



Osteoartrit tedavisinde eklem içi enjeksiyon uygulamaları: Kortikosteroid, hyalüronik asit ve kolajen

Intra-articular injection applications in the treatment of osteoarthritis: Corticosteroid, hyaluronic acid and collagen

Cemil Ertürk, Ali Özyalçın, Halil Büyükdoğan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Osteoartrit (OA); eklemdede ağrı, fonksiyon kaybı ve yapısal değışimlere neden olan, insidansı sürekli artan dejeneratif bir hastalıktır. Eklemdede doku yenilenmesinin olamayacağı düşünceci nedeniyle yakın zamana kadar, etkilenen eklemdede hareket açıklığının korunması ve ağrının azaltılması OA tedavisinin hedefini oluşturmuştur. Doku yenilenmesinin ve OA'nın gelişim mekanizmasının daha iyi anlaşılmasıyla beraber eklem içi uygulamaların kullanımı yaygınlaşmış ve çeşitlenmiştir. Çalışmamızın amacı OA tedavisinde eklem içi kortikosteroid, hyalüronik asit (HA) ve kolajen uygulamaları hakkında genel bir düşünce oluşturmaktır. Bu amaçla, OA tedavisinde eklem içi kortikosteroid, HA ve kolajen uygulamaları ile ilgili sonuç ve yöntem belirten güncel rehberler, meta-analizler ve randomize klinik çalışmalar değerlendirildi. Osteoartritin tedavisinde eklem içi kortikosteroid, HA ve kolajen kullanımına ait tartışmalar halen devam etmektedir ve kesin olarak kabul edilen bir görüş veya algoritma bulunmamaktadır. Kortikosteroidler ağrıyı hızlıca kesmek ve eklem yeniden fonksiyon kazandırmak amacıyla kullanılabilir. Etkileri kısa sürelidir (1-3 hafta) ve üç ay içerisinde belirgin olarak azalmaktadır. Hyalüronik asitin ise doku yenilenmesini uyabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle özellikle kronik ağrısı olan ve cerrahi dışı tedavi seçenekleriyle izlenebilecek OA hastalarında kullanımı önerilebilir. Hyalüronik asit ağrı ve fonksiyonları altı ay boyunca anlamlı şekilde iyileştirebilmekte ve etkileri 12 aya kadar sürebilmektedir. Eklem içi kolajen kullanımı ise henüz öneri olarak rehberlerde yer almamaktadır. Ancak kolajen uygulamasının uzun etkili olarak ağrı ve fonksiyonları iyileştirebileceği ve bu nedenle cerrahiye kadar geçen süreyi uzatabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: eklem içi enjeksiyon; hyalüronik asit; kolajen; kortikosteroid; osteoartrit.

Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease that causes pain, loss of function and structural changes in the joint. Maintaining the joint range of motion and reducing pain has been the focus of OA treatment. With a better understanding of tissue regeneration and the mechanism of OA, the use of intra-articular applications has become widespread. The aim of our study is to form a general opinion about intra-articular applications of corticosteroid, hyaluronic acid (HA) and collagen in the treatment of OA. Current guidelines, meta-analyses, and randomized clinical studies that provide results and methods regarding intra-articular corticosteroid, HA and collagen applications in the treatment of OA were evaluated. The treatments of intra-articular corticosteroid, HA and collagen in OA are still continued controversially and there is no certain opinion or algorithm. Corticosteroids could be used to quickly relieve pain and restore function to the joint. Its effects are short-lived (1-3 weeks) and decrease significantly within three months. It is thought that HA may stimulate tissue regeneration. Thus, it could be recommended especially in patients with OA who have chronic pain and could be followed with non-surgical treatment options. Hyaluronic acid can significantly reduce pain and improve joint functions up to six months and its effects can last up to 12 months. The use of intra-articular collagen is not yet included in the guidelines as a recommendation. However, it is thought that collagen application may improve pain and functions for a long time and therefore may prolong the time until surgery.

Key words: intra-articular injection; hyaluronic acid; corticosteroid; collagen; osteoarthritis.

İletişim / Contact: Prof. Dr. Cemil Ertürk • E-posta / E-mail: erturkc@yahoo.com

ORCID ID: Cemil Ertürk, 0000-0002-9225-917X • Ali Özyalçın, 0000-0003-3772-1699 • Halil Büyükdoğan, 0000-0002-0202-444X

Geliş / Received: 28 Nisan 2022 • **Revizyon / Revised:** 3 Ağustos 2022 • **Kabul / Accepted:** 5 Ağustos 2022

Osteoartrit (OA) eklem kırırdağında bozulma, kemiklerde düzensiz büyüme, sinovyal çoğalma ve dejenerasyonla seyreden eklem en sık gözlenen hastalığıdır.^[1] Osteoartrit sıklıkla diz ve kalça gibi yük taşıyan büyük eklemlerde, el eklemleri ve omurganın faset eklemlerinde görülmekle birlikte bu eklemlerde şiddetli kronik ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açmaktadır.^[2] Bu nedenle de sağlık harcamalarında artışa, erken emekliliğe ve verimliliğin düşmesine neden olmaktadır. Yaşam süresinin uzamasına paralel olarak OA insidansı giderek artmaktadır. Dünya çapında 60 yaş üstü erkeklerin %9,6'sı kadınların ise %18'inde semptomatik OA gözlenmektedir.^[3]

Eklem, damar ve sinir açısından yetersiz bir yapıdır. Başlıca kondrositler, tip 2 kolajen ve proteoglikanlar gibi hücre dışı matriks elemanlarından oluşur. Bu yapılar eklem dayanaklılığını, yük dağılımını, işlevini ve sağlığını korumaktadır.^[4] Osteoartritte katabolik ve enflamatuvar aktivite başlar. Eklem içi oksidatif strese ek olarak kondrositlerden; matriks yıkımına neden olan matriks metalloproteinazlar (MMPs), agregan yıkıcı enzimler olan trombospondin motif (ADAMTS) ile birliktelik gösteren metalloproteinazlar başta olmak üzere kırırdağ yapısı ve eklem dejenerasyonuna neden olan enzimlerin üretimi artar.^[5] Özellikle interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi sitokinler kondrositler ve sinovya hücrelerinden üretilir. Sitokin seviyelerinin yükselmesi kırırdağ dejenerasyonu açısından çok önemli rol oynar.^[6]

Yakın zamana kadar, hastalıktan etkilenen eklemdeki hareket açıklığının korunması ve ağrının azaltılması OA tedavisinin esas amacını oluşturmuştur. Bu nedenle, fizik tedavi ve kas gücünü arttırmaya yönelik egzersizler, istirahat amaçlı ortez kullanımı, asetaminofen, non-steroidal anti enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), opioidler gibi oral farmakolojik tedaviler ve cerrahi tedaviler OA tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Bütün bu tedavi yöntemleri genelde semptomları azaltmaya yönelik tedavilerdir.^[7] Bunun nedeni eklemde bulunan dokuların yenilenme yeteneğinin düşük olması ve eklem içerisinde değişiklik yapacak yolların etkilenmeyeceği düşüncesidir. Doku yenilenmesinin ve OA'nın gelişim mekanizmalarının mikro düzeyde daha iyi anlaşılmasıyla beraber, eklem içi uygulamaların lokal olarak bu mekanizmaları etkileyebileceği düşüncesiyle kullanımları yaygınlaşmış ve çeşitlenmiştir.^[8]

Osteoartrite bağlı semptomların giderilmesi, viskosuplementasyon veya eklemde doku yenilenmesini amaçlayan eklem içi tedavilerden özellikle kortikosteroid, hyalüronik asit (HA) ve kolajenin kullanımı günümüzde hızla artmaktadır. Bu medikal tedavilerin kullanım yöntemleri ve etkileri hakkında görüşler sürekli olarak yenilenmektedir.

Bu derlemede; osteoartrit tedavisinde eklem içi kortikosteroid, HA ve kolajen uygulamaları ile ilgili sonuç ve yöntem belirten güncel rehberler, meta-analizler ve randomize klinik çalışmalar değerlendirildi.

KORTİKOSTEROİD

Kortikosteroidler gen ekspresyonu, transkripsiyon ve translasyon mekanizmalarını düzenleyen; fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek araşidonik asit metabolizmasını baskılayan ve dolayısıyla siklooksijenaz ve lipoksijenaz gibi diğer yolların oluşumunu engelleyen ilaçlardır. Kortikosteroidler bu sayede sitokin, kemokin ve adezyon moleküllerinin üretimini azaltarak enflamatuvar yanıtların baskılanmasında görev alır.^[9] Eklem içi kortikosteroid kullanımı ilk defa 1953 yılında tanımlanmıştır.^[10] Kortikosteroidlerin başlıca kullanım nedeni enflamatuvar yanıtı baskılayarak dejenerasyonu ve dejenerasyona bağlı semptomları geciktirmektedir.^[9-11] Bu nedenle klinik kullanım şekli ve kullanımı hakkındaki öneriler diğer eklem içi uygulamalardan farklılık göstermektedir. Ağrıyı erken zamanda etkili şekilde kesmesi, kısa zamanda fonksiyonel gelişme sağlaması ispatlandıktan sonra kullanımı artmış ve çeşitlendirilmiştir.^[10] Kullanılan steroidin tipine, dozuna, miktarına göre farklı sonuçlar bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Diz OA hastalarında eklem içi kullanılan başlıca kortikosteroid çeşitleri; metilprednizolon, triamsinolon heksasetonid, triamsinolon asetonid ve betametazonur.^[11]

Osteoartritte tedavi amaçlı eklem içi kortikosteroid kullanımı omuz, ayak bileği, omurgada faset eklemler, eldeki küçük eklemler için mümkün olsa da rehber niteliğindeki çalışmalar sıklıkla sonuçları daha açık olan, daha sık rastlanılan diz ve kalça OA'ya yönelik yapılmıştır.^[9,12,13]

Osteoartrit tedavisinde eklem içi kortikosteroid kullanımına bağlı sonuçlar için ağrıyı azaltma ve fonksiyonel sonuçları iyileştirme açısından etkinin en çok 1-3 hafta arasında görüldüğü belirtilirken 4-6 haftadan sonra etkinin ciddi düzeyde azaldığı 13. haftada anlamlı bir fark yaratmayacak kadar etki görülürken, 24-26. haftada herhangi bir etkinin görülmediği belirtilmiştir.^[11,14-16] *American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS)'ın hazırladığı rehberde göre diz OA için uzun salınımlı kortikosteroidlerin [triamsinolon asetonat (TA-ER) (FX006)] kullanımı orta düzeyde önerilmektedir. Rehberde hızlı bir şekilde ağrıyı ortadan kaldırıp ilk üç ayda ağrının azaltılmasını sağlamak ve eklem fonksiyonunu kısa sürede geri kazandırabilmek için kullanılabilirliği belirtilmektedir.^[15] *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) 2019 Rehberinde ise kalçada eklem içi kortikosteroid kullanımı önerilmemiştir. Diz OA tedavisine yönelik akut ağrının tedavisinde ise 1-2 haftada hızlı ve etkin bir ağrı kesici olarak kortikos-

teroidlerin eklem içi kullanılabilmesi ve bu uygulamanın 4-6. haftaya kadar etkili olabileceği belirtilmiştir. Özellikle gastrointestinal ve kardiyovasküler hastalık varlığında NSAİİ kullanımı yerine lokal eklem içi kortikosteroid kullanımı önerilmiştir.^[17] Kortikosteroidlerin kalça OA'da kullanımı ile ilgili bir derleme, floroskopi altında kortikosteroid uygulamasının ağrıyı azaltmada etkili olduğunu belirtmiş ancak ortaya çıkan septik artrit vakaları nedeniyle dikkatli olunması gerektiğini bildirmiştir.^[18] 2015 yılında Cochrane veri tabanı kullanılarak yapılan derlemede ise eklem içi kortikosteroid kullanımının ağrının azaltılmasında ve fonksiyonları geri kazanmada özellikle 4-6. haftaya kadar süren etkisi olduğu ancak hayat kalitesinde ve eklem yapısında herhangi bir değişiklik yaratmadığı bildirilmiştir.^[11]

Son yıllardaki meta-analiz çalışmalarında kortikosteroid kullanımına ait yönelimler vardır. *European League Against Rheumatism (EULAR) 2021 Rehberinde*, eklem içi kortikosteroid tedavisinin özellikle efüzyon bulunan diz OA vakalarında akut alevlenme sırasında kullanımı önerilmiştir. Aynı rehberde eldeki küçük eklemler için kortikosteroid kullanımı hakkında genel olarak bir öneri bulunmadığı ancak ağırlı eklemlerde kullanılabilmesi belirtilmiştir.^[12]

Kullanım yöntemi ve kullanılacak kortikosteroid preparatına yönelik olarak ise yan etkinin az görülebilmesi açısından, uygulamalar arasında en az üç ay süre olmak üzere yılda en fazla üç enjeksiyon yapılması gerektiği ve düşük çözünürlükte, orta-yüksek potanste, uzun salınımlı kortikosteroidlerin avantaj sağlayacağı bildirilmiştir.^[19] Bu doğrultuda klinik uygulamada en sık triamsinolon türevleri, metilprednizolon ve betametazon kullanıldığı çalışmalarda belirtilmektedir. Son zamanlardaki genel görüş henüz faz 3 çalışmaları devam eden uzun salınımlı formülasyona sahip triamsinolon asetonat (TA-ER) (FX006)'in altı aya yakın etki gösterdiği bu nedenle de kortikosteroid kullanımında ilk tercih olması gerektiği yönündedir.^[15,19-21]

Eklem içi kortikosteroid kullanımı, bağışıklık sistemini baskılayarak aşı yanıtını olumsuz etkilenmesi endişesi nedeniyle COVID-19 açısından iki hafta önce ve bir hafta sonra önerilmemektedir.^[15] Benzer şekilde uygulama sonrası hiperglisemi riski nedeniyle kontrolsüz diyabetes mellitusu olan hastalarda, adrenal yetmezlik ihtimali nedeniyle majör cerrahi geçirecek hastalarda, enfeksiyon riskini arttırması nedeniyle artroplastik ameliyatı yapılacak hastalarda üç ay içerisinde ve artroskopik ameliyatından önce yakın zamanda kullanılmamalıdır.^[22-24]

Yazarların günlük pratiğinde eklem içi uygulamalar için ilk tercihi, kolay erişilebilir ve çok ucuz olması nedeniyle kortikosteroidlerdir. Son evre diz OA'da ağrının azaltılması ve total diz artroplastisinin ertelenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bunun yanında, omuzda

gerek glenohumeral eklem OA'yı gerekse donuk omuz semptomlarında eklem içine ve subakromiyal sıkışma sendromunda ise subakromiyal aralığa kortikosteroid enjeksiyonunu çok sık uygulamaktadırlar. Özellikle eklem içi uygulamalarda aseptik koşulların sağlanmasına azami özen gösterilmelidir. Enjeksiyon uygulanacak hastalar, detaylı anamnezleri alınarak diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklarının regülasyonunun bozulabileceği hakkında uyarılmalıdır. Ayrıca, enjeksiyon uygulanan eklem OA nedeniyle herhangi bir cerrahi işleme (artroskopi, artroplastik) potansiyel aday olduğundan, hastalar enjeksiyon sonrası en az üç ay süre ile enfeksiyon riskinin artması nedeniyle, cerrahi yapılmaması konusunda bilgilendirilmelidir.^[23,24]

HYALÜRONİK ASİT

İlk defa 1934 yılında öküz gözü içindeki vitroz matriksden üretilmiştir.^[14] Tekrarlayan N-glukronik asit ve N-asetilglukozamin birimleri içeren doğal bir glikozaminoglikandır. İnsanda en sık olarak yumuşak bağ dokunun hücre dışı matriksinde bulunmakla birlikte, sinovyal sıvıda, dermiste, epidermiste, serumda ve pek çok dokuda bulunur. Viskoelastik ve hidrofilik yapıdadır. Hücre göçü, farklılaşması ve çoğalması üzerinde etkili olduğu düşünüldüğünden doku yenilenmesini ve yara iyileşmesini sağlama gibi özellikleri olduğu bildirilmiştir. Kıkırdak yapısında ise HA'nın, matriks içinde agreganlara tutunma merkezi oluşturduğu, kıkırdağın sağlamlığını devam ettirdiği ve kondritin sülfat proteoglikanın yapıya katılmasını sağladığı bu nedenle de proteoliz ve eklem dejenerasyonunda yavaşlamaya neden olduğu gösterilmiştir.^[8,14,25] Hyalüronik asit uygulaması ile birlikte doku yapısında oluşan olumlu etkiler çok defa bildirilmiştir.^[14-17]

Hyalüronik asit en sık dizde olmak üzere özellikle tüm eklemlerde şok emilimini, eklem yüzeyinin kayganlığını, viskosüplementasyonu ve doku yenilenmesini sağlamak amacıyla eklem içi olarak kullanılmaktadır. Hyalüronik asitin diz, kalça, ayak bileği, omuz, küçük eklemler ve temporomandibular eklem OA'sında kullanılabilir olduğu çalışmalarda bildirilmiş olsa da tedavinin etkinliği ve yöntemleri üzerine yapılan çalışmalar sıklıkla diz OA'sı üzerinedir.^[14-17,25,26]

Bruzesk ve Petron yaptıkları derlemede, semptomatik diz OA tedavisinde en yaygın kullanılan HA türevlerinin sonuçlarını (Hylan G-F 20, Sodyum hyalüronat, yüksek molekül ağırlıklı hyalüronan ve fermente 1% sodyum hyalüronat) içeren çalışmaları değerlendirmiş ve HA'nın ağrıyı azaltma ve eklem fonksiyonlarını geliştirme konusunda başarılı sonuçlar verdiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada tüm HA türevlerinin 5-13 hafta arasında en fazla etkiyi gösterdiği belirtilmiştir.^[27] Benzer bir derlemede

ağrıyı azaltma ve fiziksel fonksiyonları geri kazandırma konusunda HA'nın kortikosteroid, NSAİİ ve fizik tedavi uygulamalarına göre daha iyi sonuçlar verdiği istatistiksel olarak gösterilmiştir.^[28]

Migliore ve ark., HA türevi olan hylan G-F 20'nin tüm eklemlerdeki uygulamalarını değerlendiren çalışmalar üzerinde bir derleme yapmıştır. Bu derlemede diz OA'da eklem içi kullanılan HA'nın anlamlı bir etki gösterdiği; 26. haftadan sonra bu etkinin azaldığı ancak 52. haftaya kadar etki gösterebildiği, orta-az şiddetteki kalça OA için kullanılabilecek HA'nın fayda sağladığı ve floroskopi altında yapılması durumunda güvenle kullanılabileceği, ayak bileği, omuz ve el eklemleri için de HA'nın başarılı sonuçlar verdiği hakkında yayınlar mevcuttur.^[25]

Osteoartritin eklem içi uygulamalarıyla ilgili geniş kapsamlı verileri ve sonuçları bildiren rehberler bu konuda oldukça yol göstericidir. 2019 *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) Rehberinde diz OA konusunda NSAİİ ilaçların kullanılması önerilirken; kardiyovasküler ve gastrointestinal ek hastalıklar gibi durumların varlığında eklem içi HA kullanımı önerilmiştir. Aynı rehberde diz OA tedavisinde HA'nın 12 hafta boyunca semptomlarda gelişme sağlayacağı belirtilirken kalça ve diğer eklemlerdeki OA'larda ise HA'nın eklem içi kullanımı hakkında öneri bulunmamaktadır.^[17] EULAR OA Rehberine göre HA'nın eklem içi kullanımının uzun süreli semptomatik tedavi ve eklem fonksiyonlarını geliştirmede yararlı ancak yetersiz olduğu bildirilmiş yine de HA kullanımı diz OA'sı için önerilmiştir.^[12] Benzer görüşler Bellamy ve ark.'nın Cochrane veri tabanını kullanarak yaptıkları rehber niteliğindeki meta-analizde bildirilmiştir.^[29]

American Academy of Orthopedic Surgeons tarafından hazırlanan OA Rehberinde ise diz OA tedavisinde kullanılan HA'nın istatistiksel olarak ağrıyı azalttığı ve eklem fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiş olsa da minimal klinik anlamlılık düzeyi olarak bir fark gözlenmediği belirtilmiştir. Bu nedenle de HA'nın rutin olarak kullanılabileceği ancak cerrahi dışı tedavi yöntemlerine alternatif olarak kullanılabileceği söylenmiş yani HA kullanımı orta düzeyde önerilmiştir.^[15]

Hyalüronik asitin eklem içi kullanımında eklem içinde daha uzun süre kalabilme, hızlı etki edebilme, viskoelastisite ve daha uzun süre etki edebilme özellikleri önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle içerdiği çapraz bağlar ve molekül ağırlığına göre farklı HA türevleri bulunmaktadır. Uygulama yöntemleri ve HA türevlerinin değerlendirildiği çalışmalar; özellikle fazla sayıda çapraz bağ içeren, yüksek molekül ağırlıklı, yeni jenerasyon hylan GF-20 türevlerinin daha güvenli, hızlı ve uzun etkili olduğunu belirtmiştir. Yıllık toplam doz 6 ml olacak şekilde uygulanan fazla sayıda çapraz bağlar içeren, yeni jenerasyon

HA türevlerinin güvenli ve 26 haftadan 52 haftaya kadar etkili olabileceği vurgulanmıştır.^[14-17,25,27,30,31]

Hyalüronik asit uygulaması hakkında yapılan çalışmalar özellikle doku yenilenmesini uyarması nedeniyle çoğunlukla uzun etkili sonuçları üzerine odaklanmıştır. Ancak ağrının kısa sürede etkin bir şekilde kesilmesi ve eklem fonksiyonlarında dramatik düzelmelerin sağlanması da eklem içi OA tedavilerinin önemli amaçlarından biridir. Hyalüronik asit kullanımı sonrası akut semptomların daha etkin şekilde önlenmesi veya en başta yakalanan dramatik düzelmelerin sürdürülebilmesi için beraberinde NSAİİ, kortikosteroid, lokal anestezikler gibi uygulamaları da içeren kombine tedavi metodlarını öneren yayınlar da mevcuttur.^[26,32-34] Yazarlar daha önce yaptıkları bir çalışmada, eklem içi HA kullanımı ile birlikte tek doz eklem çevresi lidokain ve kortikosteroid uygulamasının özellikle 1-3 haftada yalnız HA kullanımına göre OA semptomlarını azaltma ve gündelik hayata dönüş süresini kısaltma açısından daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.^[26]

Hyalüronik asit halen gelişmekte olan bir tedavi türü olup ideal sonuçları almak için gerekli uygulama şekli ve hangi türevin kullanılacağı konusunda açıklık bulunmamaktadır. *American Academy of Orthopedic Surgeons*'ın OA Rehberinde HA ile ilgili tartışmalara dikkat çekilmiştir. Aynı rehberin 2013 versiyonunda HA kullanımına şiddetli olarak karşı çıkılırken son versiyonunda yeni jenerasyon HA türevleri ile ilgili anlamlı başarılı sonuçlar bildirilmesi üzerine orta düzey öneri yapıldığı belirtilmiştir. Buna rağmen 28 orta-güçlü kanıt düzeyine sahip çalışmanın değerlendirildiği rehberde çalışmaların genel bir sonuç belirtmediği üzerinde durulmuş ve özellikle HA'nın minimal klinik anlamlılık düzeyini değiştirmede; bu nedenle de halen tartışmaya açık olduğu bildirilmiştir.^[15] *European League Against Rheumatism* OA Rehberi, HA uygulamasının klinik sonuçlarının tartışmalı olduğunu belirtmiştir. Hyalüronik asitin OA semptomlarını gidermede etkili olabileceğini bildirmiş olsa da kortikosteroid kullanımında ortaya çıkan dramatik düzelmeler kadar belirgin sonuçların bulunmadığını, HA'nın yararlı ancak yetersiz olduğunu söylemişlerdir.^[12] Iannitti ve ark. OA tedavisinde kullanılan eklem içi tedavi yöntemlerini değerlendirdikleri derlemelerinde HA'nın doku yenilenmesi için kullanılabileceğini ancak semptomların akut dönemde azaltılması isteniyorsa kortikosteroidlerle birlikte kullanımının gerekli olabileceğini ve uygun kullanımın halen bilinmemesinden dolayı HA tedavisinin gelişmekte olan bir tedavi türü olduğunu bildirmişlerdir.^[14]

Hyalüronik asite bağlı istenmeyen etkiler çok azdır. Tekrarlayan kullanımlarda ve diz artroplastisinden üç ay önce kullanımı durumunda eklem içi enfeksiyon riskini arttırdığını belirten çalışmalar bulunmaktadır.^[23,27]

Yazarlar, kortikosteroidlere kıyasla çok daha pahalı olan HA enjeksiyonunu sadece sınırlı bir hasta grubu için daha az sıklıkta kullanmaktadırlar. Asetaminofen, NSAİİ ve fizik tedavi uygulamaları gibi ilk basamak tedavilerine yanıt vermeyen Kellgrane Lawrence evre 1-3 diz OA hastalarında ağrının azaltılması ve semptomların geçici olarak giderilmesi için tercih etmektedirler.

KOLAJEN

Kolajenin oral kullanımı hakkında deneyimler fazla olmasına karşın, eklem içi uygulaması polimerize tip 1 kolajenin anti enflamatuvar ve doku yenilenmesini artırıcı özellikler gösterdiğinin anlaşılması ile artmıştır.^[35] Romatoid artritli hastalarda eklem içine yapılan polimerize kolajenin %1 kadarının sinovyal dokuda tip 3 kolajene dönüştüğü ve aynı zamanda polimerize kolajenin dokular üzerinde fibrozisi ve kolajen yıkımını azaltıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir.^[36]

Kolajenlerin kullanımına ait öneriler ve yöntemler hâlen EULAR, AAOS ve OARSİ gibi rehberlerde bulunmasa da^[15-17] OA'da eklem ağrısının azaltılmasında ve uzun etkili (3-6 ay) olarak fonksiyonların iyileştirilmesinde etkili bir tedavi olduğunu savunan çalışmalar bulunmaktadır.^[37,38]

Borja-Flores ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada polimerize tip 1 kolajeni altı hafta boyunca haftada bir kere uygulamanın güvenli ve etkili olduğunu bildirmişlerdir. Polimerize kolajenin ağrıyı azaltmada ve eklem fonksiyonlarını geri kazandırmada uzun etkili olarak kullanılabileceğini belirtmiş; aynı çalışmada hastaların artroplasti ve artroskopi cerrahisine ihtiyaç duyacakları sürenin polimerize tip 1 kolajen kullanımı sonrasında 60 aya kadar uzayabileceğini söylemişlerdir.^[39]

Kolajenin OA'da eklem içi kullanımı hakkında günümüzde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Her ne kadar hayvan deneyleriyle eklem yapısındaki etkileri gösterilse de çalışmalar genel bir görüş yaratmaya yetecek düzeyde değildir.^[40] Eklem içi kolajen uygulamasının hangi eklemelerde, hangi yöntemlerle kullanılacağı ve sonuçları ile ilgili detaylar içeren daha geniş hasta sayısı bulunduran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlar, OA tedavisinde eklem içi kolajen uygulaması ile ilgili deneyimlerinin olmadığını bildirmişlerdir.

SONUÇ

Osteoartritin tedavisinde eklem içi kortikosteroid, HA ve kolajen kullanımına ait tek ve kesin olarak kabul edilen bir görüş veya algoritma bulunmamaktadır. Üç uygulama için de rutin klinik kullanım önerilmemekle beraber kortikosteroid ve HA, OA semptomlarını gider-

mek için gastrointestinal ve kardiyovasküler hastalıklar gibi ek hastalıkların varlığında klasik tedavilerle birlikte kullanılabilir. Kortikosteroidler doku yenilenmesini etkilememektedir. Bu nedenle akut ağrıyı kesmede etkili olarak kullanılabilir. Ancak etkinliği kısa sürelidir (1-3 hafta) ve üç ay içerisinde etkileri ciddi anlamda azalmaktadır. Hyalüronik asit ise kortikosteroidlerden farklı olarak doku yenilenmesini uyarabilir ve bu nedenle OA semptomlarında uzun süreli iyileşme sağlayabilir. Özellikle kronik ağrıya sahip, cerrahi dışı tedavi seçenekleriyle izlenebilecek OA'lı eklemlerde altı ay anlamlı şekilde ağrıyı azaltabilmekte ve eklem fonksiyonlarında gelişme sağlayabilmekteyken, bu etki 12 aya kadar sürebilmektedir. Kolajen kullanımı ise henüz öneri olarak rehberlerde yer almamaktadır. Kolajen kullanımının ağrıyı azaltma, eklem fonksiyonlarını geri kazandırma konusunda uzun etkili olabileceği; doku yenilenmesini uyarabilme özelliği sayesinde OA nedenli cerrahi işlem ihtiyacına kadar geçen süreyi ciddi anlamda uzatabileceği çalışmalarda belirtilse de kullanım algoritması ve yöntemleri ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ertürk C, Altay MA, Selek S, Koçyiğit A. Paraoxonase-1 activity and oxidative status in patients with knee osteoarthritis and their relationship with radiological and clinical parameters. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72(5):433-9. [Crossref](#)
2. Ertürk C, Altay MA, Sert C, Levent A, Yaptı M, Yüce K. The body composition of patients with knee osteoarthritis: relationship with clinical parameters and radiographic severity. *Aging Clin Exp Res* 2015;27(5):673-9. [Crossref](#)
3. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ.* 2003;81(9):646-56. Treatment of Osteoarthritis of the Knee. 2nd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2013.
4. Altay MA, Ertürk C, Bilge A, Yaptı M, Levent A, Aksoy N. Evaluation of prolidase activity and oxidative status in patients with knee osteoarthritis: relationships with radiographic severity and clinical parameters. *Rheumatol Int* 2015;35(10):1725-31. [Crossref](#)
5. Ertürk C, Altay MA, Bilge A, Çelik H. Is there a relationship between serum ox-LDL, oxidative stress, and PON1 in knee osteoarthritis? *Clin Rheumatol* 2017;36(12):2775-80. [Crossref](#)
6. Zhang W, Ouyang H, Dass CR, Xu J. Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis. *Bone Res* 2016;4:15040. [Crossref](#)
7. Bilge A, Ertürk C, Isikan UE, Altay MA, Öztürk IA, Ulusoy RG, et al. The Clinical and Biochemical Effects of Oral Glucosamine and Chondritinon Patients with Knee Osteoarthritis; A Randomized, Single Blinded, Controlled Clinical Trial. *Austin J Orthopade & Rheumatol* 2016;3(4):1044.
8. Chevalier X. Intraarticular treatments for osteoarthritis: new perspectives. *Curr Drug Targets* 2010;11(5):546-60. [Crossref](#)

9. Stone S, Malanga GA, Capella T. Corticosteroids: Review of the History, the Effectiveness, and Adverse Effects in the Treatment of Joint Pain. *Pain Physician* 2021;24(S1):233-46. [Crossref](#)
10. McCrum C. Therapeutic Review of Methylprednisolone Acetate Intra-Articular Injection in the Management of Osteoarthritis of the Knee-Part 2: Clinical and Procedural Considerations. *Musculoskeletal Care* 2016;14(4):252-66. [Crossref](#)
11. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(10). [Crossref](#)
12. Uson J, Rodriguez-García SC, Castellanos-Moreira R, et al. EULAR recommendations for intra-articular therapies *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:1299-305. [Crossref](#)
13. Cushman DM, Ofek E, Syed RH, Clements N, Gardner JE, Sams JM, et al. Comparison of Varying Corticosteroid Type, Dose, and Volume for the Treatment of Pain in Small- and Intermediate-Size Joint Injections: A Narrative Review. *PM R* 2019;11(7):758-70. [Crossref](#)
14. Iannitti, T., Lodi, D. & Palmieri, B. Intra-Articular Injections for the Treatment of Osteoarthritis. *Drugs R D* 2011;11:13-27. [Crossref](#)
15. American Academy of Orthopaedic Surgeons Management of Osteoarthritis of the Knee (NonArthroplasty) Evidence-Based Clinical Practice Guideline, 2021.
16. Pavone V, Vescio A, Turchetta M, Giardina SMC, Culmone A, Testa G. Injection-Based Management of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Guidelines. *Front Pharmacol* 2021;12:661805. [Crossref](#)
17. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019;27(11):1578-89. [Crossref](#)
18. Kruse DW. Intraarticular injection for osteoarthritis of the hip. Is it effective? Is it safe? *Curr Rev Musculoskelet Med* 2008;1(3-4):227-33. [Crossref](#)
19. Schumacher HR, Chen LX. Injectable corticosteroids in treatment of arthritis of the knee. *Am J Med* 2005;118(11):1208-14. [Crossref](#)
20. Conaghan PG, Hunter DJ, Cohen SB, Kraus VB, Berenbaum F, Lieberman JR, et al. FX006-2014-008 Participating Investigators. Effects of a Single Intra-Articular Injection of a Microsphere Formulation of Triamcinolone Acetonide on Knee Osteoarthritis Pain: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled, Multinational Study. *J Bone Joint Surg Am* 2018;100(8):666-77. [Crossref](#)
21. Langworthy MJ, Conaghan PG, Ruane JJ, Kivitz AJ, Lufkin J, Cinar A, et al. Efficacy of Triamcinolone Acetonide Extended-Release in Participants with Unilateral Knee Osteoarthritis: A Post Hoc Analysis. *Adv Ther* 2019;36(6):1398-411. [Crossref](#)
22. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2009;28(7):749-56. [Crossref](#)
23. Richardson SS, Schairer WW, Sculco TP, Sculco PK. Comparison of Infection Risk with Corticosteroid or Hyaluronic Acid Injection Prior to Total Knee Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2019;101(2):112-8. [Crossref](#)
24. Kohls M, Magnussen R, Fitzpatrick S, Kaeding C, Flanigan D, Duerr R. Intra-articular steroid injection at the time of knee arthroscopy increases risk of post-operative infection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2021. [Crossref](#)
25. Migliore A, Giovannangeli F, Granata M, Laganà B. Hylan g-f 20: review of its safety and efficacy in the management of joint pain in osteoarthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2010;3:55-68. [Crossref](#)
26. Ertürk C, Altay MA, Altay N, Kalender AM, Öztürk İA. Will a single periarticular lidocaine-corticosteroid injection improve the clinical efficacy of intraarticular hyaluronic acid treatment of symptomatic knee osteoarthritis? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24(11):3653-60. [Crossref](#)
27. Brzusek D, Petron D. Treating knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronans. *Curr Med Res Opin* 2008;24(12):3307-22. <https://doi.org/10.1185/03007990802490124> [Crossref](#)
28. Brander VA, Stadler TS. Functional improvement with hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Phys Sportsmed* 2009;37(3):38-48. [Crossref](#)
29. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2006(2):CD005321. [Crossref](#)
30. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):113-9. [Crossref](#)
31. Hermans J, Bierma-Zeinstra SMA, Bos PK, Niesten DD, Verhaar JAN, Reijman M. The effectiveness of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in patients in the working age: a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20(1):196. [Crossref](#)
32. Smith C, Patel R, Vannabouathong C, Sales B, Rabinovich A, McCormack R, et al. Combined intra-articular injection of corticosteroid and hyaluronic acid reduces pain compared to hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2019;27(6):1974-83. [Crossref](#)
33. Brombini GC, Rahal SC, Fabro AT, Santos IFCD, Tsunemi MH, Joaquim JGF, et al. Use of hyaluronic acid associated with triamcinolone acetonide or ozone gas in the treatment of induced osteoarthritis in rabbits. *Acta Cir Bras* 2021;36(12):e361201. [Crossref](#)
34. Wang SZ, Wu DY, Chang Q, Guo YD, Wang C, Fan WM. Intra-articular, single-shot co-injection of hyaluronic acid and corticosteroids in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Exp Ther Med* 2018;16(3):1928-34. [Crossref](#)
35. Chimal-Monroy J, Bravo-Ruiz T, Furuzawa-Carballeda GJ, Lira JM, de la Cruz JC, Almaza'n A, et al. Collagen-PVP accelerates new bone formation of experimentally induced bone defects in rat skull and promotes the expression of osteopontin and SPARC during bone repair of rat femora fractures. *Ann NY Acad Sci* 1998;857:232-6. [Crossref](#)
36. Furuzawa-Carballeda J, Alcocer-Varela J, Diaz de León L. Collagen-PVP decreases collagen turnover in synovial tissue cultures from rheumatoid arthritis patients. *Ann N Y Acad Sci* 1999;878:598-602. [Crossref](#)

37. Furuzawa-Carballeda J, Muñoz-Chablé OA, Macías-Hernández SI, Agualimpia-Janning A. Effect of polymerized-type I collagen in knee osteoarthritis. II. In vivo study. *Eur J Clin Invest* 2009;39(7):598-606. [Crossref](#)
38. Lee HS, Oh KJ, Moon YW, In Y, Lee HJ, Kwon SY. Intra-articular Injection of Type I Atelocollagen to Alleviate Knee Pain: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Cartilage* 2021;13(Suppl 1):342-50. [Crossref](#)
39. Borja-Flores A, Macías-Hernández SI, Hernández-Molina G, Perez-Ortiz A, Reyes-Martinez E, Belzazar-Castillo de la Torre J, et al. Long-Term Effectiveness of Polymerized-Type I Collagen Intra-Articular Injections in Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis: Clinical and Radiographic Evaluation in a Cohort Study. *Adv Orthop* 2020;2020:9398274. [Crossref](#)
40. Naraoka T, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Kusumi T, Toh S. Periodic knee injections of collagen tripeptide delay cartilage degeneration in rabbit experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2013;15(1):R32. [Crossref](#)