



Ortopedi ve travmatolojide otolog şartlandırılmış serum (ACS) kullanımı

Use of autologous conditioned serum (ACS) in orthopaedics and traumatology

Ahmet Murat Bülbül¹, Ömer Serdar Hakyemez²

¹Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

Osteoartrit ve dejeneratif ortopedik hastalıklar, popülasyon karakteristiğinin değişmesi sonucunda görülme sıklığı artan önemli bir sağlık problemidir. Uzun süredir kullanılmakta olan konservatif tedavi yöntemlerinin çoğu palyatif olarak işe yaramaktadır. Sadece ağrının hafifletilmesinden ziyade hastalığın ilerleyişini yavaşlatacak ve seyri değiştirecek tedavilere olan gereksinim de zaman içerisinde daha belirgin hâle gelmiştir. Otolog şartlandırılmış serum (*autologous conditioned serum*, ACS) da işte bu ihtiyaca bir cevap olarak öne sürülmüştür. Hastalıkların temel patofizyolojilerinin daha detaylı incelenmesiyle birlikte osteoartritin de içinde bulunduğu dejeneratif kas iskelet sistemi hastalıklarında interlökin-1'in (IL-1) de önemi anlaşılmıştır. İnterlökin-1'in doğal inhibitörü olan interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) monositlerden salgılanan bir moleküldür. Otolog şartlandırılmış serumun hazırlanması için alınan kan, cam bilyelerle muamele edilip, 37°C sıcaklıkta inkübe edilir. Böylece kandaki monositlerden artmış miktarda IL-1Ra üretimi sağlandığı gibi anti-enflamatuvar sitokinler ve çeşitli büyüme faktörleri de elde edilmektedir. Piyasaya çıktığı tarihten günümüze kadar çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan ACS ile ilgili sınırlı sayıda literatür bulunmaktadır. Bu makalede, ACS'nin temel felsefesi, hazırlanışı ve günümüz ortopedi pratiğinde kullanım amaçları değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: otolog şartlandırılmış serum; osteoartrit; interlökin-1; interlökin-1 reseptör antagonisti

Osteoarthritis and degenerative orthopedic diseases are an important health problem with an increasing incidence as a result of the change in population characteristics. Most of the conservative treatment methods that have been used for a long time, work as a palliative treatment. The need for drugs that will slow down the course of the disease and modify the disease process, rather than just alleviating the pain, has become more evident over time. Autologous conditioned serum (ACS) has also been proposed as a response to this need. The importance of interleukin-1 (IL-1) in degenerative musculoskeletal diseases, including osteoarthritis, has been understood with a more detailed examination of the basic pathophysiology of the disease. Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra), a natural inhibitor of IL-1, is a molecule secreted by monocytes. The blood taken for the preparation of ACS is treated with glass beads and incubated at 37 degrees. Thus, an increased amount of IL-1Ra is produced from monocytes in the blood, as well as anti-inflammatory cytokines and various growth factors. Limited amount of literature on ACS exists, which has been used in the treatment of various diseases since its introduction to the market. In this article, basic philosophy behind ACS, preparation of ACS, and its use in today's orthopedic practice have been evaluated.

Key words: autologous conditioned serum; osteoarthritis; interleukin-1; interleukin-1 receptor antagonist

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağının yıkımı, subkondral kemiğin yeniden şekillenmesi, eklem sınırında osteofit oluşumu ve sinovitle karakterize, yavaş ilerleyen, engelleyici ve dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Osteoartritin de içinde bulunduğu kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, engellilikle geçirilen yıllara göre yapılan ölçümler baz alındığında dünya çapında engelliliğin ikinci en yaygın nedenidir. 1990'dan 2010'a kadar kas iskelet sistemi rahatsızlıkları nedeniyle mal-

liyette ortalama %45'lik bir artış olduğu görülmektedir. Giderek artan obez, hareketsiz ve yaşlı nüfus nedeniyle de artmaya devam etmesi beklenmektedir.^[1,2] Artışlara ek olarak bu hastalıkların kronik seyri ve tedaviye dirençli doğaları gereği, bu probleme karşı etkili bir tedavi yöntemi bulmak büyük bir öneme sahiptir.

Kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarının semptomlarını kontrol etmek için kullanılan farklı tedavi yöntemleri olmasına rağmen, bu tedavilerin çoğu hastalığın ilerle-

İletişim / Contact: Prof. Dr. Ahmet Murat Bülbül • **E-posta / E-mail:** muratbulbul@yahoo.com

ORCID iD: Ahmet Murat Bülbül, 0000-0002-0692-4760 • Ömer Serdar Hakyemez, 0000-0003-1448-2656

Geliş / Received: 1 Haziran 2022 • **Revizyon / Revised:** 8 Ağustos 2022 • **Kabul / Accepted:** 9 Ağustos 2022

mesini durduramaz. Farmakolojik tedaviler ve farmakolojik olmayan yöntemler (egzersiz tedavisi, su tedavisi, fizik tedavi vb.) çoğu hastada işlevselliği iyileştirebilir. Farmakolojik tedavilerde de enjeksiyonlar günlük hayatta sıklıkla tercih edilmektedir.

Kortikosteroid enjeksiyonları başlangıçta enflamasyonun bir kısmını hafifletmek için önerildi, ancak kortizonla oluşabilecek kıkırdak bozulması nedeniyle tekrarlanan enjeksiyonlar günümüzde önerilmemektedir.^[3] Hyalüronik asit, birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen hafif-orta dereceli diz OA'sı olan hastalar için başka bir uygun seçenektir. Mekanik bir yağlama sağlayarak femurun tibia üzerinde kaymasını kolaylaştırır.^[4] Fakat bu yöntemler OA için bir nihai tedavi değildir. Mevcut rehberlerde hedef, konservatif tedavi yöntemlerini kullanarak eklem replasman cerrahisi gereksinimini mümkün olduğunca ertelemektir.^[5]

Son yıllarda, OA'nın altında yatan mekanizmaların anlaşılması geliştikçe, bu hastalığın ilerlemesini yavaşlatmaya çalışmak için hedefe yönelik tedaviler geliştirilmiştir ve bunlara hastalığı modifiye edici osteoartrit ilaçlar (*Disease-modifying osteoarthritis drugs*, DMOAD) denir.^[6] Bu ilaçlardan biri de eklem içi enjeksiyonlarda kullanılan otolog şartlandırılmış serumdur (*Autologous conditioned serum*, ACS). Bu ürünün tasarımında interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), interlökin-4 (IL-4), interlökin-10 (IL-10) ve interlökin-13 (IL-13) sentezinin uyarılması hedeflenmiştir.^[7] Ortopedi ve travmatoloji alanındaki hastalıklar için tanımlanmış olan sitokinler arasında interlökin-1'in (IL-1) ayrı bir öneme sahip olduğu gösterilmiştir.^[8] Lokal sitokin salınımının artması, hyalin kıkırdak ve matriksinin tahribatını tetikleyerek osteoartrit patolojisinde büyük bir rol oynar. Bu artış, hücre içi pro-enflamatuvar ve yıkıcı faktörlerin seviyesinin yükselmesine neden olur, sonuçta hyalin kıkırdak tahribatı daha da şiddetlenir.^[8,9]

İnterlökin-1Ra, IL-1'in yarışmacı reseptör antagonisti olup tip 1 ve tip 2 IL-1 reseptörlerine bağlanır.^[10-12] Detayları farklı olsa da yayınlanmış çalışmalarda IL-1'den 10-10.000 kat daha fazla IL-1Ra olması durumunda tüm IL-1 reseptörlerinin ve IL-1 ile tetiklenen reaksiyonların efektif olarak engellenebileceği kabul edilmiştir.^[13-16]

ACS HAZIRLANIŞI

İzole insan monositlerinden IL-1Ra üretimini indüklemek için yüzey immünglobulin-G'si (IgG), lipopolisakkarit, forbol miristat asetat, IL-1 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) gereklidir. Bu monositlerde IL-1Ra'ya ek olarak fazla sayıda endojen anti-enflamatuvar sitokin üretimi de gerçekleşir. İnterlökin-1 reseptör antagonisti üretimi, çeşitli faktörlerle kuvvetlendirilebilir. Bu bilgilerin

işığında Meijer ve ark. insan kanından IL-1Ra üretimini indüklemek için yeni bir teknik tariflediler.^[7] Tariflenen bu teknikte IL-1Ra üretimi için kullanılan yüzeyleri IgG ile kaplamadan da benzer miktarda IL-1Ra üretimi indüklendiği görülmüştür. Alınan tam kanın borosilisat cam küreler ile muamele edilmesi sonucunda IL-1 β üretimi olmaksızın *de novo* IL-1Ra üretimi indüklenebilmektedir.^[7]

Tariflenen yöntemde, monositlerin ve diğer yapışkan moleküllerin yapışabileceği cam bilyeleri içeren enjektörle periferik kan alınır. Enjektör ve içerikleri 37°C sıcaklıkta inkübe edilir. İnkübasyon süresince trombositler degranüle olur. Bu süreçte mononükleer hücreler, birçok anti-enflamatuvar ürünle beraber IL-1Ra da üretip salgırlar. İnkübasyon süreci bittikten sonra kan santrifüj edilir. Santrifüj sonrası elde edilen serum içeriği yeni bir enjektöre alınıp planlanan bölgeye steril olarak enjekte edilebilir. Bu işlemler, IL-1Ra üretimini diğer anti-enflamatuvar sitokinlere (IL-4, IL-10) ve büyüme faktörlerine kıyasla 140 kat daha fazla artırmaktadır.

Anakinra gibi mevcut sentetik IL-1Ra'ların aksine ACS'nin hastanın kendi kanında hazırlanması oldukça ilgi çekicidir.^[17,18] Bu özellik de mükemmel bir güvenlik profili sağlar, yan etki ve üretim maliyetini minimize eder.

OSTEOARTRİTE ACS KULLANIMI

Baltzer ve ark. diz OA (Kellgren-Lawrence tip II-III) teşhisi konan 376 hasta üzerinde iyi tasarlanmış, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışma yürütmüştür.^[19] Eklem içi ACS (altı enjeksiyon, haftada iki kere, enjeksiyon başına 2 mL), hyalüronik asit (HA) ve plasebo enjeksiyonlarının etkilerini karşılaştırabilmek için 7, 13 ve 26 haftalarda; *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index* (WOMAC) skoru, vizüel analog skala (VAS) ve kısa form-8 (short form, SF-8) sonuçlarını incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlarla ACS'nin hem HA hem de plaseboya göre sonuç ölçümlerinde, tüm zaman dilimlerinde daha üstün olduğu görülmüştür. Otolog şartlandırılmış serum grubunda VAS, 26 haftada 69,6'dan ($\pm 13,10$) 29,5'e ($\pm 22,58$) düşmüştür. Aynı süre zarfında HA grubunda VAS 68,3'ten ($\pm 12,81$) 49,3'e ($\pm 25,9$) düşmüştür. Yan etki görülme sıklığı ACS ve plasebo gruplarında benzer olarak rapor edilmiştir. Otolog şartlandırılmış serumun başarılı sonuçları iki yıllık takiplere kadar yüksek bir şekilde devam ederken, HA plaseboya kıyasla daha üstün bir sonuç ortaya koyamamıştır. Bu çalışmada ACS'ye bağlı ciddi bir yan etki gelişmemiştir.^[19]

İran'da, Pishgai ve ark. 92 diz osteoartriti hastasıyla randomize kontrollü bir çalışma yürütmüşlerdir.^[20] Demografik olarak homojen olan üç gruba bölünmüş hastalarda eklem içi ACS, trombositten zengin plazma (*platelet rich plasma*, PRP) ve dekstroza proloterapinin

etkileri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, ACS ve PRP gruplarında (ACS> PRP) hem ağrı hem de fonksiyon (VAS ve WOMAC) skorları açısından bir ve altı aylık takiplerde anlamlı bir iyileşme görülmüştür. İki grupta da herhangi bir majör yan etki not edilmemiştir. Bu konu hakkında bir diğer çalışma da Hashemi ve ark. tarafından yürütülmüştür.^[21] Çift kör randomize kontrollü bu çalışmada diz osteoartriti olan 60 hasta randomize olarak 30'ar kişilik iki homojen gruba ayrıldı. Eklem içi ACS ve HA enjeksiyonlarının etkilerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada altı aylık takipte, diz yaralanması ve osteoartrit sonuçları skoru (*Knee injury and osteoarthritis outcome score*, KOOS) ve WOMAC skorları açısından ACS'nin daha üstün olduğu gösterilmiştir. Shirokova ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada 123 diz osteoartriti olan kadın hastada eklem içi ACS ve PRP enjeksiyonu karşılaştırıldı.^[22] Her iki enjeksiyonun da olumlu etkileri olmasına rağmen ACS'nin etkilerinin daha uzun sürdüğü (üçüncü ay kontrolüne kadar), ağrıyı azaltma ve fonksiyonu iyileştirme açısından (VAS ve WOMAC skorları) klinik olarak belirgin sinoviti olan hastalarda ACS'nin daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden, anti-enflamatuvar ve uzun süreli etkisi sebebiyle PRP'den ziyade ACS'nin OA tedavisinde tercih edilmesi gerektiği ifade edilmiştir.^[22]

Yang ve ark.^[23] da bu tedavi metodunun etkinliğini yüksek kaliteli randomize, kontrollü, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada semptomatik diz osteoartriti olan hastalarda incelediler. Kellgren-Lawrance evre 1-3, VAS> 40 olan 176 hasta, altı enjeksiyon salin ya da ACS olacak şekilde randomize olarak gruplara ayrıldılar. Baltzer ve ark.'nın^[19] yaptığı çalışmadan farklı olarak hastaların asetaminofen ya da non-steroid anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı devam ettirildi. Etkinliklerini ölçebilmek için VAS ve KOOS kullanıldı. Bu çalışmada, WOMAC skorunun düzelmesinde ACS'nin plaseboya üstün olmadığı gösterildi. Fakat KOOS semptom ve KOOS spor skorlarının düzelmesinde ACS grubunda belirgin olarak anlamlı bir iyileşme görüldü. Diğer tüm ölçüm sonuçlarında da istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen ACS grubunda iyileşme daha fazlaydı. Alt grup analizinde, NSAİİ alan hastaların ACS enjeksiyonuna daha iyi bir yanıt verdiği gösterildi. Bu bulguların eşliğinde, ACS enjeksiyonun da dâhil edileceği bir kombinasyon terapisi de umut vadeden bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

Diz OA'sı ile ilgili yapılan çalışmalara ek olarak Baltzer ve ark. kalça OA hastalarında ACS, ACS+kortizon, ACS+kortizon+rekombinant IL-1Ra proteini kullanımını 119 hastada karşılaştırdılar.^[24] Çalışmada 14 aylık takip sonucunda her üç grupta da VAS skorunda anlamlı olarak iyileşme görüldü fakat ne kortizon ne de kortizon+IL-1Ra proteini eklenmesi ACS'ye ek olarak herhangi bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir.^[24]

Simon ve ark. yaptıkları klinik bir çalışmada eklem içi ACS enjeksiyonunun glenohumeral OA hastalarındaki etkisini incelemişlerdir.^[25] Radyolojik olarak Walch sınıflamasına göre sınıflandırılan (merkezli/merkezsiz) ağrılı glenohumeral OA'sı olan 36 hastada 40 omuz çalışmaya dâhil edildi. Primer sonuç ölçüsü olarak pasif-aktif omuz hareket açıklığı, *Shoulder Pain and Disability Index* (SPADI) ve *American Shoulder and Elbow Surgeons Standardized Shoulder Assessment Form* (ASES) kullanıldı. Müdahale sonrası ölçümler tedaviden 3-12 ay sonra yapıldı. Sonuçlar, ACS enjeksiyonundan sonra hem ağrı da hem de sakatlıkta önemli iyileşme gösterdi ve ayrıca terapötik etkilerin, hastalığın tipi veya derecesinin radyolojik sınıflandırmasıyla ilgili olmadığı belirtildi.^[25] Bu çalışmanın yazarları, ACS enjeksiyonunun omuz replasman cerrahisi gereksinimini ertelemeyi sağlayabileceğini ifade etmişlerdir.^[25]

YUMUŞAK DOKUDA ACS KULLANIMI

Yumuşak doku patolojileri, kas-iskelet sistemi hastalıklarının bir başka yaygın görülen ve sakat bırakabilen şeklidir. Otolog şartlandırılmış serum bu durumların tedavisinde de dikkat çekmektedir. Fakat yüksek kaliteli in vivo insan çalışmaları hâlen eksik durumdadır.

Farelerde yapılan bir kas ezilmesi modelinden elde edilen ümit verici verilere dayanarak Wright-Carpenter ve ark. sporcularda küçük bir pilot çalışma yürüttü.^[26] Kas yaralanması yaşayan profesyonel sporcular, standart bir rehabilitasyon programı ve oral anti-enflamatuvar ilaç kullanımıyla tedavi edildi. On sekiz hastanın bulunduğu bir gruba ACS enjeksiyonu yapılırken diğer 18 hastanın bulunduğu gruba, Avrupa'da spor tıbbında da sıkça kullanılan, Actovegin ve Traumeel kombinasyonu uygulandı. Bu çalışmada 2,5 mL ACS, 2,5 mL serum ile dilüe edildi ve her biri 1 mL olan beş enjeksiyon hasarlı bölgeye yapıldı. Enjeksiyonlar, yaralanmadan iki gün sonra yapıldı ve klinik gidişata göre tekrarlandı. Sonuçta, ACS ile tedavi edilen hasta grubunda düzleme süresinde belirgin bir kısalma görüldüğü bildirildi.^[26]

Damjanov ve ark., 24 haftalık randomize, çift kör bir çalışmada, kronik supraspinatus tendinopatisi olan 32 hastada ACS ve glukokortikoid (betametazon) enjeksiyonlarının etkinlik ve güvenliğini karşılaştırdı.^[27] ACS grubunda, glukokortikoid grubuna kıyasla dördüncü haftada ve 24. haftada ağrı açısından daha fazla bir düzleme olduğu görüldü. Konstant omuz skoru (CSS) her iki grupta iyileşse de 24. haftada CSS skorundaki iyileşme ACS grubunda, glukokortikoid grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. Bu çalışmada ACS enjeksiyonunun kronik rotator manşet tendinopatilerinde güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu söylenmiştir.^[27]

Diğer bir klinik çalışmada da Majewski ve ark. altı aylık fizik tedavi sonrası semptomları devam eden, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile aşıl tendinozis tanısı almış 25 hastada (ortalama 50 yaş) lokal ACS enjeksiyonunun etkilerini incelediler. Üç haftalık enjeksiyondan sonra, hastalara altı ay boyunca NSAİİ kullanmamaları ve dört hafta boyunca spordan kaçınmaları talimatı verildi. Tam yük vermeye hemen izin verildi ve dört haftalık enjeksiyondan sonra eksantrik egzersizlere müsaade edildi. Sonuç ölçüsü olarak *The Victorian Institute of Sports Assessment-Achilles questionnaire* (VISA-A) ve takip MRG'leri değerlendirildi. Yapılan işlemler sonucunda %100 yapısal iyileşme, ağrıda %100 azalma ve %88 spor aktivitesini geri kazanma görüldü.^[28]

SPİNAL ACS UYGULAMALARI

Klinik olarak radikülopatisi olup MRG sonucunda tek seviye lomber disk herniasyonu olan 15 hastada Godek ve ark.'nın yürüttüğü çalışmada hastalara altı doz ACS enjeksiyonu (ultrason eşliğinde posterolateral yaklaşım ile intervertebral foramene) yapıldı.^[29] Enjeksiyondan bir ve üç ay sonra hastalar ağrı düzeyi açısından skorumla sistemi ve VAS skalasıyla değerlendirildi. Radiküler ödem için tek ayak üzerinde durma testi, düz bacak kaldırma testi, sakatlık seviyesini belirlemek için *de Oswestry Disability Index* (ODI) kullanıldı. Çalışmaya katılan hastaların 13'ünde ağrı ve sakatlık durumunda önemli bir iyileşme görüldü. İki hasta için ise artmış ağrıya bağlı olarak cerrahi gereksinim oldu. Hiçbir hastada radiküler hasar görülmedi.^[29]

Ayrıca, Becker ve ark. 84 hasta ile prospektif, çift kör, kontrollü bir çalışma yürütmüştür.^[30] Hastaların 32'sine ACS ile epidural perinöral enjeksiyon uygulandı, 27 ve 25'lik iki grup sırasıyla 5 ve 10 mg triamsinolon ile tedavi edildi. Toplam üç tane haftalık enjeksiyon sonrası hastalar altı ay boyunca takip edildi. Bu hastalar bel ağrısı açısından VAS skalası ve ODI ile değerlendirildi. Tüm hastalarda belirgin bir iyileşme görüldü. On ikinci haftadan itibaren ACS grubu VAS açısından steroid gruplarından üstündü. Fakat, istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sadece 22. haftadan sonra 5 mg triamsinolon grubuna kıyaslanınca görüldü. Bu iki çalışmanın yazarları da ACS enjeksiyonunun radiküler semptomlara sebep olan unilaterale disk hernilerinin tedavisinde bir seçenek olarak akıldan kalması gerektiğini öne sürmüşlerdir.^[30]

Gelişen teknolojiler ve hastalıkların patofizyolojisi ile ilgili derinlemesine çalışmalar yapılmasıyla birlikte, eklem hastalıklarına yönelik yeni tedavi yöntemleri de ortaya çıkmaktadır. Daha az invaziv olup palyatif olmaksızın ziyade tedavi edici olan bu yöntemler artık hem

hastalar hem de doktorlar tarafından daha sık tercih edilmektedir.

Özellikle yakın zamanda klinik kullanımının da artmasıyla beraber ACS ve PRP gibi kan ürünlerinin uygulamalarıyla ilgili literatür bilgisi de zamanla artmaktadır. Otolog şartlandırılmış serum daha az alerjik reaksiyona neden olan, hücre içermeyen yapısı ve aynı zamanda daha az değişken üretim süreci nedeniyle bazı araştırmacılar tarafından özellikle tercih edilmektedir. Otolog şartlandırılmış serum hastalığın patogenezinin sorumlu spesifik bileşikleri hedefleyerek diz OA tedavisi için hastalık modifiye edici ilaçları temsil eder. Bu tedavi, sınırlı yan etkileri ve birkaç kontrendikasyonu birlikte OA için basit, güvenli ve konservatif bir seçenektir. Güncel literatür bilgileri çoğunlukla ACS'nin faydasını ve güvenilirliğini gösterse de daha geniş hasta popülasyonu ve daha uzun takip süreleriyle yeni çalışmalar için gereksinim devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hotez PJ, Alvarado M, Basáñez MG, Bolliger I, Bourne R, Boussinesq M, et al. The global burden of disease study 2010: Interpretation and implications for the neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8(7):e2865. [Crossref](#)
2. Hoy D, March L, Woolf A, Blyth F, Brooks P, Smith E, et al. The global burden of neck pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1309-15. [Crossref](#)
3. 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(10):CD005328. [Crossref](#)
4. Bhandari M, Bannuru RR, Babins EM, Martel-Pelletier J, Khan M, Raynauld JP, et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A Canadian evidence-based perspective. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2017;9(9): 231-46. [Crossref](#)
5. Shewale AR, Barnes CL, Fischbach LA, Ounpraseuth ST, Painter JT, Martin BC. Comparative effectiveness of intra-articular hyaluronic acid and corticosteroid injections on the time to surgical knee procedures. *J Arthroplasty* 2017;32(12):3591-7. e24. [Crossref](#)
6. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: Potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1237-47. [Crossref](#)
7. Meijer H, Reinecke J, Becker C, Tholen G, Wehling P. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res* 2003;52:404-7. [Crossref](#)
8. Fukui N, Purple CR, Sandell LJ. Cell biology of osteoarthritis: The chondrocyte's response to injury. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3(6):496-505. [Crossref](#)
9. Polissou R. Innovative therapies in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3(6):489-95. [Crossref](#)

10. Dinarello CA, Thompson RC. Blocking IL-1: Interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* 1991;12(11):404-10. [Crossref](#)
11. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991;77(8):1627-52. [Crossref](#)
12. Granowitz EV, Clark BD, Mancilla J, Dinarello CA. Interleukin-1 receptor antagonist competitively inhibits the binding of interleukin-1 to the type II interleukin-1 receptor. *J Biol Chem* 1991;266(22):14147-50. [Crossref](#)
13. Firestein GS, Berger AE, Tracey DE, Chosay JG, Chapman DL, Paine MM, et al. IL-1 receptor antagonist protein production and gene expression in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium. *J Immunol* 1992;149(3):1054-62.
14. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, Gabay C. Interleukin-1 receptor antagonist: Role in biology. *Annu Rev Immunol* 1998;16:27-55. [Crossref](#)
15. Arend WP, Welgus HG, Thompson RC, Eisenberg SP. Biological properties of recombinant human monocyte-derived interleukin 1 receptor antagonist. *J Clin Invest* 1990;85(5):1694-7. [Crossref](#)
16. Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol* 1993;54:167-227. [Crossref](#)
17. Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, Burch FX, Bensen WG, Conrozier T, et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;61(3):344-52. [Crossref](#)
18. Iqbal I, Fleischmann R. Treatment of osteoarthritis with anakinra. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9(1):31-5. [Crossref](#)
19. Baltzer AW, Moser C, Jansen SA, Krauspe R. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17(2):152-60. [Crossref](#)
20. Pishgahi A, Abolhasan R, Shakouri SK, Soltani-Zangbar MS, Dareshiri S, Ranjbar Kiyakalayeh S, et al. Effect of dextrose prolotherapy, platelet rich plasma and autologous conditioned serum on knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2020;19(3):243-52. [Crossref](#)
21. Hashemi M, Taheri M, Adlkhoo H, Dadkhah P, Abbasian MR. Comparison of the effect of intra-articular injection of autologous (Orthokine) interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) and hyaluronic acid in pain control of knee osteoarthritis. *NBM* 2019;7.4:210-17.
22. Shirokova K, Noskov S, Shirokova L. Comparison of clinical efficacy of the platelet-rich plasma and autologous conditioned serum treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthr Cartil* 2017;25:S438. [Crossref](#)
23. Auw Yang KG, Raijmakers NJ, van Arkel ER, Caron JJ, Rijk PC, Willems WJ, et al. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(4):498-505. [Crossref](#)
24. Baltzer AW, Ostapczuk MS, Stosch D, Seidel F, Granrath M. A new treatment for hip osteoarthritis: Clinical evidence for the efficacy of autologous conditioned serum. *Orthop Rev (Pavia)* 2013;5(2):59-64. <https://doi.org/10.4081/or.2013.e13> [Crossref](#)
25. Simon MJK, Aartsen VE, Coghlan JA, Strahl A, Bell SN. Shoulder injections with autologous conditioned serum reduce pain and disability in glenohumeral osteoarthritis: Longitudinal observational study. *ANZ J Surg* 2021;91(4):673-9. [Crossref](#)
26. Wright-Carpenter T, Klein P, Schäferhoff P, Appell HJ, Mir LM, Wehling P. Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: A pilot study on sportsmen with muscle strains. *Int J Sports Med* 2004;25(8):588-93. [Crossref](#)
27. Damjanov N, Barac B, Colic J, Stevanovic V, Zekovic A, Tulic G. The efficacy and safety of autologous conditioned serum (ACS) injections compared with betamethasone and placebo injections in the treatment of chronic shoulder joint pain due to supraspinatus tendinopathy: A prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Med Ultrason* 2018;20(3):335-41. [Crossref](#)
28. Majewski M, Von Wehren L, Blanke F. 60 Treatment of achilodynia with local injections of autologous conditioned serum (ACS). *Br J Sports Med* 2014;48(Suppl. 2):A38-A39. [Crossref](#)
29. Godek P. Use of autologous serum in treatment of lumbar radiculopathy pain. Pilot study. *Ortop Traumatol Rehabil* 2016;18(1):11-20. [Crossref](#)
30. Becker C, Heidersdorf S, Drewlo S, de Rodriguez SZ, Krämer J, Willburger RE. Efficacy of epidural perineural injections with autologous conditioned serum for lumbar radicular compression: An investigator-initiated, prospective, double-blind, reference-controlled study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32(17):1803-8. [Crossref](#)