



Dr. Aşkın ATEŞ  
Dr. Gülay KINIKLI  
Dr. Murat TURGAY  
Dr. Murat DUMAN

## DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA SODYUM HYALURONAT İLE VİSKOSUPPLEMENTASYON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

### THE EFFICACY OF VISCOSUPPLEMENTATION THERAPY WITH SODIUM HYALURONATE IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

#### ÖZ

Bu çalışmada, diz osteoartritli hastalarda intraartiküler hyaluronan tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Tümü kadın 21 diz osteoartritli hasta çalışmaya alındı ve bu hastaların toplam 35 diz eklemine bir hafta aralıklarla toplam 5 kez sodyum hyaluronat (Orthovisc) uygulandı. Ağrı ve sertlik skorları WOMAC Osteoartrit İndeksi ve Likert skalası ile belirlendi, diz eklemının fleksiyon derecesi goniometre ile ölçüldü. Ölçümler tedavi öncesinde elde edildi ve daha sonra tedavinin 5, 9, 16 ve 21. haftalarında tekrarlandı.

İntraartiküler sodyum hyaluronat tedavisini takiben, gece ağrı skoru hariç, tedavi etkinlik parametrelerinin tümünde hızlı düzelmeler sağlandı. Sadece 5 haftalık tedaviye rağmen, bu parametrelerdeki düzelmeler izlem süresince devam etti. Tedavi sırasında hiçbir hastada sistemik bir yan etki ortaya çıkmadı.

Sonuçlarımız, diz osteoartritli hastalarda intraartiküler hyaluronat uygulamasının etkin ve emniyetli bir tedavi olduğunu ve bu hastalarda alternatif bir yöntem olarak düşünülebileceğini göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Diz osteoartriti, İntraartiküler tedavi, Sodyum hyaluronat, WOMAC indeksi, Likert skalası, Fleksiyon açısı.

#### ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the efficacy of intra-articular injection of hyaluronan preparation in patients with knee osteoarthritis.

Thirty-five knee of 21 female patients with osteoarthritis were included in the study. The patients were treated with five injections, once weekly, of sodium hyaluronate and were followed for 21 weeks. Efficacy was assessed by knee pain score and stiffness and flexion angle of knee. Knee pain score and stiffness was performed according to WOMAC osteoarthritis index and Likert scale. Flexion angle of knee was measured by goniometer in degrees. Measurements were obtained at baseline, and they were repeated at weeks 5, 9, 16, and 21.

Following the intraarticular hyaluronate therapy, there were rapid improvements in all efficacy parameters. Despite the duration of therapy is only 5 weeks, the improvements were generally sustained during the entire 21 weeks follow-up period. Systemic adverse reaction was not seen in patients.

Our findings suggest that intra-articular injections of sodium hyaluronate are generally well tolerated and may represent a valuable alternative approach to the treatment of patients with osteoarthritis.

Key words:Knee osteoarthritis, Intraarticular therapy, Sodium hyaluronate, WOMAC index, Likert scale, Flexion angle.

Geliş: 25.01.2004

Kabul: 10.02.2004

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı, ANKARA

İletişim: Dr. Aşkın ATEŞ, Kuzgun Sokak No: 60/12, Aşağı Ayrancı /ANKARA  
Tel: (0312) 427 62 32 • Fax : (0312) 311 43 37 • E-mail : ates@medicine.ankara.edu.tr



## GİRİŞ

Osteoartrit, genetik faktörler, lokal inflamasyon, eklem hareketsizliği, mekanik güçler ve biyokimyasal mekanizmaların etkileşimi ile ortaya çıkan ve eklem kıkırdığında yumuşama ve harabiyet ile karakterize olan en sık görülen kronik romatizmal hastalıktır. Son yıllarda osteoartritin etyopatogenezi konusunda önemli gelişmeler olmuş ve olayın yaşlanmaya bağlı kıkırdak yıpranmasından öte, başta kıkırdak ve kemik doku olmak üzere tüm eklem yapılarını etkileyen dinamik bir süreç olduğu anlaşılmıştır (1). Osteoartritin toplumdaki sıklığı, ortalama yaşam süresinin uzaması, obezitenin artması ve hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşması gibi nedenlerle giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde semptomatik diz osteoartriti sıklığının 55-64 yaş grubunda % 13 ve 65-74 yaş grubunda %17'den fazla olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda relatif risk, erkeklerden 2.6 kat daha fazladır (2).

Eklem sıvısının elastoviskozitesi hyaluronik asit (hyaluronan) içeriğine bağlıdır. Osteoartritte sinoviyal sıvının elastikiyeti ve viskozitesi normalden daha azdır. Osteoartritik eklemden elastoviskozitede azalmanın nedenleri arasında hyaluronan molekül etkileşiminde azalma, hyaluronanın ortalama molekül ağırlığında azalma, eklemdaki hyaluronan konsantrasyonunda azalma, inflamatuvar olaya bağlı olarak oluşan litik enzimler ve reaktif oksijen radikalleri aracılığıyla hyaluronanın yıkımı sayılabilir (3).

Hyaluronan, glikozaminoglikan ailesinin bir prototipidir. N-Asetilglikozamin ve glukronik asitin oluşturduğu disakkarit birimlerinden meydana gelen bir polisakkarittir. Hyaluronan, sinoviyositler ve kondrositler tarafından sentezlenir ve sinoviyal sıvı, kıkırdak, cilt ve umbilikal kord ekstrasellüler matriksinde bulunur (4). İntraartiküler hyaluronanın yüzeysel yağlayıcı ve darbe emici özelliği vardır. Birbirine komşu iki kıkırdak arasında enerji depo ajanıdır. Ayrıca, hücre trafiğini kontrol eder ve sinoviyosit ile yakınındaki sinir sonlanmalarının etrafında viskoelastik bir kalkan oluşturur. Bu özelliklerinden dolayı hyaluronan, osteoartritin tedavisinde sinoviyal eklemlere uygulanmak üzere kullanılmaktadır. Bu tedaviye viskosuplementasyon adı verilmektedir. Bu yöntem, patolojik sinoviyal sıvının viskoz ve elastik özelliklerini düzeltici rol oynar (3,5).

Bu çalışmada, diz osteoartriti hastalarda intraartiküler hyaluronan uygulamasının etkinliği ve emniyetinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Yaş ortalaması 61.1 ± 9.3 yıl (35-75 yıl) ve ortalama izlem süresi 13 ay (6-36 ay) olan tümü kadın 21 diz osteoartriti hasta çalışmaya alındı ve bu hastaların toplam 35 diz eklemine sodyum hyaluronat uygulandı. Tüm hastalarda vücut kitle indeksi, fonksiyonel durum ve osteoartritin radyolojik evresi belirlendi. Vücut kitle indeksi, [ağırlık (kg)/boy (m<sup>2</sup>)] formülü kullanılarak hesaplandı. Fonksiyonel durum, hastaların günlük yaşam aktiviteleri esas alınarak belirlendi (6). Diz osteoartriti, radyografik olarak Kellgren-Lawrance evrelendirme sistemine göre sınıflandırıldı (7).

Yirmi bir hastanın toplam 35 diz eklemine bir hafta aralıklarla toplam beş kez molekül ağırlığı 1 milyon dalton ve ozmolalitesi 340 mOsm olan 2 ml (15 mg/ml) sodyum hyaluronat preparatı

(Orthovisc, ANICA-Therapeutics, USA) intraartiküler olarak uygulandı. Enjeksiyon öncesinde ve enjeksiyon sonrası 5, 9, 16 ve 21 haftalarda değerlendirme yapıldı. Tedavinin etkinliği diz eklemının ağrı ve sertlik skorları ve fleksiyon açısı ile değerlendirildi. Ağrı ve sertlik skorları WOMAC Osteoartrit İndeksi ve Likert skalası ile belirlendi (8,9) ve yok=1, hafif=2, orta=3, belirgin=4 ve şiddetli=5 şeklinde derecelendirildi. Diz eklemının fleksiyon açısı, goniometre ile ölçüldü. Ayrıca, her vizitte sistemik ve lokal yan etkiler kaydedildi.

Sonuçlar, ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Korelasyonlar, Spearman korelasyon katsayısı ile test edildi. Ortalamalar, Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. P<0.05, istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi

## BULGULAR

Hastaların ortalama vücut kitle indeksi 34.2 ± 4.9 kg/m<sup>2</sup> (26.6-47.6 kg/m<sup>2</sup>) bulundu. Fonksiyonel olarak, 13 hasta evre 2 (% 61.9) ve 8 hasta evre 3 (% 38.1) olarak değerlendirildi. Osteoartritin radyolojik sınıflandırmasında, 32 dizde evre 2 (% 62.9) ve 13 dizde evre 3 (% 37.1) değişiklikler saptandı.

Çalışma parametreleri arasındaki korelasyonlar Tablo 1'de görülmektedir. Fleksiyon açısının, fonksiyonel evre hariç diğer tüm parametreler ile anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Ağrı ve sertlik skorları fonksiyonel evre ile anlamlı olarak ilişkili idi, ancak bu parametreler ile radyolojik evre arasında korelasyon saptanmadı.

TABLO 1. Çalışma parametreleri arasındaki korelasyon matrisi.

	Radyolojik evre	Vücut kitle indeksi	Ağrı skoru	Sertlik skoru	Fleksiyon açısı
Fonksiyonel evre	r=0.451 p<0.01	r=0.125 p>0.05 r=0.061 p>0.05	r=0.549 p=0.001 r=0.104 p>0.05	r=0.409 p<0.05 r=0.258 p>0.05	r=-0.266 p>0.05 r=-0.469 p<0.01
Radyolojik evre			r=0.399 p<0.05	r=0.086 p>0.05 r=0.620 p<0.001	r=-0.465 p<0.01 r=-0.419 p<0.05
Vücut kitle indeksi					r=-0.442 p<0.01
Ağrı skoru					
Sertlik skoru					

Ortalama ağrı ve sertlik skorları ile fleksiyon açısının tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Görüldüğü gibi, intraartiküler sodyum hyaluronat tedavisini takiben, gece ağrı skoru hariç, tedavi etkinlik parametrelerinin tümünde hızlı düzelmeler sağlandı. Sadece 5 haftalık tedaviye rağmen, bu parametrelerdeki düzelmeler izlem süresince devam etti. Ancak, tedavinin 21. haftasında tedavi etkinliğinde önceki haftalara göre bir miktar azalma gözlemlendi. Tedavi sırasında hiçbir hastada sistemik bir yan etki ortaya çıkmadı.

## TARTIŞMA

Viskosuplementasyonun etki mekanizması makrohomeostaz ve mikrohomeostazdır. Patolojik eklemden düşük viskoelastisiteli ve düşük molekül ağırlıklı hyaluronanın varlığı söz konusudur.



TABLO 2. Tedavi etkinlik parametrelerinin bazal ve izlem süresindeki ortalama değerleri.

	Bazal	5. Hafta	9. Hafta	16. Hafta	21. Hafta
Sabah sertliği skoru	2.6 ± 1.0	1.4 ± 0.8 <sup>a</sup>	1.5 ± 1.1 <sup>a</sup>	1.8 ± 0.8 <sup>b</sup>	1.9 ± 1.0 <sup>c</sup>
Günlük sertlik skoru	3.0 ± 0.9	1.4 ± 0.5 <sup>a</sup>	1.5 ± 1.2 <sup>a</sup>	1.1 ± 0.8 <sup>a</sup>	2.1 ± 1.0 <sup>b</sup>
Toplam sertlik skoru	5.6 ± 1.0	2.9 ± 1.2 <sup>a</sup>	3.1 ± 2.2 <sup>a</sup>	2.9 ± 0.6 <sup>a</sup>	4.0 ± 1.8 <sup>a</sup>
Gece ağrı skoru	2.0 ± 1.4	1.0 ± 0.4	1.3 ± 0.8	1.5 ± 1.3	1.7 ± 1.1
Otururken ağrı skoru	3.8 ± 1.2	1.6 ± 0.8 <sup>a</sup>	2.0 ± 1.0 <sup>a</sup>	1.7 ± 0.7 <sup>b</sup>	2.8 ± 1.0 <sup>c</sup>
Ayakta ağrı skoru	2.4 ± 1.2	1.4 ± 0.5 <sup>a</sup>	1.9 ± 1.1 <sup>c</sup>	1.7 ± 1.1 <sup>c</sup>	2.1 ± 1.1
Düz yolda yürürken ağrı skoru	3.0 ± 0.9	1.5 ± 0.7 <sup>a</sup>	1.7 ± 1.1 <sup>a</sup>	1.6 ± 1.0 <sup>b</sup>	2.6 ± 1.3 <sup>c</sup>
Merdiven inip-çıkarken ağrı skoru	4.1 ± 1.0	2.0 ± 0.9 <sup>a</sup>	2.0 ± 1.1 <sup>a</sup>	2.7 ± 0.9 <sup>b</sup>	2.9 ± 1.2 <sup>c</sup>
Toplam ağrı skoru	15.3 ± 3.9	7.6 ± 2.5 <sup>a</sup>	9.0 ± 4.3 <sup>a</sup>	9.2 ± 3.9 <sup>b</sup>	12.2 ± 4.5 <sup>c</sup>
Fleksiyon açısı (°)	98 ± 9	105 ± 8 <sup>a</sup>	107 ± 11 <sup>a</sup>	108 ± 8 <sup>a</sup>	104 ± 11 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> p<0.001, <sup>b</sup> p<0.01, <sup>c</sup> p<0.05, <sup>d</sup> p=0.001

Viskosuplementasyon ile düşük viskoelastisiteli hyaluronan, yüksek viskoelastisiteli suplementasyon materyali ile takviye edilir. Bu, makrohomeostaz olarak adlandırılır (3). Hücre ve duyarlı liflerin oluşturduğu mikroçevre, mikrohomeostaz evresini oluşturur. Sinoviyal dokunun bu hücresel elemanları elastovisköz sıvı ile çevrilidir. Elastovisköz hyaluronan sıvısı, lenfoid hücreler ve fibroblastların hücre membran aktivitesini artırır. Makrofaj ve granülosit migrasyonu, fagositoz ve prostaglandin salınımı ise inhibe edilir. Patolojik eklemdeki düşük elastovisköziteli ve düşük konsantrasyonlu hyaluronan, yüksek elastovisköz ve konsantrasyonlu hyaluronan viskosuplementasyon materyali ile değiştirilince, hyaluronan sentezleyen hücreler sentezi stimüle eden yeni bir mikroçevre ile çevrelenir. Yeni sentezlenen hyaluronan kademeli olarak viskosuplementasyon materyalinin yerini alır ve eklem mikrohomeostazının restorasyonu sağlanır. Viskosuplementasyon sonrasında, eklem ağrısında azalma ve enjekte edilen viskosuplementasyon ajanının eklem içinde kalım süresinden çok daha uzun süre devam edebilen eklem mobilizasyonunda artış ortaya çıkar. Sonuç olarak öne sürülen hipotez, viskosuplementasyon ile homeostazın geçici restorasyonunun, hyaluronan sentezleyen hücreler için normal mikroçevrenin oluşturulması sonucu eklem normal hyaluronan içeriğinin uzun süreli olarak restore edilmesini sağlamasıdır (3).

Bu çalışmada, 21 osteoartritli hastanın toplam 35 diz eklemi-ne birer hafta arayla 5 kez intraartiküler sodyum hyaluronat enjeksiyonunu takiben, hastalar tedavinin etkinliği açısından 21 hafta süreyle izlendiler. Çalışmamızda, oturmak, ayakta durmak, düz yolda yürümek ve merdiven inip çıkmakla ağrı skorlarında, eklem sertlik skorunda ve fleksiyon derecesinde 5. haftada ortaya çıkan ve izlem süresince devam eden anlamlı düzelme gözlemlendi. Sadece gece ağrı skoru tedaviden anlamlı olarak etkilenmedi. Bu bulgular, viskosuplementasyon tedavisinin uzun süreli etkinliğini göstermektedir. Ancak, tedavinin 21. haftasında yapılan değerlendirmede tedavi etkinliğinde kısmi bir azalma gözlenmesi (etkinlik parametrelerindeki düzelmenin tedavi öncesine göre hala istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen), tekrarlanan enjeksiyonlara gereksinim açısından hastaların daha uzun süre izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Literatürde bir kısmı plasebo kontrollü ve bir kısmı steroid veya non-steroid antiinflatuvar ilaç (NSAİİ) enjeksiyonları ile karşılaştırmalı olarak intraartiküler hyaluronik asit tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. En kapsamlı çalışmaların birinde, Petrella ve arkadaşları 120 osteoartritli hastayı dört gruba ayırmışlar ve birinci gruba Nahyaluro-

nate ve plasebo, ikinci gruba NSAİİ (diklofenak ve misoprostol) ve Nahyaluronate, üçüncü gruba NSAİİ ve plasebo, dördüncü gruba ise plasebo vermişlerdir (10). Ağrı skoru (VAS skalası), ağrı, sertlik ve fonksiyon parametrelerinde (WOMAC indeks) ve fonksiyonel performanstaki en iyi düzelme birinci ve ikinci grup hastalarda elde edilmiş, Nahyaluronate'ın istirahat ağrısının azalmasında NSAİİ'lar kadar etkili olduğu ve fiziksel aktivite sırasında ortaya çıkan ağrının azalmasında ise Nahyaluronate'ın plasebo ve NSAİİ'lardan daha üstün olduğu bildirilmiştir (10). Non-steroid antiinflatuvar ilaçlarla yapılan bir diğer karşılaştırmalı çalışmada, hyaluronan uygulanan hastalarda ağrı, sertlik ve fonksiyon parametrelerinde daha belirgin düzleme gözlemlenmiştir (11).

Grecomoro ve arkadaşları 2 ay, Dixon ve arkadaşları ise 6 ay süreli plasebo kontrollü çalışmalarda, diz osteoartritte intraartiküler hyaluronik asit enjeksiyonu ile spontan, yük altında ve yürümekle ağrı parametrelerinde kısa bir sürede başlayan ve çalışma sonuna kadar devam eden anlamlı düzleme saptamışlardır (12,13). Diğer plasebo kontrollü çalışmalarda da benzer olumlu sonuçlar elde edilmiştir (14-16). İntraartiküler hyaluronan ile elde edilen olumlu etkiler sadece ağrı ve eklem skorlarına kısıtlı değildir, aynı zamanda fleksiyon derecesinde de anlamlı düzelme gözlemlenmiştir (15-17). Ancak, Karlsson ve arkadaşlarının 210 diz osteoartritli hastada iki hyaluronan bileşimini (Artzal ve Synvisc) plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmada; ağrı, sertlik ve fonksiyon parametrelerindeki düzleme açısından hyaluronan grupları ile plasebo grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (18). Leonardini ve arkadaşları ile Leopold ve arkadaşlarının intraartiküler hyaluronan ile kortikosteroid enjeksiyonlarının etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, ağrı ve eklem fonksiyonlarının her iki grupta da anlamlı olarak düzeldiği, ancak iki grup arasında fark olmadığı bildirilmiştir (19,20).

Frizziero ve arkadaşları, intraartiküler hyaluronan uyguladıkları hastalarda ağrı, aktif ve pasif hareket ve fleksiyon derecesi gibi parametrelerin yanısıra, altıncı ayın sonunda yaptıkları artroskopik değerlendirmede sinoviyum ve kartilaj lezyonlarında da morfolojik ve histopatolojik düzleme gözlemişlerdir (21).

Yapılan çalışmalarda diz osteoartritli hastalarda hyaluronan ile viskosuplementasyon tedavisinin olumlu etkisi gösterilmiş olmakla beraber, bu tedavinin uzun süreli etkinliği ve tekrarlanan enjeksiyonlara gereksinim konularında kuşku vardır. Neustadt ve arkadaşlarının 76 hastada, Kolarz ve arkadaşlarının ise 108 hastada yaptıkları çalışmalarda, olumlu etkilerin en az 1 yıl süreyle devam ettiği bildirilmiştir (22,23).



Sonuç olarak, pahalı bir tedavi olmasına karşın viskosuplementasyon diz osteoartritin tedavisinde oldukça etkili ve emniyetli bir yöntem olarak görülmektedir. Literatürdeki veriler, kısa süreli hyaluronan enjeksiyonlarının osteoartritin uzun süreli kontrolünü sağladığını düşündürmekle beraber, enjeksiyonların tekrara gereksinim olup olmadığını belirlemek için daha uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Karaaslan Y. Romatizmal hastalıklar tedavi el kitabı. MD Yayıncılık, Ankara, 2003; pp 34-44.
2. Maurer K. Basic data on arthritis: knee, hip, and sacroiliac joint, in adults aged 25-74 years: United States. 1971-1975. National Center for Health Statistics Series 11-Number 213. DHEW Publ. No. (PHS) 79-1661. Washington (DC): Public Health Service, US Government Printing Office: 1979.
3. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20 (Suppl 39): 2-9.
4. Scott JE. Hyaluronan, multum in parvo. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 3-8.
5. Balazs EA. The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. In: Helfet A, ed. *Disorders of the Knee*. Second edition. JB Lippincott. Philadelphia, 1982; pp 61-74.
6. Hochberg MC, Chang RW, Dwash I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 498-502.
7. Kellgren J, Lawrence J. *Atlas of Standard Radiographs: The Epidemiology of Chronic Rheumatism*. Blackwell Scientific. Oxford, 1963.
8. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt L. Validation study of WOMAC: A health status measure for measuring clinically important patient relevant outcomes following total hip or knee arthroplasty in osteoarthritis. *J Orthop Rheumatol* 1988; 1: 95-108.
9. Likert R. A technique for measurement of attitudes. *Arch Psychol* 1932; 140: 44-60.
10. Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 292-298.
11. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998; 25: 2203-2212.
12. Grecomoro G, Martorana U, Di Marco C. Intra-articular treatment with sodium hyaluronate in gonarthrosis: A controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutica* 1987; 5: 137-141.
13. Dixon ASJ, Jacoby RK, Berry H, Hamilton EBD. Clinical trial of intra-articular injection of sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin* 1988; 11: 205-13.
14. Bragantini A, Cassini M, De Bastiani G, Perbellini A. Controlled single-blind trial of intra-articularly injected hyaluronic acid (Hyalgan) in osteo-arthritis of the knee. *Clin Trials J* 1987; 24: 330-340.
15. Corrado EM, Peluso G, Gigliotti S, et al. The effects of intra-articular administration of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee: A clinical study with immunological and biochemical evaluations. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 47-56.
16. Carrabba M, Paresce E, Angelini M, Re Ka, Torchiana EEM, Perbellini A. The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 25-31.
17. Isdale AH, Hordon LD, Bird HA, Wright V. Intraarticular hyaluronate (Healon™); a dose ranging study in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Drug Dev* 1991; 2: 93-9.
18. Karlsson J, Sjögren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology* 2002; 41: 1240-1248.
19. Leardini G, Mattara L, Franceschini M, Perbellini A. Intraarticular treatment of knee osteoarthritis. A comparative study between hyaluronic acid and 6-methyl prednisolone acetate. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 375-381.
20. Leopold SS, Redd BB, Warme WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A(7): 1197-1203.
21. Frizziero L, Govoni E, Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: Clinical and morphological study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 441-449.
22. Neustadt DH. Long-term efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21: 307-311.
23. Kolarz G, Kotz R, Hochmayer I. Long-term benefits and repeated treatment cycles of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2003; 32: 310-319.