



# Eklem içi enjeksiyonlar: Hyalüronik asit, kortikosteroid, trombosit zengin plazma (PRP)

## Intraarticular injections: Hyaluronic acid, corticosteroid, platelet rich plasma (PRP)

Mahir Mahiroğulları<sup>1</sup>, Emre Kocazeybek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Memorial Sağlık Grubu Şişli Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul

Kıkırdak lezyonları, eklemde ağrı ve fonksiyonel kayba yol açan dejeneratif sürecin başlangıcı olarak kabul edilir. Vasküler yapısından yoksun ve hiposelüler olması sebebiyle yenilenme kapasitesi oldukça düşüktür. Çalışmamızda kıkırdak lezyonlarının tedavisinde eklem içi (intraartiküler) kortikosteroid, hyalüronik asit (HA) ve trombosit zengin plazma (*platelet rich plasma*, PRP) gibi enjeksiyonların güncel pratikte uygulamalarını inceleyip literatürde sonuç ve yöntem belirten güncel rehberler, meta-analizler ve randomize klinik çalışmalar incelendi. Kıkırdak lezyonlarının tedavisinde eklem içi kortikosteroid, HA ve PRP kullanımına ait tartışmalar hâlen devam etmektedir ve kesin olarak kabul edilen bir görüş veya algoritma bulunmamaktadır. Literatür ve klinik tecrübelerle göre kıkırdak lezyonlarının tedavisinde kortikosteroidlerin kısa vadede semptomatik olarak kullanıldığı, HA ise kıkırdak yenilenmesini uyarabildiği için orta ve uzun vadede, cerrahi düşünülmeden hastalarda daha çok tercih edildiği gözlenmiştir. Trombosit zengin plazma ise genç, aktif, vücut kitle indeksi (VKİ) yüksek olmayan hasta grubunda semptomatik ve kıkırdak yenilenmesi açısından uygulanabilir.

**Anahtar sözcükler:** eklem içi enjeksiyon; PRP; kortikosteroid; hyalüronik asit

Cartilage lesions can be considered as the beginning of the degenerative process with an increasing incidence which causing pain and functional loss in the joint. They have very low regeneration capacity due to their vascular structure and hypocellular nature. The main purpose of treatment is to ensure that patients return to their normal activities pain free and to preserve joint functions. In our study, current guidelines, meta-analyses and randomized clinical studies were reviewed in the literature by examining the current practice of intra-articular injections such as intra-articular corticosteroids, HA (hyaluronic acid) and PRP (platelet rich plasma) in the treatment of cartilage lesions. Discussions regarding the use of intra-articular corticosteroids, HA and PRP in the treatment of cartilage lesions are still ongoing and there is no definitively accepted opinion or algorithm. Depending on the literature and clinical experience, it has been observed that corticosteroids are used symptomatically in the short term treatment of cartilage lesions, while HA is more preferred in patients who are not suitable for surgery in the medium and long term, since it can stimulate cartilage regeneration. PRP, on the other hand, can be applied symptomatically and in terms of cartilage regeneration in a group of young, active patients with a low BMI.

**Key words:** intraarticular injection; PRP; corticosteroid; hyaluronic acid

Fokal kıkırdak lezyonları tanısı alan hasta sayısı, gelişen görüntüleme yöntemleriyle birlikte özellikle de her yaş grubunda yoğunlaşan fiziksel aktivitelerin sonucunda giderek artmaktadır.<sup>[1]</sup> Etiyolojik olarak değerlendirildiğinde, eklem kıkırdağı; metabolik, genetik, vasküler ve travmatik sebeplere bağlı olarak dejenere olabilir.<sup>[2]</sup>

Hyalin eklem kıkırdağı, temel olarak kondrositler ile onu çevreleyen tip II kollajen, proteoglikanlar ve sudan oluşan ekstraselüler matriks tarafından oluşmaktadır.<sup>[3]</sup> Temel görevi, subkondral kemiğin korunması, eklem yüzeyleri arasında sürtünme olmaksızın hareketi sağlamaktır.<sup>[3-5]</sup> Eklem kıkırdağı biyomekaniği ekstraselüler matriksin yapısı ve bütünlüğüne bağlıdır.

**İletişim / Contact:** Prof. Dr. Mahir Mahiroğulları • E-posta / E-mail: mahirogullari@yahoo.com

**ORCID ID:** Mahir Mahiroğulları, 0000-0002-7794-9308 • Emre Kocazeybek, 0000-0001-5861-8653

**Geliş / Received:** 5 Kasım 2022 • **Revizyon / Revised:** 24 Aralık 2022, 16 Ocak 2023 • **Kabul / Accepted:** 19 Ocak 2023

Kollajen fibrillerin ve internal matriksin bozunması kırık-dak dokuda su kaybına yol açıp osmotik basınç stabilitesini etkiler.<sup>[2,6]</sup> Buna bağlı olarak proteoglikanların kaybıyla birlikte kırık-dak yıkımı ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak biyomekanik, metabolik ve biyolojik değişiklikler, doku homeostazının kaybına yol açarak eklem yüzeyinin hızlı bir şekilde aşınması sonucunda son dönem artrite giden sürecin hızlanmasına sebep olur.<sup>[7]</sup> Kırık-dak doku, hiposelüler, avasküler, anöral ve alenfatik bir yapıda olması sebebiyle kendiliğinden iyileşme potansiyeli oldukça sınırlıdır.<sup>[7,8]</sup> Subkondral kemik tarafından ortaya çıkan mezenkimal hücreler veya fibroblastlar defektli sahada fibröz kırık-dak oluşumunu sağlar. Fakat oluşan fibrokartilaj dokusu hiyalin kırık-dak nazaran biyomekanik açıdan üstün olmayıp artroz gelişimini engelleyememektedir.<sup>[9]</sup> Bu sebeple tedavide hiyalin tipi kırık-dak oluşumunu uyarak rejenerasyonun sağlanması amaçlanmaktadır.<sup>[9,10]</sup>

Tarih boyunca kırık-dak lezyonlarının tedavisinde gerek konservatif gerekse cerrahi açıdan birçok tedavi yöntemi uygulanmıştır.<sup>[6]</sup> Tedavide ana amaç hastaların ağrısız bir şekilde normal aktivitelerine geri dönmelerini sağlamak ve eklem fonksiyonlarını korumaktır. Tedavi algoritmaları; hastaların yaşı, aktivite düzeyleri, lezyonların boyutu, derinliği gibi hususlara göre belirlenmiştir.<sup>[6,11]</sup>

Konservatif tedavi yöntemlerinden özellikle kortikosteroid, hiyalüronik asit (HA) ve PRP kullanımı günümüzde giderek yaygınlaşmıştır.<sup>[6,11,12]</sup> Bu medikal tedavilerin kullanım yöntemleri ve etkileri hakkındaki görüşler sürekli olarak yenilenmektedir.

Bu derlemede; kırık-dak lezyonlarının tedavisinde eklem içi kortikosteroid, HA ve PRP uygulamaları ile ilgili sonuç ve yöntem belirten güncel rehberler, meta-analizler ve randomize klinik çalışmalar değerlendirildi. Ayrıca kendi klinik yaklaşımımızda en sonunda bilgi olarak verilmiştir.

## HYALÜRONİK ASİT

Hiyalüronik asit, tekrarlayan N-glukronik asit ve N-asetilglukozamin birimleri içeren doğal bir glikoz aminoglikan olup ilk olarak horoz ibiğinden daha sonra in-vitro olarak bakteriyel fermentasyon yoluyla üretilmiştir.<sup>[13,14]</sup> Eklemde tip B sinovisit ve fibroblastlar tarafından üretilmekte olup temel görevleri, eklemde yavaş hareketlerinde lubrikan olarak, hızlı ve yoğun eklem hareketlerinde ise şok emilimi olarak gösterilir.<sup>[14,15]</sup> Bunlara ek olarak ekstraselüler matriks için skafold ve agreganlara tutunma merkezi oluşturarak kırık-dakın stabilitesini sağladığı, aynı zamanda proteoliz ve eklem dejenerasyonunun yavaşlamasında görev aldığı da bildirilmiştir.<sup>[16,17]</sup>

Eklem içi HA enjeksiyonu tanım olarak “viskosüplemantasyon” adını destekler nitelikte patolojik olarak değişen sinovyal sıvının onarımına katkı sağladığı düşünülmektedir. Buna ek olarak sinovyal enflamasyonu azalttığı ve kırık-dak erozyonuna karşı koruyucu bir görev üstlendiğine dönük etkileri olduğu bildirilmiştir.<sup>[18]</sup> Hatta eklem düzeyinde direk ve indirek analjezik ve antienflamatuar etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>[19]</sup>

Günümüzde farklı moleküler ağırlıkta ve biyolojik karakterlerde birçok preparat mevcuttur fakat klinik çalışmalarda birbirleri arasında üstünlük gösterilememiştir.<sup>[20]</sup> Bellamy ve ark. tarafından *Cochrane* metodolojisi kullanılarak yapılan bir derlemede 76 plasebo kontrollü çalışmada viskosüplemantasyonun dizin kırık-dak lezyonlarında etkili olduğunu bildirmiş olup özellikle maksimum etkinin beş ile 13 hafta arasında ortaya çıktığını belirtmişlerdir.<sup>[21]</sup> Buna karşın Lo ve ark. tarafından yapılan meta-analizde, dizin kırık-dak lezyonlarına dönük yapılan HA uygulamasının birçok çalışmada faydalı olduğu gösterilse de sonuçların abartılı olduğunu belirtmişlerdir.<sup>[19]</sup> Ayrıca yüksek molekül ağırlıklı HA preparatların düşük molekül ağırlıklı olanlara göre daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmaya benzer olarak Richmond ve ark. tarafından yayınlanan bir makalede de HA kullanımını kırık-dak lezyonlarında kullanmanın faydalı olmayacağı öne sürülmüştür.<sup>[4]</sup> Bunun sebebi olarak yayınların kanıt düzeylerinin düşük olması ve ikilemler içermesi olarak gösterilmiştir. Buna karşın özellikle talus osteokondral lezyonlarında mikrokirik sonrası yapılan HA'nın ağrının azalmasında ve klinik düzeyde iyileşmeyi arttırdığı bildirilmiştir.<sup>[22,23]</sup> Bu hususta HA kullanımının akut kondral hasarlar üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçlayan yeni çalışmalar taranmıştır. Kaplan ve ark. tarafından yapılan hayvan çalışmasında parsiyel kırık-dak hasarı olan koyunlar iki gruba ayrılarak bir gruba HA, diğer gruba saline enjeksiyonu yapılmış ve 12. haftada erken dönemde HA yapılan gruptaki kırık-dak preparatlarında glukozaminoglikan içeriğinin daha fazla olduğu bildirilmiş ve erken dönem kırık-dak hasarında HA kullanımının etkili ve ileri evre artrozu yavaşlatabileceği düşünülmüştür.<sup>[24]</sup> Bu çalışmayı destekleyecek bir başka çalışma da Elmorsy ve ark. tarafından yapılmış olup çalışmalarında; ön çapraz bağı olmayan erken evre osteoartritli tavşan modellerinde HA kullanımının kontrol grubuna göre kırık-dak daha fazla koruduğu sonucuna varmışlardır.<sup>[25]</sup>

Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, dizdeki kırık-dak lezyonlarına uygulanan HA ve kortikosteroid karşılaştırılmış, HA'nın değerlendirme kriterlerine göre kortikosteroidlere göre daha etkili olduğu bununla birlikte steroidlerin maksimal etkilerinin ikinci haftada olduğu buna karşılık HA uygulamasının 12. haftada

en etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Sonuç olarak iyi uygulamanın beraber kullanımının daha iyi olabileceği bildirilmiştir.<sup>[26]</sup>

Bunların haricinde kıkırdak lezyonlarına bağlı cerrahi işlemlerden sonra uygulanan HA etkilerini görmeyi amaçlayan bir çalışmada, dize ait kıkırdak lezyonlarında debridman ve lavaj sonrası HA uygulanan bireylerde sadece cerrahi tedavi alanlara göre ikinci yıl takiplerinde daha az ağrının olduğu ve fonksiyonel sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiştir.<sup>[27]</sup>

Hyalüronik asit kullanımının kalça, ayak bileği, omuz ve diz gibi farklı eklemler üzerinde etkilerini inceleyen çalışmaların çoğunda HA kullanımının güvenli ve etkili bir tedavi modalitesi olduğu gösterilmiştir.<sup>[28,29]</sup>

Biz kendi klinik uygulamamızda evre 1 ve 2 osteoartrit tedavisinde, cerrahi tedavi istemeyen evre 3 hastalarda yüksek yoğunluklu HA preparatlarını tek doz olarak tercih etmekteyiz. Evre 4 ve cerrahi istemeyen veya cerrahi yapılamayan hastalarda ise hastayı bilgilendirmek şartıyla HA ve kortikosteroid karışımı preparatları kısıtlı olarak tercih etmekteyiz.

## KORTİKOSTEROİD

Kortikosteroidler 1950'li yıllardan itibaren kıkırdak lezyonlarında ve ileri evre artrozlarda ağrının ve enflamasyonun tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.<sup>[30]</sup> Kortikosteroidler, etki mekanizması olarak fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek araziidonik asit metabolizmasını baskılayan, siklooksijenaz ve lipooksijenaz gibi diğer yolakların oluşumunu da engelleyen ajanlardır. Bu sayede adezyon, kemokin ve sitokin moleküllerinin üretimini azaltarak enflamasyonu baskılar.<sup>[31]</sup>

Kortikosteroid tedavisi osteoartrite veya diğer enflamatuvar artritlere bağlı semptomatik tedavilerde kullanılsa da kıkırdak doku üzerindeki uzun dönem etkileri tartışmalıdır.<sup>[32]</sup> Başlıca kullanım amacı enflamatuvar yanıtı baskılayarak kıkırdak dejenerasyonuna bağlı semptomları geciktirmektir. Kullanılan steroid tipi, dozu ve miktarına göre literatürde farklı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>[32]</sup> Sık kullanılan kortikosteroid tipleri; hidrokortizon, metilprednizolon, triamsinolon, prednizolon ve betametazondur.<sup>[32]</sup>

Hidrokortizonun kıkırdak üstündeki etkileri hem in-vitro hem de in-vivo çalışmalarda incelenmiştir. Wang ve ark. tarafından yapılan klinik bir çalışmada 0,2 miligram/mililitre (mg/ml) dozunda kondrositlere enjekte edildiğinde matrikste hiyalüronan seviyelerinin arttırdığı ve matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) seviyelerinin azalttığı bildirilmiştir.<sup>[26]</sup>

Metilprednizolon asetat suda emilemeyen bir form olup kıkırdak üzerindeki etkilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Gerek klinik çalışmalar gerekse hayvan çalışmalarında yüksek dozda uygulamalarda ciddi kondral hasarlara yol açtığı bununla beraber uzun dönem kullanımlarda in-vivo çalışmalarda kıkırdak üstünde olumsuz sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir.<sup>[33-35]</sup>

Deksametazon, suda erimeyen ortalama sekiz gün kadar süren aktivite düzeyi olan bir kortikosteroid türüdür.<sup>[33]</sup> Huebner ve ark.'nın yaptıkları hayvan çalışmasında cerrahi olarak oluşturulan kıkırdak hasarlarında haftada üç gün 0,5 mg/kg olacak şekilde uygulandığında kondrositler üzerinde koruyucu etkisini, interlökin-1B ve matriks metalloproteinaz-3 gibi dejeneratif süreçte rol alan moleküllerin düzeylerinde ise azalma tespit etmiştir.<sup>[36]</sup>

Betametazon, üç farklı formda (asetat, fosfat, dipropionat) kullanılan yaklaşık dokuz gün kadar etki süresine sahip bir steroid türüdür.<sup>[33]</sup> Yapılan klinik çalışmalarda farklı sonuçlara rastlanmıştır. Farkas ve ark. tarafından yapılan çalışmada 3,5 mg betametazon kullanılarak bakılan değerlerde 24. saatin sonunda kondrosit canlılığında azalma tespit edilmiştir. Buna karşın aynı çalışmada betametazon benzalkolyum klorid ile kullanıldığında yedinci güne kadar hücre apoptozuna rastlanmadığı bildirilmiştir. Özetle düşük dozda kısa süreli uygulanan betametazon kıkırdak hasarına neden olmazken, yüksek doz kullanımlarda (2,1 mg'den fazla) kıkırdak hasarı ve matriks proteinlerinde yıkıma neden olabileceği bildirilmiştir.<sup>[37]</sup>

Triamsinolon (asetonid ve heksasetonid) olmak üzere iki formda kullanılmaktadır. Her iki tür de suda erimeyip heksasetonid formu daha güçlü ve uzun etkilidir.<sup>[33]</sup> Yapılan klinik ve hayvan çalışmalarında birbirinden farklı sonuçlar belirtilmiştir. Werneke ve ark.'nın yaptığı meta-analizde; in-vitro çalışmalarda, triamsinolonun kondral hasar yaptığı belirtilirken, in-vivo hayvan ve insan çalışmalarında kıkırdağı koruyucu özellikleri olabileceği belirtilmiştir.<sup>[33]</sup>

Sonuç olarak; kortikosteroidlerin kıkırdak lezyonları üzerinde kısa süreli ve düşük dozda uygulamalarında olumlu sonuçlar alınırken, uzun dönem ve yüksek dozda kullanıldığında kıkırdak hasarı yaratabileceği belirtilmiştir. Bu sebeple kıkırdak lezyonlarının enflamasyonu baskılamada ve ağrı palyasyonunda kullanılabilenliği düşünülmüştür.

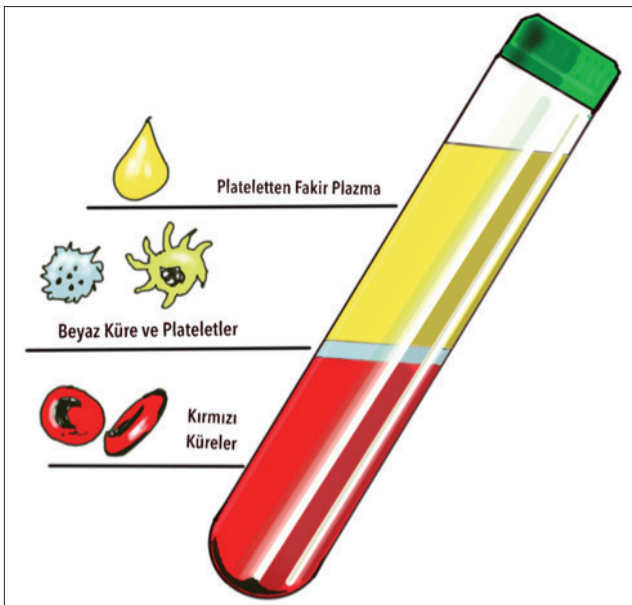
Biz kendi klinik uygulamamızda evre 4 osteoartritik hastalarda seçilmiş hastalarda tek başına (metilprednizolon 40 mg) veya HA kombine olan preparatları cerrahi dışı alternatif olarak kullanmaktayız.

## TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA (PLATELET RICH PLASMA, PRP)

Moleküler biyoloji alanında gelişmeler son yıllarda tıbbın birçok alt branşında olduğu gibi ortopedi ve travmatoloji alanında da karşılık bulmuştur. Trombositten zengin plazma bu ürünlerin başında gelmekte olup tam kanın santrifüje edilerek plazma kısmından elde edilen trombosit ve büyüme faktörleri konsantrasyon içeren bir üründür.<sup>[38]</sup>

Plateletler, vücutta hasarlı dokuların onarımında birçok büyüme faktörü (PDGF, IGF-1, TGF-B) ve diğer moleküller (sitokinler, kemokinler, araşidonik asit metabolitleri, askorbik asit vb.) yardımıyla aktif rol alırlar. Bu moleküller özellikle kondrojeniz, anjiogenez, anti-enflamatuvar ve koagülasyon gibi reaksiyonlarda kullanılır.<sup>[38]</sup>

Hazırlanış bakımından tam kan, sitrat eklenerek pıhtılaşma kaskadı engellenerek santrifüj cihazına alınır. İlk santrifüj sonrası tüpteki kan üç katmana ayrılır. En üst katmanda plazma vardır; ikinci katman "buffy coat" diye de adlandırılır ve trombosit ve akyuvardan zengindir en alt katman alyuvarlardan oluşur<sup>[38]</sup> (Şekil 1). Akabinde firma bazlı değişmek üzere, ikinci kere santrifüj edilerek PRP elde edilir. Lökosit ve fibrin konsantrasyonuna bağlı olarak farklı PRP türevleri üretilebilmektedir. Bunlar, saf PRP (P-PRP), lökosit zengin PRP (L-PRP), saf plateletten zengin fibrin (P-PRF) ve lökosit zengin fibrin (L-PRF) olarak adlandırılabilir.<sup>[39]</sup> Trombositten zengin plazmanın kırıkda hasarı üstündeki etkilerini inceleyen birçok klinik ve hayvan çalışması görülmüştür. Fakat hangi formülün kırıkda üstünde daha etkili olduğu hâlâ tartışmalıdır.<sup>[40]</sup>



Şekil 1. Santrifüj sonrası tüpteki kanın üç katmana ayrılması.

Cavallo ve ark.'nın çalışmalarında, L-PRP'nin P-PRP kadar kırıkda proliferasyonuna katkı verdiği hatta eklemde hyalüronik asit üretimini L-PRP kullanılan preparatlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>[40]</sup> Bu çalışmayı destekler nitelikte Danieli ve ark.'nın yaptığı randomize prospektif çalışmada, 65 hasta iki gruba ayrılmış olup dizde *International Cartilage Repair Society* (ICRS) evre III kırıkda lezyonu olan hastalarda kondroplasti yapıldıktan sonra 5 ml PRP uygulanmıştır.<sup>[41]</sup> Trombositten zengin plazma uygulanan grupta fonksiyonel skorların ameliyat sonrası üçüncü ayda diğer gruba göre anlamlı olarak daha iyi olduğu ve 24. ay kontrollerinde bile bu üstünlüğün sürdüğü gösterilmiştir.<sup>[41]</sup>

Chang ve ark.'nın yaptığı meta-analizde toplamda 1,543 hasta ve 16 çalışma dahil edilmiş olup sonuç olarak PRP'nin tedavi öncesine göre kırıkda iyileşmesinde olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Özellikle erken evre dejenerasyonu olan hastalarda HA'ya göre etki süresinin daha uzun olduğu belirtilmiştir.<sup>[42]</sup>

Filardo ve ark.'nın yaptığı çalışmada 91 kırıkda hasarı olan hasta 24 ay takip edilmiştir. Özellikle genç, vücut kitle indeksi (VKİ) düşük ve erken evre kırıkda hasarı olan hastalarda olumlu sonuçlar gözlenmiş olup semptomatik kırıkda hasarı olan hastalarda erken dönemde en azından majör cerrahi ertelemek için bile kullanılabilir bir tedavi modalitesi olduğu görüşü bildirilmiştir.<sup>[43]</sup> Buna ek olarak Manunta ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, kırıkda lezyonu olan iki hasta grubundan birine mikrokırık diğerine ise mikrokırık ve PRP uygulanmıştır. Trombositten zengin plazma enjekte edilen hastalarda ağrının erken dönemde azaldığı ve fonksiyonel sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiştir.<sup>[44]</sup>

Trombositten zengin plazmanın kırıkda iyileşmesi üstündeki olumlu etkilerinin dışında, osteoartrite ait enflamasyonu baskıladığı da iddia edilmektedir. van Buul ve ark.'nın yaptığı kontrollü laboratuvar çalışmasında PRP'nin osteoartrit patogenezi içinde rol alan IL-beta'nın indüklediği COL2A1, ACAN ve NFkB gibi gen ekspresyonlarını azaltarak enflamasyon sürecini baskıladığı belirtilmiştir.<sup>[45]</sup>

Özetle, çalışmalar PRP'nin kırıkda lezyonlarının semptomatik ve fonksiyonel tedavisinde umut verici olduğunu göstermektedir. Fakat hala hangi tip PRP'nin özellikle ileri kırıkda lezyonlarına ve osteofit oluşumu izlenen lezyonların rejenerasyonuna dönük olduğu konusunda kanıt düzeyi düşüktür.<sup>[20,43]</sup> Yine aynı çalışmalarda genç, VKİ'si düşük erken evre kırıkda lezyonu olan hastalarda umut vadeden sonuçlar gözlemlenmiştir.<sup>[20,40,42]</sup> Burada esas sorun PRP hazırlama standartlarındaki farklılıklardır. Benzer şekilde endikasyonlar ve uygulama standartları da farklılık göstermektedir. Çok değişkenli



parametrelerle yapılan çalışmalardan tam endikasyon çıkarmak mümkün değildir. Ancak klinik uygulamada bizim genel görüşümüz PRP, seçili hastalarda semptomlarda azalma sağlamakta ancak tam tedavi sağlamamaktadır.

Biz kendi klinik uygulamamızda evre 1 ve evre 2 osteoartritli hastalarda, eklem içine 5-15 gün arayla üç doz lökosit zengin olmayan, aktive edilmemiş PRP preparatlarını kullanıyoruz. İlk PRP dozunda yüksek molekül ağırlıklı HA ile kombinasyon yapmayı tercih ediyoruz.

Mevcut literatür ve güncel veriler kondral lezyonların tedavisinde birçok farklı tedavi yönteminin kullanılabilirliğini göstermiş olsa da tedavi algoritması hâlâ tartışmalıdır. Bu üç yöntemin birbirleri arasında üstünlüğünü göstermeyi amaçlayan birçok çalışma mevcuttur. Elksnins-Finogejvs ve ark.'nın yaptığı randomize prospektif çalışmada, orta düzey artrit ve kıkırdak hasarı olan hastalarda PRP ve kortikosteroid (triamsinolon) uygulaması karşılaştırılmış, PRP ve triamsinolonun erken evre kıkırdak lezyonlarının kısa dönem ağrı ve fonksiyonel skorlamalarında fark görülmezken, PRP'nin triamsinolona göre etki süresinin daha uzun sürdüğü belirtilmiştir.<sup>[46]</sup> Kon ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise kıkırdak lezyonu olan, erken evre osteoartrit (OA) ve ileri evre OA sahip üç hasta grubunda HA ve PRP tedavileri karşılaştırılmıştır. Çalışmada PRP'nin kıkırdak hasarı olan aktif hastalarda ağrıyı dindirmede ve eklem fonksiyonlarında daha etkili olduğu buna karşın 50 yaş üstü hastalarda kısa ve orta dönem sonuçları arasında fark görülmediği tespit edilmiştir.<sup>[20]</sup> Danieli ve ark.'nın yaptığı randomize kontrollü çalışmada, kıkırdak lezyonu olan genç hastalarda PRP ve HA uygulanmış ve PRP fonksiyonel ve klinik skorların HA grubuna göre daha iyi olduğu belirtilmiştir.<sup>[41]</sup> Güler ve ark.'nın yaptığı başka çalışmada erken dönem osteoartritte PRP'nin hyalüronik asite göre daha uygun bir opsiyon olduğunu belirtmişlerdir.<sup>[47]</sup>

Amerikan Akademi Ortopedik Cerrahlar (*American Academy of Orthopaedic Surgeons*, AAOS) kılavuzlarında 2021 yılı güncellemesinde tavsiye skorları her üç tedavi yönteminde de bir seviye aşağı indirilmiştir. Kortikosteroid ve hyalüronik asit orta “*moderate*”, PRP ise sınır “*limited*” olarak kullanımları tavsiye edilmiştir.<sup>[48]</sup>

## SONUÇ

Sonuç olarak literatür ve klinik tecrübelerle göre kıkırdak lezyonlarının tedavisinde kortikosteroidlerin kısa vadede semptomatik olarak kullanıldığı, HA ise kıkırdak yenilenmesini uyurabildiği için orta ve uzun vadede, cerrahi düşünülmeyen hastalarda daha çok tercih edildiği gözlenmiştir. Trombositten zengin plazma ise genç, aktif, VKİ'si az olan hasta grubunda semptomatik ve kıkırdak

yenilenmesi açısından uygulanabilir. Buna rağmen tedavinin yöntemlerinin ne zaman ve hangi dozda uygulanacağı konusu net olarak tanımlanamamıştır. Bunun için daha fazla olgu sayılı, çok merkezli, uzun dönem takibi olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. Articular cartilage defects: Study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee* 2007;14(3):177-82. [Crossref](#)
2. Dekker TJ, Aman ZS, DePhillipo NN, Dickens JF, Anz AW, LaPrade RF. Chondral Lesions of the Knee: An Evidence-Based Approach. *J Bone Joint Surg Am* 2021;103(7):629-45. [Crossref](#)
3. Aigner T, Soeder S, Haag J. IL-1beta and BMPs--interactive players of cartilage matrix degradation and regeneration. *Eur Cell Mater* 2006;12:49-56; discussion [Crossref](#)
4. Richmond JC. Surgery for osteoarthritis of the knee. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(3):815-25. [Crossref](#)
5. Bastiaansen-Jenniskens YM, Koevoet W, de Bart AC, van der Linden JC, Zuurmond AM, Weinans H, et al. Contribution of collagen network features to functional properties of engineered cartilage. *Osteoarthr Cartil* 2008;16(3):359-66. [Crossref](#)
6. Seo SS, Kim CW, Jung DW. Management of focal chondral lesion in the knee joint. *Knee Surg Relat Res* 2011;23(4):185-96. [Crossref](#)
7. Magnussen RA, Dunn WR, Carey JL, Spindler KP. Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(4):952-62. [Crossref](#)
8. Rojas-Murillo JA, Simental-Mendia MA, Moncada-Saucedo NK, Delgado-Gonzalez P, Islas JF, Roacho-Perez JA, et al. Physical, Mechanical, and Biological Properties of Fibrin Scaffolds for Cartilage Repair. *Int J Mol Sci* 2022;23(17). [Crossref](#)
9. Armiento AR, Alini M, Stoddart MJ. Articular fibrocartilage - Why does hyaline cartilage fail to repair? *Adv Drug Deliv Rev* 2019;146:289-305. [Crossref](#)
10. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997;13(4):456-60. [Crossref](#)
11. da Cunha Cavalcanti FM, Doca D, Cohen M, Ferretti M. Updating on Diagnosis and Treatment of Chondral Lesion of the Knee. *Rev Bras Ortop* 2012;47(1):12-20. [Crossref](#)
12. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop* 2014;5(3):351-61. [Crossref](#)
13. McArthur BA, Dy CJ, Fabricant PD, Valle AG. Long term safety, efficacy, and patient acceptability of hyaluronic acid injection in patients with painful osteoarthritis of the knee. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:905-10. [Crossref](#)
14. Brockmeier SF, Shaffer BS. Viscosupplementation therapy for osteoarthritis. *Sports Med Arthrosc Rev* 2006;14(3):155-62. [Crossref](#)
15. Axe JM, Snyder-Mackler L, Axe MJ. The role of viscosupplementation. *Sports Med Arthrosc Rev* 2013;21(1):18-22. [Crossref](#)

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, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthr Cartil* 2011;19(6):611-9. [Crossref](#)
18. Saw KY, Anz A, Siew-Yoke Jee C, Merican S, Ching-Soong Ng R, Roohi SA, et al. Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood stem cells versus hyaluronic acid: A randomized controlled trial. *Arthroscopy* 2013;29(4):684-94. [Crossref](#)
19. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290(23):3115-21. [Crossref](#)
20. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy* 2011;27(11):1490-501. [Crossref](#)
21. 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(2):CD005321. [Crossref](#)
22. Dilley JE, Everhart JS, Klitzman RG. Hyaluronic acid as an adjunct to microfracture in the treatment of osteochondral lesions of the talus: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2022;23(1):313. [Crossref](#)
23. Hwang YG, Lee JW, Park KH, Hsienhao C, Han SH. Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid on Osteochondral Lesions of the Talus After Failed Arthroscopic Bone Marrow Stimulation. *Foot Ankle Int* 2020;41(11):1376-82. [Crossref](#)
24. Kaplan LD, Lu Y, Snitzer J, Nemke B, Hao Z, Biro S, et al. The effect of early hyaluronic acid delivery on the development of an acute articular cartilage lesion in a sheep model. *Am J Sports Med* 2009;37(12):2323-7. [Crossref](#)
25. Elmorsy S, Funakoshi T, Sasazawa F, Todoh M, Tadano S, Iwasaki N. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. *Osteoarthr Cartil* 2014;22(1):121-7. [Crossref](#)
26. Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86(3):538-45. [Crossref](#)
27. Hempfling H. Intra-articular hyaluronic acid after knee arthroscopy: a two-year study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007;15(5):537-46. [Crossref](#)
28. Wu B, Li YM, Liu YC. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in hip osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017;8(49):86865-76. [Crossref](#)
29. Blaine T, Moskowitz R, Udell J, Skyhar M, Levin R, Friedlander J, et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: a randomized, controlled trial. A multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(5):970-9. [Crossref](#)
30. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD005328. [Crossref](#)
31. 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):S233-S46.
32. Juni 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](#)
33. Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The Effect of Intra-articular Corticosteroids on Articular Cartilage: A Systematic Review. *Orthop J Sports Med* 2015;3(5):2325967115581163. [Crossref](#)
34. McCrum C. Therapeutic Review of Methylprednisolone Acetate Intra-Articular Injection in the Management of Osteoarthritis of the Knee - Part 1: Clinical Effectiveness. *Musculoskeletal Care* 2017;15(1):79-88. [Crossref](#)
35. Kopta JA, Blosser JA. Elasticity of articular cartilage. Effects of intra-articular steroid administration and medial meniscectomy. *Clin Orthop Relat Res* 1969;64:21-32.
36. Huebner KD, Shrive NG, Frank CB. Dexamethasone inhibits inflammation and cartilage damage in a new model of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res* 2014;32(4):566-72. [Crossref](#)
37. Farkas B, Kvell K, Czompoly T, Illes T, Bardos T. Increased chondrocyte death after steroid and local anesthetic combination. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(11):3112-20. [Crossref](#)
38. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci* 2020;21(20). [Crossref](#)
39. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009;27(3):158-67. [Crossref](#)
40. Cavallo C, Filardo G, Mariani E, Kon E, Marcacci M, Pereira Ruiz MT, et al. Comparison of platelet-rich plasma formulations for cartilage healing: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(5):423-9. [Crossref](#)
41. Danieli MV, Guerreiro JPF, Vimercati TA, Mendes PHF, Miyazaki P, Cataneo DC. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Chondral Injuries In Young Patients. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)* 2021;56(5):634-40. [Crossref](#)
42. Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen WS. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;95(3):562-75. [Crossref](#)
43. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(4):528-35. [Crossref](#)
44. Manunta AF, Manconi A. The treatment of chondral lesions of the knee with the microfracture technique and platelet-rich plasma. *Joints* 2013;1(4):167-70. [Crossref](#)

45. van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, Bos PK, Verhaar JA, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med* 2011;39(11):2362-70. [Crossref](#)
46. Elksnins-Finogejevs A, Vidal L, Peredistijs A. Intra-articular platelet-rich plasma vs corticosteroids in the treatment of moderate knee osteoarthritis: a single-center prospective randomized controlled study with a 1-year follow up. *J Orthop Surg Res* 2020;15(1):257. [Crossref](#)
47. Guler O, Mutlu S, Isyar M, Seker A, Kayaalp ME, Mahirogullari M. Comparison of short-term results of intraarticular platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid treatments in early-stage gonarthrosis patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015;25(3):509-13. [Crossref](#)
48. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2022;30(9):e721-e9. [Crossref](#)