

DERLEME

Osteoartritte Eklem İçi Hyaluronik Asit Enjeksiyonlarının Güvenliği: Sistemik Bir Gözden Geçirme ve Klinik Kullanımlarının Değerlendirmesi

Umut Doğu SEÇKİN¹, Özgün Selim GERMİYAN², Yiğit UYANIKGİL^{2,3,4}

¹ Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomühendislik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

² Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

³ Ege Üniversitesi Kordon Kanı, Hücre-Doku Uygulama Araştırma Merkezi, İzmir, Türkiye.

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

ÖZET

Osteoartrit (OA), dünya genelinde yetişkinlerde yaygın olarak görülen kronik bir eklem hastalığıdır ve ağrı, hareket kısıtlılığı ve yaşam kalitesinde düşüşle karakterize edilir. OA'nın patofizyolojisi, eklem kıkırdığının aşınması ve altındaki kemikteki değişikliklerle ilgilidir, bu da eklem fonksiyonunun bozulmasına ve ağrıya yol açar. Günümüzde OA tedavisinde, semptomatik rahatlama sağlamak ve eklem fonksiyonunu iyileştirmek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında farmakolojik olmayan yaklaşımlar, analjezikler, non steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve eklem içi enjeksiyonlar bulunur. Eklem içi hyaluronik asit (HA) enjeksiyonları, özellikle ilaç tedavisine yanıt vermeyen veya cerrahi müdahale için uygun olmayan OA hastalarında popüler bir tedavi seçeneğidir. HA enjeksiyonlarının etkinliği ve güvenliği üzerine yapılan çalışmalar çeşitli sonuçlar ortaya koymuştur. Bazı klinik çalışmalar, HA enjeksiyonlarının OA semptomlarını hafifletmede etkili olduğunu ve eklem fonksiyonunu iyileştirdiğini göstermektedir. Bu çalışmalar, HA'nın eklemlerdeki ağrıyı azalttığını ve hareket kabiliyetini artırdığını belirtmektedir. Eklem içi HA enjeksiyonlarının klinik kullanımı, hastanın genel sağlık durumu, OA'nın şiddeti ve diğer tedavi yöntemlerine yanıtı gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu bağlamda, eklem içi HA enjeksiyonlarının OA tedavisindeki rolünü değerlendiren sistemik bir gözden geçirme, mevcut bilimsel kanıtları, tedavinin etkinliğini ve güvenliğini objektif bir şekilde değerlendirmeye olanak tanır. Ayrıca, bu gözden geçirme, farklı hasta grupları üzerindeki etkileri ve potansiyel riskleri kapsamlı bir şekilde inceleyerek, klinik karar verme sürecine önemli katkılar sağlayabilir. Bu nedenle, eklem içi HA enjeksiyonlarının OA tedavisindeki yeri, halen önemli bir araştırma ve tartışma konusudur. Bu derleme makalede sodyum hyaluronat bazlı jellerin tanımlamaları ve gözden geçirilmesi, güvenlik süreçleri ve klinik kullanımlarının değerlendirilmesi ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit. Sodyum hyaluronat. Hyaluronik asit. Hidrojel.

Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: A Systematic Review and Evaluation of Their Clinical Uses

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a chronic joint disease common in adults worldwide and is characterized by pain, limitation of movement, and decreased quality of life. The pathophysiology of OA relates to wear of articular cartilage and changes to the underlying bone, leading to impaired joint function and pain. Today, various methods are used in the treatment of OA to provide symptomatic relief and improve joint function. These include non-pharmacological approaches, analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and intra-articular injections. Intra-articular hyaluronic acid (HA) injections are a popular treatment option, especially in OA patients who do not respond to drug therapy or are unsuitable for surgery. Studies on the effectiveness and safety of HA injections have revealed varying results. Some clinical studies show that HA injections are effective in relieving OA symptoms and improving joint function. These studies indicate that HA reduces pain in joints and increases mobility. Clinical use of intra-articular HA injections varies depending on factors such as the patient's general health status, severity of OA, and response to other treatment modalities. In this context, a systematic review evaluating the role of intra-articular HA injections in the treatment of OA allows to objectively evaluate the available scientific evidence, the effectiveness and safety of the treatment. Additionally, this review can provide important contributions to clinical decision-making by comprehensively examining the effects and potential risks on different patient groups. Therefore, the place of intra-articular HA injections in the treatment of OA is still an important subject of research and debate. In this review article, the definition and review of sodium hyaluronate-based gels, their safety processes and evaluation of their clinical use are discussed.

Keywords: Osteoarthritis. Sodium hyaluronate. Hyaluronic acid. Hydrogel.

Geliş Tarihi: 30.Kasım.2023

Kabul Tarihi: 16.Nisan.2024

Umut Doğu SEÇKİN
Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü,
Biyomühendislik Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye.
E-posta: umutdoguseckin@gmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Umut Doğu SEÇKİN: 0000-0002-0123-0284

Özgün Selim GERMİYAN: 0000-0001-7077-0965

Yiğit UYANIKGİL: 0000-0002-4016-0522

Osteoartrit (OA) ve Osteoartrit Bağlı Dejenerasyonlar

Osteoartrit (OA), eklemlerdeki kıkırdak dokusunun aşınması ve bozulmasıyla karakterize edilen, ilerleyici bir eklem hastalığıdır¹. OA, özellikle yaşlı nüfusta görülen ve dünya çapında yaygın olan bir sağlık sorunudur². Hastalığın ana özelliği, eklem kıkırdağının yavaş yavaş yıpranmasıdır. Bu yıpranma, eklem yüzeylerinin pürüzsüzlüğünü kaybetmesine ve sonuç olarak ağrı, tutukluk, hareket kısıtlılığı ve fonksiyon kaybına neden olur³. Ayrıca, OA'nın osteofit adı verilen kemik çıkıntılarının oluşumuyla da ilişkilendirildiği bilinmektedir. Bu osteofitler, eklemdaki ağrı ve sertliği artırabilir⁴.

Osteoartrit, eklemlerdeki dejeneratif değişikliklerle ilişkili kronik bir durumdur. Yaşlanma, genetik faktörler, obezite, eklem yaralanmaları ve belirli meslek gruplarıyla ilişkili aşırı kullanım gibi bir dizi faktör OA'nın gelişimini etkileyebilir. OA, genellikle eller, dizler, kalçalar ve omurga gibi yük taşıyan eklemleri etkiler ve ağrı, tutukluk, hareket kısıtlılığı ve eklemlerde şişme gibi semptomlarla kendini gösterir⁵. Kronik ağrı ve hareket kısıtlılığı, hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir ve günlük aktivitelerini sınırlayabilir⁶.

Nodal osteoartrit ve eroziv osteoartrit (EOA, aynı zamanda inflamatuvar osteoartrit olarak bilinir), primer osteoartritin çeşitli alt kategorilerinden biridir⁷. Nodal osteoartrit, parmakların eklemlerini etkileyen bir osteoartrit formudur ve çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Halluks valgus, büyük parmağın diğer parmaklara doğru sapmasıyla ilgili bir durum, nodal osteoartrit, diz ağrısı, büyük ayak parmağı ağrısı, kişisel olarak bildirilen osteoartrit ve kişisel olarak bildirilen romatoid artrit ile bağlantılıdır⁸. Bağ dokusu gevşekliliği ve özellikle trapeziometakarpal eklemda ağır kullanım, nodal osteoartritten daha engelleyici olabilen başparmak tabanı osteoartritine yol açabilir⁹. Ayrıca, yaşlı yetişkinlerde el ağrısı alt grupları arasında başparmak tabanı osteoartriti, nodal interfalangeal eklem osteoartriti ve genelleşmiş el osteoartriti bulunmaktadır. Ayrıca, nodal osteoartritin fenotipik ifadesi, eklem bağları, tendonlar ve enthesisler tarafından etkilenmekte olup, hastalık sürecinde çeşitli yapıların karmaşık etkileşimini göstermektedir¹⁰.

Eroziv osteoartrit (EOA), agresif bir klinik seyir ile karakterize edilen, primer osteoartritin bir alt grubu olarak kabul edilir¹¹. EOA, genellikle ayrı bir hastalık yerine, radyografik el osteoartritin daha şiddetli bir formu olarak görülür¹².

Tanı ve Tedavi Yöntemleri

OA'nın tanısı, klinik semptomlar ve fiziksel muayene bulgularına dayanır. Radyolojik görüntüleme yöntemleri (röntgen, MRI vb.), eklemdaki hasarın

derecesini değerlendirmede kullanılır¹³. Ancak, röntgen bulguları ve semptomların şiddeti arasında her zaman doğrudan bir ilişki olmayabilir. Kan testleri ve diğer laboratuvar testleri, OA'nın diğer eklem hastalıklarından ayırt edilmesine yardımcı olabilir¹⁴.

Osteoartrit (OA) tedavisinin temel hedefleri, ağrıyı azaltmak, eklem fonksiyonunu iyileştirmek ve hastanın genel yaşam kalitesini yükseltmektir¹⁵. Tedavi, hastalığın şiddetine ve hastanın bireysel ihtiyaçlarına bağlı olarak konservatif (cerrahi dışı) ve cerrahi yöntemleri kapsar¹⁶. Konservatif tedavi yaklaşımları arasında yaşam tarzı değişiklikleri, kilo kontrolü, özelleştirilmiş egzersiz programları, fizik tedavi ve farmakolojik olmayan ağrı yönetimi yer alır¹⁷. Farmakolojik tedaviler genellikle parasetamol, nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve topikal ağrı kesicileri içerir¹⁸.

Tedaviye cerrahi yaklaşımlar gerektiğinde, eklem debrütmanı, osteofit eksizyonu, artroskopik eklem debrütmanı ve artroskopik kıkırdak defekt onarımı gibi çeşitli teknikler uygulanabilir¹⁹. Bu işlemler, eklem içindeki serbest parçaların temizlenmesi, anormal kemik çıkıntılarının çıkarılması ve hasar görmüş kıkırdağın onarılmasını amaçlar, böylece eklem hareketliliğini artırır ve ağrıyı azaltır.

Eklemi korumaya yönelik cerrahi yöntemler, OA'nın ilerlemesini yavaşlatmayı ve eklem fonksiyonunu korumayı amaçlar²⁰. Daha ileri vakalarda, parsiyel veya total diz protezi implantasyonu gibi ameliyatları gerekli olabilir. Bu prosedürler, ağrıyı önemli ölçüde azaltabilir ve hastanın hareket kabiliyetini iyileştirebilir²¹. Revizyon diz protezi, önceden yapılmış bir protezin başarısız olması durumunda gerekebilir ve daha karmaşık bir cerrahi müdahaleyi ifade eder²².

Bu cerrahi işlemler, enfeksiyon, implant gevşemesi, protez parçalarının aşınması gibi çeşitli komplikasyonlara neden olabilir. Bu komplikasyonların tedavisi, genellikle enfekte olmuş dokunun temizlenmesi, gevşemiş veya aşınmış implantların değiştirilmesi ve gerekirse antibiyotik tedavisi gibi spesifik müdahaleleri içerir²³. Bu nedenle, OA tedavisinde kapsamlı bir değerlendirme ve bireyselleştirilmiş bir tedavi planı esastır. Cerrahi ve konservatif tedavilerin uygun birleşimi, hastanın semptomlarını en aza indirebilir, eklem fonksiyonunu iyileştirebilir ve genel yaşam kalitesini artırabilir.

Cerrahi tedavi genellikle diğer yöntemlerle semptomlar kontrol edilemediğinde düşünülür. En yaygın cerrahi prosedürler arasında artroskopik cerrahi, osteotomi ve eklem replasmanı (diz, kalça, omuz vb.) yer alır. Eklem replasmanı, özellikle ileri evre OA'da etkili olabilir ve hastaların ağrısını önemli ölçüde azaltabilir ve fonksiyonlarını iyileştirebilir²⁴.

Eklem içi enjeksiyon tedavisi, cerrahi operasyonlardan önce, ağrıyı hafifletmeyi, iltihabı azaltmayı ve eklem

Osteoartritte Eklem İçi Hyaluronik Asit Enjeksiyonları

hareketliliğini arttırmayı amaçlayan kortikosteroidler, hyaluronik asit veya trombosit açısından zengin plazma gibi terapötik ajanların eklem boşluğuna doğrudan verilmesini içerir²⁵.

Hyaluronik asit (HA) enjeksiyonları gibi daha invaziv tedavilerin endikasyonları arasında tipik olarak egzersiz, kilo yönetimi ve ağızdan ağrı kesiciler gibi birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen orta şiddetli ve yüksek şiddetli ağrı ile seyredir²⁶. HA enjeksiyonları, eklemdeki sinovyal sıvının viskoz özelliklerini desteklemek, böylece yağlamayı iyileştirmek, ağrıyı azaltmak ve hareketliliği arttırmak için geliştirilmiştir²⁷.

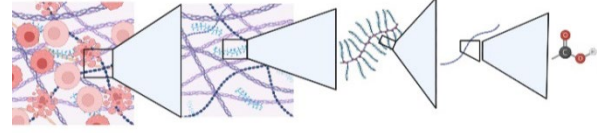
HA enjeksiyonlarına yönelik kontrendikasyonlar, HA ürünlerine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastaları, önerilen enjeksiyon bölgesinde aktif eklem enfeksiyonlarını (septik artrit) veya cilt enfeksiyonlarını (dermatit) içerir²⁸. Mevcut bir enfeksiyonun oluşması veya yeni bir enfeksiyonun ortaya çıkmasını önlemek için HA enjeksiyonuna geçmeden önce bu koşullar dikkatlice değerlendirilmelidir.

HA enjeksiyonlarının olası yan etkileri arasında enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişlik, ısı ve nadir durumlarda alerjik reaksiyonlar veya enfeksiyon yer alabilir²⁹. Genel olarak iyi tolere edilse de bu risklerin en aza indirilmesi için işlemin steril bir ortamda uzman/yetkin bir sağlık profesyoneli tarafından yapılması çok önemlidir.

OA tedavisinde HA enjeksiyonlarının güvenliğini ve etkinliğini sağlamak için, bu tedaviye devam etme kararından önce kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Bu, kontrendikasyonları minimize etmek için kapsamlı bir tıbbi öyküyü, etkilenen eklemi değerlendirmek için fizik muayeneyi ve muhtemelen OA teşhisini ve enjeksiyon tedavisini engelleyecek koşulların bulunmadığını doğrulamak için görüntüleme çalışmalarını içerir. Bu kılavuzlara bağlı kalarak HA enjeksiyonları, diğer tedaviler yetersiz kaldığında semptomatik rahatlama ve gelişmiş eklem fonksiyonu sunarak OA'lı hastaların yönetim stratejisinin değerli bir parçası olabilir.

Hyaluronik Asit Yapısı ve Özellikleri

Hyaluronik asit (HA), vücudumuzda doğal olarak bulunan ve birçok biyolojik işlevde rol oynayan bir polisakkarit tipidir³⁰. HA'nın yapısı ve özellikleri, onu tıbbi ve kozmetik uygulamalar için çok değerli kılar. HA, bağ dokusu hücre dışı matrisi, sinoviyal sıvı ve hümeor aköz dâhil olmak üzere vücutta yaygın olarak dağılan, doğal bir polisakkarit (Şekil 1) olup, D-glukuronik asit ile D-N-asetik-glukozamin dimerik ünitelerden oluşan sülfür içermeyen bir glikozaminoglikandır³¹. Moleküler ağırlığı kaynağına ve izolasyon yöntemine bağlı olarak 10^5 - 10^7 Dalton arasında değişmektedir³².



Şekil 1.

Hücre dışı matriste bulunan hyaluronik asit gösterimi (Soldan sağa; Doğal ekstra selüler matris, ekstraselüler matris yapısı, Proteoglikan yapılı hyaluronik asit, hyaluronik asit bulunan hidroksil grubu)

Uzun, esnek bir polimer zinciri formunda olan HA, benzersiz viskoelastik özelliklere sahip olup, yüksek viskoziteye sahiptir. Doğal üretiminden dolayı HA, yüksek derecede biyoyumludur ve genellikle alerjik reaksiyonlara neden olmaz³³. Aynı zamanda, yara iyileşmesini teşvik eder, iltihaplanmayı azaltır ve hızlı biyobozunurluğa sahiptir, ancak çapraz bağlanmış formları daha uzun süreli etkiler sunar³⁴.

Hyaluronik asidin kimyasal yapısı, polimer zinciri boyunca çok sayıda karboksil ve hidroksil grubunun varlığına atfedilen yüksek derecede hidrofilik özelliği ile karakterizedir³⁵ (Şekil 1). Bu gruplar, HA'nın su molekülleri ile güçlü hidrojen bağları oluşturmasını sağlayarak yüksek su tutma kapasitesi sağlar. Aslında, bir HA molekülü, ağırlığının 1000 katına kadar su bağlayabilir ve bu da onu mükemmel bir doğal nemlendirici yapar³⁶.

HA'nın moleküler yapısı ve özellikleri, tıbbi ve estetik uygulamalarda daha etkin ve hedeflenmiş kullanımını sağlar. Biyoyumluluğu, doğal vücut yapısına birebir uyumu ve hidrasyon özellikleri ile HA, geniş bir yelpazede alternatif tedavi yöntemi olarak öne çıkarmaktadır. HA bu özellikleri ile hem tıbbi tedavilerde hem de kozmetik sektörde kullanımı arttırmaktadır.

Tedavi Yöntemleri İçerisinde Hyaluronik Asit Hidrojeller

Geleneksel tedavi yöntemleri genellikle ağrı kesiciler ve anti-inflamatuar ilaçları içerirken, son yıllarda Hyaluronik asit içeren hidrojeller, OA tedavisinde yenilikçi bir yaklaşım olarak öne çıkmıştır.

Hidrojeller, doku mühendisliği, hücre taşıyıcı, biyobaskı gibi alanlarda kullanılmakta olup, yüksek su içeriği nedeniyle biyoyumlu ve esnek yapılarıyla dikkat çeker³⁷. Bu özellikler, eklem kırırdağının doğal yapısını taklit edebilmelerini ve eklem içi uygulamalarda etkili bir materyal olmalarını sağlar³⁸. HA'nın viskoelastik özellikleri, eklemlerdeki sürtünmeyi azaltarak ağrıyı hafifletir ve eklem hareketlerini kolaylaştırır. OA tedavisinde HA içeren hidrojellerin kullanımı, özellikle ileri evre OA hastalarında umut vaat eden sonuçlar göstermiştir³⁹.

Bu hidrojel, eklem içi enjeksiyon yoluyla uygulanır ve doğal eklem sıvısını taklit ederek eklem kıkırdığının korunmasına yardımcı olur. Ayrıca, hidrojel, anti-inflamatuar ve analjezik etkileri sayesinde, OA ile ilişkili ağrı ve iltihaplanmayı azaltabilirler⁴⁰.

Hidrojel, OA tedavisindeki bir diğer önemli avantajı, uzun süreli etki göstermeleridir. Geleneksel ağrı kesici ve anti-inflamatuar ilaçlar kısa süreli rahatlama sağlarken, HA içeren hidrojel daha uzun süreli etki gösterebilir⁴¹. Bu, hastaların günlük yaşamlarında daha uzun süre rahat hareket etmelerine ve ağrı kontrolünü daha iyi sağlamalarına olanak tanır.

HA hidrojel, eklemdeki ağrı ve iltihaplanmayı azaltarak hastaların hareket kabiliyetini artırabilir ve yaşam kalitelerini iyileştirebilir⁴². Bu etkiler, HA'nın eklemdeki doğal sinovyal sıvının viskoelastik özelliklerini taklit edebilmesi ve böylece eklem içi sürtünmeyi azaltarak eklem hareketlerini kolaylaştırmasıyla sağlanır⁴³.

Ancak, herhangi bir invaziv tedavi yöntemi gibi, HA enjeksiyonları da bazı riskler taşır. Enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişme veya nadiren enfeksiyon gibi yan etkiler meydana gelebilir⁴⁴. Bu yan etkiler, enjeksiyonun uygulanma şekline, hastanın genel sağlık durumuna ve bireysel tepkilere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu riskler, genellikle enjeksiyon teknikleri, sterilizasyon prosedürleri ve hasta seçimi konularında dikkatli olunarak minimize edilebilir⁴⁵. OA tedavisindeki yenilikçi yaklaşımlar, hastalığın yönetiminde daha etkili ve bireyselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

HA hidrojel, anti-inflamatuar ve analjezik özellikleri nedeniyle OA tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir⁴⁶. Bu özellikler, eklemdeki ağrı ve iltihaplanmayı azaltarak hastaların hareket kabiliyetini artıracak ve yaşam kalitelerini iyileştirebilecek niteliktedir.

Osteoartrit Tedavisinde Hyaluronik Asit Kullanımında Risk Fayda Analizi

Osteoartrit (OA) tedavisinde hyaluronik asit (HA) kullanımı, son yıllarda popüler bir yaklaşım haline gelmiş olup, risk ve fayda analizi, bu tedavi yönteminin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için önemlidir⁴⁷. OA tedavisinde HA'nın enjeksiyonları, ağrıyı hafifletme ve eklem fonksiyonunu iyileştirme potansiyeline sahiptir, ancak bu tedavinin yararları ve riskleri konusunda çeşitli görüşler bulunmaktadır⁴⁸.

Ağrı azalması açısından HA enjeksiyonları, OA ile ilişkili ağrıyı hafifletmede etkili olabilir. Bu, hastaların günlük aktivitelerini daha rahat gerçekleştirmelerine ve genel yaşam kalitelerinin artmasına yardımcı olabilir⁴⁹.

Eklem fonksiyonunun iyileştirilmesi açısından HA, eklem sıvısının viskozitesini ve elastikiyetini artırarak eklem hareketlerini kolaylaştırabilir⁵⁰. HA enjeksiyonlarının etkileri, diğer ağrı kesicilere kıyasla daha uzun sürebilir, bu da daha az sıklıkta tedavi gerektirebilir. Buna ek olarak, HA enjeksiyonlarının yan etkileri genellikle hafif ve geçicidir.

Tedavi süreçlerinde kullanılan HA enjeksiyonlarının umut vaat eden özelliklerine rağmen, potansiyel riskler de göz ardı edilmemelidir. HA'nın etkinliği, hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir ve bazı durumlarda minimal fayda sağlayabilir. HA enjeksiyonları, diğer OA tedavi seçeneklerine kıyasla daha maliyetlidir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı, şişme veya enfeksiyon riski bulunmaktadır, bu yan etkiler nadiren ciddi olmakta ve tedavinin etkinliğini sürdürmek için periyodik enjeksiyonlar gerekebilmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Osteoartrit (OA) tedavisinde, özellikle diz osteoartriti (DOA) bağlamında, hyaluronik asit (HA) içerikli hidrojel, terapötik potansiyelini vurgulayan çok sayıda bilimsel çalışma mevcuttur. Bu araştırmalar, sıklıkla OA'nın diz eklemi üzerindeki prevalansı ve bu durumun bireylerin fonksiyonelliği ve mobilitesi üzerindeki derin etkileri nedeniyle, diz osteoartriti odaklanmaktadır. HA içerikli hidrojel, doğal sinovyal sıvının viskoelastik niteliklerini mimari açıdan simüle etme kapasitesi sayesinde özellikle öne çıkmaktadır. Bu benzerlik, eklem içi mekanik yükü azaltarak ağrıyı dindirme ve eklem fonksiyonunu iyileştirme potansiyeline sahiptir.

Güncel literatür, diz eklemine yönelik HA bazlı intra-artiküler enjeksiyonların, temel ölçümlere kıyasla ağrı ve fonksiyonel kapasitede önemli iyileşmeler sağladığını ortaya koymaktadır. Klinik deneylerin meta-analizleri, HA'nın plaseboya kıyasla DOA hastalarında ağrıyı belirgin şekilde azalttığını ve hareket kabiliyetini artırdığını göstermiştir. Bu tedavinin, standart analjeziklere kıyasla uzun vadeli faydalar sunabileceğine dair bulgular, HA tedavisinin potansiyelini daha da önemli kılmaktadır.

Bununla birlikte, HA tedavisinin etkinliği üzerine yapılan çalışmalar arasında gözlemlenen değişkenlik, bu terapötik yaklaşımın karmaşıklığını ve bireysel hasta yanıtının heterojenliğini yansıtmaktadır. Tedavinin etkinliği üzerine etki eden faktörler arasında HA'nın moleküler ağırlığı, osteoartritin tedavi öncesi şiddeti ve hidrojel formülasyonlarının özgüllüğü bulunmaktadır. Yüksek moleküler ağırlıklı HA formülasyonlarının, uzun süreli terapötik etkilerle ilişkilendirilmesine rağmen, optimal moleküler ağırlığın belirlenmesi halen aktif araştırma konusudur.

Diz OA'sının HA içerikli hidrojel ile tedavisi üzerine yürütülen araştırmalar, bu terapötik stratejinin hem

Osteoartritte Eklem İçi Hyaluronik Asit Enjeksiyonları

avantajlarını hem de sınırlılıklarını ortaya koyan dinamik bir bilim alanını temsil etmektedir. Geleneksel ağrı yönetimi stratejilerine alternatif olarak sunulan HA tedavileri, tedavi dozu, uygulama zamanlaması ve sıklığı gibi en iyi uygulama standartlarını belirleme ihtiyacını gündeme getirmektedir.

Özellikle diz OA tedavisinde HA terapisi genellikle düşük advers etki riski ile ilişkilendirilse de lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gibi potansiyel yan etkiler, uygulamanın ustalıklı yapılmasını ve hasta seçiminde titizlik gösterilmesini gerektirmektedir. Ayrıca, birden fazla enjeksiyon gereksinimi ve zaman içindeki tekrar tedaviler göz önünde bulundurulduğunda, HA terapilerinin maliyet ve etkinliği önemli bir tartışma konusudur.

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Avrupa Birliği (AB), bu tedavi yaklaşımlarının güvenliği ve etkinliğini değerlendiren önemli düzenleyici kurumlardır. FDA, belirli HA preparatlarının diz osteoartritte kullanımını onaylamıştır, ancak bu onaylar, kapsamlı klinik deney verilerine dayanarak yapılır. Bu veriler, HA tedavisinin ağrıyı azaltma ve eklem fonksiyonunu iyileştirme konusunda anlamlı faydalar sağlayabileceğini göstermektedir.

FDA'nın HA tedavisine ilişkin yaklaşımı, genellikle ürün etiketleme bilgilerinde, uygulama yöntemlerinde ve dozaj önerilerinde bulunan spesifik klinik kullanım kılavuzlarına yansır. Bu kılavuzlar, sağlık hizmeti sağlayıcılarının HA tedavisini güvenli ve etkili bir şekilde uygulamaları için gerekli bilgileri sağlar. FDA, ayrıca HA tedavisinin potansiyel yan etkileri ve kullanım kısıtlamaları hakkında da bilgi sunar, bu da klinik uygulamada tedavi kararlarını bilgilendirmeye yardımcı olur.

Avrupa Birliği'nde, HA içeren ürünlerin kullanımı Avrupa İlaç Dairesi (EMA) ve üye ülkelerin ulusal düzenleyici kurumları tarafından değerlendirilir. AB'de HA ürünlerinin onayı, genellikle kapsamlı klinik araştırmalara ve Avrupa standartlarına uygunluk değerlendirmesine dayanır. Bu süreç, ürünlerin güvenliğini, kalitesini ve terapötik etkinliğini garanti altına almayı amaçlar. EMA, aynı zamanda, HA tedavisinin kullanımıyla ilgili klinik rehberler ve en iyi uygulama önerileri yayımlayarak, üye ülkeler arasında tedavi yaklaşımlarının uyumunu teşvik eder.

Gelecek çalışmalar, farklı HA formülasyonları ve moleküler ağırlıkları arasında kapsamlı karşılaştırmalar yapılmasını, aynı zamanda HA terapisinin fiziksel terapi, kortikosteroid enjeksiyonları ve ileri durumlar için cerrahi müdahalelerle etkinliğinin kıyaslanmasını içermelidir. Hastanın yaş, aktivite düzeyi ve OA'nın şiddeti gibi bireysel faktörlerin tedavi sonuçları üzerindeki etkisini değerlendiren araştırmalar, HA tedavisinin bireysel

ihtiyaçlara daha uygun hale getirilmesine yardımcı olacaktır.

Osteoartrit (OA) tedavisi, çok yönlü bir yaklaşım gerektirir ve tedavi seçenekleri arasında farmakolojik olmayan yöntemler, farmakolojik tedaviler ve cerrahi müdahaleler bulunur. Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), 2019 yılında yayımlanan El, Kalça ve Diz Osteoartritin Tedavisine İlişkin Kılavuzunda, el ve diz osteoartritte hyaluronik asit (HA) tedavisini şartlı olarak önermezken, kalça osteoartritte ise şiddetle karşı çıkmaktadır. ACR, bu önerilerinde sınırlı kanıtlara dayanarak HA tedavisinin genel etkinliği ve maliyet etkinliği konusunda çekincelerini dile getirmiştir.

Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği (OARSI), OA tedavisine yönelik kılavuzlar sunan başka bir önemli kuruluştur. OARSI kılavuzları, geniş kapsamlı bir literatür incelemesi ve uzman görüşlerine dayanarak, OA'nın çeşitli evrelerinde kullanılacak tedavi yöntemlerini ele alır. OARSI, özellikle yaşam tarzı değişiklikleri, fiziksel terapiler ve uygun farmakolojik tedavilerin önemini vurgular. OARSI'nın HA tedavisine yönelik tutumu, ACR'ye benzer şekilde, kanıtların gücüne ve tedavinin bireysel hastalar için olası faydalarına bağlı olarak dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini önerir.

Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) da OA tedavisine yönelik kılavuzlar yayımlar ve genellikle bireyselleştirilmiş tedavi planlarının önemini vurgulamaktadır. EULAR, OA tedavisinde çeşitli yaklaşımların kullanılmasını destekler ve tedavi seçeneklerinin hasta tercihleri, hastalığın şiddeti ve eşlik eden sağlık koşulları göz önünde bulundurularak kişiselleştirilmesi gerektiğini belirtmektedir. EULAR kılavuzları, HA tedavisinin kullanımı üzerine net bir tavsiye sunmaktan ziyade, mevcut kanıtlar ışığında ve diğer tedavi seçeneklerine göre değerlendirilmesini önermektedir.

Bu kılavuzların her biri, OA tedavisinde kapsamlı bir yaklaşımı desteklerken, HA tedavisinin rolü konusunda farklı bakış açıları sunarak, tedavi seçeneklerinin kapsamlı bir değerlendirilmesinin ve hasta merkezli bir yaklaşımın önemini vurgularken, OARSI ve EULAR gibi diğer kuruluşlar da benzer şekilde, tedavi kararlarının kanıt bazlı rehberler ışığında, ancak aynı zamanda bireysel hasta ihtiyaçlarına göre uyarlanması gerektiğinin altını çizmektedir.

Hyaluronik asit (HA) hidrojenlerin osteoartrit (OA) tedavisindeki kullanımı, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), Uluslararası Osteoartrit Araştırma Derneği (OARSI) ve Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) gibi önde gelen sağlık kuruluşlarının kılavuzları ışığında önemli bir tartışma konusudur. Bu kuruluşlar, özellikle sınırlı kanıtlar ve maliyet bazlı etkinlik endişeleri nedeniyle HA tedavisine dair temkinli tavsiyelerde bulunmuşlardır. Bununla birlikte, HA

hidrojellerin OA tedavisinde alternatif bir seçenek olarak potansiyelini savunmak için geçerli nedenler bulunmaktadır.

Birincisi, HA hidrojellerin viskoelastik özellikleri, doğal sinovyal sıvıyı taklit edebilme ve eklem içi lubrikasyonu artırma yeteneği nedeniyle, özellikle ileri derecede OA'sı olan hastalar için önemli faydalar sağlayabilir. Bu özellikler, ağrıyı azaltma ve eklem hareketliliğini iyileştirme potansiyeline sahiptir, bu da günlük yaşam aktiviteleri üzerinde olumlu etkiler yaratabilir.

İkincisi, OA tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların önemi giderek daha fazla kabul görmektedir. Hastaların bireysel ihtiyaçları, sağlık durumları ve tedaviye yanıtları farklılık göstermektedir. Bu çeşitlilik, bazı hastalar için HA hidrojellerin etkili bir seçenek olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle, HA tedavisinin potansiyelini, hasta tercihleri ve özgül durumları dikkate alarak değerlendirmek önemlidir.

Üçüncüsü, mevcut tedavi seçeneklerinin yan etkileri ve sınırlılıkları göz önünde bulundurulduğunda, HA hidrojeller güvenli bir alternatif sunabilir. Örneğin, NSAID'ler ve opioidler gibi geleneksel ağrı kesiciler ciddi yan etkilere neden olabilirken, HA tedavisinin yan etki profili genellikle daha azdır. Bu, özellikle uzun süreli ağrı yönetimi gerektiren hastalar için önemli bir avantajdır.

Sonuç olarak, ACR, OARSI ve EULAR kılavuzlarına rağmen, HA hidrojeller OA tedavisinde değerli bir alternatif olabilir. Her ne kadar bu tedavi yöntemi tüm hastalar için uygun olmasa da bireysel hasta ihtiyaçları ve tedavi tercihleri ışığında, seçenekler arasında dikkate alınmalıdır. OA tedavisinde kapsamlı ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşım, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmede önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle, HA hidrojellerin OA tedavi stratejileri içindeki yeri, sürekli olarak yeniden değerlendirilmeli ve güncel araştırmalarla desteklenmelidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Yazılan derleme makalede etik kurulu gerektirecek bir durum söz konusu değildir.

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: U.D.S., Ö.S.G.; Veri toplama ve işleme: U.D.S., Ö.S.G.; Analiz ve verilerin yorumlanması: U.D.S., Ö.S.G., Y.U.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: U.D.S., Ö.S.G., Y.U.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis—a complex process that involves the entire joint. *Journal of medicine and life* 2014; 7(1), 37.
2. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of

primary health care. *Annals of the rheumatic diseases* 2001;60(2), 91-97.

3. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel, P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Deutsches Arzteblatt International* 2010;107(9),152.
4. Van Der Kraan PM, Van Den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis and cartilage* 2007; 15.3: 237-244.
5. Bijlsma JWJ, Knahr K. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. *Best practice & research Clinical rheumatology*;2007, 21.1: 59-76.
6. Duruöz MT, Öz N, Gürsoy DE, Gezer HH. Clinical aspects and outcomes in osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2023;101855.
7. Banks SE. Erosive osteoarthritis: a current review of a clinical challenge. *Clinical rheumatology*, 2010;29, 697-706.
8. Abhishek A, Doherty M. Diagnosis and clinical presentation of osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics* 2013; 39.1: 45-66.
9. Brandt KD, Radin EL, Dieppe PA, Van De Putte L. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65(10), 1261-1264.
10. McGonagle D, Tan AL, Grainger AJ, Benjamin M. Heberden's nodes and what Heberden could not see: the pivotal role of ligaments in the pathogenesis of early nodal osteoarthritis and beyond. *Rheumatology* 2008; 47(9), 1278-1285.
11. Román-Blas JA, Castañeda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Subchondral bone remodelling and osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2012;14, 1-8.
12. Kloppenburg M, Kwok WY. Hand osteoarthritis—a heterogeneous disorder. *Nature Reviews Rheumatology* 2012;8(1), 22-31.
13. Vashishtha A, Kumar-Acharya A. An overview of medical imaging techniques for knee osteoarthritis disease. *Biomedical and Pharmacology Journal* 2021;14(2), 903-919.
14. Marshall KW, Zhang H, Yager TD, Nossova N, Dempsey A, Zheng R, Liew CC. Blood-based biomarkers for detecting mild osteoarthritis in the human knee. *Osteoarthritis and cartilage* 2005;13(10), 861-871.
15. Neuprez A, Neuprez AH, Kaux JF, Kurth W, Daniel C, Thirion T, Reginster JY. Total joint replacement improves pain, functional quality of life, and health utilities in patients with late-stage knee and hip osteoarthritis for up to 5 years. *Clinical rheumatology* 2020; 39, 861-871.
16. Mahendira L, Jones C, Papachristos A, Waddell J, Rubin L. Comparative clinical and cost analysis between surgical and non-surgical intervention for knee osteoarthritis. *International Orthopaedics* 2020; 44, 77-83.
17. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, Vlieland TPV. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72(7), 1125-1135.
18. Da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS, Jüni P. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *Bmj* 2021; 375.
19. Tetteh ES, Bajaj S, Ghodadra NS, Cole BJ. The basic science and surgical treatment options for articular cartilage injuries of the knee. *Journal of orthopaedic & sports physical therapy* 2012; 42(3), 243-253.
20. Madry H, Grün UW, Knutsen G. Cartilage repair and joint preservation: medical and surgical treatment options. *Deutsches Arzteblatt International* 2011;108(40), 669.
21. Ahmad SS, Gantenbein B, Evangelopoulos DS, Schär MO, Schwienbacher S, Kohlhof H, Kohl S. Arthroplasty—current strategies for the management of knee osteoarthritis. *Swiss medical weekly* 2015; 145(0708), w14096-w14096.

Osteoartritte Eklem İçi Hyaluronik Asit Enjeksiyonları

22. Postler A, Lützner C, Beyer F, Tille E, Lützner J. Analysis of total knee arthroplasty revision causes. *BMC musculoskeletal disorders* 2018; 19, 1-6.
23. Alvand A, Miles J, Carrington R. Surgical strategies for management of infection following knee arthroplasty and arthroscopic procedures. *Orthopaedics and Trauma* 2019; 33(3), 166-174.
24. Madry H. Surgical therapy in osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 2022;30(8), 1019-1034.
25. Fusco G, Gambaro FM, Di Matteo B, Kon E. Injections in the osteoarthritic knee: a review of current treatment options. *Efort Open Reviews* 2021; 6(6), 501-509.
26. Koenig KM, Ong KL, Lau EC, Vail TP, Berry DJ, Rubash HE, Bozic KJ. The use of hyaluronic acid and corticosteroid injections among Medicare patients with knee osteoarthritis. *The Journal of Arthroplasty* 2016;31(2), 351-355.
27. Cook SG, Bonassar LJ. Interaction with cartilage increases the viscosity of hyaluronic acid solutions. *ACS Biomaterials Science & Engineering* 2020; 6(5), 2787-2795.
28. Saunders S, Longworth S. Injection techniques in musculoskeletal medicine: a practical manual for clinicians in primary and secondary care. Elsevier Health Sciences; 2018.
29. Adams ME, Lussier AJ, Peyron JG. A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Drug safety* 2020; 23, 115-130.
30. Xu X, Jha AK, Harrington DA, Farach-Carson MC, Jia X. Hyaluronic acid-based hydrogels: from a natural polysaccharide to complex networks. *Soft matter* 2012;8(12), 3280-3294.
31. Necas JBLBP, Bartosikova L, Brauner P, Kolar JJVM. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinarni medicina* 2008; 53(8), 397-411.
32. Boeriu CG, Springer J, Kooy FK, van den Broek LA, Eggink G. Production methods for hyaluronan. *International journal of carbohydrate chemistry*; 2013.
33. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers* 2018; 10(7), 701.
34. Fakhari A, Berklund C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta biomaterialia* 2013; 9(7), 7081-7092.
35. Tiwari S, Bahadur P. Modified hyaluronic acid based materials for biomedical applications. *International journal of biological macromolecules* 2019;121, 556-571.s
36. Juncan AM, Moisa DG, Santini A, Morgovan C, Rus LL, Vonica-Tincu AL, Loghin F. Advantages of hyaluronic acid and its combination with other bioactive ingredients in cosmeceuticals. *Molecules* 2021; 26(15), 4429.
37. Mantha S, Pillai S, Khayambashi P, Upadhyay A, Zhang Y, Tao O, Tran SD. Smart hydrogels in tissue engineering and regenerative medicine. *Materials* 2019; 12(20), 3323.
38. Liao Y, He Q, Zhou F, Zhang J, Liang R, Yao X, Ouyang H. Current intelligent injectable hydrogels for in situ articular cartilage regeneration. *Polymer Reviews* 2020; 60(2), 203-225.
39. López Ruiz E, Jiménez G, Álvarez Cienfuegos Rodríguez L, Antich Acedo C, Sabata R, Marchal Corrales JA, Gálvez Martín P. Advances of hyaluronic acid in stem cell therapy and tissue engineering, including current clinical trials; 2019.
40. Fakhari A, Berklund C. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment. *Acta biomaterialia* 2013; 9(7), 7081-7092.
41. Lin X, Tsao CT, Kyomoto M, Zhang M. Injectable natural polymer hydrogels for treatment of knee osteoarthritis. *Advanced healthcare materials* 2022; 11(9), 2101479.
42. Chen W, Li Z, Wang Z, Gao H, Ding J, He Z. Intraarticular injection of infliximab-loaded thermosensitive hydrogel alleviates pain and protects cartilage in rheumatoid arthritis. *Journal of pain research* 2020; 3315-3329.
43. Cook SG, Bonassar LJ. Interaction with cartilage increases the viscosity of hyaluronic acid solutions. *ACS Biomaterials Science & Engineering* 2020; 6(5), 2787-2795.
44. Aggarwal A, Sempowski IP. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. *Systematic review of the literature. Canadian Family Physician* 2004; 50(2), 249-256.
45. Bruno MC, Cristiano MC, Celia C, d'Avanzo N, Mancuso A, Paolino D, Fresta M. Injectable drug delivery systems for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *ACS nano* 2022;16(12), 19665-19690.
46. Mou D, Yu Q, Zhang J, Zhou J, Li X, Zhuang W, Yang X. Intra-articular injection of chitosan-based supramolecular hydrogel for osteoarthritis treatment. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 2021; 18, 113-125.
47. Kim YS, Guilak F. Engineering hyaluronic acid for the development of new treatment strategies for osteoarthritis. *International journal of molecular sciences* 2022;23(15), 8662.
48. Adams ME, Lussier AJ, Peyron JG. A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Drug safety* 2020; 23, 115-130.
49. Vincent HK, Montero C, Conrad BP, Horodyski M, Connelly J, Martenson M, Vincent KR. "Functional pain," functional outcomes, and quality of life after hyaluronic acid intra-articular injection for knee osteoarthritis. *PM&R* 2013; 5(4), 310-318.
50. Rwei SP, Chen SW, Mao CF, Fang HW. Viscoelasticity and wearability of hyaluronate solutions. *Biochemical engineering journal* 2008; 40(2), 211-217.

