

FİZİKSEL TIP

DİZ OSTEOARTRİTİNDE İKİ HYALURONİK ASİT DERİVESİNİN ETKİNLİĞİNİN KARSILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF EFFICACY OF TWO HYALURONIC ACID DERIVATION IN OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE

Feray SOYUPEK MD*, Barış NACIR MD**, Seher KOCAOĞLU MD*, Cem KOCA MD*,
Çiğdem TARHAN MD*, Sühan TAŞKIN MD**, Z. Rezan YORGANCIOĞLU MD*

*S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I. FTR Kliniği

** S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. FTR Kliniği

ÖZET

İntraartiküler hyaluronik asit diz osteoartrit tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit ile düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asitin etkinliğini karşılaştırmaktır.

Kellgren Lawrence skalası grade II-III gonartroz tanısı alan 65 hasta (53 bayan, 12 bay) çalışmaya alındı. Hastalar haftada bir kez olmak üzere 3 hafta intraartiküler enjeksiyon yapıldı. 1., 3. ve 6. aylarda değerlendirmeler yapıldı. Tedavi grubuna Hylan GF-20 (n=22) ve sodyum hyaluronat (n=21), kontrol grubuna %0.9 NaCl solüsyonu uygulandı. Ağrı değerlendirmesinde vizuel analog skala (VAS) ve WOMAC , fonksiyonel değerlendirmede sabah tutukluğu, diz fleksiyon açısı ve 10 metre yürüme süresi kullanıldı.

Otururken ve yürürken vizüel analog skalasında tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptandı. Ayakta vizüel analog skala ve 10 metre yürüme zamanı Na hyaluronat grubunda diğer gruplara göre anlamlı azalma saptandı. WOMAC değerlendirmesinde bütün gruplar arasında fark saptanmadı. Diz fleksiyon açısı değerlendirilmesinde ise tedavi grubunda anlamlı artış saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Hyaluronik asit, osteoartrit, diz

SUMMARY

Intraarticular hyaluronic acid is used in the treatment of osteoarthritis of the knee. The aim of this study was to compare the effectiveness of high molecular weight and low molecular weight hyaluronic acid.

65 patients (53 women, 12 men) who had grade II-III Kellgren- Lawrence scale were included in this study. In the treatment group, Hylan GF-20(n=22) and Na hyaluronate (n=21) , in the controlled group % 0.9 NaCl saline solution (n=22) was performed once a month for 3 months. Assessments were done in 1., 3., 6. months, including the records of; Vizuel analog scale(VAS) , WOMAC for pain, duration of stiffness, knee flexion angle , 10 meter walking time for function.

There were significant sitting, walking vizuel analg scale differences between treatment and controlled groups. Standing vizuel analog scale and 10 meter walking time was significantly reduced in Na-hyaluronate group than the other groups. In the WOMAC assessment, we obtained no differences between all groups. For assessment of the knee flexion angle ,we obtained a significant increase in the treatment group.

Key Words; Hyaluronic acid, osteoarthritis, knee.

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağının özellikle ağırlık taşıyan alanlarında progresif erozyon, hastalığın gelişimine katkıda bulunabilen sinoviyal inflamasyon ve sinovyal sıvının (SS) kayganlaştırıcı özelliklerindeki değişikliklerle karakterize, bir dizi patolojik olayları içeren bir hastalıktır (1).

Hyalüronik asit (HA), N-asetilglukozamin ve glukoronik asidin oluşturduğu tekrarlayan disakkarit birimlerinden meydana gelmiş çok uzun bir polisakkarit zinciridir. Yüksek su içeriği ve belli düzeydeki su bağlama kapasitesi HA molekülünün tipik özelliğidir. İnsan diz eklemine yaklaşık olarak toplam HA miktarı 4.8 mikrogram kadardır. HA, sinoviyal dokudaki hyalosit hücrelerinin hücre zarlarında sentezlenir ve sinoviyal sı-

viya geçer. Buradan kıkırdak ve bağ yüzeylerinde birikir. Eklem sıvısının elastoviskositesini hyaluronan içeriği oluşturmaktadır.

OA'de, SS'in miktarı daha fazla fakat viskozitesi düşüktür (2). HA konsantrasyonu ve molekül ağırlığı azalmıştır (3). Bu değişiklikler SS'in fizyolojik fonksiyonlarını önemli ölçüde azaltır. Bu fonksiyonlar; şok emilimi, travmatik enerjinin dağılımı ve depolanması, eklem kıkırdak yüzeyinin kayganlaştırılması, koruyucu tabaka ile kaplanması ve bunların yanında göç eden hücreleri ve büyük molekülleri uzaklaştırma etkisi ile sinoviyal damarlar ve kıkırdak arasındaki kontrolün sağlanmasıdır (2). Matriksin koruyucu ve kayganlaştırıcı etkisi ortadan kal-

kinca, eklem hareketinden kaynaklanan makaslama kuvveti, kıkırdak yüzeyi ve sinoviyal dokudaki kollajen ağın fibrilasyonuna ve parçalanmasına neden olabilir. Eklem hareketi sırasında sinoviyal zarrın katlanması ve açılması bu dokuda bulunan HA üreten hücrelere zarar verebilir. Kapsüldeki ağrı reseptörleri (nosiseptörler) kendilerini kuşatan koruyucu elastovisköz matriks kaybı için duyarlılaşır.

Hasarlı bir matriksin daha iyi reolojik özelliklere sahip yeni bir maddeyle desteklenmesi anlamında olan viskoreplasman yani sinoviyal sıvı replasmanının hedefi; artritlik eklemde sinoviyal sıvının elastoviskosite özelliğini arttırmak ve sağlıklı eklem sinovyal sıvısına benzer tutmaktır. Viskoreplasman tedavisinde kullanılan hyaluronik asitin molekül ağırlıklarına göre preparatlarının bazıları Tablo-1 de sunulmuştur.

Tablo I: Değişik molekül ağırlıklı hyaluronik asit preparatları

Preparat Adı	Molekül ağırlığı (dalton)
Na hyaluronat (Orthovisc)	2.000.000
Hylan GF 20 (Synvisc)	7.000.000
Hyaluronan (Artz)	600.000-1.200.000
Na hyaluronan (Realon)	2.000.000

Bu çalışmamızda gonartrozlu olgularda yüksek molekül ağırlıklı bir preparat olan Hylan GF 20 (Synvisc) ile, daha düşük molekül ağırlıklı bir preparat olan Na- hyaluronan (Orthovisc) % 0.9'luk NaCl (plasebo)solüsyonunun intraartiküler uygulamasının etkinliği ve tolerabilitesini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

2000 yılı Mayıs-Eylül ayları arasında S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran gonartroz tanısı almış ve Kelgreen-Lawrence değerlendirilmesine göre grade 2-3 olarak değerlendirilen 53 kadın, 12 erkek toplam 65 hasta çalışmaya alındı. Herhangi bir ciddi sistemik hastalığı olan, depresyon ya da nevroz tanısı almış olan, akut sinoviti yada aşırı efüzyonu olan, klinik olarak obez (normal vücut ağırlığının %30üstünde olanlar) olan, uzun süreli günlük steroid tedavisi uygulanan, önceki 3 ay içinde ameliyat geçirmiş olan ya da eklem enjeksiyonu yapılmış olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Tedavi grubu olarak 22 hastaya Hylan GF 20, 21 hastaya Na hyaluronat, plasebo grubu olarak da 22 hastaya intraartiküler % 0.9'luk NaCl solüsyonu uygulandı. Birer hafta ara ile 3 kez intraartiküler enjeksiyon

yapıldı. Çalışma süresince hiçbir hasta ek bir ilaç tedavisi almadı.

Tedavi ve plasebo grubundaki tüm hastaların başlangıç, 1., 3. ve 6. aylarda değerlendirmeleri yapıldı. Ağrı; vizüel analog skala (6) (VAS) (ayakta, otururken, yürürken) ve WOMAC (Western Ontario and Mc Master Universities OA index) (7) ile değerlendirildi. Fonksiyonel değerlendirmede ise diz fleksiyon açısı, 10 metre yürüme zamanı, sabah tutukluğu süresi (8) her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS for Windows programında ANOVA, TUKEY testleri kullanıldı.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalamaları Na hyaluronat, Hylan GF 20 ve plasebo grubunda sırası ile 60.71±7.75, 61.41±9.22, 58.82±8.30 idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Otururken ve yürürken VAS değerlerinde her iki tedavi grubu ile plasebo arasında anlamlı fark gözlenirken ($p < 0.001$), her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Ayakta VAS değerlerinde ilk 2 kontrolde Na hyaluronat alan hasta grubunda; Hylan GF 20 ve plasebo grubuna göre daha anlamlı bir iyileşme gözlemlendi (Tablo IIa- IIB- IIC).

Tablo II a: Tekrarlayan ölçümlerde ayakta VAS ortalama ve standart deviasyon değerleri

	Başlangıç	1. Ay	3. Ay	6. ay
Na Hyaluronan	6.43 ± 1.36	4.62 ± 1.28	4.38±1.50	4.48±1.60
Hylan GF-20	6.00 ± 1.83	4.86±1.64	4.86±1.58	4.64±1.59
Plasebo	5.82± 0.91	5.68± 1.09	5.73± 1.03	5.82± 0.80

Tablo II b: Tekrarlayan ölçümlerde otururken VAS ortalama ve standart deviasyon değerleri

	Başlangıç	1. ay	3. ay	6. ay
Na Hyaluronat	6.10±1.76	4.71±1.74	4.38±1.66	4.48±1.66
Hylan GF 20	5.73±1.16	4.36±1.14	4.36±1.14	4.36±1.14
Plasebo	5.82±0.96	5.91±0.87	5.86±0.77	5.95±0.79

Tablo II c: Tekrarlayan ölçümlerde yürürken VAS ortalama ve standart deviasyon değerleri

	Başlangıç	1. ay	3. ay	6. ay
Na Hyaluronat	6.95±1.72	4.86±1.56	4.86±1.49	4.48±1.66
Hylan GF 20	6.68±1.67	5.59±2.06	5.59±1.97	5.41±1.99
Plasebo	5.41±1.18	5.68±1.25	5.64±0.95	5.68±0.99

WOMAC sorgulamasında ise her 3 tedavi grubu içinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında gelişme gözlenmesine rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Tekrarlayan ölçümlerde WOMAC ortalama ve standart deviasyon değerleri tablo- III' de verilmiştir.

Tablo III: Tekrarlayan ölçümlerde WOMAC ortalama ve standart deviasyon değerleri

	Başlangıç	1. ay	3. ay	6. ay
Na Hyaluronat	51.86±8.36	41.62±9.23	41.67±9.60	40.57±10.23
Hylan GF 20	51.59±12.69	42.00±14.21	41.91±14.14	40.41±13.7
Plasebo	49.00±9.25	48.77±9.00	48.23±8.99	48.09±9.02

Tablo IV'de tedavi ve plasebo gruplarının tekrarlanan ölçümlerde diz fleksiyon açısı ortalamaları verilmiştir. Diz fleksiyon açıları her iki tedavi grubunda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı gelişme gözlendi ($p<0.05$).

Tablo IV: Tekrarlayan ölçümlerde diz fleksiyon açıları ortalama ve standart deviasyon değerleri

	Başlangıç	1. ay	3. ay	6. ay
Na Hyaluronat	103.81±10.60	106.90±9.68	105.95±10.08	105.71±9.78
Hylan GF 20	99.91±10.24	106.91±12.66	107.95±12.31	106.68±12.92
Plasebo	98.05±7.73	97.05±6.48	96.14±6.35	98.41±7.30

Tablo V'de tedavi ve plasebo gruplarının tekrarlanan ölçümlerinde 10 metre yürüme zamanının saniye olarak ortalama değerleri verilmiştir. 10 metre yürüme zamanı Na hyaluronat alan grupta; ; Hylan GF 20 ve plasebo grubuna göre 3 kontrolde de azalma görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Tablo V: Tekrarlayan ölçümlerde 10 metre yürüme zamanı ortalama değerleri ve standart deviasyonları

	Başlangıç	1. ay	3. ay	6. ay
Na Hyaluronat	20.05±3.96	17.95±3.38	17.1±3.38	18.24±3.19
Hylan GF 20	22.32±6.15	19.05±5.59	18.68±5.31	19.09±6.26
Plasebo	19.36±1.87	19.14±1.58	19.56±2.67	19.77±2.47

Dakika olarak ölçülen sabah tutukluğu süresinde tedavi öncesi ve sonrası değerlerde bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Tekrarlayan ölçümlerde sabah tutukluğu süresi ortalama değerleri ve standart deviasyonları tablo-VI da gösterilmektedir.

Tablo VI: Tekrarlayan ölçümlerde sabah tutukluğu süresi ortalama değerleri ve standart deviasyonları

	Başlangıç	1. ay	3. ay	6. ay
Na Hyaluronat	12.25±5.50	11.25±5.10	10.75±4.38	10.50±4.26
Hylan GF 20	17.86±6.24	14.52±4.98	14.52±4.98	13.81±4.98
Plasebo	15.23±4.75	13.64±4.14	13.41±3.90	14.32±4.44

Yan etki olarak 3 tedavi grubunda da benzer sayıda hasta (Na Hyaluronat:10, Hylan GF 20:11, plasebo: 10) enjeksiyon sonrası ağrıdan söz etti, ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

TARTIŞMA

HA deriveleri intraartiküler olarak OA tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanların OA' de uzun süreli olarak ağrıyı azalttıkları ve mobilitayı arttırdıkları ileri sürülmektedir (8,9). HA'in insan diz OA'deki terapötik incelemeleri 1970'lerin başlarında Peyron ve Balaazs tarafından gerçekleştirilmiştir (8). İntraartiküler (IA) HA enjeksiyonları; immün kompleksin polinükleer hücrelere bağlanmasını inhibe ederek (10), endotel hücrelerinin ve fibroblastların proliferasyon oranlarını regüle ederek (11,12), lökositlerin ve makrofajların göçünü ve agregasyonunu inhibe ederek etki eder (13). Aynı zamanda IA HA enjeksiyonlarının sinovyal membran için steril bariyer oluşturarak (14,15) ve eriyik maddelerin hareketlerinin regülasyonunu sağlayıp bağ dokusunun iyileşmesini hızlandırarak etki ettiği ileri sürülmektedir (16).

Yüksek elastik ve viskoz özelliklerinden dolayı yüksek molekül ağırlıklı HA'in düşük molekül ağırlıklı HA'e göre daha etkin olduğu hipotezi ileri sürülmüştür . OA tedavisinde yüksek molekül ağırlıklı HA'in düşük molekül ağırlıklı HA'e göre daha üstün olduğu düşüncesi aşağıdaki kanıtlara dayanmaktadır:

1. Yüksek molekül ağırlıklı HA, sinovyal sıvıya normal reolojik özelliklerini kazandırmaktadır (17-20).
2. Yüksek molekül ağırlıklı HA, sinovyal membranın normal HA sentezini indükler (17-19, 21-26).
3. Yüksek molekül ağırlıklı HA, normal eklem fonksiyonunu restore eder. (18-21, 23,25-30,16).
4. Yüksek molekül ağırlıklı HA, etkin eklem lubrikasyonuna sebep olur (17,19,20-22,26,28,30).

Wobig ve arkadaşlarının OA'li dizde viskoreplasman tedavisinin etkinliğinde elastoviskositenin rolünü belirlemek amacıyla yaptığı prospektif kontrollü çalışmada Hylan GF 20 ve daha düşük molekül ağırlıklı HA (Artz; molekül ağırlığı 600.000-1.200.000) 3 ay boyunca karşılaştırılmalı olarak araştırılmıştır. Ayakta yük verirken ve diz hareketleri sırasındaki ağrı VAS ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda yüksek molekül ağır-

lıklı HA'in düşük molekül ağırlıklı HA'e göre bütün parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha faydalı olduğu bildirilmiştir (31). Bizim çalışmamızda ise; düşük molekül ağırlıklı Na hyaluronat grubunda ayakta VAS skalasında daha anlamlı azalma saptanırken, yürürken VAS skalasında ise her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sakakıbara ve arkadaşları osteoartritli tavşan dizinde yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asidin etkinliğini değerlendirmek ve düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asit etkinliği ile karşılaştırabilmek amacıyla prospektif bir çalışma yapmışlardır. I. aşamada 1,73 x 106 Molekül ağırlıklı (MA) HA'in serum fizyolojik plasebo grubuna göre eklem kontraktürünü ve kartilaj dejenerasyonunu daha anlamlı inhibe ettiği saptanmıştır. II. aşamada ise 9,8 x 105 MA (HA 98), 2,02 x106 MA(HA 202)' lı hyaluronik asit ve plasebo grubu karşılaştırılmış ve HA 202 nin HA 98'e göre kartilaj dejenerasyonunu daha fazla inhibe ettiği saptanmıştır (32).

OA'li dizde intraartiküler HA enjeksiyonun serum fizyolojik uygulanan plasebo gruba göre daha etkin olduğu ileri sürülürken (33,34), bazı çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı HA uygulamasının plasebo uygulanan gruba göre etkin olmadığı bildirilmiştir (35,36). Yüksek molekül ağırlıklı HA'in kontrol grubuna göre daha etkin olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (37,38). Bizim çalışmamızda otururken ve yürürken ölçülen VAS değerleri ($p<0.001$) ve diz fleksiyon açısı ölçümlerinde ($p<0.05$) tüm kontrollerde her iki tedavi grubunda plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye mevcuttu. Ancak ayakta ölçülen VAS değerlerinde ve 10 metre yürüme zamanı ölçümlerinde tüm kontrollerde düşük molekül ağırlıklı HA uygulanan grupta yüksek molekül ağırlıklı HA ve plasebo uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme mevcuttu ($p<0.05$).

HA'in molekül ağırlığının klinik etki bakımından önemli olduğu şeklinde belirtilen hipotez son zamanlarda Avrad ve Houpt tarafından tartışma konusu edilmiştir. Bu yazarlar, HA konsantrasyonunun molekül ağırlığından daha önemli olduğunu iddia etmektedirler. Bizim çalışmamızın sonucunda da yüksek molekül ağırlıklı HA preparatının düşük molekül ağırlıklı HA preparatından daha etkili olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamız Avrad ve Houpt'un HA'in molekül ağırlığının klinik iyileşmede önemli olmadığı hipotezini desteklemektedir.

Sonuç olarak HA deriveleri diz OA tedavisinde plaseboya oranla daha etkili bulunmuştur. Na hyaluronatın her üç parametrede etkin gözükmeyle birlikte ülkemiz koşullarında tedavi grubunu belirlerken maliyetin de dikkate alınması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pelletier JP, Pelletier JM; the physiopathology of osteoarthritis. J Rheum. 1993; 39: 20: 19-24.
2. Altman D; laboratory findings in osteoarthritis ; In: Moskowitz R, Howell D, Goldberg V, Mankin J eds: Osteoarthritis- Diagnosis and Medical Surgical Management. 2 nd ed. Philadelphia. WB Saunders. 1992:313-28.
3. Balazs EA. The physical properties of synovial fluids and the special role of hyaluronic acid. In; helfet A.ed. Disorders of the knee. 1 st ed. Philadelphia: Lippincott: 1974: 61-74.
4. Balazs EA. The role of HA in osteoarthritis and its therapeutics use . In Evered D, Whelan J. Eds . the biology of hyalouronan. Wiley. Chichester: Ciba Foundation Symposium 1989:265-80.
5. Kelgreen JK, Lawrence SS. Radiological assessmant of OA: Ann Rheum Dis. 1957:15: 494-501.
6. Huskisson RC: Measurement of Pain. J. Rheum. 1982: 9: 768-9.
7. Bellamy N, Buchann WW, Goldsmith LH et al. Validation of WOMAC:A Health Status Instrument for measuring Clinically Important Patient Relevant Outcomes To Antirheumatic Drug Therapy in patients with OA Of The Hip And Knee: The Journal of Rheumatology 1988: 15 (12): 1833-1840.
8. Peyron JG: Intraarticular Hyalouran enjections in the treatment of OA: State of the art review. J. Rheumatology, 1993: 20 (Supp):10-15.
9. Dougados M, Nguyen M, Listrat V: High molecular weight hyaluronate (Hyalectin) in osteoarthritis of the knee: A 1 year placebo-controlled trial. Osteoarthritis Cartilage 1993;1: 97-103.
10. Sato H., Takahashi T, Ide H, et al: Antioxidant activity of synovial fluid, hyaluronic acid, and two subcomponents of hyaluronic acids. Synovial fluid scavenging effects is enhanced in Rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 1988; 31: 63-72.
11. Abatangelo G, Martelli M, Vecchia P: Healing of hyaluronic acid-enriched wounds. Histological observations. J Surg Res 1983; 35:410-6.
12. Golberg RL, Toole BP: Hyaluronate inhibition of cell proliferation. Arthritis Rheum 1987; 769-78.
13. Balazs EA,Denlinger JL: the role of hyaluronic acids in arthritis and its therapeutics use.In: Peyrons JG, ed. Osteoarthritis: Current clinical and fundamental problems. Basle: Geigy, 1984:165-74.
14. Hadler NM, Napier MA: structure of hyaluronic acid in synovial fluid and its influence on the movement of solutes. Semin Arthritis Rheum 1977; 141-52.
15. Ogston AG, Sherman TF: effects of hyaluronic acid upon diffusion of solutes and flow of solvent. J Physiol 1961;156: 67-74.
16. Rydell NW, Balazs EA: Effect of intraarticular injection of hyaluronic acid on the the clinical symptoms OA and on granulation tissue formation. Clin Ortop 1971 ; 80: 25-32.,
17. Asheim A, Lindblad G: Intraarticular treatment of arthritis in race horses with sodium hyaluronate. Acta Vet Scand 1976; 17: 379-94.

18. Swanstrom OG: hyaluronate and its use. In: Milne FJ, ed. Proceedings of the 24 th Annual Meeting of the American Association of Equine Practitioners. St. Louis. 1978: 345-8.
19. Namiki O, Totoshima H, Morisaki N; Therapeutics effect of intraarticular injection of high molecular weight hyaluronic acid on Osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982; 20: 501-7.
20. Tew WP, Sodium Hyaluronate and the treatment of Equine joint disorders. In: Milne FJ, ed. Proceedings of the 30th Annual Meeting of the American Association of Equine Practitioners. Dallas : 1984: 67-86.
21. Cannon JH. Clinical evolution of intraarticular sodium hyaluronate in the thoroughbred race horse. *J Equine Vet Sci* 1985; 5: 147-8.
22. Irwin DHG: Sodium hyaluronate in equine traumatic arthritis. *J S Afr Vet Assoc* 1980;50: 231-3.
23. Rose RJ: the intraarticular use of sodium hyaluronate for the treatment OA in the horse. *N Z Vet J* 1979; 27: 5-8.
24. Peyron JG, Balazs EA: Preliminary clinical assesment of Na hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol* 1974;22:731-6.
25. Ruth DT, Swites BJ: Comparison of the effectiveness of intraarticular hyaluronic acids and conversional therapy for the treatment of naturally occurring arthritic condition in horses. *Equine Pract* 1985; 7: 25-9.
26. Nizolek DJH, White KK. Corticosteroid and hyaluronic acid treatments in equine degenerative joint disease. A review. *Cornell Vet* 1981; 71: 355-75.
27. Rydell NW, Butler J, Balazs EA: hyaluronic acid in synovial fluid. VI. Effect of intraarticular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of arthritis in track horses. *Acta Vet Scand* 1970;11:139-55.
28. Galley RH: The use of hyaluronic acid in the race horse. In: Milne FJ, ed. Proceedings of the 32th Annual Meeting of the American Association of Equine Practitioners. Nashville: 1986:657- 61.
29. Gingerich DA, Auer JA, Fackelman GE: Effect of exogenous hyaluronic acid on joint function in experimentally induced equine: osteoarthritis dosage titration studies. *Res Vet Sci* 1981;30:192-7.
30. Auer JA, Fackelman GE, Gingerich DA, Fetter AW: effect of hyaluronic acid in naturally occurring and experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* 1980; 41: 568-74.
31. Wobig M, Bach G, Beks P et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of Hylan G-F 20 and a lower molecular weight hyaluronan. *Clinical Therapeutics* 1999; 21(9): 1549-62.
32. Sakakibara Y, Miura T, Iwata H, et al. Effect of high molecular weight sodium- hyaluronate on immobilized rabbit knee. *Clinical Orthopedics and related research*. 1994 Feb; 299: 282-92.
33. Altman RD, Moskowitz R, for the Hyalgan Study Group. Intraarticular sodium hyaluronate in the treatment of patients with OA of the knee. *J Rheumatol*, 1998;25: 2203-2212.
34. Carabba M, paresce E, Angelini M, et al. The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful OA of the knee with joint effusion. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 1995; 15: 25-31.
35. Lohmander LS. A controlled, randomized, double- blind multicenter trial of intraarticular hyaluronan treatment in the osteoarthritis of the knee. *Acta Octop Scand*. 1995; 66 supp 265):35-36
36. Dahlberg L, Lohmander LS, Ryd L. Intraarticular injections of hyaluronan in patients with cartilage abnormalities and knee pain. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 521-28.
37. Scale D, Wobig M, , Wolbert W. Viscosuplemetation of osteoarthritic knees with hylan: a treatment Schedule study. *Curr Ther Res*. 1994; 55:220-232.
38. Wobig M, Dickhut A, Mier R, Vetter G. Viscosupplementation with Hylan G-F 20. A 26 week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritis knee. *Clin Ther*. 1998;20-423.
39. Moreland L, Arnold W, Saway A, et al. Efficacy and safety of intra articular Hylan G-F 20, a viscoelastic derivative of hyaluronan, in patients with osteoarthritis of the knee. Presented at the annual meeting of American College of Rheumatology: November 7-11, 1993; San Antonio, Texas.