

# POPÜLER BİR TAMAMLAYICI TIP TEDAVİSİ: PROLOTERAPİ

## A POPULAR COMPLEMENTARY MEDICINE TREATMENT: PROLOTHERAPY

Aydan ÖRSÇELİK<sup>1</sup>, İlker SOLMAZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Ana Bilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Geleneksel Tamamlayıcı Tıp Merkezi, Ankara, TÜRKİYE

**Cite this article as:** Örsçelik A, Solmaz İ. Popüler Bir Tamamlayıcı Tıp Tedavisi: Proloterapi. Med J SDU 2023; 30(1): 135-142.

### Öz

Kronik kas iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde neredeyse yüz yıllardır kullanılan bir tamamlayıcı tıp tedavi yöntemi olan proloterapi son on yılda hem Türkiye hem de dünyada popüler hale gelmiştir. Proloterapi yönteminin uygulayıcıları tarafından "hastalığı tedavi ederek ağrıda ve fonksiyonlarda iyileşme sağladığı, yaşam kalitesini artırdığı" bilinmektedir. Son dönemde kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte daha çok çalışma yapılmakta ve kanıta dayandırılmaktadır. Bu derleme ile proloterapi tedavisi hakkında güncel literatür ile desteklenmiş bilgiler aktarılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Ağrı, Proloterapi, Kas-iskelet sistemi

### Abstract

Prolotherapy, which is a complementary medicine treatment method used for almost centuries in the treatment of chronic musculoskeletal diseases, has become popular both in Turkey and in the world in the last ten years. Prolotherapy practitioners is saying that "prolotherapy method provides improvement in pain and functions, increases the quality of life by treating the disease". With its widespread usage recently, more studies are being conducted and it is becoming more evidence-based therapy method. In this review, information supported by the current literature about prolotherapy treatment has been conveyed.

**Keywords:** Musculoskeletal System, Pain, Prolotherapy

### Giriş

Proloterapi kronik kas iskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir (1, 2). Bu tedavide vücudun rejenerasyon süreci uyarılarak iyileşme sağlanmaya çalışılmaktadır. Yöntem 1930'lu yıllardan itibaren uygulanmaya başlanmış ve uygulayıcısı olan George Hackett'in deneyimlerinden faydalanılarak 1950'lerde kitap yazılmıştır (3).

1959 yılında proloterapi tedavisi sırasında proloterapi solüsyonu olarak kullanılan fenol enjeksiyonuna bağlı alerjik reaksiyon gelişmesi sonucu bir vakanın ölümünün bildirilmiştir. Bu vakadan sonra ortaya çıkan ön yargı bu yöntemin kullanımını neredeyse ortadan kaldırmıştır (3).

Günümüzde ise proloterapi, giderek daha popüler hale gelen, rejeneratif enjeksiyon bazlı bir tedavidir. Proloterapi hasarlı veya dejenere olmuş ligaman,

**Sorumlu yazar ve iletişim adresi /Corresponding author and contact address:** A.Ö. / aydan.orscelik@sbu.edu.tr

**Müracaat tarihi/Application Date:** 15.08.2022 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 03.09.2022

**ORCID IDs of the authors:** A.Ö: 0000-0002-8610-8869; İ.S: 0000-0002-1959-8159

tendon ve kıkırdak gibi bağ dokusunun iyileşmesinde kullanılır (3, 4). Yaralanmayı takiben, vücut bağ dokusunu onarıma geçer, yaralanma ile ortaya çıkan ağrı eğer onarım yetersiz kalırsa kronikleşir ve kronik kas-iskelet sistemi ağrısı ile sonuçlanır. Kronik kas-iskelet sistemi ağrısı bu yetersiz onarılmış dokuların dejenerasyonundan, ligamanların laksitesine bağlı ortaya çıkan instabiliteden kaynaklanır. Proloterapi tedavisi mevcut dejenerasyonu ve instabiliteyi doku düzeyinde düzeltmek için kullanılmaktadır (2, 3). Proloterapinin ağrıyı azaltmaya ve rejenerasyon mekanizmasına etkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır (3). Ancak, lokal inflamatuvar etki, lokal büyüme faktörü salınımının uyarılması ve nöropatik inflamasyonun aşağı regülasyonunun kombinasyonu mekanizma olarak tanımlanabilmektedir (3, 5, 6). Bunların bir sonucu olarak, ligaman laksitesi olan eklem instabilitesi azalırken ağrıda azalmaktadır (3, 7).

Proloterapi tedavisinde, uygulama prosedürü hiç değişmemekle birlikte, farklı solüsyonlar kullanılabilir. Proliferan solüsyonlar, hassas ligaman ve tendinöz yapılara ve bitişik eklem boşluklarına enjeksiyon için kullanılır. Tahriş edici maddeler, ozmotikler ve kemotaktikler, proloterapide yaygın olarak kullanılan proliferantlardır. Hücreleri hasarlayarak etki gösteren tahriş edici maddeler fenol, guaiacol ve tanik asit olarak örneklendirilebilir. Partiküller yani ponza taşı da tahriş edicidir ancak hücrel travma yapar ve doğrudan makrofajları çeker. Sodyum morrhuate bir kemotaktiktir ve inflamatuvar hücreleri çeker. Glikoz, gliserin ve çinko sülfat ozmotik proliferantlardır ve hücrelerde ozmotik şoka neden olur (3, 7, 8).

Bilimsel olarak kanıt düzeyi yüksek kabul edilen randomize kontrollü çalışmalarda kullanılan en yaygın solüsyon hipertonic dekstrozdur (9–11). Proliferan solüsyonlar uygulandıkları bölgedeki hücrelerin ozmotik yırtılmasına neden olabilir ve insan hücrelerinde çeşitli büyüme faktörü artışına yönlendirebilir. Ayrıca hipertonic ortam, DNA kodlayan büyüme faktörlerinin salınmasına yol açabilir (3, 12). Ayrıca çeşitli proliferan solüsyonlar fibroblast uyarımına neden olur. Büyüme faktörleri fibroblastları aktive eder ve ayrıca serbest bırakır. Aktif fibroblastlar yeni kolajen fibrilleri salgırlar. Kolajen fibriller, hasarlı ligaman ve tendonların onarımı için gereklidir ve iyileşmeyi destekler (2, 3). Proloterapi ligaman, tendon ve eklem stabilize edici yapıları sıkılaştırır ve güçlendirir. Dolayısıyla, proloterapi eklemlerin stabilitesini bu yolla artırabilir (2, 3, 13). Artmış eklem stabilizasyonu, lokal kan akışını ve mekanoreseptörlerin uyarılabilirliğini artırarak ve ayrıca ağrı reseptörlerinin uyarılabilirliğini azaltarak doku iyileşme süreciyle ilişkilendirilebilir (2, 3, 13).

Günümüzde proloterapi solüsyonu olarak fenol yerine hipertonic dekstroz solüsyonu güvenle kullanılabilir (5, 9, 14–16). Yan etki ve komplikasyon riski çok düşüktür. Bunun bir sonucu olarak, farklı konsantrasyonlarda (%10-30) hipertonic dekstroz çözeltileri, bugüne kadar proloterapi tedavileri için yapılan çalışma ve kitaplarda yaygın olarak yer almaktadır. Bu çalışmalarda, dekstroz solüsyonlarının %10'undan fazlası enflamatuvar yanıt ve proliferasyon oluşturmak için önerilmektedir. Dekstroz çözeltilerinin optimal konsantrasyonlarını belirlemek için bir hayvan çalışması yapılmıştır. Bu çalışma %10'luk konsantrasyonun altında yalnızca hücre proliferasyonunu indüklediğini iddia etmiş; ancak, inflamasyon histolojisi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı raporlanmıştır (17). Yüksek glikoz konsantrasyonları, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) aktivasyonunu uyarır. PDGF'nin iki etkisi vardır; birincisi, mezangiyal hücrelerde TGF-beta gen ekspresyonunu indükler. İkincisi, DNA sentezini uyarır. %10'luk glukoz konsantrasyonlarının üzerinde, bağ dokusu büyüme faktörü ve mezangiyal hücrelerde diğer gen ekspresyonu için uyarı yapar (3). Kıkırdak hacim stabilitesi proloterapi enjeksiyonları ile iyileştirilmiştir ve bu manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilebilir (17).

“Modifiye Proloterapi” olarak adlandırdığımız yöntemde proloterapi uygulamasında %5 dekstroz solüsyonu kullanılmaktadır (13). Modifiye olarak adlandırılır çünkü hipertonic solüsyonlar yerine düşük doz dekstroz kullanılmaktadır. Proloterapide çok net olmasa da tariflenen mekanizmalara benzer şekilde, %5 dekstroz çözeltilisi, anjiyogenetik faktörlerde PDGF -A ve B, insülin benzeri büyüme faktörü-I ve vasküler endotelial büyüme faktörü-A) ve apoptotik faktörlerde (kaspaz-3 ve -8) yetişkin fibroblast kültüründe gen ekspresyonunu artırmıştır (18). %5'lik dekstroz konsantrasyonunun aynı zamanda azalmış ağrı algısına neden olan duyu sinirleri hedeflediği ve tekrarlanan enjeksiyonların duyu sinirleri iyileştirdiği ve nöropatik ağrıyı sonlandırdığı bilinmektedir (19). Ayrıca, Maniquis-Smigel çalışmasında lokal anestetik içermeyen %5 dekstroz solüsyonunu faset eklemlere uygulamış ve kısa dönem için pozitif sonuçlar elde etmiştir. Bu çalışma, glikozun ağrı üzerinde salinden çok daha büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (20).

Başarısız bel cerrahisi sendromu (FBSS) olan ve en az 6 aydır şikâyetleri devam eden ve 3 ay konservatif yöntemlere rağmen sonuç alamayan 79 hastayı içeren çalışmamızda posterior ve lateral yaklaşımlar ile %5 dekstroz solüsyonu kullanarak proloterapi enjeksiyonları yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmelerde Görsel Analog Skalası (VAS) ve Oswestry Engellilik İndeksi (ODI) kullanılmıştır. Hasta memnu-

niyeti 5'li Likert skalası kullanılarak değerlendirilmiştir. Tekrarlanan VAS ve ODI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlar, keşfedilmemiş bir alana öncülük eden ilk adım olarak görülmektedir. Bu tedavi yöntemi, revizyon cerrahisi kararı vermeden önce FBSS hastaları için denemeye değer bir seçenektir (19).

Başka bir çalışmamızda bir yıl boyunca radiküler bel ağrısı nedeniyle %5 dekstroz proloterapisi uygulanan 40 hasta değerlendirildi. 20 hastaya sadece proloterapi uygulandı. Diğer 20 hasta proloterapi ve fizik tedavi ile tedavi edildi. %5 dekstroz çözeltisi iliolumbar ve transvers ligament ve faset seviyesinde enjekte edildi. Hastaların ağrı, hareketlilik, yaşam kalitesi ve fonksiyonel durumlarının değerlendirilmesinde VAS, ODI ve Kısa Form-36 (SF-36) kullanıldı. Her iki grupta da tüm hastalarda ağrıda anlamlı bir azalma olduğu bildirildi. Ağrı ve engellilik skorları, her iki grupta 3, 12 ve 52. hafta takiplerinde anlamlı olarak iyileşme saptandı ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Disk herniasyonundan kaynaklanan radiküler bel ağrısı olan hastalara %5 dekstroz proloterapi etkili bir şekilde tedavi edilebileceği ortaya koyuldu (21).

Klasik proloterapi enjeksiyonlarından sonra enflamatuvar reaksiyona bağlı aşırı ağrı ve yorgunluk ortaya çıkabilir. Buna göre nadiren tedaviden vazgeçilebilir. Ağrıyı azaltmak için, hipertonic dekstroz genellikle lokal anestetik olarak lidokain, sensörkain ve ksilokain ile birleştirilir. Lokal anestetikler fibroblast dokusunda kollajen sentezini inhibe ederek yara iyileşmesini geciktirir ve bozar. Bu durumda tedavinin sonucunu bozar (3).

Enjeksiyon yerlerine göre proloterapi göre entezofasiyal, miyofasiyal ve nörofasiyal olarak sınıflandırılabilir.

### **Entezofasiyal / İntra-Artiküler Proloterapi**

Proloterapinin klasik ve geleneksel yöntemidir. Enjeksiyon yeri, ligamanların eklemlere bağlandığı kemik korteks/ entezis üzerindedir. Eklem içi uygulama da yine bu kapsamda kabul edilmektedir.

### **Miyofasiyal Proloterapi**

Bu tipe enjeksiyon yeri, kemik korteks değil yumuşak dokudur ve deri altı fasyanın altındadır. Bu, kas ve tendonun dejenerasyonu, kas yırtılması, fasya kusurları için kullanılır. Dejenerasyon sonrası vücudun rejenerasyon mekanizması ile yeni damar ve sinir oluşumu gerçekleşir. Bu yapıların istenilenin üstünde olduğunda çevrili kas veya fasyanın işlevini engeller. Bunu engellemek ya da oluşmuş hasarı ortadan kaldırmak için uygundur.

Nörofasiyal Proloterapi: Enjeksiyon yeri periferik duyu sinirlerine ve özellikle fasyal penetrasyonlarına yakındır. Yani bu deri altı dokuya yapılıdır. Proloterapinin amacı yumuşak dokunun onarımı veya fonksiyonel restorasyonudur ve nörofasiyal proloterapi, küçük sinirlerde tam fonksiyonun restorasyonunu sağlar. Onarıcı proteinler ve bunların sinir onarımı ile olan ilişkisi daha az bilinmektedir. Sinirler, ligamanlar ve tendon, esas olarak kollajen bazlı yapı perinöryum ile kaplıdır. Sinirler, yumuşak doku kusurlarının onarımında yer almaları ve muhtemelen benzer büyüme faktörleri sırasına göre davranmaları beklenmektedir. Bu bakış açısına göre, dekstroz potansiyel olarak küçük yüzeysel sinirler için terapötiktir. Bununla birlikte, nörofasiyal proloterapinin bu sınıflandırması geniş çapta kabul görmemektedir (3, 8).

### **Proloterapi Endikasyonları**

Kronik bel ağrısı, osteoartrit, epikondilit ve rotator manşet lezyonları gibi kronik kas-iskelet sistemi bozukluklarıdır.

### **Proloterapinin Kontrendikasyonları**

Kalıtsal veya sonradan oluşan kanama eğilimi, osteomyelit, sistemik enfeksiyon, kronik enfeksiyon öyküsü veya tedavi bölgesinde aktif enfeksiyon, romatizmal veya diğer sistemik enflamatuvar hastalıklar, onkolojik hastalıklar, 12 hafta içinde lokal kortikosteroid enjekte edilmiş olması ve solüsyona alerji olarak tanımlanabilir (1, 3, 4, 22).

### **Proloterapinin Kullanıldığı Durumlar İle İlgili Literatür**

Kronik bel ve boyun ağrıları: Omurga boyunca en sık ağrı lomber bölgeye aittir. Kronik bel ağrısı en yaygın hastalıklardan biridir ve toplumdaki iş gücü kaybı nedenlerinin başında gelir (23). Geçici veya kalıcı sakatlığa neden olur (7, 23). Kronik bel ağrısı, spinal ligamanların onarımı ve güçlendirilmesine dayanan proloterapinin en yaygın endikasyonlarından biridir. Literatürde, kronik bel ağrısı için enjeksiyon ve egzersiz protokolleri hakkında bir tartışma vardır ve çalışmaların çelişkili sonuçları mevcuttur (24). Kore'de yapılan prospektif, randomize, kontrollü bir çalışmada sakroiliak eklem ağrısı olan, lokal anestetik bloka yanıtta  $\geq$ 50 iyileşme ile doğrulanan, 3 ay veya daha uzun süren ve tıbbi tedavi başarısız olan hastalara, iki gruba ayırarak, floroskopi eşliğinde iki haftalık aralarla maksimum üç eklem içi dekstroz proloterapi veya steroid enjeksiyonunu uygulanmıştır. Hastaların ağrı ve sakatlık skorlarında 2 haftalık takipte her iki grupta da benzer şekilde başlangıca göre anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Onbeşinci ayda  $\geq$ 50 ağrıda azalma kümülatif insidansı Kaplan-Meier analizi ile değerlendirilmiş ve proloterapi grubunda %58.7 ve steroid grubunda

%10.2 olarak bildirilmiştir. Sakroiliak eklem ağrısında eklem içi proloterapi enjeksiyonu kortikosteroid enjeksiyonundan anlamlı derecede üstündür. Eklem içi steroid enjeksiyonuna kıyasla kısa dönemde ağrıda belirgin fark olmamakla birlikte proloterapi uygulanan grupta uzun dönem ağrının tekrarlamadığı bildirilmiştir (25). Sklerozan enjeksiyonlarla ilgili bir randomize kontrollü çalışmada, proloterapinin kronik bel ağrısında salin ile beraber uygulanan lidokain ile benzer sonuca sahip olduğunu bildirmiştir (26). Enjeksiyonlar normal uygulamadan farklı olarak 3 hafta boyunca haftada bir yapılmıştır. Spesifik olmayan kronik bel ağrısı için yapılan 2x2 faktöriyel başka bir randomize kontrollü çalışmada, proloterapi ile salin enjeksiyonu ve egzersiz tedavisi verilmeyen ile fleksiyon egzersizi karşılaştırılmıştır. Tüm ligaman enjeksiyonları takip boyunca ağrı ve özürüllük skorlarında anlamlı düşümlere neden olmuştur. Sonuçlar proloterapi ve salin için veya fleksiyon egzersizleri ve günlük yaşam için benzer olarak bulunmuştur (24). Spinal manipülasyon, egzersiz ve diğer müdahalelere entegre edildiğinde proloterapi, kronik bel ağrısı ve sakatlık üzerinde daha iyi etkiye sahip olabilir, ancak proloterapi tek başına kronik bel ağrısı için etkili bir tedavi olarak görülmemektedir (7). Bizde başarısız bel cerrahisi sendromu olan hastalar ile yaptığımız çalışmamızda proloterapi uygulaması ile egzersiz tedavisini birlikte kullandık ve başarı elde ettik (19). Ayrıca B12 vitamini kullanımının tedavinin etkinliğini artırdığı değerlendirilmektedir (27).

Spinal ağrı ile ilgili bir derleme 2005 yılına kadar yapılmış 26 gözlemsel kohort ve 5 randomize kontrollü 31 klinik proloterapi çalışmasından bahsetmektedir. Bu çalışmalarda endikasyonlar bel ağrısı (22), boyun ağrısı (3), servikal baş ağrısı (3) ve sırt veya göğüs ağrısı (3) oluşturmaktadır. Bu çalışmalarda toplam 20 sklerozan çözelti kullanılmıştır. En yaygın kullanılan sklerozan çözelti %12,5 dekstroz, %12,5 gliserin, %1,25 fenol ve %0,25 lidokain karışımıdır. Tedavi protokollerinde doz, tedavi sayısı ve yardımcı tedavilerin kullanımı gibi geniş farklılıklar olduğu belirtilmiştir. Çoğu kohort çalışması yalnızca orta kalite düzeyinde olduğu ve enjekte edilen maddeler ve ortak müdahaleler açısından büyük farklılıklar gösterdikleri tespit edilmiştir (27). Mekanik bel ağrısında proloterapi tedavisi ile ilgili çalışmaların metodolojilerindeki kısıtlılık ve klinik protokollerin heterojenitesi bu çalışmaların toplu olarak değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır (7, 28). Klinik çalışmaların çoğunda, tedavi ve kontrol grupları arasındaki farklılıklar her zaman istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, azalmış ağrı veya özürüllük gibi pozitif sonuçlar bildirdiği ortaya konulmuştur (28). Ayrıca Miller ve ark. tarafından yapılmış bir vaka serisinde orta şiddetli lomber dejenerasyon disk hastalığına

sekonder bacak ağrısına uygulanan intradiskal proloterapinin etkisi umut vadetmektedir. Bu çalışmada iki haftada bir disk içine %50 dekstroz ve %0.25 bupivakain uygulanmış ve hastaların %43.4'ü, tedavi öncesi ve 18 aylık ölçümlerle karşılaştırıldığında sayısal ağrı skorlarında ortalama bir iyileşme göstermiştir (29).

Bel bölgesini ilgilendiren ağrılı durumlarda sadece lomber ligamanlar değil aynı zamanda pelvik ve sakroiliak ligamanlar da bozulabilir veya zayıflayabilir. Bu nedenle lumbopelvik hareketin yetersiz otokontrollü ve kas dengesi ağrı ve rahatsızlığa neden olabilir. Lomber, pelvik ve sakroiliak ligamanlar postürü, dengesi ve yürüme yeteneklerini destekler. Bel bölgesine yönelik iyileşme hedeflenirken sakroiliak, pelvis ve lomber enjeksiyon noktalarının birlikte değerlendirilmesi ve hastanın duruş, denge ve yürüme kabiliyetinin iyileşmesini hızlandırabilmek için egzersiz tedavisi ile birlikte yapılması daha başarılı sonuçlara yol açabilir (19, 30). Ayrıca bu alanlarda gelişmiş olan tetik noktaların tedavisi de hem ağrı hem fonksiyon açısından pozitif yönde etki sağlayabilir.

Doğru hasta ve endikasyon seçimi, tekrarlayan enjeksiyonlar ve uzun süreli hasta takibinin proloterapi tedavisinin başarısındaki en önemli faktörler olduğunu düşünmekteyiz. Proloterapinin etki mekanizması göz önünde bulundurulduğunda bir seansta sadece bir vücut bölgesine enjeksiyon yapılmalıdır. Proloterapi uygulanacak birden fazla bölge varsa klinisyen tarafından bir seçim yapılmalıdır. Kliniğimizde tedaviye önce bel bölgesinden başlanmaktadır (30). Önce vücut kor bölgesinin iyileşmesi sağlanırsa genel tedavinin etkinliğinin artacağına inanmaktayız. Kor, anatomik ve fonksiyonel merkezin ana parçası ve vücudun dinamosudur. Kor, vücudun üst ve alt yarımaları arasındaki kuvvetin aktarılmasından sorumludur. Tüm hareketler buradan oluşturulur ve sonra ekstremitelere aktarılır (31). Morfolojik çalışmalar klinik uygulamamızı desteklemektedir (32). Tsuji ve ark. çalışmalarında, sakral eğim-diz fleksiyon kontraktürü ile patellofemoral ağrı sendromu arasında bir ilişki olduğunu gözlemlemiştir. Bu sürecin ana kaynağının bel hizalama problemi olduğunu iddia ettiler ve bu durumu omurga-diz sendromu olarak tanımladılar (33). Buradan yola çıkarak tedaviye "kor"dan başlanırsa diğer bölgelerin iyileşmesini daha hızlı ve daha uzun süre sağlayabileceğimize inanıyor ve pratikte tedaviye buradan başlamayı tercih ediyoruz.

Bel bölgesinde olduğu gibi servikal bölgede de instabilitenin travmatik omurga ağrısının başlıca nedeni olduğu ileri sürülmüştür. Whiplash yaralanmalarını takiben servikal kaynaklı ağrının tedavisinde proloterapi kullanımının ağrı ve fonksiyondaki iyileşmeyi göster-

diği çalışmalar mevcuttur (34–36). Bu çalışmalardan biri prospektif çalışma olup 6 vaka serisinden oluşmakta ve proloterapinin uygulanmadan önce ve sonra ölçülen servikal translasyon üzerine ve VAS skoruna etkisini belirlemek için yapılmıştır. Floroskopi eşliğinde servikal proloterapi uygulanmıştır. Sonuç olarak, proliferan enjeksiyonlar servikal fleksiyon, ekstansiyon translasyonunda ve VAS skorunda azalma olduğunu istatistiksel olarak göstermektedir. Travmatik servikal instabilitesi olan hastalarda cerrahi füzyon dışında birkaç uygulanabilir tedavi seçeneği olması nedeniyle, C-Arm floroskop altında servikal proliferan enjeksiyonların geçerli bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmektedir (34). Diğer çalışmada konservatif ve girişimsel prosedürlerden fayda görmeyen 18 kronik boyun ağrısı olan hastada eklem içi zigapofiziyal eklem içine 0,5-1 mL %20 dekstroz solüsyonu kullanılarak floroskopi eşliğinde intraartiküler proloterapi tedavisi uygulanmıştır. Hastaların on dördünün semptomları motorlu taşıt kazası sonrası gelişmiş. On beş hasta tedaviyi tamamlamıştır. Ortalama Boyun Engelilik Endeksi tedavi öncesi 24,71 iken tedavi sonrası 14,21 (2 ay), 13,45 (6 ay), 10,94 (12 ay) 'a düşmüştür. Tedavi süresince fizyoterapiye katılan hastaların, fizyoterapi almayanlara göre daha iyi sonuçlara sahip olduğu ortaya konulmuştur. Eş zamanlı fizyoterapi, işlem sonrası boyun sertliğini azaltmaya yardımcı olmuştur. İlginç olarak kadın cinsiyet iyileşmek için daha çok seansa ihtiyaç duymuştur (35).

### Osteoartrit

Diz osteoartriti, ilerleyen ağrı, fonksiyonel yetersizlik ve sertlik ile seyreden önemli bir hastalıktır. Sistematik bir inceleme ve meta-analiz, dekstroz proloterapinin etkisini, osteoartrit tedavisinde kontrol enjeksiyonları ve egzersiz ile karşılaştırılmıştır. Dekstroz proloterapinin altı aylık takipler sonucunda diğerlerinden üstün bulunmuştur (37). Buna benzer şekilde randomize kontrollü üç kollu bir çalışmada dekstroz proloterapi, salin ve evde egzersizi karşılaştırılmış ve proloterapi, salin enjeksiyonları ve ev egzersizlerinden daha iyi klinik ağrı, fonksiyon artışı ve sertlikte azalma sağlamıştır (38). Diz osteoartrisinde proloterapinin başarısını gösteren daha fazla çalışma vardır. Araştırmacılara göre enjeksiyon yerleri farklıdır; Sadece eklem içi (11, 39) ve eklem dışı ve eklem içi enjeksiyon kombinasyonu (40, 41). Kombine eklem içi ve dışı enjeksiyon tedavilerinin gençlerde bağ doku problemlerinde ve yaşlı hastalarda diz protezine alternatif olarak şiddetli osteoartritte önem arz ettiği değerlendirilmektedir. Bahsedilen çalışmalarda hem ağrıyı azalttığı hem de diz mekanik instabilitesinde ve kıkırdak dejenerasyonunda düzelme sağladığı bildirilmektedir. Sadece periaritiküler %5 dekstroz ile proloterapi tedavisi uygulanan 30 hastanın (19 hasta 3 seans, 11 hasta 2 seans,

tedaviler arası 20 gün ara) vizüel analog skoru tedavi öncesi 8,4' ten tedavi sonrası 2,9 olarak bulunmuştur (42).

### Epikondilit

Proloterapi epikondilit tedavisi için umut verici bir yöntem olsa da sınırlı sayıda çalışmada çelişkiler bulunmaktadır. Randomize çift kör bir çalışmada, lateral epikondilitli hastalarda proloterapi ve plasebo enjeksiyonları karşılaştırılmıştır. Proloterapinin ağrı ve fonksiyonda anlamlı derecede başarılı olduğu bulunmuştur (43). Üç kollu bir randomize kontrollü çalışmada kronik lateral epikondilitli olan hastalara ultrason eşliğinde dekstroz ile proloterapi ve dekstroz ve sodyum morrhuat ile proloterapi uygulanmıştır. Üçüncü grubu bekle ve gör grubu oluşturmuştur. Proloterapi uygulanan iki grupta, bekle ve gör grubuna göre ağrı ve fonksiyon açısından daha iyi sonuçlar ortaya çıkmıştır. Dekstroz proloterapi uygulanan grubun dekstroz ve sodyum morrhuat ile proloterapi uygulanan gruba göre daha hızlı ve enjeksiyon sonrası daha az ağrı iyileştiği; ancak 32 haftada proloterapi grupları arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Sadece kavrama gücünün iyileşmesi dekstroz proloterapi grubunda hem başlangıca hem de diğer gruplara göre belirgindir (9). Akçay ve ark. kronik lateral epikondilopatini tedavisinde salinin dekstroz proloterapisi ile hemen hemen benzer etki gösterdiğini bulmuşlar (44). Ancak bu çalışmada değerlendirme için kullanılan veriler enjeksiyonlar sırasında ve son enjeksiyondan sonraki 1. ayda alınmış olup çok kısa süreli etkiyi ortaya koymaktadır. Başka bir çalışmada tek başına ve fizyoterapi ile kombinasyon halinde kullanılan proloterapinin kısa ve uzun vadeli klinik etkisini karşılaştırılmıştır. Tüm gruplar, başlangıca kıyasla önemli ölçüde iyileşmiş ancak benzer düzeyde iyileşme gösterilmiştir(45).

### Rotator Manşet Yaralanmaları

Omuz eklemi stabilitesi, çevredeki kaslara ve ligamentlere dayanır. Özellikle kronik süreçte birinde oluşan sorun diğerini de etkileyecektir. Bu nedenle omuz sorunları iyi bir tedavi ve tedavi sırasında ve sonrasında dikkatli takip gerektirir. Bertrand ve ark.'nın çalışması, omuzla ilgili en iyi bilinen proloterapi çalışmasıdır. Çift kör, randomize kontrollü olan çalışmada hastalar entezis bölgesine dekstroz uygulaması, entezis bölgesine salin uygulaması ve entezis bölgesine yüzeysel salin uygulaması olarak üç gruba ayrılmıştır. Çalışmada üç aylık enjeksiyonlar uygulanmış ve tüm hastalar fizik tedaviye alınmıştır. Entezis bölgesine dekstroz uygulanan grupta, diğer gruplara kıyasla daha uzun süreli ağrı iyileşmesi görülmüş ve hasta memnuniyeti açısından daha iyi sonuçlar ortaya çıkmıştır (46). Seven ve ark. 6 aydan uzun süredir devam eden kronik rotator manşet lezyonları ve semptomları olan 120

hasta ile başladıkları çalışmayı proloterapi (n=57) ve sadece egzersiz (n=44) olarak tamamlamıştır. Her iki gruba da ev egzersiz programı verilmiş, sadece egzersiz grubuna 12 hafta boyunca haftada üç seans fizyoterapi protokolü uygulanmıştır. Proloterapi grubuna 3 hafta ara ile uygulama yapılmıştır. Enjeksiyonlar başlangıç ağrı skorunun en az çeyreğine düşerse, 6 seans tamamlandıysa veya hastalar tedaviden çekilmek isterse sonlandırılmıştır. Omuz fonksiyonunun klinik değerlendirmesi Omuz Ağrısı ve Engellilik İndeksi (SPADI), Batı Ontario Döner Manşet İndeksi (WORC) ve omuz hareket açıklığı, ağrı için VAS ve hasta memnuniyeti için bir değerlendirme başlangıçta, 3, 6 ve 12. haftalarda ve en az bir yıllık son takipte yapılmıştır. Proloterapi grubunda ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesinde egzersiz grubuna göre daha iyi sonuçlar elde edildi. Sadece dış rotasyonda gruplar arasında herhangi bir takip döneminde fark yoktu. Ayrıca klinik sonuçları mükemmel-iyi olarak belirlediler. Günlük yaşamda ağrı hissetmemek 'mükemmel'; ağrının %50'den az olması "iyi" olarak değerlendirilmiş. Proloterapi grubundaki hastaların yaklaşık %93'ü mükemmel veya iyi sonuçlar bildirilmiştir. Kontrol grubunda ise bu oran %57 olarak saptanmıştır (12). Başka bir çalışmada hastalar PRP, Proloterapi, steroid ve lidokain enjeksiyonları olmak üzere randomize dört gruba ayrılmış, ultrason eşliğinde subakromiyal bursaya tek enjeksiyon ve tek seans uygulanmıştır. Tüm tedavi çeşitleri ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlamıştır. Kortikosteroid ağrı, fonksiyon ve yaşam kalitesi için kısa süreli rahatlama sağlamış, PRP ve proloterapi daha uzun süreli sonuçlar vermiştir (47). Bu makale randomize kontrollü planı ile iyi bir makaledir ancak proloterapi için ciddi kısıtlamaları vardır. Proloterapi enjeksiyonları sadece bursa içine uygulamadan ibaret değildir, kasların entezislerine de uygulama gereklidir. Ayrıca proloterapi sadece bir alana hipertonic bir solüsyon vermek demek değildir, enjeksiyona dayalı bir tekniktir ve bu tekniğin tanıya göre uygulama şekilleri bilinmektedir. Çalışmalar tüm uygulama yöntemleri için standardizasyon yapmak istemekte, bu sayede randomize kontrollü bir çalışma haline gelmektedir. Ancak bu çalışmada olduğu gibi bu durum, proloterapiyi değil, sadece hipertonic solüsyonun etkisi değerlendirilmesine sebep olmaktadır. Ayrıca proloterapide tek seans çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Seanslar aralıklarla tekrarlanarak iyi sonuçlar elde edilmektedir.

Konvansiyonel tedaviye dirençli supraspinatus tendonopatı vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada proloterapi ve plasebo kontrollü gruplar karşılaştırılmıştır. Supraspinatus entezine proloterapi grubunda bir doz hipertonic dekstroz, plasebo kontrollü gruba aynı teknikle bir doz normal salin uygulanmıştır. Pro-

loterapi tedavisi ağrı ve özürüllükte rahatlama sağladığı ve kısa bir süre için omuz aktif hareket açıklığını artırdığı raporlanmıştır. Makalenin kısıtlılıkları bölümünde geleneksel proloterapiden farklı olarak çok sayıda müdahale seansı ile çoklu enjeksiyon noktaları kullanmadıklarını beyan etmişlerdir (48). Çift kör, randomize kontrollü bir çalışma, omuz ağrısı ve bursit teşhisi konan hastalara 2 hafta ara ile 3 kez bursal enjeksiyon uygulamıştır. Enjeksiyonların bir kısmında dekstroz diğer kısmında salin solüsyonu kullanılmıştır. Üç seans bursal enjeksiyonun klinik yararlarına ilişkin kanıtların yeterli olmadığını beyan edilmiştir (49). Bu çalışma da daha önce başka bir çalışmada belirtildiği şekilde sadece bursalara uygulanmıştır. Başarısız rotator manşet onarım cerrahisinin (FRCRS) tedavisinde proloterapinin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada hastalara proloterapi ve evde egzersiz programı planlanmış ve başlangıca kıyasla her takip döneminde önemli gelişmeler elde edilmiştir. Hastaların yüzde sekseni mükemmel veya iyi sonuçlar bildirilmiştir. Ameliyattan sonra, omuz sertliği ve ağrı altı aylık konservatif tedaviye rağmen devam ediyorsa, cerrahlar ameliyatı düşünmektedir. Bu çalışmada, sonuçlar önceki artroskopik denemelere benzer olarak saptanmış, cerrahi öncesi denenmesi önerilmiştir (50).

Bu durumların dışında Aşil tendinopatisi, Osgood-Schlatter, kalça adduktör tendinopatileri (51), plantar fasit (51,52) ve hatta shin splint (53) gibi birçok aşırı kullanım yaralanmasında etkili olduğu bulunmuştur. Proloterapi yan etkileri: Yan etkiler enjeksiyonların lokalizasyonuna göre değişebilmektedir. Bu tedaviye yönelik yaygın olarak bildirilen yan etkiler enjeksiyon sonrası geçici ağrı ve sertliği içermektedir. 1950'lerde ve 1960'larda sklerozan maddeye veya sklerozan madde uygulanma yerine bağlı ciddi komplikasyonlar hatta ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir. Ayrıca geçici olarak enjeksiyon sonrası baş ağrısı, menopoz sonrası lekelenme, nörolojik özellikli ağrı, bulantı ve ishal görülebilir. Torakal bölge enjeksiyonlarında, herhangi bir enjeksiyonda olabileceği gibi, pnömotoraks gelişebileceği göz ardı edilmemelidir (3, 4, 19, 22).

## Sonuç

Kronik kas iskelet sistemi hastalıklarda yaygın olarak kullanılan proloterapinin doğru hasta seçimi ve dikkatli şekilde uygulanması ile başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir. Konvansiyonel bir yöntem olması nedeniyle operasyon önerilmeden önce tercih etmek faydalı olacaktır.

## Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

**Etik Kurul Onayı**

Bu makale, insan veya hayvanlar üzerinde herhangi bir çalışma içermemektedir.

**Finansman**

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir finansal destek almamıştır.

**Yazar Katkıları**

AÖ: Çalışmanın planlanması; Araştırma; Kaynakların Sağlanması; Makalenin Yazımı.

IS: Makalenin düzenlenmesi.

**Kaynaklar**

- Solmaz I. Kas İskelet Sistemi Ağrılarında Proloterapi Enjeksiyonları. *J Biotechnol Strateg Heal Res* 2019;3:91–114.
- Hackett G, Hemwall G, Montgomery G. Ligament and Tendon Relaxation Treated by Prolotherapy. 5th ed. Oak Park;2008.
- Solmaz I, Orscelik A. Features and Clinical Effectiveness of the Regenerative Injection Treatments: Prolotherapy and Platelet-Rich Plasma for Musculoskeletal Pain Management. In: Cascella M. From Conventional to Innovative Approaches for Pain Treatment (1st Ed) IntechOpen, 2019;73–86. Doi:10.5772/intechopen.77716
- Solmaz I. Kas iskelet sistemi ağrılarında proloterapi uygulamaları. In: Ozlü A. Kas iskelet sistemi hastalıklarında geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları (1st Ed) Ankara, Akademisyen kitabevi, 2020; 153–70.
- Orscelik A, Akpancar S, Seven MM, Erdem Y, Koca K. The Efficacy of Platelet Rich Plasma and Prolotherapy in Chondromalacia Patella Treatment. *Turkish J Sport Med* 2020;55(1):28–37.
- Yıldız Y, Apaydın AH, Seven MM, Orscelik A. The Effects of Prolotherapy (Hypertonic Dextrose) in Recreational Athletes with Patellofemoral Pain Syndrome. *J Exp Integr Med* 2016;6(2):53.
- Dagenais S, Yelland MJ, Del Mar C, Schoene ML. Prolotherapy injections for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2007(2):CD004059.
- Waldman S. Pain Management. 2nd ed. Philadelphia: Saunders (Elsevier); 2011.
- Rabago D, Lee KS, Ryan M, Chourasia AO, Sesto ME, Zgierska A, et al. Hypertonic dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for lateral epicondylitis (tennis elbow): Results of a single-blind, pilot-level, randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;92(7):587–96.
- 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(5):383–91.
- Topol GA, Podesta LA, Reeves KD, Giraldo MM, Johnson LL, Grasso R, et al. Chondrogenic Effect of Intra-articular Hypertonic-Dextrose (Prolotherapy) in Severe Knee Osteoarthritis. *PM&R* 2016;8(11):1072–82.
- Seven MM, Ersen O, Akpancar S, Ozkan H, Turkkan S, Yıldız Y, et al. Effectiveness of prolotherapy in the treatment of chronic rotator cuff lesions. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017;103(3):427–33.
- Solmaz I, Orscelik A, Koroglu O. Modified prolotherapy by 5% dextrose: Two years experiences of a traditional and complementary medicine practice center in Turkey. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2022;35(4):763–70.
- Solmaz I, Orscelik A, Karasimav Ö, Akpancar S. Is Prolotherapy Effective in the Treatment of Avascular Necrosis of the Femoral Head? *Altern Ther Health Med* 2019;25(5):57–9.
- Erdem Y, Gul D, Akpancar S. Comparison of Intraarticular Injections of Hyaluronic Acid versus Dextrose Applied with Periarthritic Prolotherapy in the Treatment of Recreational Athletes with Knee Osteoarthritis. *Turkish J Sport Med* 2020;55(1):6–13.
- Gül D, Orscelik A, Akpancar S. Treatment of Osteoarthritis Secondary to Developmental Dysplasia of the Hip with Prolotherapy Injection versus a Supervised Progressive Exercise Control. *Med Sci Monit* 2020;26:e919166.
- Jensen KT, Rabago DP, Best TM, Patterson JJ, Vanderby R. Early inflammatory response of knee ligaments to prolotherapy in a rat model. *J Orthop Res* 2008;26(6):816–23.
- Güran Ş, Dilşad çoban Z, Karasimav Ö, Demirhan S, Karaağaç N, Orscelik A, et al. Dextrose solution used for prolotherapy decreases cell viability and increases gene expressions of angiogenic and apoptotic factors. *Gulhane Med J* 2018;60(2):42–6.
- Solmaz I, Akpancar S, Orscelik A, Yener-Karasimav O, Gül D. Dextrose injections for failed back surgery syndrome: a consecutive case series. *Eur Spine J* 2019;21;28(7):1610–7.
- Maniquis-Smigel L, Dean Reeves K, Jeffrey Rosen H, Lyftogt J, Graham-Coleman C, Cheng A-L, et al. Short Term Analgesic Effects of 5% Dextrose Epidural Injections for Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiol Pain Med* 2016;7(1):e42550.
- Köroğlu O, Orscelik A, Karasimav Ö, Demir Y, Solmaz I. Is 5% dextrose prolotherapy effective for radicular low back pain? *Gulhane Med J* 2019;61(3):123.
- Inceöz H, Akçalı DT, Solmaz I. Proloterapi ve Enjeksiyonlardaki Yeri. In: Babacan A. Ağrı ve Enjeksiyonlar (1st Ed) Ankara, Türkiye Klinikleri, 2019; 104–9.
- Dagenais S, Jaime C, Scott H. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J* 2008;8(1):8–20.
- 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(1):9–16.
- Kim WM, Lee HG, Won Jeong C, 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(12):1285–90.
- 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* 1999;38(12):1255–9.
- 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(3):310–28.
- Reeves KD, Klein RG, DeLong WB. Letters. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29(16):1839–40.
- Miller, Matthew R, Matthews, Robert S RKD. Treatment of painful advanced internal lumbar disc derangement with intradiscal injection of hypertonic dextrose. *Pain Physician* 2006;9(2):115–21.
- Solmaz İ, Orscelik A. Approximately Three Years of Prolotherapy Experience of a Traditional and Complementary Medicine Center: An Epidemiologic Study. *Int J Tradit Complement Med Res* 2022;3(2):64–70.
- Orscelik A. The Importance of the Core Region in Sports Injuries and Sports Performance. *Turkiye Klin J Sport Med-Special Top* 2017;3(3):191–5.
- Tauchi R, Imagama S, Muramoto A, Tsuboi M, Ishiguro N, Hasegawa Y. Influence of spinal imbalance on knee osteoarthritis in community-living elderly adults. *Nagoya J Med Sci* 2015;77(3):329–37.
- Tsuji T, Matsuyama Y, Goto M, Yimin Y, Sato K, Hasegawa YIN. Knee – spine syndrome: correlation between sacral inclination and patellofemoral joint pain. *J Orthop Sci* 2002;7(5):519–23.
- Centeno CJ, Elliott J, Elkins WL, Freeman M. Fluoroscopically

- guided cervical prolotherapy for instability with blinded pre and post radiographic reading. *Pain Physician* 2005;8(1):67–72.
35. Hooper RA, Frizzell JB, Faris P. Case series on chronic whip-lash related neck pain treated with intraarticular zygapophysial joint regeneration injection therapy. *Pain Physician* 2007;10(2):313–8.
  36. DeChellis DM, Cortazzo MH. Regenerative medicine in the field of pain medicine: Prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy—Theory and evidence. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2011;15(2):74–80.
  37. Hung C-Y, Hsiao M-Y, Chang K-V, Han D-S, Wang T-G. Comparative effectiveness of dextrose prolotherapy versus control injections and exercise in the management of osteoarthritis pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res* 2016;9:847–57.
  38. 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(3):229–37.
  39. Reeves KD, Hassanein KM. Long-term effects of dextrose prolotherapy for anterior cruciate ligament laxity. *Altern Ther Health Med* 2003;9(3):58–62.
  40. 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(4):408–14.
  41. Rezasoltani Z, Taheri M, Kazempour Mofrad M, Mohajerani S. Periarticular dextrose prolotherapy instead of intra-articular injection for pain and functional improvement in knee osteoarthritis. *J Pain Res* 2017;10:1179–87.
  42. Avşar MT, Okudan RN, Gümüş ZZ, Samancı R. Efficacy of Prolotherapy With Periarticular 5% Dextrose In The Treatment of Knee Joint Osteoarthritis. *Int J Tradit Complement Med Res* 2021;2(3):162–6.
  43. 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(3):248–54.
  44. Akcay S, Gurel Kandemir N, Kaya T, Dogan N, Eren M. Dextrose Prolotherapy Versus Normal Saline Injection for the Treatment of Lateral Epicondylitis: A Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med* 2020;26(12):1159–68.
  45. Yelland M, Rabago D, Ryan M, Ng S-K, Vithanachchi D, Manickaraj N, et al. Prolotherapy injections and physiotherapy used singly and in combination for lateral epicondylalgia: a single-blinded randomised clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20(1):509.
  46. Bertrand H, Reeves KD, Bennett CJ, Bicknell S, Cheng A-L. Dextrose Prolotherapy Versus Control Injections in Painful Rotator Cuff Tendinopathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97(1):17–25.
  47. Sari A, Eroglu A. Comparison of ultrasound-guided platelet-rich plasma, prolotherapy, and corticosteroid injections in rotator cuff lesions. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2020;33(3):387–96.
  48. Lin C-L, Huang C-C, Huang S-W. Effects of hypertonic dextrose injection in chronic supraspinatus tendinopathy of the shoulder: a randomized placebo-controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2019; 55(4):480-7.
  49. Chang Y-J, Chang F-H, Hou P-H, Tseng K-H, Lin Y-N. Effects of Hyperosmolar Dextrose Injection in Patients With Rotator Cuff Disease and Bursitis: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2021;102(2):245–50.
  50. Akpancar S, Orselik A, Murat SM, Kenan K. The effectiveness of prolotherapy on failed rotator cuff repair surgery. *Turkish J Phys Med Rehabil* 2019;65(4):394–401.
  51. Rabago D, Nourani B. Prolotherapy for Osteoarthritis and Tendinopathy: a Descriptive Review. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(6):34.
  52. Apaydin AH, Orselik A, Yildiz Y. The Effects of Prolotherapy in Recreational Athletes with Plantar Fasciitis. *Turkish J Sport Med* 2018;53(1):37–46.
  53. Solmaz İ, Orselik A, Akpancar S, Seven MM. The Effectivity Of Prolotherapy Treatment In Shin Splint: A Randomized Controlled Study. *Int J Tradit Complement Med Res* 2022;3(1):1–7.