

Az osteoarthritis és kezelésének története

A brief history of the osteoarthritis and its treatment

Dr. Vingender Szonja

Semmelweis Egyetem, Arc- Állcsont- Szájsebészeti és Fogászati Klinika

önkéntes dentoalveolaris szakorvos

vszonja@gmail.com

Initially submitted Febr10, 2022; accepted for publication March 2, 2022

Abstract

The osteoarthritis is a widespread contemporary disease that affects over 250 million people in the world. The history of the osteoarthritis looks back to the paleolithic times. Researchers found signs related to the obvious arthritis from fossils of dinosaurs to the Neanderthal skeletons. There were many medical reports in the Antiquity and Medieval Ages that show that this disease was realized continuously in the historic times, however it is unclear if it was identified exactly, which was not a special concern that time. The Modern Age was a breakthrough in the history of osteoarthritis. Physicians strived to describe it exactly and started to examine its pathophysiology and separated it from other clinically similar joint diseases.

The treatment of the osteoarthritis is quite complex and it had changed a lot through ages mentioned above. Concoctions taken over from the Antiquity were used as pain relief even in the Medieval Ages. Later on practice of invasive treatment was developed with a simple needle to open the joint for draining the suppuration („pus bonum et laudabile” goes back to Galen), which was completed by injecting specific solutions in the joint’s capsule. This intraarticular treatment combines the advantages of both parenteral drug and surgical therapy and eliminates their disadvantages. However, scientists are experiencing continuously to find the best method and the best material of the intraarticular treatment.

kulcsszavak

osteoarthritis, rheumatoid arthritis, intraartikuláris terápia, ízületi gyulladás

keywords

osteoarthritis, rheumatoid arthritis, intraarticular therapy, joint inflammation

Az osteoarthritis, mint népbetegség

Az osteoarthritis (OA) egy súlyos társadalmi problémát jelentő népbetegség, amely előfordulásban második helyen áll a cardiovascularis megbetegedések mögött. Világszerte 250 millió embert érint és egyes szerzők szerint 2030-ra ez a szám meghétszereződhet (Martel, 2016). A nyugati világ várható élettartamának növekedésével az osteoarthritisben szenvedő páciensek száma is emelkedő tendenciát mutat.

Ez a degeneratív, fokozatosan súlyosbodó kórkép a 65 év feletti korosztálynak több, mint a felét érinti. Magyarországon egy 2003-as felmérés szerint 1,5-2 millió ember szenved ebben a betegségben (Gulácsi). A nők nagyobb arányban érintettek, mint a férfiak (Martel 2016).

Habár ma már széleskörű ismeretekkel rendelkezünk az osteoarthritisről, mégis számos kérdés tisztázatlan a patofiziológiáját és a kezelését illetően is.

A betegség egy progresszív, lassú előrehaladású folyamat, amely a porcok károsodásával, lebontódásával jár. Ez többféle tünetet eredményezhet: ízületi fájdalom, kisugrázó fájdalom, ízületi mozgáskorlátozottság, ízületi merevség, melyek az ízület aktivitására fokozódnak, nyugalomba kerüléskor viszont enyhülnek. A fizikai vizsgálat során a tapintás-és nyomásérzékenység az érintett ízület területén, a krepitáció, a korlátozott mozgástartomány mind jelen vannak és diagnosztikus értékűek (ANRF, 2019). Leggyakrabban a csípő-és térdízület érintett, de előfordul a kéz kisízületeiben, a gerincben és még a rágóízületben is.

A kórkép megjelenése, felismerése

Habár osteoarthritis prevalenciája fokozatosan nő az életkorral és kialakulása összefüggésbe hozható a modern életvitel negatív velejáróival (pl. elhízás, mozgásszegény életmód, stressz), mégsem egy modernkori betegségről van szó. Sőt, egészen a dinoszauruszok koráig vezet vissza az osteoarthritis történelme.

Az Egyesült Királyság Bristoli Egyetemének kutatói egy 150 millió éves fossziliában mutatták ki az arthritis jelenlétét. Következmenyes alsó állcsont eltolódást, malokklúziót és erózív arthritises mandibula csontképleteket fedeztek fel egy nőstény *Pilosaurus* maradványaiban. (1. ábra; Sassoon, 2012)

Egy másik kutatásban fellelt, 90 millió évvel ezelőtti dinoszaurusz fajta, az *Iguanodon boka* ízülete is *arthitises jelekről* árulkodott, de bizonyították azt is, hogy még a *Tyrannosaurus rex* is érintett volt e betegségben. (ANRF, 2019)



1. ábra Dr Judyth Sassoon a Westbury *Pilosaurus*-szal

Körülbelül 3 millió évvel ezelőtt, Etiópiában élhetett az [Australopithecus afarensis](#) faj, melynek híres egyedének, Lucynak a maradvány csontvázát 1973-ban találta meg Y. Coppens, M. Taieb és D. Johanson. (Johanson, 1982)

A fosszília több mellkasi csigolyatestében is találtak osteophyta képződményeket, amelyek primer osteoarthritis jelenlétére utalnak (Quick, 2008). Az osteophyták csontnövedékek, amelyek a károsodott

<http://www.kaleidoscopehistory.hu>

dr. Vingender Szonja

porcfelszín alatt alakulnak ki az ízület belsejében, vagy az ízület szélén. A szalagok feszülését illetve az ízületi rés beszűkülését okozhatják, amely tovább rontja a porcfelszínnek károsodását és akadályozza az ízület mozgását.

Lucy maradványainak vizsgálata és a róla készült CT-felvételek elemzésekor kiderült, hogy két lábra egyenesedésekor csupán imbolygó testtartással volt képes megtenni igen rövid távolságokat, egyébként felső végtagjainak hossza igazolja, hogy sok időt tölthetett fákon. Tudjuk, hogy a két lábra emelkedés a csontvázunk evolúcióját nagymértékben befolyásolta, hiszen így már a gerincnek, a csípő-és térdízületeknek jelentősen nagyobb terhelést kellett elviselni. Egyesek szerint az osteoarthritis megjelenésében, mint mechanikai tényező, közre játszhat ez a folyamat, mivel azonban négylábúaknál is előfordul ez az elváltozás, egy összetettebb kórképről van szó. (Stern 2000, Di Matteo 2021)

Az idővonalon már hozzánk közelebb álló őskori homo sapiens *neanderthalensis* alfaj, a Neandervölgyi ősember egy feltárt csontvázában is kimutattak arthritises elváltozásokat (Dawson, 1997). Egyesek szerint a görnyedt testtartásának oka az ízületi gyulladás egyik formája, a spondylarthritis lehetett (ANRF, 2019). Valójában azonban nem tudjuk, hogy a miénktől eltérő súlyeloszlás, a rövidebb és íveltebb combcsontok fogékonyabbá tették-e az ízületi gyulladás kialakulására, vagy éppen ellenkezőleg. Rövid élettartamukra tekintettel nem lehet egyértelműen bizonyítani az osteoarthritis jelenlétét.

Az őskorról az ókorra rátérve már találkozunk írásos emlékekkel. A nagy civilizációk megjelenésével a betegségek megfigyelésén és empirián alapuló tudományos megközelítések, orvosi értekezések váltak jellemzővé, melyek felváltották az istenek és démonok szerepéről alkotott nézeteket a betegségek lezajlása és a gyógyulások során.

Habár a nyugati orvoslás atyjainak számító Hippokratész, Galenus, és Celsus részletesen leírták a háborús sebek ellátásának rendjét, a csonttörések és diszlokációk kezelését, az ízületekről külön tanulmányt nem örökítettek meg.

Bár még mindig vita tárgyát képezi, mégis valószínűsíthető, hogy Hippokratész néhány aforizmájában utal az osteoarthritis betegségre. Valójában maga az „osteoarthritis” diagnózist csak nemrég használjuk, addig az ízületi gyulladás és a köszvény kifejezések nem egyértelműsített használata terjedt el a köznyelvben. Hippokratész a köszvényt említi, mint egyetlen konkrét kórképet, de az „On Joints” című kötetében említésre kerül az időseknél előforduló ízületi fájdalom is. (Pasero, 2004)

A fáraók korából származó egyiptomi csontvázak egyértelmű bizonyítékkal szolgálnak a reumás ízületi elváltozások létezésére. Az írnokoknál például gyakori volt a csípőízületi gyulladás a rendszeresen keresztbe tett lábak pozíciója, törökülés miatt, míg a földművesek esetében a gyakori hajlongás és emelés miatt inkább a gerinc károsodott (2. ábra, Berenbaum 2013). Egyiptomi írásos leletekből tudjuk, hogy számos betegséget kezeltek különféle módon, növényi, állati és ásványi eredetű keverékekkel. Köszvényes fájdalomcsillapításra, ízületi diszlokációra különféle kenőcsöket alkalmaztak, melyekhez különféle zsírokat, mézet, fűszereket, és egyéb összetevőket keverték. (Metwaly 2021)

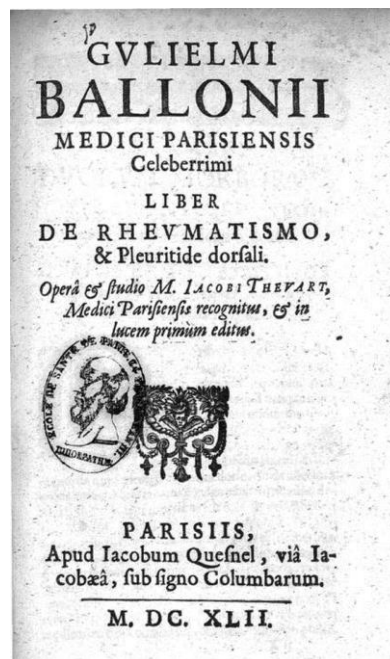


2. ábra Egyiptomi írnok jellegzetes, OA-ra prediszponáló ülésformája

Annak ellenére, hogy a középkori szemlélet mennyit változott, megjelent az intézményi oktatás és az orvoslás is külön tudományággá vált, mégis kevés újító forrásunk van az osteoarthritis témájában ebből a korból. Antropológusok szerint a középkori elődeink alacsony várható élettartama (25 év) miatt az

osteoarthritisnek csak a kezdeti formája létezhetett és nem volt esélye súlyosabb formává fejlődni, ezért nem fordítottak különösebb figyelmet erre a kórképre. (Faber, 2003)

Guillaume de Baillou (1538-1616) az újkor egyik híres orvostudósa, a párizsi egyetem orvosi fakultásának dékánja, az első modern epidemiológus használta elsőként mai értelemben a „reuma” kifejezést, megkülönböztetve a köszvénytől, amely egy ízületre korlátozódik, míg a reuma a teljes szervezetet érinti. Baillout a reumatológia atyjának is nevezik. Könyvet írt felfedezéséről: *Liber de Rheumatismo et Pleuritide dorsali*. Paris.1642. (3. ábra, Parish, 1963).



3. ábra Guillaume de Baillou könyve

A nagy áttörést az osteoarthritis történetében a 18-19. század jelentette.

William Heberden (1710-1801) angol orvos, 1793-ban a „Kommentárok a betegségek történetéhez és gyógyításához” című könyvben külön fejezet szánt a „digitorum nodi” elváltozásnak, amelyet helyesen a köszvénytől eltérő kórképnek tartott és alapjaiban megegyezik a mai ismereteinkkel. (Jones, 2009)

Ennek értelmében ma Heberden csomóknak hívjuk a 4.és 5. ábrán is látható, kézujjakon megjelenő göböket.



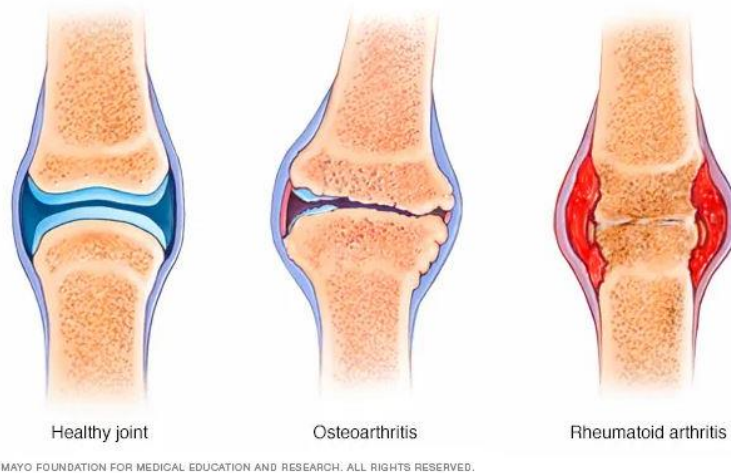
4. ábra -5. ábra Heberden csomók

A megjelenésért a fia, ifj. William Heberden felelt, aki szintén korának híres orvosának számított. Leírásában tisztán vázolja a látott képet: „Mik azok a kis, borsószem nagyságú csomók legtöbbször az ujjakon, kissé lejjebb az ujjvégektől, közel az ízületekhez? Semmi köze a köszvényhez, hiszen olyan pácienseken látható, akiknek sosem volt köszvénye. Úgy tűnik, aligha jár fájdalommal és kevésbé hajlamos pikkelysömörre alakulni. A páciensek élnek tovább a megszokott életüket, habár a kórkép meglehetősen csúnya és kényelmetlen, valamit az ujjak szabad mozgását is akadályozhatja.” (Sherk, 2004)

Többen Sir Archibald Edward Garrod (1857–1936), angol orvos nevéhez kötik az osteoarthritis elnevezést, habár az 1890-ben írt tanulmányában ez az elnevezés csak a többedik volt a felsorolt névadó listáján, jobban preferálta az „arthritis deformans” kifejezést. (Garrod, 1890)

Valójában az elnevezés korábban született, az 1850-es évek közepén, az ortopéd-sebészet atyjától, Richard von Volkmantól származik. Ez az információ azonban a 20. századig rejtve maradt, amikor is hárman, Albert Hoffa, R. Llewellyn Jones és Sir Archibald Edward Garrod maga is áttanulmányozták Volkmann munkáit. Mindannyian azt találták - a mai tudásunk szerint is helytállóan (5. ábra) - hogy Volkmann élesen elkülönítette mind anatómiailag, mind patológiailag az osteoarthritis (OA) a rheumatoid arthritis (RA), bizonyítván, hogy szemben az OA-szel, RA esetén a synovialis membránból indul a patológiás folyamat és a porcárosodás másodlagosan alakul ki, míg az osteoarthritisben a porcfelszín károsodása vezet másodlagosan a környező struktúrák (csontfelszín, ízületi szalagok) sérüléséhez. (Dobson, 2018)

Volkmannak számos követője akadt a világon, akik elfogadták a két kórkép éles megkülönböztetését, mégsem volt az „osteoarthritis” hivatalosan elfogadott diagnosztikai elnevezés a 20. századig, hiszen nem volt konszenzus az OA-ban megjelenő primer csontdeformitás és az RA-ban kialakult szekunder csontelváltozás megkülönböztetésére. (Dobson, 2018.)



6 ábra: Ma már pontos képünk van az OA, RA differenciál diagnosztikájáról

Addig tehát az „arthritis deformans”, hypertrófiás arthritis, krónikus ízületi rheuma, göbös rheuma, öregkori ízületi gyulladás fogalmakat használták. (Parish, 1963)

A 20. század közepén Jonas Kellgren az osteoarthritishez köthető röntgen abnormalitásokat vélte felfedezni, ugyanakkor elkülönítette a betegségen belüli alcsoportokat, úgy mint erozív, gyulladásos vagy generalizált szubtypus. (ANRF, 2019)

Az osteoarthritis kezelése

Az osteoarthritis kezelésére, a fájdalom csillapítására már az ókortól kezdve különféle gyógymódokat alkalmaztak, eltérő sikerekkel. Az ókori mezopotámiai suméroktól származó kőtáblakon fűzfakéreg főzet szerepelt, mint ízületi gyulladást csökkentő szer, de ugyanezt használták az ókori görögök és egyiptomiak is. 1763-ban Reverend Edmund vizsgálta és írta le a fűzfa levél kivonatának hatását az ízületi mozgásszervi betegségekben, majd az évek alatt ez vezetett a ma jól ismert aspirin kifejlesztéséhez. Egy másik fájdalomcsillapító, az acetaminophen származékai alkották a ma használatos paracetamol alapját. Ezen gyógyszerek módosításaival kerültünk közelebb az első nem szteroid gyulladáscsökkentők kifejlesztéséhez. A szelektív COX-2 gátlók megalkotásával a gasztrointesztinális tünetek enyhébbé, vagy elkerülhetővé váltak, így engedélyezték a NSAID gyógyszerek használatát az OA terápiában. (ANRF, 2019)

A drámai előrelépést az érzéstelenítés (1846), az aseptikus sebészet (1865) és az antibiotikum felfedezése (1939) jelentette. Ezek által a beavatkozások még biztonságosabbá és kiszámíthatóbbá, sikeresebbé váltak. (ANRF, 2019)

A 19. században az osteoarthritis sebészeti kezelése még gyerekcipőben járt. Az ízületi punkció története erre a századra vezethető vissza és a 20. századig leginkább csak gennyelvezetés céljából alkalmazták, veszélyes műveletnek számított. A synovialis folyadék vizsgálatának fontosságát csak a 20. század második felében ismerték fel. (Arnold, 2013)

J. E. M. Thomson (1889-1962) azonban már 1932-ben foglalkozott az ízületi injekció témájával. Thomson a bécsi Pregl által 1919-ben kifejlesztett módszert vizsgálta. Pregl egy titkos, nem toxikus, jódot tartalmazó vizes oldatot fecskendezett a károsodott ízületekbe, majd Thomson a saját, hasonló fejlesztését injektálta 2-5 alkalommal, 5-7 napos eltéréssel. Thomson nem kapott bizonyító erejű eredményeket, de számos esetben a gyulladás mérséklődését, a duzzanat csökkenését tapasztalta. Később bizonyították, hogy a gyulladt ízületben a fokozott synovialis szekréció által mechanikailag és kémiai úton is lassulnak a

<http://www.kaleidoscopehistory.hu>

dr. Vingender Szonja

regeneratív folyamatok. Ha valamilyen külsőleg beadott anyaggal elérjük, hogy a szekréció mérséklődjön, akkor az újonnan fizioiogiáshoz közelítő körülmények segíthetnek a regenerációban és a kiegészítő gyógyszeres, fizioterápiás módszerekkel további eredményeket lehet elérni. (Brand, 2008)

Az 1930-as években többféle anyag intraartikuláris befecskendezésével kísérleteztek, úgy mint: formalin, glicerin, vazelin, tejsav. (Evans, 2014)

A 20. század közepétől a kortikoszteroidot használták, mint csodaszert az ízületi intraartikuláris terápiában és igen elterjedté vált a rheumatoid arthritises páciensek terápiájában. Más betegségekben is előnyös a használata, például köszvényben, vagy egyéb gyulladásos ízületi elváltozásokban. Ízületi sérülést követően megelőzi a poszttraumatikus osteoarthritis kifejlődését. Krónikus alkalmazása azonban kockázattal jár, többszöri adagolására megnő a betegség progressziójának valószínűsége, erózió folyamatokat indíthat el a porcfelszíneken. (Evans, 214)

Újabban nagymértékben kibővült az osteoarthritisben alkalmazható anyagok köre, kezdve a hyaluronsav elfogadásával az orvosi gyakorlatban, mely a mai nap is az intraartikuláris terápiában legtöbbször, legszélesebb körben alkalmazott anyag (Evans, 2014).

Több egyéb más anyag ízületre gyakorolt hatását is vizsgálják: autológ vérkészítmények, biológiai ágensek, TNF (tumor necrosis factor)-gátlók, és más egyéb rekombináns fehérjék, liposzómák, mikro-és nanopartikulumok alkalmazásával, illetve génterápiával is kísérleteznek.

Az őssejtek felhasználása a jövő ígéretes találmánya, hiszen antiinflammatorikus és regeneratív képessége révén a fájdalomcsillapításban és a károsodott porc helyreállításában is óriás szerepe lehet.

A fent említett anyagok ízületbe fecskendezése tehát széleskörű, az ortopédiában és a szájsebészetben is elterjedt beavatkozás. A nagy ízületi elváltozások mellett igen jelentős a kis ízületek degeneratív elfajulása is, amely a fej-nyak területen a temporomandibuláris ízületet (TMI) is jelentős mértékben érinti. A TMI diszfunkció kezelésére az 1950-es évektől kortikoszteroid injekciót kezdtek alkalmazni, a valódi sikert azonban a hyaluronsav megjelenése jelentette. Az 1970-es évektől csak az ortopédiában, nagy ízületek (leginkább térdízület) kezelésére használták, majd a 80-as években már a rágóízületbe is injektálták. (Kopp, 1985) A thrombocytá dúsított plazma (PRP) alkalmazása körülbelül 20 éve terjedt el az orvosi gyakorlatban. (Pihut, 2014) A PRP második generációs változata, az i-prf novum, és a hasi zsír eredetű őssejtek felhasználása a temporomandibuláris ízület intraartikuláris terápiában is kutatások tárgyát képezi.

Az intraartikuláris terápia rendkívül előnyös, egyrészt kiküszöbölhető vele a sebészi terápia okozta megterhelés, mind fizikailag, mind anyagilag, másrészt a parenterális gyógyszerekhez képest olcsóbb, hatékonyabb és biztonságosabb megoldást jelent.

Az intraartikulárisan bejuttatott anyagok gyors felszívódása miatt azonban többszöri beavatkozás válna szükségessé, ami növeli a lehetséges szövödmények előfordulását. Olyan anyagok illetve módszerek kifejlesztése lenne tehát fontos, amellyel nemcsak potenciózni lehet a beadott oldatok hatásosságát, de tartóssá lehet tenni az elért eredményeket is. (Evans, 2014)

Ábrák

1. ábra: <http://www.bristol.ac.uk/news/2012/8488.html>
2. ábra: <https://www.arthrolink.com/sites/www.arthrolink.com/files/dossiers/arthrose-egypte-ancienne.jpg>
3. ábra: https://archive.org/details/BIUSante_06156x03/page/n3/mode/2up
4. Jones RL. Arthritis deformans. Proc R Soc Med 1910;3:85e98.
5. ábra: https://www.jan-van-eyck.org/thumbnail/88000/88847/mini_large/The-Ghent-Altarpiece-St-John-The-Baptist-Detail-1425-29.jpg?ts=1459229076
6. ábra: https://www.mayoclinic.org/-/media/kcms/gbs/patient-consumer/images/2013/11/15/17/44/ds01122_ds00020_im03689_mcdc7_arthritis_tapesthu_jpg.jpg

Irodalom

ARNOLD, S. Meurer, A. Intraartikuläre Punktionen und Injektionen. *Orthopäde* 42, 1075-1086. 2013. <https://doi.org/10.1007/s00132-013-2204-z>

ARTHRITIS NATIONAL RESEARCH FOUNDATION (ANRF). The Bare Bones – The History of Osteoarthritis. In: The ANRF Chronicle. <https://curearthritis.org/the-bare-bones-the-history-of-osteoarthritis/>. 2019

BRAND RA, THOMSON JE. Clinical and experimental observations with regard to the injection of certain agents (Pregl's Solution) into chronic arthritic joints : J. E. M. Thomson MD (1889-1962). The 14th President of the AAOS 1946. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(1):117-123. <https://doi.org/10.1007/s11999-007-0012-7>

BERENBAUM F, Gibert E. The history of osteoarthritis in: <https://www.arthrolink.com/en/osteoarthritis-folders/all-folders/osteoarthritis-and-history>. 2013

DAWSON JE, TRINKAUS E. Vertebral osteoarthritis of the La Chapelle-aux-Saints 1 Neanderthal. *Journal of Archaeological Science*, 1997;24:1015-1021. <https://doi.org/10.1006/jasc.1996.0179>

DI MATTEO B, MURRELL WD, GÖRTZ S et al. Osteoarthritis: an ancient disease, an unsolved conundrum. *International Orthopaedics (SICOT)* 2021;45:313–317. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04934-x>

DOBSON GP, LETSON HL, GRANT A, MCEWEN P, HAZRATWALA K, WILKINSON M, MORRIS JL. Defining the osteoarthritis patient: back to the future. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(8):1003-1007. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.04.018>

EVANS CH, KRAUS VB, SETTON LA. Progress in intra-articular therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(1):11-22. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.159>

FABER A, HORNIG H, JUNGKLAUS B, NIEMITZ C. Age structure and selected pathological aspects of a series of skeletons of late medieval Bernau (Brandenburg, Germany). *Anthropol Anz.* 2003;61(1):89-202. <https://doi.org/10.1127/anthranz/61/2003/189>

GARROD AE. *A Treatise of Rheumatism and Rheumatoid Arthritis.* London: Griffin; 1890.

GULÁCSI L, NAGY B. Az osteoarthritis és a rheumatoid arthritis hazai epidemiológiája és költségei. *Egészségtudományi Közlemények* 2013;3(2):5–10.

JOHANSON, DC, TAIEB M, COPPENS Y. Pliocene hominids from the Hadar formation, Ethiopia (1973–1977): Stratigraphic, chronologic, and paleoenvironmental contexts, with notes on hominid morphology and systematics. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 1982;57:373-402. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330570402>

JONES RL. Arthritis deformans. *Proc R Soc Med* 1910;3:85e98. <https://doi.org/10.1177/003591571000300106>

JONES G. Heberden's Nodes. In: Lang F. (eds) *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease.* Springer, Berlin, Heidelberg. 2009.

KOPP S, WENNEBERG B, HARALDSON T, CARLSSON GE. The short-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985(6):429-35. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(85\)80050-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(85)80050-1)

MARTEL-PELLETIER J, BARR AJ, CICUTTINI FM, CONAGHAN PG, COOPER C, GOLDRING MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;13:16072. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>

- METWALY AM, GHONEIM MM, EISSA IH, et al. Traditional ancient Egyptian medicine: A review. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(10):5823-5832. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.06.044>
- PASERO G, MARSON P. Hippocrates and rheumatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(6):687-9.
- PARISH LC. An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1963;6:138e58. <https://doi.org/10.1002/art.1780060206>
- PIHUT M, SZUTA M, FERENDIUK E, ZEŃCZAK-WIĘCKIEWICZ D. Evaluation of pain regression in patients with temporomandibular dysfunction treated by intra-articular platelet-rich plasma injections: a preliminary report. *Biomed Res Int.* 2014:132369. <https://doi.org/10.1155/2014/132369>
- SASSOON J, NOÈ LF, BENTON MJ. Cranial anatomy, taxonomic implications and palaeopathology of an Upper Jurassic Pliosaur (Reptilia: Sauropterygia) from Westbury, Wiltshire, UK. *Palaeontology,* 2012;55:743-773. <https://doi.org/10.1111/j.1475-4983.2012.01151.x>
- SHERK HH. Commentaries on the history and cure of diseases. *Digitorum Nodi* by William Heberden MD. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427:3-4. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000145556.41942.5f>
- STERN J. Climbing To the Top: A Personal Memoir of Australopithecus afarensis. *Evolutionary Anthropology - EVOL ANTHROPOL.* 9. 113-133. [https://doi.org/10.1002/1520-6505\(2000\)9:3%3C113::AID-EVAN2%3E3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1520-6505(2000)9:3%3C113::AID-EVAN2%3E3.0.CO;2-W)
- QUICK, A. "The Natural History of Osteoarthritis." *Discussions,* 4(1). Retrieved from <http://www.inquiriesjournal.com/a?id=815>. 2008.