



Kas iskelet ağrısı tedavisinde proloterapinin kanıta dayalı kullanımı

Evidence-based use of prolotherapy in treating musculoskeletal pain

Emel Özcan,¹ Alketa Toska Sert²

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Geliş tarihi / Received: Kasım 2015 Kabul tarihi / Accepted: Aralık 2015

ÖZ

Proloterapi, kronik kas iskelet ağrısı tedavisinde irritan bir solüsyonun ağrılı ligament ve tendon yapışma yerlerine ve komşu eklem aralıklarına enjekte edildiği rejeneratif bir tedavi yöntemidir. Hipertonik dekstroz sıklıkla kullanılan solüsyondur. Amaç ağrıyı azaltmak ve doku tamiri ve büyümeyi hızlandırmaktır. Mevcut hipotezler, proloterapinin kronik olarak hasar görmüş eklem dışı ve içi dokuların lokal iyileşmesini hızlandırdığı yönündedir. İşlem olarak proloterapi güvenlidir ve yan etkileri veya kontrendikasyonları az sayıdadır. Uzun bir tarihçesi ve tamamlayıcı medikal tedavi olarak yaygın kullanımı vardır. En sık yayımlanan endikasyonu kronik bel ağrısı tedavisi olmakla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalarda direçli tendinopatiler ve osteoartritin tedavisinde de kullanımı araştırılmıştır. Direçli tendinopatilerin, özellikle lateral epikondilozis ve Aşil tendinopatisi ve osteoartritin, özellikle diz ve el osteoartriti tedavisinde proloterapi kullanımını öneren kanıtlar artmaktadır. Kronik bel ağrısı tedavisinde de spinal manipülasyon veya egzersizler gibi ek tedaviler ile birlikte proloterapinin kullanımını öneren kanıt bulunmaktadır. Kas iskelet ağrısında diğer standart tedaviler etkisiz kaldığında, proloterapi ümit verici bir seçenek olmayı sürdürmektedir. Ancak, daha objektif kanıtlar elde etmek için geniş ölçekli ve iyi tasarlanmış klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar sözcükler: Kanıta dayalı; kas iskelet ağrısı; proloterapi.

ABSTRACT

Prolotherapy is a regenerative therapy method involving the injection of an irritant solution into the painful ligament and tendon insertions and adjacent joint spaces in the treatment of chronic musculoskeletal pain. Hypertonic dextrose is commonly used solution. The goal is reducing pain and promoting tissue repair and growth. Current hypotheses suggest that prolotherapy stimulates local healing of chronically injured extra- and intra-articular tissue. As a procedure, prolotherapy is safe with few adverse effects or contraindications. It has long history and widespread use as a complementary medical treatment. Although the most frequently published indication is the treatment of chronic low back pain, recent studies have investigated its use in the treatment of refractory tendinopathies as well as osteoarthritis. There is growing evidence to recommend using prolotherapy in the treatment of refractory tendinopathies, specifically lateral epicondylitis and Achilles tendinopathy and osteoarthritis, specifically knee and hand osteoarthritis. There is also an evidence to recommend the use of prolotherapy in the treatment of chronic low back pain in combination with adjunctive therapies as spinal manipulation or exercises. Prolotherapy remains a promising option for the treatment of musculoskeletal pain when other standard treatments have proven to be ineffective. However, further large-scale and well designed clinical studies are needed to obtain more objective evidences.

Keywords: Evidence based; musculoskeletal pain; prolotherapy.

Çalışan ve yaşlanan toplumda aşırı kullanım yaralanmalarına ve dejeneratif hastalıklara bağlı gelişen kas iskelet ağrısı yaygın sağlık sorunudur. Kas iskelet ağrısında fonksiyonel kısıtlılıklar yaşam kalitesinde ve üretkenlikte azalmanın önemli nedenidir.^[1]

Tendinopati ve osteoartrit tedavisinde kullanılan ilaçlar, fizik tedavi yöntemleri, lokal enjeksiyonlar ve diğer çeşitli konservatif tedavilerin etkinliği konusunda yapılmış sistematik literatür gözden geçirmelerde hiçbir tedavinin anlamlı modifiye

İletişim adresi / Corresponding author: Dr. Emel Özcan. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Esnaf Hastanesi Ek Hizmet Binası Süleymaniye Mah. Talimhane Sok. No: 19, 34116 Vezneciler, Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye. e-posta / e-mail: ozcanem@gmail.com

Cite this article as:

Özcan E, Toska Sert A. Evidence-based use of prolotherapy in treating musculoskeletal pain. [Article in Turkish] Turk J Phys Med Rehab 2016;62:192-8.

edici ve uzun dönemde etkinliğinin olmadığı bildirilmiştir.^[2-4]

Prevalansın artması, yaşam kalitesinin ve ekonomik üretkenliğin etkilenmesi ve uzun dönemde etkili tedavinin olmaması, kas iskelet ağrısından korunma ve başarılı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ilgiyi artırmaktadır.

Kas iskelet ağrısı tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri de proloterapidir. Proloterapi iritan bir solüsyonun küçük hacimlerde ağırlı ligament ve tendon yapışma yerlerine ve komşu eklem aralığına enjekte edildiği rejeneratif bir tedavidir. Proloterapi vücudun doğal iyileşme mekanizmalarını uyarak ligamentleri ve diğer eklem yapılarını güçlendirir, böylece eklem stabilizasyonunu ve fonksiyonunu iyileştirerek ağrıyı azaltır.^[5,6]

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 100 yıldır kullanılmasına karşın, çağdaş proloterapi uygulamaları 1950'lerde genel cerrah George Hackett'in 30 yılı aşan klinik deneyimlerine dayanarak proloterapi enjeksiyon protokollerini oluşturmasından sonra önem kazanmıştır.^[6] Literatürde 1980'lerin ortalarına kadarki dönemde, çok sayıda olgu sunumu ve olgu serilerini kapsayan çalışmalarda pozitif klinik sonuçlar bildirilmiştir. 1980'lerin ortalarından itibaren çalışmaların metodolojik kalitesinde iyileşme ve sayısında hızlı artış olmuştur. Yeni çalışmalarda kronik bel ağrısı, osteoartrit ve tendinopatilerde yapılan prospektif ve randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) proloterapinin etkinliği konusunda güçlü veri sağlamıştır.^[1,6]

Etkili, güvenli ve ekonomik bir tedavi olan proloterapi diğer standart konservatif tedavilere dirençli kronik kas iskelet hastalıkları tedavisi ile ilgilenen farklı alanlarda çalışan çok sayıda hekim tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır.^[7,8]

PROLOTERAPİDE KULLANILAN SOLÜSYONLAR VE TEKNİKLER

Proloterapide P2G (fenol-gliserin-glikoz), sodyum morhuat gibi çeşitli solüsyonların kullanılmasına ve bu solüsyonların etkili olmasına karşın günümüzde en sık hipertonic dekstroza kullanılmaktadır. En yaygın kullanılan solüsyon ise eklem dışı enjeksiyon için %15'lik dekstroza, eklem içi enjeksiyon için %25'lik dekstrozdur.^[8-10] Proloterapi konusunda yayınlanmış, pratik, formal bir kılavuz bulunmamaktadır. Uygulanan teknikler, uygulama sıklığı ve enjekte edilen solüsyonlar ile ilgili karşılaştırmalı çalışmalar yapılmamıştır. Terapötik solüsyonlar ağırlı ve duyarlı ligament ve tendon yapışma yerlerine ve eklem

içine 3-6 hafta aralıklarla 4-6 kez enjekte edilir. Uygulamalar klinik durumun ciddiyetine ve doktor tercihinine göre farklılık göstermektedir. Enjeksiyonlar diğer tüm spinal ve lokal enjeksiyonlarda olduğu gibi evrensel önlem alınarak eğitilmiş ve deneyimli doktor tarafından yapılmalıdır.^[8]

ETKİ MEKANİZMASI

Semptomlarda iyileşmeyi sağlayan etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Proloterapinin iyileşme kaskadını tetikleyerek kollajen depolanmasını ve yeniden biçimlenmeyi kolaylaştırdığı, kronik olarak yaralanmış eklem içi ve eklem dışı dokunun lokal iyileşmesini stimüle ettiği, eklem laksitesi ve disfonksiyonunda azalma, biyomekaniklerde iyileşme ve ağrıda azalma oluşturduğu var sayılır.^[8]

Normal insan hücresi sadece %0.1 dekstroza kap-sar. Artmış dekstroza konsantrasyonu hücre protein sentezinde, DNA sentezinde, hücre hacim ve proliferasyonunda artmaya yol açar.^[1] Ekstraselüler %0.5 kadarlık konsantrasyonda dekstroza maruz kaldığında normal insan hücreleri prolifer olmaya başlar ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü beta (TNF-β), insüline benzer büyüme faktörü ve konnektif doku büyüme faktörünü kapsayan çok sayıda büyüme faktörü oluşur. Bunlar tendon, ligament ve diğer yumuşak dokuların büyümesi ve onarımıyla ilgili bazı büyüme faktörleridir.^[1]

Proloterapide kullanılan solüsyonların etki mekanizmasını açıklamak amacıyla yapılan çok sayıda hayvan ve insan çalışmalarında proloterapi enjeksiyonu sonrasında ligamentte kalınlaşma, tendinöz birleşme yerinde genişleme, fibroblastik proliferasyon, tendon ve ligamentlerde güçlenme ve eklem kıkırdak defektlerinde onarım sağlandığı bildirilmiştir.^[11,12]

ENDİKASYONLAR

Proloterapi aksiyel ve periferik eklemlerde ligament, tendon ve eklem yaralanmalarına, disfonksiyona ve osteoartrite bağlı ve diğer standart konservatif tedavilere yanıt vermeyen çeşitli kas iskelet hastalıklarında kullanılır. Yayınlarında en sık endikasyon kronik bel ağrısı olmakla birlikte, torakal ve servikal ağrı sendromları, whiplash yaralanmaları, lateral ve medial epikondilit, rotator kılıf veya bisipital tendinosis, plantar fasiitis, koksikodini, osteoartrit, temporomandibüler disfonksiyon ve spor yaralanmaları gibi geniş kapsamlı kas iskelet hastalıklarının tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır.^[7]

Yakınmaların kas iskelet kaynaklı olduğu, sistemik ve ciddi patolojiye bağlı olmadığı doğrulanmalı ve iyileşmeyi engelleyen bir hastalığın bulunmadığı belirlenmelidir.^[7] Tanıda öykü, yüzeysel ligament palpasyonu ve eklem palpasyonuna dayanan klinik değerlendirme, spesifik muayene testleri ve refere ağrı paternleri önemlidir. Direkt radyolojik inceleme spina bifida ve ileri derecede spondilolistezis gibi anatomi ve patolojiyi değerlendirmede yararlıdır. Genellikle proloterapi öncesinde ileri tanı testleri ve yöntemlerine başvurmak gerekmez.^[7]

KONTRENDİKASYONLAR

Proloterapi için kesin kontrendikasyonlar azdır. Aktif enfeksiyon veya kanser gibi hastalıklarda, otoimmün veya immün yetersizlik gibi iyileşmeyi etkileyebilen durumlarda, akut gut, romatoid artrit gibi enflamatuvar hastalıklarda, tam ligament veya tendon rüptüründe, spina bifida gibi spinal anatomik defektlerde, kanama bozuklukları ve obezite hastalığında kontrendikedir.^[7]

YAN ETKİLER

Proloterapi düşük yan etkili ve düşük riskli yöntemdir. Proloterapinin güvenliği çok sayıda hekim ve tıbbi otorite tarafından literatürde açık olarak tartışılmıştır. Dekstroz kan kimyasının normal bir bileşeni olduğundan çeşitli alanlara güvenle çok miktarda enjekte edilebilen ideal bir proliferandır. Proloterapi de görülen yan etkiler ve riskler benzer enjeksiyon uygulamalarındakinden farklı değildir ve kullanılan ilaçtan ziyade iğnelemeye bağlı olarak gelişmektedir.^[8]

Proloterapiye bağlı en sık yan etki ilacın etki mekanizmasıyla ilgili olarak enjeksiyon yerinde ağrıya veya tutuklukta artmadır. Ağrı alevlenmesi genellikle kendi kendine iyileşir, parasetamole iyi yanıt verir ve nadiren narkotik gerekebilir. Çoğu hastada ağrı beş ila yedi günde azalır ve düzenli aktivitelere başlanabilir.

RİSKLER

Proloterapinin riskleri baş dönmesi, baş ağrısı, alerjik reaksiyon, enfeksiyon ve nörolojik sinir hasarıdır.^[8]

Tarihsel değerlendirmede binlerce hastada yapılan onlarca klinik etkinlik çalışmasında bel ve boyun ağrılı hastalarda proloterapiye bağlı yaşamı tehdit eden, ölümlü sonuçlanan, hastaneye yatmayı gerektiren, sürekli bozukluğu veya hasarı önlemek için girişim gerektiren ciddi yan etki ve komplikasyon bildirilmemiştir.^[13]

2006'da ortama 10 yıllık deneyimli 171 uygulayıcının katıldığı bir çalışmada bel ve boyun ağrısında proloterapinin yan etkileri ve riskleri değerlendirilmiş ve yaygın kullanılan diğer spinal işlemlerdekenden daha sık olmadıkları gözlenmiştir. Çalışmada bildirilen 472 yan etki ve riskten 70'i ciddi olarak kabul edilmiş, bunların 69'u hastanede yatış gerektirmiş ve beşi sinir yaralanmasına bağlı sürekli hasar ile sonuçlanmıştır. Periferik eklem endikasyonlarında kullanıldığında ciddi yan etki ve risk bildirilmemiştir.^[9]

KANITA DAYALI LİTERATÜRÜ GÖZDEN GEÇİRME

Proloterapi konusunda çalışmalar 1930'lu yıllardan beri yapılmasına karşın ilk RKÇ 1987 yılında yapılmış, son yıllarda RKÇ ve prospektif çalışmaların sayısında artış olmuştur.^[5,8] Proloterapinin kas iskelet ağrısında etkinliği konusunda Rabago ve ark.,^[8] Distel ve Best,^[5] Vora ve ark.,^[14] ve Hauser ve ark.^[11] yaptıkları derlemelerde çeşitli hastalıklarda farklı enjektanların ve tekniklerin kullanıldığı, randomizasyon ve kontrol gruplarının bulunmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda başarılı sonuçların alındığı, yeni çalışmalarda kronik bel ağrısı, osteoartrit ve çeşitli tendinopatilerin tedavisinde etkin olduğu konusunda kanıt bulunduğu belirtilmiştir.^[5,8]

Aşağıda proloterapinin etkinliği konusunda kanıta dayalı çalışmalar gözden geçirilmiş ve Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tendinopatiler

Proloterapi çeşitli tendinopatilerin tedavisinde kullanılmakla birlikte etkinliği lateral epikondilit (LE), kalça addüktör tendinopatisi, Aşil tendinopatisi ve plantar fasiitiste değerlendirilmiş ve ümit verici kanıtlar saptanmıştır.^[5,8] Scarpone ve ark.^[15] en az altı aydır ağrılı, standart tedavilere dirençli LE'li 20 hastada dekstroz ve morhuat enjeksiyonlarıyla salinli kontrol enjeksiyonlarının etkisini RKÇ'de araştırmıştır. Kontroller ile karşılaştırıldığında proloterapi grubundaki hastalar 8. ve 16. haftalarda ağrı skorlarında anlamlı azalma bildirmişlerdir. Kontrollerle karşılaştırıldığında proloterapi grubunda ağrıya azalma ve başlangıç ile karşılaştırıldığında kavrama kuvvetinde anlamlı iyileşme saptanmış, klinik iyileşmelerin proloterapi grubunda 52. haftada da devam ettiği görülmüştür. Bu çalışma tendinopatilerde proloterapinin etkinliğinin tedavi sonrasında bir yıla kadar devam ettiğini gösteren az sayıdaki çalışmalardan biridir ve tendinopati tedavisinde tek düzey 1 RKÇ'dir.

Tablo 1. Kronik kas iskelet ağrısının tedavisinde proloterapi için kanıtın gücü

Proloterapide anahtar klinik öneriler		Kanıt düzeyi	Kaynaklar
Spesifik olmayan bel ağrısı	Etkili olabilir; birkaç randomize kontrollü çalışmalarda çelişen sonuçlar var	B	25,28,33
Sakroiliyak eklem disfonksiyonu	Etkili olabilir	B	29,30
Koksikodini	Prospektif olgu serilerine dayanılarak etkili olduğu söylenebilir.	B	31
Lateral epikondilit	Küçük randomize kontrollü çalışmalarda güçlü pozitif verilere dayalı etkili olabilir	A	15
Aşil tendinopati	Yüksek kalitede prospektif olgu serilerine dayalı etkili olabilir	B	16
Plantar fasiitis	Yüksek kalitede prospektif olgu serilerine göre etkili olabilir	B	18
Osteoartrit	Orta ve yüksek metodolojik kalitede randomize kontrollü çalışmalara dayalı diz ve parmak osteoartritte etkili olabilir	B	6,19,23,24

Maxwell ve ark.nın^[16] iyi tasarlanmış olgu serilerinde kronik, dirençli Aşil tendinopatili 36 yetişkinde dekstroz ve anestetik solüsyon kullanarak ultrason rehberliğinde hipoekoik bölgelere intratendinöz enjeksiyonlar uygulanmıştır. Elli iki hafta sonunda yapılan değerlendirmede proloterapi ile tedavi edilmiş hastalar istirahatte, alışılmış aktivitelerde ve spor aktivitelerinde ağrıda sırasıyla %88, %84 ve %78 azalma bildirmişlerdir.

Topol ve ark.^[17] ortalama 15.5 aydır kasık ağrısı olan kalça adduktor tendinopatili, standart spesifik fizik tedaviye yanıt vermeyen 24 atlette proloterapinin etkisini değerlendirmişlerdir. Ortalama 17 haftada 24 atletten 20'si ağrıda tamamen iyileşme bildirmiş, 22'si ise kısıtlanma olmaksızın sporlarına geri dönebilmişlerdir.

Ryan ve ark.^[18] ortalama 21 aydır konservatif tedaviye dirençli topuk ağrısı olan kronik plantar fasiitisli 20 yetişkinde proloterapinin etkinliğini ultrason rehberliğinde hiperozmolar dekstroz ve lokal anestetik uygulayarak değerlendirmişler ve 11.8 ay sonra yaptıkları değerlendirmede ağrı şiddetinde istirahatte %26.5, günlük yaşam aktiviteleri sırasında %49.7 ve spor aktiviteleri sırasında %56.5 iyileşme saptadıklarını bildirmişlerdir.

Osteoartrit

Proloterapinin diz ve el osteoartritte etkinliği çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve bazı kanıtlar saptanmıştır.

Reeves ve Hassanein^[19] anterior kollateral ligaman laksitesi olan ve olmayan kronik osteoartritli 38 dizde prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada dekstroz proloterapinin etkinliğini değerlendirmişler ve altıncı ayda kontrol grubuyla karşıla-

tırıldığında proloterapi grubunda ağrı, şişlik, incinme ve eklem hareket açıklığında anlamlı iyileşmeler görüldüğünü bildirmişlerdir. Proloterapi grubunda 12 aylık değerlendirmede ağrıda %44, şişlikte %63, diz incinme sıklığında %85 azalma ve fleksiyon açıklığında 14 derece artış saptanmıştır. Başlangıçta ve 12 ayda radyografi değerlendirmelerinde lateral patellofemoral kıkırdak kalınlığında ve distal femur genişliğinde iyileşme görülmüştür. Bu radyografik bulgular proloterapinin modifiye edici özelliklerini düşündürülebilir. Anterior kollateral ligaman laksiteli 13 dizden sekizinde bir yılın sonunda laksite saptanmamıştır. Proloterapi grubunda üç yıl sonra yapılan izlemlerde de yürüme sırasında ağrıda, şişlik ve hareket açıklığında iyileşmenin devam ettiği bildirilmiştir.

Rabago ve ark.^[20] kronik diz osteoartritli 36 hastada yaptıkları tek kol, kontrolsüz, bir yıl izlemeli çalışmada dekstroz proloterapinin etkinliğini değerlendirmişler ve görsel analog ölçeği (GAÖ), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Knee Pain Scale (KPS) ile yapılan değerlendirmede ağrı, WOMAC ve KPS ölçümlerinde ilk enjeksiyondan dört hafta sonra başlayan ve 52 haftalık takip süresince ilerleyen iyileşme saptadıklarını bildirmişlerdir. Yazarlar ayrıca, hasta memnuniyetinin yüksek olduğunu ve herhangi bir yan etki olmadığını belirtmişlerdir.

Rabago ve ark.^[6] kronik diz osteoartritli 98 hastada, prospektif randomize kontrollü çalışmada dekstroz proloterapinin etkinliğini GAÖ, WOMAC ve KPS ile değerlendirmiş ve 52 hafta sonunda yaptıkları değerlendirmede proloterapi ile kontrol grubu karşılaştırıldığında proloterapi grubunda ağrı, fonksiyon ve tutukluk skorlarında klinik anlamlı iyileşme sağlandığını, hasta memnuniyetinin yüksek olduğunu ve yan etki görülmediğini bildirmişlerdir.

Rabago ve ark.^[21] kronik diz osteoartritli 37 hastada proloterapi kullanımında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları ve hastalığa özgü yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi kısmen kör kontrollü bir çalışmada 52 haftada KPS'ye özgü yaşam kalitesi skorları, WOMAC ile diz osteoartritine özgü ağrı, tutukluk, fonksiyon WOMAC ve MRG ile değerlendirmişler ve 52. haftada kontroller ile karşılaştırıldığında proloterapinin diz osteoartritine özgü yaşam kalitesinde anlamlı, güvenli ve devamlı iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Yazarlar ayrıca her iki grupta da kıkırdak hacminde zamanla anlamlı azalma olduğunu ve gruplar arasında farklılık görülmediğini bildirmişlerdir. Proloterapi grubunda kıkırdak hacim değişimi ve ağrı skorlarındaki değişim arasında bir ilişki saptanması proloterapinin ağrıya özgü hastalık modifiye edici etkiye sahip olabileceğini düşündürmüştür.

Rabago ve ark.^[22] kronik diz osteoartritli 38 hastada dekstroz ve morhuat sodyum enjeksiyonlarının etkisini prospektif, üç kollu, kontrolsüz, açık bir çalışmada GAÖ, WOMAC ve KPS ile bir yıllık izleme ile değerlendirmişler ve başlangıç durumu ile karşılaştırdığında ağrı, fonksiyon ve tutuklukta güvenli, anlamlı ve uzun süreli iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir. Yazarlar ayrıca, hasta memnuniyetinin yüksek olduğunu ve herhangi bir yan etki olmadığını saptamışlardır.

Reeves ve Hassanein^[23] altı aydan uzun süredir ağrılı ve radyografik olarak el parmaklarında ve karpometakarpal eklem osteoartritli 27 hastada proloterapinin etkinliğini prospektif, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirmiş ve kontrol grubu ile kıyaslandığında proloterapi grubunda aktif eklem hareket açıklığı ve ağrıda anlamlı iyileşme saptandığını bildirmişlerdir. İstirahatte ağrı ve kavrama gücünde elde edilen iyileşme dekstroz grubunda daha fazla olmakla birlikte, bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Jahangiri ve ark.^[24] çift kör, randomize çalışmasında karpometakarpal eklem osteoartritli 60 kişide hipertonic dekstroz ile lokal kortikosteroid enjeksiyonu karşılaştırılmış ve gruplar ağrı şiddeti, el fonksiyonu ve lateral kavrama açısından değerlendirildiğinde iki ayda her iki grup ağrı yönünden karşılaştırılabilir bulunurken birinci ayda kortikosteroid için, altıncı ayda ise dekstroz için daha iyi sonuçlarla farklılık saptanmıştır. İki tedavi de kısa dönemde karşılaştırılabilir bulunurken uzun dönemde proloterapi daha avantajlı bulunmuştur. Bu çalışmanın kanıt düzeyi 1'dir.

Bel ağrısı

Son yıllarda nonspesifik ve spesifik bel ağrısının tedavisinde proloterapinin etkinliğini değerlendiren RKÇ'ler yapılmıştır. Dört RKÇ'de^[25-28] nonspesifik bel ağrısı ve dört çalışmada^[29-32] sakroiliyak eklem disfonksiyonu, dirençli koksikodini ve ilerlemiş dejeneratif disk hastalığına bağlı bel ağrısı tedavisinde proloterapinin etkinliği araştırılmıştır.

Nonspesifik bel ağrısında yapılan dört RKÇ'den ikisinde^[25,27] pozitif sonuçlar bildirilmiş, ikisinde^[26,28] ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bildirilmemiştir. Pozitif sonuçlar bildirilen Ongley ve ark.^[27] ve Klein ve ark.^[25] çalışmalarında kortikosteroid enjeksiyonu, spinal manipülasyon ve egzersizler gibi ek tedavi protokollerinin kullanılması semptomların iyileşmesinde proloterapinin rolünün izole edilmesini engellemektedir. Kontrol enjeksiyonlarıyla karşılaştırmada negatif sonuçlar bildirilen iki çalışmada^[26,28] ağrı ve disabilite skorlarında iyileşmeye eğilim saptanmış, fakat proloterapi grupları ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir. Dört RKÇ'de deney ve kontrol gruplarında farklı tedavi protokolleri uygulandığından bulguların yorumu güçtür.

2007'de yayınlanan Cochrane Collobaration sistematik gözden geçirmede, bel ağrılı hastalarda proloterapi enjeksiyonlarının etkinliğine ilişkin yapılan çalışmalarda uygulanan girişim protokollerinin farklı olması, kliniksel heterojenliğin ve birlikte girişimlerin bulunmasının meta analizi imkansızlaştırdığı ve çelişkili kanıtların olduğu sonucuna varıldığı görülmüştür. Araştırmacılar bel ağrısı tedavisinde proloterapinin tek başına kullanıldığında etkin olmadığını, spinal manipülasyon, egzersiz ve diğer yöntemler veya girişimlerle kombine edildiğinde semptom ve sakatlığı iyileştirebileceğini bildirmişlerdir.^[33]

Spesifik nedenlere bağlı bel ağrısı

Yeni çalışmalarda daha spesifik bel ağrılı hastalarda proloterapinin etkinliği araştırılmıştır.

Cusi ve ark.^[29] ağrılı, disfonksiyonel sakroiliyak eklem bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde hipertonic dekstroz enjekte edilen 25 hastayı 26 ay izlemiş, hastaların ağrı ve disabilite skorlarında başlangıç skorlarına kıyasla anlamlı iyileşme bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada kontrol grubu bulunmamaktaydı. Kim ve ark.^[30] yaptıkları benzer bir çalışmada ağrılı sakroiliyak eklem fluoroskopi eşliğinde yapılan hiperosmolar dekstroz ve triamsinolon asetonid enjeksiyonlarının etkileri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da ağrı ve disabilite skorlarında başlangıç skorlarına

kıyasla iyileşme görülmüş, etkiler dekstroz grubunda steroid grubundan daha uzun sürmüştür. Khan Kumar ve ark.^[31] dirençli koksikodinili 37 hastada koksikse üç kereye kadar dekstroz lidokain enjeksiyonu yapmış ve hastaların 30'unda ağrıda iyileşme olurken yedisinde değişiklik gözlenmemiştir. Miller ve ark.^[32] bel ağrılı veya bel ağrısız kronik ilerlemiş diskojenik bacak ağrısı olan hastalarda hipertonic dekstroz-bupivakain intradiskal enjeksiyonlarının etkilerini araştırmış ve hastaların %43'ünde 18 ayda iyileşme bildirmişlerdir. Bu üç çalışma da kontrollü değildir.

PROLOTERAPİDE EĞİTİM

Çalışmalarda proloterapinin proloterapi ve teknikleri konusunda onaylanmış, özelleşmiş, bire bir pratik uygulamalı formal eğitim alan doktorlar tarafından yapılması önerilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde kapsamlı proloterapi eğitimi mezuniyet sonrası eğitim ile ilgili organizasyonlar ve tıp fakülteleri sponsorluğunda sürekli medikal eğitim kursları yoluyla verilmektedir. Yayınlarda genellikle Amerika Ortopedik Tıp Derneği, Hacket Hemwall Vakfı ve Wisconsin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Bölümü eğitimleri önerilmektedir.^[7,14]

GÜNÜMÜZDE PROLOTERAPİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde hekimler ve hastalar arasında proloterapiye giderek artan bir ilgi vardır. ABD'de uygulayıcı sayısı tam olarak bilinmemekle birlikte 500-1000 arası olduğu tahmin edilmektedir. Mayo Clinic Health Letter 2005 Nisan sayısında konservatif tedavilere yanıt vermeyen kronik tendon ve ligament ağrılarında proloterapinin yararlı olabileceğini belirtmiştir. National Institutes of Health (NIH) proloterapiyi Complementary And Alternative Medicine (CAM) tedavisi olarak tanımlamaktadır ve çalışmalar için destek sağlamaktadır. Kanada'da da devlet desteği ile araştırmalar yürütülmektedir. Proloterapi için sigorta şirketleri genellikle ödeme yapmamaktadır.^[7,8]

TÜRKİYE'DE PROLOTERAPİ

Türkiye de proloterapi genellikle özel tıp sektöründe yapılmaktadır. Proloterapinin etkinliği konusunda yayınlanmış çok az çalışma vardır. Proloterapi uygulama esasları ve eğitimleri 27 Ekim 2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği kapsamında belirlenecektir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yaklaşık iki yıldır proloterapi konusunda

çalışmalar yürütülmektedir. Bu çalışmalar kapsamında poliklinik, uygulamalar, eğitim ve tıpta uzmanlık tezi çalışması bulunmaktadır.^[34]

Klinik öneriler ve sonuç

Dekstroz proloterapinin bel ağrısı, sakroiliyak eklem ağrısı, diz osteoartriti, el parmaklarının osteoartriti ve tendinopatilerde kullanımını desteklemek için kanıt bulunmaktadır. En ümit verici endikasyon tendinopatilerdir. Etkili ve güvenli bir tedavi için proloterapinin, bu konuda gerekli eğitimi almış deneyimli bir doktor tarafından uygulaması önerilmektedir. Yan etkiler ve kontrendikasyonlar diğer lokal enjeksiyonlardakine benzerdir. Saptanan kanıtlara dayanarak klinisyenler uygun olan hastalar için bu tedavi seçeneğini önerebilir.

Klinik çalışmalardaki sayı ve kalitede sınırlılıklar nedeni ile daha objektif kanıt için yüksek metodolojik kaliteli plasebo kontrollü, uzun dönem izlemeli çalışmalara gereksinim vardır. Gelecek çalışmalarda girişimlerin detaylarının belirlenmesi ve ölçüm skorlarının standardize edilmesi ve geleneksel tedaviler ile etkinliğinin karşılaştırılması, değerlendirmelerin klinik parametreler yanında kantitatif ultrason ve MRG kullanılarak yapılması proloterapinin etkinliğinin gösterilmesinde katkıda bulunacaktır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Hauser RA, Hauser MA, Baird NM. Evidence based use of dextrose prolotherapy for musculoskeletal pain: A scientific literature review. *Journal of Prolotherapy* 2011;3:765-89.
2. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
3. Buchbinder R, Green S, White M, Barnsley L, Smidt N, Assendelft WJ. Shock wave therapy for lateral elbow pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:003524.
4. Smidt N, van der Windt DA, Assendelft WJ, Devillé WL, Korthals-de Bos IB, Bouter LM. Corticosteroid injections, physiotherapy, or a wait-and-see policy for lateral epicondylitis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:657-62.
5. Distel LM, Best TM. Prolotherapy: a clinical review of its role in treating chronic musculoskeletal pain. *PMR* 2011;3:78-81.

6. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Kijowski R, Grettie J, Segal NA, et al. Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2013;11:229-37.
7. Alderman D. Prolotherapy for musculoskeletal pain. *Practical Pain Management* 2007;1:10-5.
8. Rabago D, Slattengren A, Zgierska A. Prolotherapy in primary care practice. *Prim Care* 2010;37:65-80.
9. Dagenais S, Ogunseitan O, Haldeman S, Wooley JR, Newcomb RL. Side effects and adverse events related to intraligamentous injection of sclerosing solutions (prolotherapy) for back and neck pain: A survey of practitioners. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:909-13.
10. Rabago D, Best TM, Zgierska AE, Zeisig E, Ryan M, Crane D. A systematic review of four injection therapies for lateral epicondylitis: prolotherapy, polidocanol, whole blood and platelet-rich plasma. *Br J Sports Med* 2009;43:471-81.
11. Maynard JA, Pedrini VA, Pedrini-Mille A, Romanus B, Ohlerking F. Morphological and biochemical effects of sodium morrhuate on tendons. *J Orthop Res* 1985;3:236-48.
12. Klein RG, Dorman TA, Johnson CE. Proliferant injections for low back pain: histologic changes of injected ligaments and objective measurements of lumbar spinal mobility before and after treatment. *J Neurol Orthop Med Surg* 1989;10:141-4.
13. Dagenais S, Haldeman S, Wooley JR. Intraligamentous injection of sclerosing solutions (prolotherapy) for spinal pain: a critical review of the literature. *Spine J* 2005;5:310-28.
14. Vora A, Borg-Stein J, Nguyen RT. Regenerative injection therapy for osteoarthritis: fundamental concepts and evidence-based review. *PMR* 2012;4:104-9.
15. Scarpone M, Rabago DP, Zgierska A, Arbogast G, Snell E. The efficacy of prolotherapy for lateral epicondylitis: a pilot study. *Clin J Sport Med* 2008;18:248-54.
16. Maxwell NJ, Ryan MB, Taunton JE, Gillies JH, Wong AD. Sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose to treat chronic tendinosis of the Achilles tendon: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:215-20.
17. Topol GA, Reeves KD, Hassanein KM. Efficacy of dextrose prolotherapy in elite male kicking-sport athletes with chronic groin pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:697-702.
18. Ryan MB, Wong AD, Gillies JH, Wong J, Taunton JE. Sonographically guided intratendinous injections of hyperosmolar dextrose/lidocaine: a pilot study for the treatment of chronic plantar fasciitis. *Br J Sports Med* 2009;43:303-6.
19. Reeves KD, Hassanein K. Randomized prospective double-blind placebo-controlled study of dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis with or without ACL laxity. *Altern Ther Health Med* 2000;6:68-74.
20. Rabago D, Zgierska A, Fortney L, Kijowski R, Mundt M, Ryan M, et al. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) for knee osteoarthritis: results of a single-arm uncontrolled study with 1-year follow-up. *J Altern Complement Med* 2012;18:408-14.
21. Rabago D, Kijowski R, Woods M, Patterson JJ, Mundt M, Zgierska A, et al. Association between disease-specific quality of life and magnetic resonance imaging outcomes in a clinical trial of prolotherapy for knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:2075-82.
22. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Zgierska A, Fortney L, Grettie J, et al. Dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for knee osteoarthritis: a prospective open-label trial. *J Altern Complement Med* 2014;20:383-91.
23. Reeves KD, Hassanein K. Randomized, prospective, placebo-controlled double-blind study of dextrose prolotherapy for osteoarthritic thumb and finger (DIP, PIP, and trapeziometacarpal) joints: evidence of clinical efficacy. *J Altern Complement Med* 2000;6:311-20.
24. Jahangiri A, Moghaddam FR, Najafi S. Hypertonic dextrose versus corticosteroid local injection for the treatment of osteoarthritis in the first carpometacarpal joint: a double-blind randomized clinical trial. *J Orthop Sci* 2014;19:737-43.
25. Klein RG, Eek BC, DeLong WB, Mooney V. A randomized double-blind trial of dextrose-glycerine-phenol injections for chronic, low back pain. *J Spinal Disord* 1993;6:23-33.
26. Dechow E, Davies RK, Carr AJ, Thompson PW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sclerosing injections in patients with chronic low back pain. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1255-9.
27. Ongley MJ, Klein RG, Dorman TA, Eek BC, Hubert LJ. A new approach to the treatment of chronic low back pain. *Lancet* 1987;2:143-6.
28. Yelland MJ, Glasziou PP, Bogduk N, Schluter PJ, McKernon M. Prolotherapy injections, saline injections, and exercises for chronic low-back pain: a randomized trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29:9-16.
29. Cusi M, Saunders J, Hungerford B, Wisbey-Roth T, Lucas P, Wilson S. The use of prolotherapy in the sacroiliac joint. *Br J Sports Med* 2010;44:100-4.
30. Kim WM, Lee HG, Jeong CW, Kim CM, Yoon MH. A randomized controlled trial of intra-articular prolotherapy versus steroid injection for sacroiliac joint pain. *J Altern Complement Med* 2010;16:1285-90.
31. Khan Kumar A, Varshney MK, Trikha V, Yadav CS. Dextrose prolotherapy for recalcitrant coccygodynia. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2008;16:27-9.
32. Miller MR, Mathews RS, Reeves KD. Treatment of painful advanced internal lumbar disc derangement with intradiscal injection of hypertonic dextrose. *Pain Physician* 2006;9:115-21.
33. Dagenais S, Yelland MJ, Del Mar C, Schoene ML. Prolotherapy injections for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:004059.
34. Available from: <http://www.istanbulfr.org/tr/proloterapi-poliklinigi/c/128>