

Diz Osteoartritinde Trombositten Zengin Plazmanın Ağrı ve Fonksiyon Üzerinde Etkinliği

Murat Demiroğlu*, Salih Söylemez**

*Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Ortopedi Kliniği, İstanbul

**Bingöl Devlet Hastanesi, Ortopedi Kliniği, Bingöl

ÖZ

Amaç: Obezitenin giderek artması ve toplumda ortalama yaşam beklentisinin uzamasına bağlı olarak osteoartrit görülme sıklığı giderek artmaktadır. Son çalışmalarda, 60 yaş üzeri toplumda insanların %13'ünde semptomatik osteoartrit (OA) görüldüğü bildirilmiştir. Son 20 yılda bu hastalarda ağrıyı azaltmak ve fonksiyonları koruyabilmek amacıyla minimal invaziv yöntemler kullanılarak uygulanabilen birçok ilaç geliştirilmiştir. Biz bu çalışmamızda, Kellgren-Lawrence evrelemesine göre evre 2 ve 3 gonartroz olan hastalarda trombositten zengin plazma (PRP) enjeksiyonunun ağrı ve diz fonksiyonları üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için PRP enjeksiyonu yapılan 73 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Kayıtları eksik olan veya takiplere gelmeyen 29 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Kellgren-Lawrence evre 2 veya 3 gonartroz olmak, 50 yaşından büyük olmak, lomber herniasyon kaynaklı ağrısı olmamak ve medikal kayıtlarında değerlendirme formlarının tam olarak bulunmasıydı.

Bulgular: Değerlendirme sonrasında hastaların 37'sinde (%84) VAS skorlarında iyileşme saptandı ($p<0,001$). Hastaların 5'i (%11) ağrılarında değişiklik olmadığını tariflerken 2'si (%5) ağrılarının dahada ilerlediğini bildirdi. KSS sonuçları değerlendirildiğinde hastaların 40'unda (%90) iyileşme saptandı ($p<0,001$). Hastaların 4'ünde (%10) ise değişiklik saptanmadı. Hastaların hiçbirinde KSS skorlarında kötüleşme saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak, PRP enjeksiyonu ile tedavi ucuz, kolay ulaşılabilir ve ağrıyı azaltan bir tedavi yöntemidir. PRP enjeksiyonu ile diz fonksiyonları orta-ileri evre gonartroz olan hastalarda korunabilir. Kullanılacak enjeksiyon sayısı, sıklığı ve zamanı konusunda net sonuca varmak, kullanılacak trombosit konsantrasyon miktarının net olarak belirlemek adına ileride daha fazla sayıda katılımcının birlikte çalıştığı, randomize ve karşılaştırmalı çok merkezli çalışmalar yapılmasını önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: eklem içi enjeksiyon, gonartroz, trombositten zengin plazma

ABSTRACT

Efficiency on Pain and Function of Thrombocyt Rich Plasma in Knee Osteoarthritis

Objective: The incidence of osteoarthritis (OA) is rising, influenced by an aging population and the epidemic of obesity. Recent estimates suggest that symptomatic knee OA affects 13% of persons aged 60 years or older. In the last two decades, several agents, which can be introduced with minimal invasive means, have been developed to alleviate pain in these patients. We aimed to evaluate the effect of platelet rich plasma (PRP) therapy on pain and functions in Kellgren-Lawrence grade 2 and 3 gonarthrosis.

Material and Methods: Medical records of 73 individuals who have had PRP therapy were evaluated retrospectively. 29 individuals, whose records were either absent or were lost to follow up, were excluded from the study. Inclusion criteria were: suffering from Kellgren-Lawrence grade 2 and 3 primary gonarthrosis, age over 50, no pain originating from herniated nucleus pulposus, and having complete VAS and KSS scores at pre-injection and 6th month post-injection admission. Visual analog scale (VAS) and knee society score (KSS) were used to evaluate changes in pain and function levels.

Results: Improvement in VAS scores was detected in 37 (84%) patients ($p<0.001$). Five (11%) patients reported no change in pain, and two (5%) patients reported minimal worsening ($p=0.273$). KSS scores were improved in 40 (90%) patients and showed no change in four (10%) patients ($p<0.001$). Worsening was not detected in any of the patients. Pre-injection mean KSS was recorded at 65, 41 ± 7.49 and post-injection was recorded at 82.70 ± 5.64 . Worsening in KSS scores was not detected; which means that knee functions were maintained by PRP therapy.

Conclusion: PRP therapy is a cheap and attainable agent that can alleviate pain. Knee function can be maintained in patients suffering from mild to moderate gonarthrosis with PRP therapy. However, further studies will be needed to define exact doses, ideal concentration of platelets, and injection frequency of agents.

Keywords: gonarthrosis, intra-articular injection, platelet-rich plasma

Alındığı Tarih: 29.01.2017

Kabul Tarihi: 15.03.2017

Yazışma adresi: Dr. Murat Demiroğlu, Dr. Erkin Caddesi, Göztepe Eğitim Hastanesi, 34722 - İstanbul - Türkiye

e-posta: drmuratdemiroglu@gmail.com

GİRİŞ

Diz ağrısı, ortopedi polikliniklerinde en sık başvuru nedenlerinden biridir ve 50 yaş üzeri toplumlarda en sık diz ağrısı nedeni gonartrozdur ⁽¹⁾. Travma kökenli ağrıları bir kenara koyduğumuzda ortalama yaşam süresinin artışı ve yoğun sportif aktiviteler eklem kırıkdak sorunlarında artışa neden olarak gonartroz oluşumunu giderek artan miktarda tetiklemektedir. Elli yaş altındaki gonartroz vakalarında erkekler daha sık etkilenmekte iken, yaşın 65'i geçtiği olgularda kadın hasta sayısı erkeklerden 2 kat daha fazla görülmektedir ⁽²⁾. Gonartroz eklem kırıkdaki, sinovyal membran ve subkondral kemiğin etkilendiği bir durumdur. Geçmişte eklem aşırı yüklenme ve mekanik stresin artroz gelişiminde ana rol oynadığı düşünölmüşse de birçok farklı inflamatuvar süreç ile beraber metabolik rahatsızlıklarında gonartroz oluşumunda etkin rol oynadığı gösterilmiştir. Günümüzde eklem içi biyokimyasal dengenin eklem sağlığını korumada önemli rolü olduğu üzerinde durulmakta ve gonartrozlu eklemlerde bozulmuş olan bu biyokimyasal dengenin düzeltilmesi yolu ile gonartrozun tedavi edilmesi amaçlanmaktadır ⁽³⁾.

Bu amaçla son 20 yılda birden fazla eklem içine zerk edilmek suretiyle kullanılan ajan geliştirilmiş ve kullanılmıştır ⁽⁴⁻⁸⁾. NSAİD ve steroidlerin ileri evre gonartrozlu hastalarda ağrının azaltılması amacıyla kullanımı yeni bir konu değildir. Ancak bu ajanların iyileştirici etkinliği olmadığı yalnızca akut alevlenmeleri bastırmada kullanılması ve potansiyel yan etkileri uzun dönem kullanımlarını kısıtlamaktadır ⁽⁴⁾. Hyaluronik asit, radyoisotoplar, botulinum toksin A, tropisetron ve tanezumab diz içine zerk edilmek suretiyle kullanılan ve bozulmuş diz içi biyokimyasal yapıyı düzelterek hem ağrıyı azaltmak hem de oluşan eklem içi harabiyeti rejenerasyon oluşturmak suretiyle iyileştirmeyi amaçlayan ajanlardır. Bu ajanların etkinliklerini inceleyen birçok çalışma yayınlanmış olmakla beraber, ne kadar etkin oldukları konusunda net bir sonuca varılmamıştır ^(3,6).

Otolog kaynaklı büyüme faktörleri içeren ajanların kullanımı bu nedenle giderek yaygınlaşmaktadır. Trombositten zengin plazma (PRP) ⁽⁵⁾, plazma rich in growth factors (PRGF) ⁽⁹⁾, trombositten fazla zengin fibrin (A-PRF) ⁽¹⁰⁾, konsantre büyüme faktörü (CGF) ⁽¹⁰⁾, kemik iliği kaynaklı kondrojenik

kök hücre (BMSAC) ⁽¹¹⁾, nonfraksiyone kemik iliği (WBM) ⁽¹²⁾ hastanın kendi kanı veya kemik iliğinden elde edilerek eklem içine zerk edilen ajanlardır. Aynı şekilde bu otolog ajanların kullanılmasıyla eklem içi harabiyetin durdurulması ve oluşan harabiyetin iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Yapılan çalışmalar bu ürünlerin sentetik ürünlere üstün olduğunu göstermişse de hangi ürünün hangi hastada nasıl kullanılması gerektiği konusunda net bir literatür bilgisi mevcut değildir ⁽⁹⁾.

Biz bu çalışmada, yukarıda bahsi geçen diğer otolog ürünlere nispeten eldesi daha kolay olan PRP'nin kısa vadede gonartroz üzerine olan etkisini inceleyerek sonuçlarımızı yayınladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için iki farklı klinikte PRP enjeksiyonu yapılan 73 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için hastalardan onam ve hastane yönetiminden Etik Kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; Kellgren-Lawrence evre 2 veya 3 primer gonartrozu olmak, 50 yaşından büyük olmak, NSAİD ile ağrısı geçmemiş olmak, lomber herniasyon kaynaklı ağrısı olmamak ve medikal kayıtlarında değerlendirme formlarının tam olarak bulunmasıydı.

Tip 1 ve tip 4 gonartrozu olan, geçirilmiş diz ameliyatı öyküsü olan, eklem içi enjeksiyon öyküsü, romatoid artrit hastalığı geçmişi olan, otoimmün hastalık öyküsü, trombositopenik hastalığı olan, malign hastalık öyküsü olan, koagülopatisi olan, enfeksiyonu olan, immunosupresif olan, dizilim bozukluğu olan hastalara seçili olgular dışında PRP enjeksiyonu yapılmadı. Bu nedenle bu gruptaki hastalardan çalışmaya dahil edilen olmamıştır. PRP yapılan ancak PRP enjeksiyonu ile beraber rutin NSAİD kullanan, enjeksiyon öncesi ve sonrası 6. ay medikal kayıtlarının eksik olan, enjeksiyon sayısının eksik olan veya uygun zamanda 2. enjeksiyonu yapılmayan 29 hasta çalışmadan çıkartıldı

Çalışmaya 44 hasta dahil edildi. Hastaların 39'u kadın, 5'i erkek idi. Ortalama yaş 59,93±4,89 idi. Yirmi sekiz sol ve 16 sağ dize enjeksiyon yapıldı. Bilateral enjeksiyon yapılmadı. Minimal invaziv bir işlem

olmasından dolayı tüm hastalardan işlemin ne olduğunu anladıklarına ve gerekirse medikal kayıtlarının şahsi bilgileri gizli kalmak şartı ile akademik amaçlar ile kullanılabilmesine ve yayımlanabileceğine dair aydınlatılmış onam alındı. Bu nedenle çalışma için ayrıca bir etik kurul onamı alınmasına gereksinim duyulmadı.

Enjeksiyon öncesi ve sonrası 6. ayda diz fonksiyonlarını ve eklem hareket açıklığındaki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla Knee Society Score (KSS) kullanıldı. Bu skorlama sistemi ile hastaların ağrıları, eklem hareket açıklıkları, diz eklemi dizilimi, anterior-posterior ve medial-lateral instabiliteleri ölçüldü. 80-100 puan arası kusursuz sonuç, 70-79 puan arası iyi sonuç, 60-69 puan arası orta sonuç ve 60 puan altı kötü sonuç olarak kabul edildi. Hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası 6. ayda ağrıları ise visual analog scale (VAS) kullanılarak değerlendirildi. Hastalardan ağrılarına 0 ile 10 arasında bir puan vermeleri istenerek bu bilgi kayıt altına alındı.

Çalışmaya alınan hastalara 1 ay ara ile 2 kez enjeksiyon yapıldı. Hastalardan üst ekstremiteden yaklaşık 10 cc venöz kan Neotec Easy prp (Neotec Biyoteknoloji Ltd® İstanbul, Türkiye) kit içindeki özel enjektöre içinde 1 cc sitrat olacak şekilde santrifüj edilmek üzere hazırlandı. İlk 5 dk. 1200 hızdaki santrifüjden sonra kırmızı kan hücrelerini boşaltıp, ikinci kez 10 dk. 5000 hızda santrifüj edilip hazırlanan 4 ml PRP (plasma + buffy coat) steril şartlarda hastanın oturur pozisyonunda diz fleksiyonda iken, medial parapatel bölgeden diz eklemine enjekte edildi. Enjeksiyon bölgesi steril kapatıldıktan sonra 1 dk. boyunca diz fleksiyon ve ekstansiyona getirmesi istendi. Hastalara ilk 24 saat dinlenmeleri, NSAİD almamaları, 24 saat sonra pansumanı sökmeleri, dizlerinde 72 saat içerisinde kızarıklık, şişlik, ısı artış veya ani şiddetli ağrı başlarsa doktorlarına hemen başvurmaları tavsiye edildi.

İstatistik

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) PAST 3 (Hammer, Ø., Harper, D.A.T., Ryan, P.D. 2001. Paleontological statistics) programları kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile çok değişkenli normal dağı-

lıma uygunluğu Mardia; (Dornik and Hansen omnibus) testi ile varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre bir biri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. Bağımlı nicel değişkenlerin, iki yinelemeli ölçümlerinin birbiri ile karşılaştırılması için Paired-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla kullanılırken Wilcoxon Signed Ranks Testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile test edildi. Bağımlı çok kategorili değişkenlerin karşılaştırılmasında Marginal Homogeneity Testi Monte Carlo Simülasyon tekniği ile kullanıldı. Değişkenlerden cinsiyet faktörü kontrol altına alındıktan sonra değişkenlerin birbiriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Partial Correlation test kullanılmıştır. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm std.(standart sapma) ve medyan Range (Maximum-Minimum), Kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup, p değeri 0,05'ten küçük anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların KSS sonuçları değerlendirildi. Enjeksiyon öncesi kötü sonuç alan 8 hastanın 2'si enjeksiyon sonrası iyi sonuç alırken, 6 kişi kusursuz sonuç aldı. Enjeksiyon öncesi orta sonuç alan 22 hastanın 6'sı enjeksiyon sonrası iyi sonuç alırken 16 kişi kusursuz sonuç aldı.

Enjeksiyon öncesi iyi sonuç olarak değerlendirilen 11 olgunun 7'si enjeksiyon sonrası kusursuz sonuç grubuna yükselirken 4 olgu da ilerleme olmadı ve

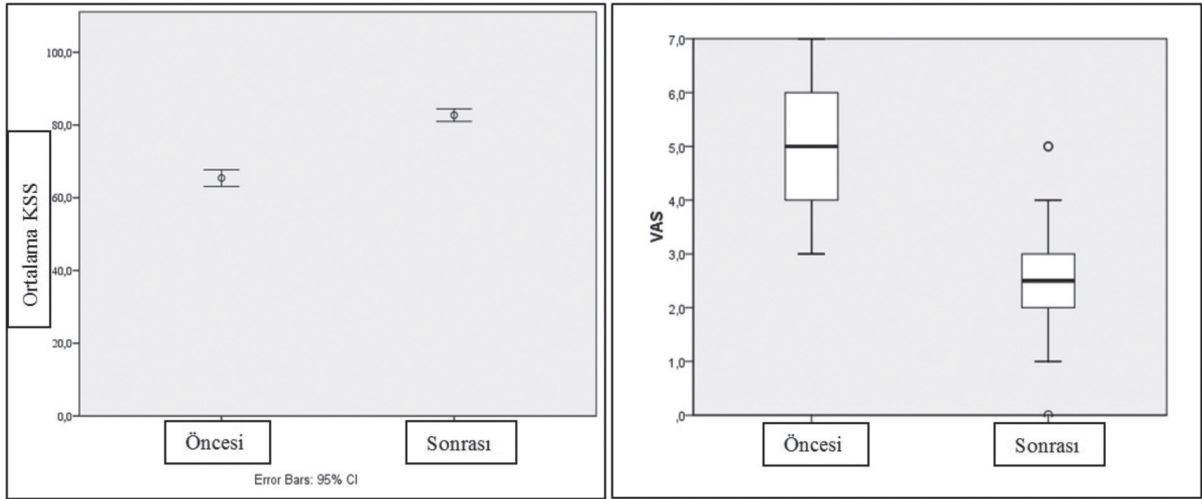
Tablo 1. Enjeksiyon öncesi ve sonrasında KSS ve VAS skoru sonuçları.

	Önce n=44 n (%)	Sonra n=44 n (%)	P Değeri
KSS (Evre)			
Kötü	8 (18,2)	0 (0,0)	<0,001 ^a
Orta-İyi	33 (75,0)	12 (27,3)	
Kusursuz	3 (6,8)	32 (72,7)	
	Ortalama\pmSD.	Ortalama\pmSD.	
KSS Skoru	65,41 \pm 7,49	82,70 \pm 5,64	<0,001 ^b
	Median	Median	
	(Max / Min.)	(Max / Min.)	
VAS Score	5 (7 / 3)	2,5 (5 / 0)	<0,001 ^c

^aMarginal Homogeneity Test (Monte Carlo) / ^bPaired Samples T Test (Bootstrap) / ^cWilcoxon Sign Rank Test (Monte Carlo) - SD. Standard deviasyon - Max.: Maksimum - Min.: Minimum

Tablo 2. Enjeksiyon öncesi-sonrası arasındaki KSS ve gonartroz evresindeki değişim.

	Enjeksiyon öncesi gonartroz evresi (n%)	Enjeksiyon sonrası gonartroz evresi (n%)		Enjeksiyon öncesi KSS (n%)		Enjeksiyon sonrası KSS (n%)
Evre 2 gonartroz	12 (%27,3)	12 (%27,3)	Kötü	1 (%3,2)	Kötü	0 (%0,0)
			Orta	6 (%13,6)	Orta	0 (%0,0)
			İyi	5 (11,4)	İyi	4 (%9,1)
			Kusursuz	0 (%0,0)	Kusursuz	8 (%18,2)
Evre 3 gonartroz	32 (%72,7)	32 (%72,7)	Kötü	7 (%16,8)	Kötü	0 (%0,0)
			Orta	16 (%36,4)	Orta	0 (%0,0)
			İyi	6 (%13,6)	İyi	8 (%18,2)
			Kusursuz	3 (%6,8)	Kusursuz	24 (%54,6)



Grafik 1. KSS ve VAS skorlarında değişiklik miktarlarını gösteren grafik.

iyi sonuç olarak kaldılar ($p<0,001$). Enjeksiyon öncesi kusursuz sonuç olarak değerlendirilen 3 olgu enjeksiyon sonrası dönemde kusursuz sonuç olarak kaldı. Enjeksiyon öncesi ortalama $65,41\pm 7,49$ olan KSS skorları enjeksiyon sonrası $82,70\pm 5,64$ 'e yükselerek istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlandığı görüldü ($p<0,001$) (Grafik 1). Hastaların hiçbirinde gerileme saptanmadı. Zaten fonksiyonel olarak kusursuz grupta olan ancak ağrıları olan ve bu nedenle PRP yapılan 3 hasta sayılmaz ise 44 hastanın sadece 4'ünde ilerleme elde edilemedi. Hastalara ait KSS skorlarının değişimi Tablo 1 ve 2'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Beklendiği üzere kısa süreli takip olması nedeniyle enjeksiyon öncesi ve sonrası 6. ay arasında hiçbir hastanın gonartroz evresi değişmedi. Evre 2 gonartrozu olan 12 hastadan yalnızca 2 kişinin enjeksiyon öncesi iyi olan KSS skoru enjeksiyon sonraki dönemde iyi olarak kaldı. Diğer 10 (%83) hastada anlamlı iyileşme saptandı ($p<0,001$). Evre 3 gonartrozu olan 32 hasta-

dan enjeksiyon öncesi KSS skoru iyi olan yalnızca 2 hastada değişim saptanmadı ve bu 2 hasta 6. ayda da KSS skoru iyi olarak değerlendirildi. Diğer 30 (%93) hastada KSS skorları anlamlı olarak iyileşme gösterdi ($p<0,001$). Ancak, evre 2 ve evre 3 gonartrozu olan hastalar karşılaştırıldığında, KSS ve VAS skorlarının iyileşme miktarı arasında istatistiksel anlamlı fark veya ilişki saptanmadı (sırasıyla; $p=0,605$ ve $p=0,815$) (Tablo 2).

Değerlendirme sonrasında hastaların 37 (84%)'inde VAS skorlarında iyileşme saptandı ($p<0,001$). Hastaların 5'i (11%) ağrılarında değişiklik olmadığını tariflerken, 2'si (5%) ağrılarının daha da ilerlediğini bildirdi ($p=0,273$). Enjeksiyon öncesi ortalama 5 olan VAS skorları enjeksiyon sonrası ortalama 2,5'e geriledi ($p<0,001$) (Tablo 1 ve Grafik 1).

Hastaların hiçbirisinde reaksiyona bağlı yan etkiler saptanmadı.

TARTIŞMA

Obezitenin giderek artması ve toplumda ortalama yaşam beklentisinin uzamasına bağlı olarak diz ekleminde osteoartrit görülme sıklığı giderek artmaktadır. Son çalışmalarda, 60 yaş üzeri toplumda insanların %13'ünde semptomatik OA görüldüğü bildirilmiştir⁽⁹⁾. Daha henüz yakın zamana kadar gonartrozun eklem içinde neden olduğu hasarın geri döndürülemez nitelikte olması nedeni ile tedavilerin erken evrede hastalığın ilerlemesini önlemeye yönelik olması tavsiye edilmiştir⁽¹³⁾. Büyüme faktörlerinin, kök hücrelerin ve çeşitli sitokinlerin rejenerasyon üzerinde olumlu etkileri olduğunun keşfedilmesi bu tabuyu yıkmıştır. Ancak hangi ajanın hangi hastaya, nasıl ve ne kadar kullanılması gerektiği tam bir muamma olarak kalmaya devam etmektedir^(9,11,12,14,15).

PRP diğer biyolojik ajanlar ile karşılaştırıldığında elde edilmesi en kolay ajandır. PRP; trombosit kaynaklı insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, trombosit kökenli büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, damar endotelial büyüme faktörü gibi faktörler içerir. Bu faktörler inflamasyonu baskılar, nekrotik hücrelerin kaldırılmasını uyarak doku rekonstrüksiyonuna yardımcı olur⁽¹⁵⁾. Bu özelliklerinden dolayı yalnızca ortopedik patolojilerde değil birçok farklı alanda kendine kullanım alanı bulmuş olan bu ajan hakkında birçok farklı disiplin oldukça başarılı sonuçlar bildirmiştir⁽¹⁶⁾.

Büyüme faktörlerinin hangi dozlarda, konsantrasyonda ve ne sıklıkta uygulanması gerektiğine air ortak görüş bir görüş yoktur. Sánchez ve ark.⁽⁹⁾ PRGF ve hyaluronik asit (HA) enjeksiyonlarını 176 hasta ile karşılaştırdıkları çalışmada, hastalara işlem sonrası elde edilen toplamda 8 ml plazma bileşimini birer hafta arayla 3 enjeksiyon uygulamış ve PRGF ile ağrı ve fonksiyonda daha fazla iyileşme elde etmiştir. Güler ve ark.⁽¹⁾ PRP ve hyaluronik asit (HA) enjeksiyonlarını 175 hasta ile karşılaştırdıkları çalışmada, hastalara işlem sonrası elde edilen toplamda 2 ml plazma ve buffy coat bileşimini birer hafta arayla 3 enjeksiyon uygulamış ve PRP ile KSS skorlarında ve VAS skorlarında HA yapılan hastalara oranla daha anlamlı iyileşme elde ettiklerini bildirmiştir. Cerza ve ark.⁽¹⁷⁾ PRP ve hyaluronik asit (HA) enjeksiyonlarını 120 hasta ile karşılaştırdıkları çalışmada, hastalara işlem sonrası elde edilen toplamda 5,5 ml plazma ve buffy coat

bileşimini birer hafta arayla 4 enjeksiyon uygulamış ve PRP ile ağrı ve fonksiyonda daha fazla iyileşme elde ettiklerini bildirmiştir. Çalışmamızda, yalnızca iki defa 1 ay ara ile 4 ml enjeksiyon uygulamamıza rağmen, önceki çalışmalar ile benzer sonuçlar elde etmeyi başardık. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalardan farklı miktarda PRP kullanmamıza rağmen, sonuçların gene değişmemesi olasılıkla tüm çalışmalarda ilk olarak alınan bir enjektör kandan elde edilen büyüme faktörü ve trombosit miktarlarının aynı olarak yalnızca konsantrasyonun değişmesinin sonuç üzerine bir etkinliği olmadığını düşündürmektedir.

Otolog büyüme faktörlerinin kullanımına bağlı yüzeysel yan etkiler yaygın olarak bildirilmiştir. Bu yan etkilerin ajanın dozuna, yapıma sıklığına veya yapıma şekline bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Cerza ve ark.⁽¹⁷⁾ kendi çalışmalarında uygulamayı medial parapateller alandan değil superolateral parapatellar alandan yapmış ve hastaların hiçbirinde yan etki saptanmamıştır. Güler ve ark.⁽¹⁾ PRP yapılan 5 hastada ve HA uygulanan 8 hastada dizde devam eden hafif şişlik saptamıştır. Sánchez ve ark.⁽⁹⁾ PRGF yapılan 26 hastada ve HA uygulanan 25 hastada sinovit gibi semptomatik tedavi ile giderilebilen yan etkiler bildirmiştir. Biz de çalışmamızda, medial parapatellar alanı enjeksiyon yeri olarak seçtik ve hiçbir hastada yan etki saptamadık. Bu bulgular ışığında daha az sıklıkta enjeksiyon yapmanın ve enjeksiyonu yaparken diz içi sinovyal yapıların içine değil eklem boşluğuna yapmaya maksimum dikkat göstermenin reaksiyon olasılığını azalttığını düşündürmektedir. Çünkü enjeksiyon için medial parapatellar alan kullanıldığı zaman önçapraz bağ, menisküs veya sinovyal dokular içerisine enjeksiyon yapma olasılığını arttırmaktadır⁽¹⁸⁾. Filardo ve ark.⁽¹⁹⁾ PRP ve PRGF ile karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada, ağrı ve fonksiyonel sonuçlar açısından hiçbir fark saptamadıklarını, ancak PRP grubunda daha fazla reaksiyona bağlı yan etkiler gördüklerini bildirmiştir. Yazarlar bu durumun PRP ile beraber yapılan "buffy coat" kısmında bulunan lökositlerden dolayı kaynaklandığını bildirmiş, ancak bu bulgu daha sonra başka çalışmalar tarafından henüz desteklenmemiştir.

Otolog büyüme faktörü içeren ajanların hangi hastalara yapılması konusunda kısmen bir ortak görüş oluşmuştur. Özellikle dizilim bozukluğu olan, inflamatuvar hastalığı olan ve sekonder osteoartrit oluşu-

muna neden olan patolojilerde bu biyolojik ajanların kullanımı ana patolojiyi düzeltmeyeceğinden anlamlı değildir ⁽¹⁶⁾. Kallgren-Lawrence evre 4 dizlerde ileri evre dejenerasyon geliştiğinden ve mevcut ajanlar ile geri döndürülebilir olmadığından kullanımı anlamlı değildir. Evre 1, 2 ve 3 hastalarda kullanıldığında özellikle evre 1 hastalarda kusursuza yakın iyileşmeler elde edilmesine yardımcı olduğu kesindir ⁽¹⁷⁾. Ancak evre 2 ve 3'te ne kadar iyileşme sağladığı belirgin değildir. Sonuç olarak, daha önceki literatür bilgisi evre 2 dizlerde daha anlamlı iyileşme sağlanması gerektiğini düşündürse de çalışmamızda, evre 2 olan 12 hastadan 10'unda (%83) KSS skorlarında anlamlı iyileşme saptanırken, evre 3 olan 32 hastanın 30'unda (%93) KSS skorlarında anlamlı iyileşme elde edilmesi ve bu gruplar arasında ne VAS skoru nede KSS skorları arasında istatistiksel farklılık saptanmaması bu önyargının doğru olmayabileceğini göstermektedir. Bu sonucun olası nedeninin evre 3 gonartroz olan hastalarda enjeksiyon öncesi KSS skorlarının daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. PRP enjeksiyonlarının rejenerasyon yolu ile iyileşme sağladığı deneysel olarak bildirilmişsede ⁽²⁰⁾ literatürde hanüz PRP enjeksiyonunun uzun dönem takipte OA ilerlemesini durdurup durdurmadığını bildiren çalışma yoktur. Bu üzerinde dikkatlice durulması gereken ve yanıtını ilerki yıllarda alacağımız önemli bir sorun olarak durmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlı sayıda denek içermesi ve karşılaştırma grubu olmaması gibi çok ciddi eksikleri olmakla beraber, sonuçlar, 1 ay ara ile yapılan en az 2 PRP enjeksiyonunun evre 2 ve 3 gonartroz olan hastalarda ağrıda ve fonksiyonda kısa dönem için anlamlı iyileşmeler sağladığı görülmektedir. PRP etkinliğinin trombosit konsantrasyonundan çok miktarına bağlı olduğu, enjeksiyonlar arası sürenin uzun tutulmasının uygun enjeksiyon yöntemiyle beraber yan etkileri azaltabileceği bu çalışmayla gösterilmiştir. KSS skorlarındaki iyileşme miktarı evre 2 ve 3 gonartroz olan hastalarda gonartrozun evresinden ziyade enjeksiyon öncesi KSS skorları ile koreledir. Enjeksiyon öncesi KSS skorları ne kadar düşükse enjeksiyon sonrası iyileşme beklentisi o kadar fazla olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Guler O, Mutlu S, Isyar M, et al. 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.
<https://doi.org/10.1007/s00590-014-1517-x>. Epub 2014 Aug 2.
2. Neustadt DH. Osteoarthritis. In: Raket RE, ed. *Conn's Current Therapy*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2003:1075-9.
3. Ostalowska A, Nowak D, Święchowicz S, et al. Assessment of knee function and biochemical parameters of articular fluid and peripheral blood in gonarthrosis patients following intra-articular administration of hyaluronic acid. *Pol Orthop Traumatol* 2013;78:173-81.
4. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2012;85(1):49-56.
5. Sa'nchez M, Anitua E, Azofra J, et al. Intraarticular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5):910-913.
6. Cheng OT, Souzalnitski D, Vrooman B, Cheng J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain Med* 2012;13(6):740-53.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2012.01394.x>
7. Frizziero A, Giannotti E, Ferraro C, Masiero S. Platelet rich plasma intra-articular injections: a new therapeutic strategy for the treatment of knee osteoarthritis in sport rehabilitation. A systematic review. *Sport Sci Health* 2012;8:15-22.
<https://doi.org/10.1007/s11332-012-0126-5>
8. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, et al. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med* 2013;41(2):356-64.
<https://doi.org/10.1177/0363546512471299>
9. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 2012;28(8):1070-8.
<https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.05.011>
10. Masuki H, Okudera T, Watanebe T, et al. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *Int J Implant Dent* 2016;2(1):19. Epub 2016 Aug 22.
<https://doi.org/10.1186/s40729-016-0052-4>
11. Nejadnik H, Hui JH, Choong EPF, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation an observational cohort study. *Am J Sports Med* 2010;38(6):1110-6.
<https://doi.org/10.1177/0363546509359067>
12. Hauser RA, Orlofsky A. Regenerative injection therapy with whole bone marrow aspirate for degenerative joint disease: a case series. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2013;4(6):65-72.
<https://doi.org/10.4137/CMAMD.S10951>
13. Michael JW, Schlu'ter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(9):152-162.
14. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, et al. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil* 2012;91:411-7.
<https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182aab72>
15. Woodell-May JE, Pietrzak WS. Platelet-rich plasma in

- orthopaedics. In: Pietrzak WS, ed. *Orthopedic Biology and Medicine: Muskuloskeletal Tissue Regeneration*. Totawa, NJ: Humana Press; 2008:547-68.
https://doi.org/10.1007/978-1-59745-239-7_26
16. Harmon, Kim, et al. "Guidelines for the use of platelet rich plasma." The International Cellular Medical Society [adopted 2011] (2014).
 17. Cerza F, Carni S, Carcangiu A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 2012;40(12):2822-7.
<https://doi.org/10.1177/0363546512461902>. Epub 2012 Oct 25.
 18. Jackson DW, Evans NA, Thomas BM. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84(9):1522-7.
<https://doi.org/10.2106/00004623-200209000-00003>
 19. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, et al. Platelet-rich plasma intra articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single-versusdouble-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20(10):2082-91. Epub 2011 Dec 28.
<https://doi.org/10.1007/s00167-011-1837-x>
 20. Graziani et al. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(2):212-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01203.x>