili, ancak proquazonun yan etkilerinin daha az olduğu yargısına vardı ki bizim bulduğumuz değerlere uymaktadır. (Tablo-6).

Naproksen hakkında'da bir çok çalışma yapıldı. Örneğin: Brogden; Pinder, Phyllis, Sawyer; Speight ve Avery. 1975'te aspirin, indometazin, fenoprofen-ibuprofen ve flufenamik asitle kapsamlı bir karşılaştırmasını, değişik romatizmal hastalıklarda yaptılar. Antienflamatuvar etki, suni bacak ödemi, pamuk granulomasi, analjezik aktivite, antipiretik etki v.s. yönünden yapılan karşılaştırmada aspirin ve fenilbutazondan çok üstün, indometazinden daha az etkili olduğunu fakat, yan etkilerin azlığı bakımından ise naproksenin önemli ölçüde üstünlüğünü belirtmektedir. Romatizmal hastalıkların tedavisinde ufak tefek etki farklılığı görüldüyse, de, bunların klinik bakımdan önemsiz olduğunu ortaya koydular. (7).

Eugene J, Serge 1979'da yaptığı çalışmada bazen aspirin, indometazin, ibuprofen ve ketoprofen gibi ilaçların etkisine çok benzer, bazan'da onlardan daha üstün etkileri olduğunu bildirdi. 18

John W. Meston, Andre Lussier, John R. Ward, David Neustadt ve Garter Multz 1978'de kalça ve diz artrozunda naproksenle aspirini karşılaştırdılar. Yürüme zamanı, sabah sertliğinin süresi, hasta ve doktorların şikayetlerin azalıp-artmasını subjektif değerlendirmeleri esasına göre yapılan çalışma sonunda, iki ilacın birbirinden üstünlüğünün önemli seviyede olmadığını, naproksenin yan etkilerinin daha az olduğunu bildirdiler. 16. Gerçekten sabah sertliğini azaltmada naproksenin etkili olduğu bizim çalışmamız sonuçlarına uymaktadır. (Tablo-2)

Barnes, Goodman, EADE, MISRA, Corchrane, Clarke ve Stoppard osteoartrozda naproksenle indometazini karşılaştırdılar. Gece ağrıları, dinlenme, dinlenmeden sonraki hareket, uzun süre ayakta durma ve yürüme esnasındaki ağrıyı mede ilaçların birbirinden üstün olmadığını gördüler. 6 Bu sonuçta bizim çalışmamız sonuçlarına uyum göstermektedir. (Tablo-3,4)

Katona, 1975 de yaptığı 5 yıllık süreyle naproksen uygulaması sonunda naproksenin global olarak % 75 oranında iyi edici etkisi olduğunu, %10 dolayında da yan etkilerinin ortaya çıktığını bildirmiştir. 13

Martirez-Laöin ve arkadaşları; osteoartritin tedavisinde naproksen'le indometazin ve aspirinin etkilerini karşılaştırmışlar, şu sonuca varmışlardır: İndometazin ve aspirine göre naproksenin daha az yan etkisinin olduğu ve daha iyi tolere edildiği saptanmıştır. Buna karşılık belirtilerin ortadan kaldırılmasında istatistik bakımından indometazin lehinde pek az bir fark tesbit edilmiştir. 15

Biz 36 olgudan oluşan çalışmamızda; gerek naproksen, gerekse proquazon değerlendirme kriterlerinden, sabah sertliği, gece ağrısı, ve yürüme esnasındaki ağrı

ların giderilmesinde önemli ölçüde etkili olduğunu, Ancak bu etkinin, birbirinden üstün olma yönünden yapılan karşılaştırmada istatistik anlamda önemli olmadığını saptadık. (Tablo-2,3,4).

Yürüme hızına etki bakımından yapılan değerlendirmede, her iki ilaçta etkili olduğu görülmüş ve bunlardan naproksen'in etkisinin proquazondan daha üstün olduğu, bu üstünlüğünün istatistik anlamda önemli olduğu sonucuna varılmıştır. (Tablo-5).

Sonuç olarak bu çalışma ile naproksen ve proquazon'un gonartrozda etkili olduğu ve benzer çalışma sonuçlarıyla uygunluk gösterdiği saptanmıştır.

SUMMARY

Comparison at the Effects Of Naproxen On Proquazon In Knee Degenerative Osteoarthritis.

This Study was Undertaken in Atatürk University investigation hospital, physical medicine and rehabilitation department between November 1982 and November 1983 in 36 hospitalized patients Who have knee degenerative Osteoarthritis. The patientst were grouped in two, and know doses of either naproxen or proquazon were given to each patient for three weeks. To evaluate the effects of each drug in knee degeneratif osteoarthritis, Subjective Symptom like morning Stiffness, knight pain and walking pain; and objektive signs like walking speed were taken an evaluation criteria.

The effects of each drug were determined before and after treatment and compared statistically.

Both naproxen and proquazon were founded to be effective in knee degenerative osteoarthritis, and this result is in accordance. with the literature.

KAYNAKLAR

- 1- Aktaş, S. Civan. M. Dejeneratif osteoartritte sedimantasyon Hızı ve Diğer Laboratuvar Bulguları İle İlişkisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni Cilt. 16. Sayı: 2 Ocak 1934.
- 2- Aktaş, S. Dejeneratif Osteoartrit. Ders Notları 1980
- 3- Aktaş, S. Diz Osteoartritin K.D. Diatermi-ilerleyici Dirençli Egrzersiz Tedavisi Üzerine Mukayeseli bir çalıma. Atatürk Ünöiversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tıp Dergisi. Cilt: 5 Sayı: 17 Sayfa 67 1972.
- 4- Aktaş, S. Karaca. F., Turgay, S. Güler.E. 626 Artiküler Romatizmalı Hastanın Değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Bülteni C.11 S.4. Ekim 1979 S. 33.

- 5- Badawy A Samir: Biarison 600 mg Versus Biarison 900 mg and İndomethacin 150 mg Daily in Osteoarthritis of the Knee joint Egypt, Rheumatologist 2, 2, Suppl. 1, 1980 pp 41-46.
- 6- Barnes C.G., Zoodman H.V.; Eade A.W. T; Mısra H.N. Corhrane G.M., Clarke A.K., Stoppar M.A. Double-blind Comparison of Naproxen with indomethacin in osteoarthritis, The Journal of Clinical Pharmacology April-1975, 1317.
- 7- Brodgen N T; Pinder R.M.; Sawyer Phyllis R; Avery G.S.: Naproxen: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy and use. Australoın Drug Information Service, Daus: 9 326-363 1975.
- 8-.Curaray HLF. Osteoartrit. Romatoloji Kemal Matbaası Adana 1982 S. 104-111.
- 9- Diniz. F: Biarisonun Diz Artrozları Üzerindeki Etkisinin Klinik İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Kliniği 1981.
- 10- Ertem, O. Romatoid Artrit Tedavisinde Biarison ile Alınan Sonu'mar. G.A. T.A. F.T.R. Kliniği 1981.
- 11- Hollander L.İ. Osteoarthritis, Arthritis and Allied Conditions. Lea and Febiger Comp. 7+ h Edition, Philedelphia, 1967 S.. 849-886.
- 12- Karakaya M.A. Double-Blind Comparison of a New Anti-inflammatory Substance, Proquazone, with indomethacin and placebo in osteoarthritis of Kee joint. Curr. Ther. Res; 22,127-133, 1977.
- 13- Katona G: Clinical and Objective Assesments of Naproxen through 5 Years of Clinical Experience. Arzneim-Forsch (Drug Res) 25, Nr. 2 a 1975. pp. 327-332.
- 14- Kelly W, Harris, E, Rudy S. Sledge C.B. Degenerative Joint Disease and other Primer Diseases of Cartilage. Textbook of Rheumatology, W.B. Saunders Comp. Philedelphia London Toronto, 1981 S. 1457-1497.
- 15- M. Martinez, Holman K. İnge, Smyth V. John H. Osteoarthritis Tedavisinde Naproxen'in İndomethacin ve Aspirin ile Mukayesesi. Journal of Rheumatology V. 7, N.5. 1980.
- 16- Melton J. W, Lusier A, Ward J. R, Nuestadt D. and Multz C: Naproxen vs. Aspirin'in Osteoarthritis of the tip and Knee. The Journal of Rheumatology 5: 3, 1976.
- 17- Radi I: Osteoartrozdaki Proquazonun (Biarison) etkinliğı. Kanton Hastanesi Romatoloji Servisi Friburg, İsviçre 1980.
- 18- Serge E.J.: Naproxen; Clinic in Rheumatic Disaeases Vol. 5, No. 2, Agust-1979.

- 19- Scott J.T. Osteoarthritis. Copemans Texbook of the Rheumatic Diseases. Churchill-Livingstone Comp, London, 1978. S. 595?637.
- 20- Skrifvars B: Influence of Proquazone On the Levels of Complement Components (C3and C4) in Synovial Fluid and on Igm in serum in patients with with Active Rheumatoid Arthritis Scand. J. Rheumatogy. 7, Suppl. 21 pp. 40-42 1978.
- 21- Takeseu E.I. Perrine J.W., and and Trapold J. H: The Antiinflammatory Profile of Proquazone. Arch int. Pharmacodyn. 221,122-131.1976
- 22- Tuna N. Artroz, Romatizmal Hastalıklar, Ayyıldız Matbaası. Ankara 1982 S. 537.
- 23- Yenel O. Dejeneratif Eklem Romatizmaları. Hareket Sistemi Hastalıkları. Cilt: 111. Sermet Matbaası. 1974 İstanbul S., 110-138.