

Diz Osteoartritinde Proloterapi Etkinliği The Effectiveness of Prolotherapy for Knee Osteoarthritis

Bayram Kelle¹, Ferdi Yavuz², Serdar Kesikburun³, Evren Yaşar³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

²Fizyocare Tıp Merkezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

³Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı diz osteoartritinde uygulanan proloterapi tedavisinin etkinliğini incelemektir.

Yöntemler: Retrospektif ve kesitsel yüzyüze görüşmenin kombinasyonu olarak dizayn edilen bu çalışmaya grade 1-3 arası diz osteoarriti olan hastalar dahil edildi. Hastalara 4 hafta ara ile 3 defa intraartiküler ve periartiküler proloterapi uygulandı. İntraartiküler uygulamada % 25 dekstroz, ekstraartiküler uygulama için % 15 dekstroz kullanıldı. Hastaların tedavi öncesi ve en son enjeksiyondan 3 hafta sonra istirahat ve aktivite VAS değerleri, Lysholm II ve diz eklem hareket açıklıkları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 26'sı kadın 9'u erkek olmak üzere 35 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması 54,14±13,32 idi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası istirahat ve aktivite VAS değerlerinde anlamlı azalma sağlandı (p=0.02; 0.03). Tedavi sonrası 3. haftada yapılan kontrolde diz fleksiyon açıklığında belirgin bir düzelme olduğu görüldü (p=0.01). Hastanın fonksiyonel durumunu gösteren Lysholm II ölçeğinde de tedavi sonrası anlamlı düzelme sağlandı (p=0.03). Proloterapi uygulanan hiçbir hastada tedaviyi bırakacak bir yan etki gelişmedi.

Sonuçlar: Proloterapi diz osteoarriti tedavisinde etkin ve güvenilir bir tedavi olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: Proloterapi, dekstroz, osteoartrit

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the effectiveness of prolotherapy for knee osteoarthritis.

Methods: The patients as diagnosed grade 1-3 knee osteoarthritis were taken in this study which was designed consisted of a combination of retrospective review and cross-sectional interview. A intraarticular injection of 25 % dextrose and ekstraarticular injection of 15 % dextrose were performed three sessions with four weeks interval. The rest and activity VAS for pain intensity, Lysholm II and range of motion of knee were evaluated pretreatment and after three weeks of last injection.

Results: A total of 35 patients (26 female and 9 male) were taken in this study. Patient's mean age was 54,14±13,32. There were statistically significant improvement for pretreatment and posttreatment rest and activity VAS scores (p=0.02; 0.03, respectively). It was determined significant increase for the flexion in sagittal plane of knee after third weeks of last injection (p=0.01). It was achieved statistically significant improvement for Lysholm II which was demonstrating functional status of patient (p=0.03). There were no adverse events.

Conclusion: Prolotherapy is thought as an effective and safe therapy in the treatment of knee osteoarthritis.

Keywords: Prolotherapy, dextrose, osteoarthritis

Yazışma Adresi Corresponding Author

Bayram Kelle

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
Adana, Türkiye

E-posta: bayramkelle@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 30.12.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 01.02.2016

Giriş

Diz osteoartriti (OA) dejeneratif ve iyileşme süreçlerinin birlikte olduğu, subkondral doku ve kemik kartilajında değişiklikler ile giden, ilerlemiş yaşın majör etkenlerin olduğu bir durumdur (1). 65 yaşın üstündeki popülasyonun büyük bir kısmında radyolojik olarak kanıtlanmış, asemptomatik OA varken yaklaşık % 10' unda sempomatik OA bulunmaktadır (2,3,4). Ağrı, tutukluk, azalmış diz eklem fonksiyonları görülen majör semptomlardır (5).

Diz OA'da çeşitli tedaviler önerilmiştir. Bu tedavilerin çoğu semptomatik iyileşme sağlamakla beraber hastalık prognozu üzerine olan etkileri azdır (5). Günümüzde önerilen tedaviler OA'yı tetikleyen ve semptomları etkileyen günlük alışkanlıkları değiştirmek, kliniğine uygun olarak yapılan egzersizler, fizik tedavi uygulamaları, basit analjezikler, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, intraartiküler enjeksiyonlar, cerrahi girişimler ve artroplastileri içermektedir (6-10).

Proloterapi (PT); kronik kas-iskelet sistemi patolojileri için kullanılan, iyileşmeyi stimüle ettiği ve ağrıyı azalttığı rapor edilen alternatif bir enjeksiyon yöntemidir (4, 11,12). Enjeksiyon ajanı olarak hiperozmolar sıvılar kullanılmakta olup hiperozmolar dekstroz ve morrhuate sodyum en sık kullanılan ajanlardır (4). Az miktardaki iritan sıvının en sık kullanılan veya tendon insersiyonlarına seanslar halinde yapılması esasına dayanır (13). Çalışmalarda genel olarak olumlu sonuçlar alınmakla beraber veriler ve çalışma dizaynları yetersizdir.

Biz bu çalışmada diz OA tanısı olan hastalarda PT tedavisinin ağrı ve fonksiyonel duruma olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastane bazlı bu çalışma retrospektif ve kesitsel yüzyüze görüşmenin kombinasyonu olarak dizayn edildi. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı' nda yapıldı. Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Yerel Etik Kurulu' ndan onay alındı.

Çalışmaya Kellgren- Lawrence yöntemine göre grade 2-3 olan diz OA'lı hastalar dahil edildi. Hastaların uygulama öncesi bilgileri hasta dosyalarından elde edildi. Çalışmaya 18 yaş üstü, 3 ay öncesine kadar görülen medikasyon veya fizik tedavi programından fayda görmeyen hastalar dahil edildi. Çalışmaya diz bölgesinden ameliyat olanlar, grade 4 OA' sı olanlar, inflamatuvar hastalık öyküsü bulunanlar, tedavi başlangıcından 2 hafta öncesine kadar kortikosteroid tedavisi alanlar, 1 ay öncesinde hyalüronik asit veya başka intraartiküler enjeksiyon uygulaması

yapılanlar, yetersiz diabet kontrolü olanlar, antikoagülan tedavisi alanlar, anstabil kalp rahatsızlığı olanlar, psikolojik tanısı olanlar, nöropatik bulguları olanlar ve 1 ay öncesine kadar fizik tedavi programı alanlar dahil edilmedi.

Uygulama ve Değerlendirme

Tüm hastalardan uygulama öncesi onam formu alındı. Her hastaya 4 hafta ara ile 3 defa PT enjeksiyonu uygulandı. PT enjeksiyonu intra- ve ekstraartiküler olarak uygulandı. İntraartiküler uygulama için % 25 dekstroz ve %1 lidokain toplam doz 5 ml olacak şekilde kullanıldı ve uygulama dizin lateral kısmından yapıldı. Ekstraartiküler uygulama ise; % 15 dekstroz steril şartlar altında, diz çevresine en fazla 15 noktaya, pepping tekniği ile, toplam doz 22 ml yi geçmeyecek şekilde uygulandı. Uygulama ligament-kemik veya tendon-kemik birleşme yerlerine uygulandı. Medial ve lateral kollateral ligamentler, patellar ligament, vastus medialis ve iliotibial trakt ve pes anserinus diz etrafında enjeksiyon için seçilen hedef bölgelerdi. Bunların haricinde palpasyonla hassas noktalar tespit edildi ve enjeksiyon bu noktalara da yapıldı.

Enjeksiyon sonrası hastalara 10 dakika yüzeysel sıcak uygulandı ve evde günde 2 defa 3 gün süre ile yüzeysel sıcak uygulamaları istendi. Hastalar ilk 1-2 gün ağrılarının artabileceği konularında uyarıldı ve kesinlikle nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç almamaları belirtildi. Ağrılarının şiddetlenmesi durumunda parasetamol almaları önerildi. Hastalardan günlük aktivitelerini yapmaları fakat zorlayıcı hareketlerden uzak kalmaları istendi.

Hastaların değerlendirilmesi retrospektif ve yüzyüze görüşmeler yapılarak elde edildi. Tedavi öncesi ağrı yoğunluğu (VAS skoru), diz eklem hareket açıklıkları (diz fleksiyon açısı) ve hastaya özel PT tedavi dosyalarında bulunan Lysholm II ölçeği testleri kaydedildi. Lysholm II ölçeği, merdiven çıkma, şişlik, ağrı, dizde boşluk hissi, kilitleme, aksama, yürümede destek kullanımı ve çömelmeyi sorgulayarak diz fonksiyonlarını değerlendiren 8 başlıktan oluşan bir ölçektir. 100 puan üzerinden değerlendirilir ve 100 puan bir sorun olmadığını gösterir. Hastalar en son enjeksiyon uygulamasından 3 hafta sonra kontrol viziti için çağrıldı. Aynı değerlendirmeler, hastalarla yüzyüze görüşülerek tekrar yapıldı. Hastalar ayrıca enjeksiyon sonrası ortaya çıkabilecek yan etkiler (ağrı, kanama, enfeksiyon vb.) açısından sorgulandılar.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümle elde edilen verilerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. P<0,05 olarak bulundu ve verilerin dağılımı normal dağılıma

uygun olmadığı için istatistiksel analizde non-parametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak ifade edildi. PT tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasında, sürekli değişkenler arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi kullanıldı. $P < 0,05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmaya Kellgren- Lawrence yöntemine göre grade 1-3 diz OA'lı olan 9'u erkek (%25,7), 26'sı kadın (%74,3) toplam 35 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $54,14 \pm 13,32$ yıl ve semptom süresi ortalaması $7,63 \pm 5,44$ ay idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

Hastaların PT öncesi istirahat-VAS diz ağrısı değerleri $60,40 \pm 10,60$ mm; PT sonrası kontrolde $30,31 \pm 10,23$ mm olarak saptandı. İstirahat-VAS diz ağrısı değişkeninin zamansal değişiminin karşılaştırılmasında PT seansları öncesi ile 3 seans PT uygulama sonrası 3. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,02$). Hastaların PT öncesi aktivite-VAS diz ağrısı değerleri $70,54 \pm 10,95$ mm; PT sonrası kontrolde $30,91 \pm 10,42$ mm olarak saptandı. Aktivite-VAS diz ağrısı değişkeninin

Tablo1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Demografik ve Klinik Parametreler	Ortalama	Standart sapma
Yaş	54,14	13,32
Semptom Süresi (Ay)	7,63	5,44
	Hasta sayısı (n)	Oran (%)
Cinsiyet		
Erkek	9	25,7
Kadın	26	74,3
Meslek		
Emekli	6	17,1
Ev hanımı	19	54,3
Memur	3	8,6
Öğrenci	3	8,6
Esnaf	2	5,7
İşçi	2	5,7
Diz		
Sağ	9	25,7
Sol	1	2,9
Her iki diz	25	71,4
Kellgren- Lawrence OA derecesi		
Grade 1	2	5,7
Grade 2	18	51,4
Grade 3	15	42,9

zamansal değişiminin karşılaştırılmasında PT seansları öncesi ile 3 seans PT uygulama sonrası 3. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p=0,03$; Tablo 2).

Hastaların PT öncesi diz fleksiyon açısı $125,57 \pm 17,81$ derece; PT sonrası kontrolde $145,29 \pm 13,35$ derece olarak saptandı. Diz fleksiyon açısı değişkeninin zamansal değişiminin karşılaştırılmasında PT seansları öncesi ile 3 seans PT uygulama sonrası 3. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı ($p=0,01$). Hastaların PT öncesi Lysholm-II diz ölçeği skorları $55,20 \pm 15,17$; PT sonrası kontrolde $81,63 \pm 9,93$ olarak saptandı. Lysholm-II diz ölçeği skorları değişkeninin zamansal değişiminin karşılaştırılmasında PT seansları öncesi ile 3 seans PT uygulama sonrası 3. hafta arasında istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı ($p=0,03$; Tablo 2). Enjeksiyon sonrası ortalama iki gün kadar süren ağrı dışında hastalarda başka bir yan etki görülmedi. Ağrı nedeniyle hiçbir hastanın tedaviyi bırakmadığı gözlemlendi.

Tartışma

Proloterapi vücudun iyileşme mekanizmalarını tetikleyerek kronik tendon, bağ, kas ve eklem dejenerasyonlarında uygulanan bir rejeneratif tedavi yöntemidir. Bu çalışmada diz OA'lı hastalarda üç seans uygulanan PT etkinliği araştırıldı. Sonuçlar tedavi ile diz ağrısı seviyesinde azalma, diz eklemi fonksiyonlarında ve eklem hareket açıklığında anlamlı derecede iyileşme sağlandığını göstermiştir.

Diz OA'da PT etkin kullanımı bazı çalışmalarda da gösterilmiştir. Rabago ve ark. tarafından, semptomatik diz ağrısı olan OA'lı hastalara ihtiyaca göre 3 ila 5 seans PT uygulanan ve kontrol grubu olmadan yapılan çalışmada, hastaların diz ağrısında ve fonksiyonlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir (14). Aynı araştırmacı grubu tarafından, benzer klinik özelliklere sahip hasta grubunda yapılan randomize kontrollü çalışmada ise, hiperozmolar dekstroz enjeksiyonu uygulanan grupta, salin

Tablo 2. Takip parametrelerinin proloterapi öncesi ve sonrası ortalama değişimleri.

	Başlangıç	Proloterapi Sonrası 3. hafta	P
İstirahat-VAS diz ağrısı (mm)	$60,40 \pm 10,60$	$30,31 \pm 10,23$	0.02
Aktivite-VAS diz ağrısı (mm)	$70,54 \pm 10,95$	$30,91 \pm 10,42$	0.03
Diz fleksiyon açısı (derece)	$125,57 \pm 17,81$	$145,29 \pm 13,35$	0.01
Lysholm-II diz ölçeği skoru	$55,20 \pm 15,17$	$81,63 \pm 9,93$	0.03

enjeksiyonu yapılan veya yalnızca ev egzersiz programı verilen gruplara göre Western Ontario and McMaster Üniversitesi artrit indeksi (WOMAC) skorlarında anlamlı artış ve semptomatik diz ağrılarında anlamlı azalma bulunmuştur (13). Bu iki çalışmada da uyguladığımız protokole benzer şekilde eklem stabilitesinden sorumlu diz çevresi ligament ve tendonlara yönelik enjeksiyona ek olarak eklem içine hiperozmolar dekstroz solüsyonu uygulanmıştır. Bu konuda yakın zamanda yapılmış bir başka çalışmada ise, diz OA'lı hastalarda yalnızca eklem içine %20 dekstroz solüsyonu enjeksiyonu ile hastaların eklem ağrısı, WOMAC skorları ve eklem hareket açıklıklarında anlamlı düzelme sağlandığı bildirilmiştir (5). Yaptığımız çalışmada OA ile ilişkili diz ağrısında PT ile elde edilen pozitif bulguların, literatürde rapor edilmiş sonuçlar ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Proloterapinin kas iskelet sistemi hastalıklarında gösterdiği etki mekanizması kesin olarak henüz ortaya konmamıştır. Hem eklem içindeki yapılarda hem de eklem dışı stabiliteden sorumlu yumuşak dokularda kronik hasarı iyileştirmek üzere inflamatuvar süreçleri stimüle ettiği varsayılmaktadır (15). Hayvan çalışmalarında PT enjeksiyonu sonrası ligamentte ödem ve inflamatuvar belirteçlerde artış meydana geldiği gösterilmiştir (16). Ayrıca inflamatuvar tamir mekanizmalarının stimülasyonu sürecinde, büyüme faktörlerinin salınımında artış olmasının etki mekanizmasında rolü olduğunu düşündürmektedir (17). Proliferant maddenin etkilerine ek olarak, solüsyonun volüm etkisi ve iğnelemenin yarattığı lokal travmanın inflamatuvar sürecin stimülasyonuna katkı sağladığı varsayılmaktadır. Gelecekte yapılacak laboratuvar ve hayvan çalışmaları ile PT etki mekanizmasının daha net ortaya konması klinik pratik açısından da faydalı olacaktır.

Literatür gözden geçirildiğinde diz OA'da PT için henüz standart bir klinik uygulama protokolünün gelişmediği görülmektedir. Bu belirsizliklerden bazıları; kaç seans uygulama gerektiği, uygulanan proliferant madde farklılıkları (dekstroz, sodyum morrhuate vb.), enjeksiyonun hangi bölgelere yapılacağı ve uygulama sonrası program konusundaki değişik yaklaşımlardır. PT tedavisinde standardizasyonun sağlanması için farklı protokollerin karşılaştırıldığı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Çalışmadaki önemli limitasyonlardan bazıları retrospektif dizayn ve kontrol grubunun olmayışıdır. Çalışmadaki takip süresinin de nispeten kısa olduğundan bahsedilebilir. PT'nin OA'ya bağlı diz ağrısında tedavideki rolünün daha iyi belirlenebilmesi için, gelecekte yapılacak randomize kontrollü ve uzun takip sürelerine sahip prospektif dizayn edilmiş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bu çalışmada PT'nin diz OA tedavisinde ağrı, diz eklemi fonksiyonları ve eklem hareket açıklığı üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. PT'nin, gelecek vaat eden yeni bir tedavi metodu olarak, diz OA tedavi algoritmasında yerini alabilmesi için daha fazla sayıda prelinik ve klinik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1270-85.
2. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:623-43.
3. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M et al. Dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for knee osteoarthritis: a prospective open-label trial. *J Altern Complement Med* 2014;20:383-91.
4. Rabago D, Kijowski R, Woods M 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.
5. Eslamian F, Amouzandeh B. Therapeutic effects of prolotherapy with intra-articular dextrose injection in patients with moderate knee osteoarthritis: a single-arm study with 6 months follow-up. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2015;7:35-44.
6. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465-74.
7. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2014;22:363-88.
8. Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:152-62.
9. Toopchizadeh V, Babei-Ghazani A, Eftekhari SB. Efficiency of action potential simulation (APS) therapy in compare to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in knee osteoarthritis. *Life Sci J* 2012;9:3790-94.
10. Barron MC, Rubin BR. Managing osteoarthritic knee pain. *J Am Osteopath Assoc* 2007;107: ES21-7.
11. Gupta S, Hawker GA, Laporte A et al. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology* 2005;44:1531-7.

12. Rabago D, Best T, Beamsly M et al. A systematic review of prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Clin J Sports Med* 2005;15:376-80.
13. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M et al. Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2013;11:229-37.
14. Rabago D, Zgierska A, Fortney L 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.
15. Banks A. A rationale for prolotherapy. *J Orthop Med* 1991;13:54-9.
16. Jensen KT, Rabago DP, Best TM et al. Early inflammatory response of knee ligaments to prolotherapy in a rat model. *J Orthop Res* 2008;26:816-23.
17. Kim SR, Stitik TP, Foye PM et al. Critical review of prolotherapy for osteoarthritis, low back pain, and other musculoskeletal conditions: a physiatric perspective. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:379-89.