



Derleme Makalesi / Review Article, 4(4): 34 - 44, 2023

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/batd/article/1287712>

DOI: 10.53445/batd.1287712

Geliş Tarihi: 25 Nisan 2023,

Kabul Tarihi: 18 Eylül 2023,

Yayın Tarihi: 15 Aralık 2023

Received: 25 April 2023,

Accepted: 18 September 2023,

Published: 15 December 2023

Proloterapinin Sekonder ve İyatrojenik Etkileri

Hacı Ahmet AYDEMİR

Erzurum Kayakyolu Aile Sağlığı Merkezi 33 Numaralı Birim, Erzurum, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hacı Ahmet AYDEMİR, e-mail: ahmetaydemir29@gmail.com

ÖZET

Proloterapi, biyolojik maddelerin enjekte edilerek lokal inflamatuvar iyileşme sürecini başlatmayı hedefleyen rejeneratif bir tedavi uygulamasıdır. Son zamanlarda birçok hastalığın tedavisine yönelik yaygın kullanım alanı bulan proloterapi uygulamasına bağlı gözlemlenen bazı yan etkiler literatürde yer almaktadır. Bu derlememizde proloterapi uygulaması ile ilişkili literatür taraması ile takdim edilmiş vakalar, uygulamada dikkat edilmesi gereken hususlar, yan etkiler ve kontrendikasyon durumlarının genel olarak incelenmesi hedeflenmiştir. Pubmed ve Cochrane veri tabanları, "prolotherapy, side effects, adverse, contraindication" kelimeleri kullanılarak taratılmış, 1960-2023 yılları arasında yayımlanmış makaleler incelenmiştir. Genel olarak proloterapi, yan etki profili ve kontrendikasyonlar açısından diğer enjeksiyon yöntemleri ile benzerlik göstermekte, ancak, uygulamayı yapan kişinin tecrübesi ve uygulamada rehber bir görüntüleme yöntemi kullanılmasının yan etkilerin azalmasına yardımcı olacağı öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Proloterapi, Yan Etki, Kontrendikasyon, Tamamlayıcı Tıp

Secondary and Iatrogenic Effects of Prolotherapy

ABSTRACT

Prolotherapy is a regenerative treatment application that aims to initiate the local inflammatory healing process by injecting biological substances. Some side effects observed due to the application of prolotherapy, which has recently found widespread use for the treatment of many diseases, are found in the literature. In this review, considerations, side effects and contraindications related to prolotherapy application are presented by considering literature search. Pubmed and Cochrane databases were scanned using the words "prolotherapy, side effects, adverse, contraindication" and articles published between 1960 and 2023 were examined. In general, prolotherapy is similar to other injection methods in terms of side effect profile and contraindications, however, it is predicted that the experience of the person performing the application and the use of a guiding imaging method in the application will help to reduce these side effects.

Key words: Prolotherapy, side effects, contraindications, complementary medicine



GİRİŞ

Proloterapi kas iskelet sistemi rahatsızlıklarında kullanılan bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemde esas amaç vücudun rejenerasyon yeteneğinden faydalanmaktır. Hasarlı olan tendon, ligament, kıkırdak dokularının tedavisinde kullanılır (Örşçelik & Solmaz, 2023). Proloterapinin etki mekanizması net olarak anlaşılamamış olsa da etkisini rejeneratif süreci aktive ederek gösterdiği düşünülmektedir (Waluyo, Artika, İnsani Nanda, Gunawan, & Zainal, 2023). Ancak uygulama sonrası uygulama alanındaki hücreler ortamda meydana gelen lokal inflamatuvar yanıt sonrasında salınan TGF-beta, epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri salgılayarak fibroblastları aktive edip kollajen üretimini tetiklemektedir (Waluyo et al., 2023). Meydana gelen bu rejeneratif inflamatuvar yanıt ile hasarlı dokudaki ağrı, ligament laksasyonu ve laksasyondaki azalmaya bağlı olarak eklem instabilitesi azalmaktadır (Dagenais, Yelland, Del Mar, & Schoene, 2007; Waluyo et al., 2023). Bu tedavi yönteminde temel prosedür proliferan solüsyonun hassas ligaman ve tendinöz yapılara ve bitişik eklem boşluklarına enjekte edilmesi esasına dayanır. Proloterapide yaygın kullanılan solüsyonlar tahriş edici maddeler (fenol, guaiacol ve tanik asit, ponza taşı) ozmotikler (glikoz, gliserin ve çinko

sülfat) ve kemotaktikler (sodyum morrhuate) olarak sınıflandırılabilir (Waldman, 2011). Fakat günümüzde hâkim anlayış irritan solüsyon olarak hipertonic dekstroz solüsyonunun kullanılması yönündedir (Arias-Vázquez et al., 2022; Zhu et al., 2022). Kullanılan hipertonic solüsyon konsantrasyonu %10-30 arasında olabilmektedir. İnflamatuvar yanıtı ve doku proliferasyonunu daha fazla artırdığı için önerilen dekstroz çözeltisi konsantrasyonu %10 üzerindeki çözeltilerdir (Jensen, Rabago, Best, Patterson, & Vanderby, 2008). Modifiye proloterapi olarak adlandırılan %5'lik dekstroz çözeltisinin kullanıldığı daha az kullanılan bir proloterapi yöntemi de bilinmektedir (Solmaz, Akpancar, Örşçelik, Yener-Karasimav, & Gül, 2019). Enjeksiyonun yapıldığı bölgeye göre proloterapi; entezofasiyal, miyofasiyal, nörofasiyal proloterapi şeklinde sınıflandırılmaktadır (Örşçelik & Solmaz, 2023).

Proloterapi kas iskelet sisteminin kronik ağrıya sebep olan bozukluklarında yaygın olarak kullanılmaktadır (Bertrand, Reeves, Bennett, Bicknell, & Cheng, 2016; Dagenais, Caro, & Haldeman, 2008; Hung, Hsiao, Chang, Han, & Wang, 2016; Kim, Lee, Jeong, Kim, & Yoon, 2010; Scarpone, Rabago, Zgierska, Arbogast, & Snell, 2008; Yelland, Glasziou, Bogduk, Schluter, & McKernon, 2004). Uygulanacak bölge cildinde veya eklemden enfeksiyon, sistemik enfeksiyon, romatolojik



hastalığın alevlenme dönemi, kanser varlığı, uygulanan solüsyona alerji, immünsüpresif tedavi almak kesin kontrendikasyondur. Kanama bozukluğu, kan sulandırıcı kullanmak, gut atağı, kırık varlığı ise rölatif kontrendikasyonlardır (Rabago & Nourani, 2017).

Materyal ve Yöntem

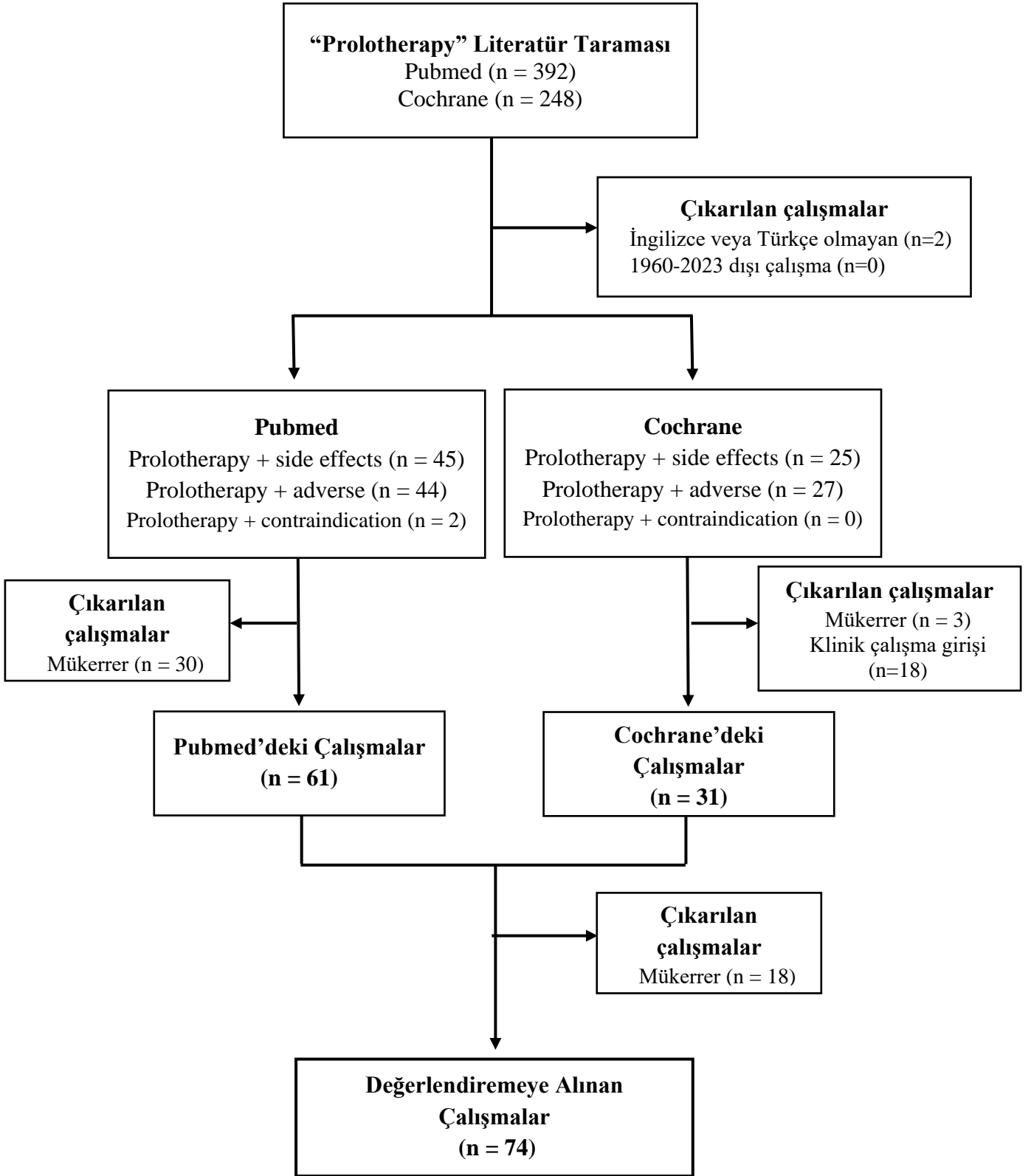
Çalışma kapsamında Pubmed ve Cochrane veri tabanları 1960-2023 yılları arasında yapılmış çalışmaları içerecek şekilde taranmıştır. Tarama için kullanılan sözcükler, “prolotherapy”, “prolotherapy + side effects”, “prolotherapy + adverse”, “prolotherapy + contraindication” yazılarak ayrı ayrı tarama yapılmıştır. Elde edilen sonuçlardan, yazım dili İngilizce veya Türkçe olan, klinik çalışma başvurusu olmayan ve tam metnine ulaşılabilen çalışmalar değerlendirmeye alınarak mükerrer çalışmalar çıkarılmıştır. Çalışmanın akış şeması Şekil 1’de sunulmuştur. Literatürde yapılmış bu çalışmalar değerlendirilirken, içeriği araştırma konumuz ile ilişkili olduğu saptanan çalışmalar incelenmiş ve derlememize dahil edilmiştir.

Bulgular ve Tartışma

Çalışma kapsamında, 1960-2023 yılları arasında “prolotherapy” sözcüğü ile yapılan literatür taramasında, Pubmed’de 392 çalışma, Cochrane’de 248 çalışma olduğu tespit edilmiştir. “Side effects, adverse,

contraindication” eklenerek yapılan taramalarda, mükerrer çalışmalar ve klinik çalışma başvuru girişleri çıkarılınca, Pubmed’de 61, Cochrane’de 31 çalışma yapılmış olduğu tespit edilmiştir. Bu iki veri kaynaklarındaki çalışmalar birleştirilip mükerrer olan çalışmalar çıkarılarak toplam 74 çalışma, araştırmamız kapsamında ileri değerlendirmeye tabii tutulmuş ve proloterapinin yan etkileri, iyatrojenik sekonder etkileri ve kontrendikasyonları derlenmiştir.

Proloterapide temel mekanizma kişinin bağışıklık sisteminin inflamatuvar yanıtını harekete geçirerek hasarlı veya hastalıklı bölgede bulunan sağlam olmayan hücre ve dokuların uzaklaştırılarak yeni sağlıklı hücre ve doku oluşturulmasıdır. Eksojen oluşturulan bu inflamatuvar sürecin bir takım yan etkileri olabilmektedir. Uygulamalarda kullanım tekniği, kullanılan solüsyon içeriği, kullanılan iğne ölçüleri ve seans sayısı gibi konularda farklılıklar olması sebebiyle yan etkileri net şekilde aydınlatılmış değildir. Ancak genel olarak diğer enjeksiyon tedavi yöntemleri ile benzer yan etki profili görülmektedir (Eroğlu, Aylin, & Durmuş, 2016; Hosseini, Taheri, Pourroustaei Ardekani, Moradi, & Kazempour Mofrad, 2019; Rabago et al., 2013; Rahimzadeh et al., 2014; Reeves & Hassanein, 2000).



Şekil 1. Çalışma kapsamında literatür taraması akış şeması



Proloterapi uygulamasının yan etkileri genel olarak incelendiğinde büyük çoğunluğunun uygulama noktasında ağrı, uyuşukluk, sertlik, morarma gibi ciddi olmayan, kişinin günlük hayatını aksatmayan, dinlenme gerektirmeyen basit yan etkiler olduğu göze çarpmaktadır (Rabago et al., 2013).

Proloterapi uygulamasına bağlı yan etkiler kullanılan sıvı, uygulanan teknik, uygulayan kişinin deneyimi, uygulama öncesi antisepsi kuralları, uygulama sonrası önerilere uyum, seçilen hastanın tedavi açısından uygunluğu gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir. Oluşan yan etki profili kullanılan sıvı özelinde değerlendirildiğinde enjekte edilen sıvıların yan etki açısından karşılaştırılmasına yönelik bir çalışma bulunmamaktadır, ancak kullanılan sıvıya karşı alerji varlığı yan etki açısından önem kazanmaktadır. Örneğin; yaygın bileşen olarak kullanılan dekstroz bir mısır ürünü eldesi olup mısır alerjisi ve yine yaygın bileşen olan lokal anestezi olarak kullanılan lidokaine karşı alerjinin sorgulanması önem taşımaktadır (Hakala & Ledermann, 2010). Diğer sklerozan ajanlar olan fenol, pamoza gibi ajanlara karşı alerjinin sorgulanması da yan etkilerin önlenmesi ve azaltılması konusunda önemli görünmektedir. Günümüzde dekstroz ve lidokainin en yaygın proliferanlar olarak kullanıldığı görülmektedir. Dolayısıyla proloterapinin yan etkilerinin sıvıdan değil

uygulanan teknik kaynaklı olduğu fikri daha çok kabul görmektedir (Rabago, Slattengren, & Zgierska, 2010).

Proloterapinin uygulama bölgelerine bakıldığında vücudun birçok bölgesinde uzun yıllardır uygulandığı görülmektedir. Uygulamanın ilk uygulandığı yıllarda sırt ağrısı için uygulama yapılan bir hastada uygulama sonrasında şiddetli ağrı, inkontinans ve parapleji geliştiği bildirilmiştir (Keplinger & Bucy, 1960). Benzer şekilde uzun zamandır bel ve siyatik ağrısı çeken hastada yapılan uygulama sonrası şiddetli ağrı, inkontinans, parapleji ve üç ay sonra gelişen hidrosefali nedeniyle ölüm bildirilmiştir (Schneider, Williams, & Liss, 1959). Bu vakaların her ikisinde de bitkisel yağ kaynaklı proliferan sıvı kullanılmış ve ikinci vakada enjeksiyon yanlılıkla serebrospinal boşluğa yapılmıştır. Yapılan bir sistematik derlemede uygulama bölgesinde yapılan enjeksiyona bağlı artmış ağrı gibi lokal yan etkiler tespit edilmiştir (Catapano et al., 2020). Bu noktada enjeksiyon tekniğinin önemi ortaya çıkmaktadır. Enjeksiyonun bağlara yapılması sonucu bağ yırtıklarının oluştuğuna dair anekdotlar bulunmaktadır. Bu deneyimler göstermektedir ki yanlış enjeksiyon tekniği ve uygulamasına bağlı yan etki ve komplikasyon sıklığı artmaktadır. Enjeksiyonun nereye yapılacağı oldukça önemli olup tendon içine değil tendon yakını veya kemik-tendon bileşkesine



uygulanması gerekmektedir (Keplinger & Bucy, 1960). Bildirilen bu etkiler proloterapinin bu bölgedeki uygulamalarının güvenli olmadığını düşündürse de bu etkiler vaka düzeyinde kalmış olup sırt ve boyun ağrıları için proloterapinin yan etki profili açısından diğer enjeksiyon yöntemleri ile benzer yan etki profiline sahip olduğu ortaya konulmuştur. Bu yan etkilerden en sık gözlenenleri ağrı, sertlik ve morarma olarak bildirilmiştir (Dagenais et al., 2006).

Patella kondromalazisi için proloterapi uygulanan 61 hasta ile yapılan çalışmada hiçbir hastada yan etki bildirilmemiştir (Hauser & Sprague, 2014). Ön çapraz bağ laksitesisi için proloterapi uygulanan hastalarda birkaç günlük eklemde dolgunluk ve katılık hissi bildirilmiştir (Reeves & Hassanein, 2000). Dize uygulanan proloterapi uygulamasının uzun dönem etkinliğini araştıran bir çalışmada 2,5 yıllık süreçte herhangi bir istenmeyen yan etki olmadığı, güvenli bir tedavi seçeneği olduğu saptanmıştır (Rabago, Mundt, Zgierska, & Grettie, 2015). Başka bir çalışmada diz osteoartriti için tedavi uygulanan tüm hastalarda hafif ve orta dereceli ağrı gelişirken sınırlı sayıda hastada ise yaygın olmayan kendini sınırlayan ekimoz oluşumu bildirilmiştir. Aynı çalışmada bazı hastalarda küçük hacimli sıvı enjeksiyonuna rağmen eklem kapsülünde gerilme ve birkaç günlük fleksiyon kısıtlılığı gözlenmiştir. Bu

hastalardan sadece birinde ortopedik tedavi ihtiyacı doğmuştur. Hiçbir hastada alerjik reaksiyon ve enfeksiyon gelişmemiştir (Reeves & Hassanein, 2000). Yine başka bir çalışmada diz osteoartriti için yapılan proloterapide herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir (Pishgahi et al., 2020). Başka bir çalışmada diz osteoartritinde periartriküler uygulamada iğneleme (Pepperling) tarzında enjeksiyon tekniği yerine yelpaze (Fan Shape) tarzında enjeksiyon tekniği kullanılarak, oluşan ağrının daha az olduğu ve analjezi gerektirmediği görülmüştür. Kullanılan teknikte pepperling tekniğinden farklı olarak hassas noktalara iğne deri altına getirildikten sonra yelpaze şeklinde hareket ettirilerek proliferan solüsyon enjekte edilmiştir (Farpour & Fereydooni, 2017). Aşil tendon için polidokanol ile yapılan bir proloterapi enjeksiyonu sonrası ‘‘Embolia cutis medicamentosa’’ gelişen bir vaka rapor edilmiştir. Buna nervus suralise yakın enjeksiyonun sebep olabileceği bildirilmiş olup tendonun medial üst tarafına uygulama ile riskin azaltılacağı bildirilmiştir (Humphries, 2013). Varikoz ven için yapılan başka bir uygulamada da yine ‘‘Embolia cutis medicamentosa’’ ayrıca eksternal safen ven için yapılan uygulamada ise triseps surae lezyonu rapor edilmiştir. Bu etkilerin yanlışlıkla arteriyel sisteme proliferan solüsyonu enjeksiyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir, ancak bu kesin değildir (Geukens, Rabe, &



Bieber, 1999; Ohberg & Alfredson, 2002). Kronik tendinozis için yapılan başka bir çalışmada enjeksiyon sonrası kısmi tendon yırtığı görülse de bunun muhtemelen enjeksiyonla ilgili olmadığı belirtilmiştir, bu sebeple kısmi tendon yırtığının proloterapinin olası yan etkisi olup olmadığı tartışmalı görülmektedir (Maxwell, Ryan, Taunton, Gillies, & Wong, 2007).

Distal interfalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler ve trapeziyometakarpal eklemlerdeki osteoartrit için uygulanan proloterapide enjeksiyon sonrası parmak uçlarında hafif bir ekimoz oluşumu bildirilmiş olup herhangi bir vasküler komplikasyon bildirilmemiştir. Ayrıca alerjik reaksiyon, enfeksiyon, uzun süreli ağrı bildirilmemiş olup sadece bir hastada 12 aylık gözlem süresinde düşük doz metilprednizolona yanıt veren inflamatuvar ağrı gözlenmiştir (Reeves & Hassanein, 2000).

Temporomandibular eklem hastalığına yönelik yapılan proloterapide sırt ve bel bölgesindeki uygulamalar sonrası görülen yan etkiler gözlenmemiştir (Mustafa, Güngörmüş, & Mollaoglu, 2018). Ancak bu eklem özelinde, uygulanan sıvının eklem bölgesinde oluşturduğu mekanik etki ile geçici veya kalıcı oklüzyon problemleri beklenebilir. Temporomandibular eklem boyutu, hareket açıklığı düşünüldüğünde enjekte edilen sıvının miktarının oklüzyon problemlerinin daha az

görülmesine katkı sağlayacağı kuvvetle muhtemel olarak görülmektedir (Hakala, 2005).

Kronik sırt ağrıları için proloterapi uygulaması yapılan başka bir çalışmada hastaların idrar analizi, tam kan sayımı ve sedimentasyon hızları, biyokimya paneli, tiroid fonksiyon testleri de değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucunda deney ve kontrol grubunda laboratuvar testleri açısından önemli farklılık saptanmamıştır (Ongley, Dorman, Klein, Eek, & Hubert, 1987). Bu çalışma dekstroz, gliserin, fenol, lidokain hidroklorid içeren proliferan ile yapılmış ve sistemik yan etki gelişmemiştir. Yine aynı proliferan bileşenler ile ratlar üzerinde yapılan çalışmada geçici AST ve ALT yüksekliği gözlenmiş, bu durum karaciğer hasarı veya iskelet kası travmasına bağlanmıştır (Jensen et al., 2008). Aynı proliferan solüsyonla ratlar ve domuzlar üzerinde yapılan çalışmada proliferolün sistemik toksisitesi araştırılmış olup biyokimyasal, hematolojik ve histopatolojik olarak belirgin toksisite olmaksızın uygulanan bölgede inflamasyon oluşturduğu gözlenmiştir (Dagenais et al., 2006). Bu çalışmalar proloterapinin sistemik yan etkileri açısından fikir vermektedir.

Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında proloterapinin yan etkilerinin ortaya net şekilde konulabilmesi için farklı çalışmalar gerektiği düşünülmektedir. Literatürdeki ciddi yan



etkilerin büyük bölümünün tedavinin ilk uygulama yıllarında güvenliği net ortaya konulmamış sıvılarla ve rehber görüntüleme yöntemi olmadan yapıldığı görülmektedir. Günümüzde kullanılan proliferan sıvıların güvenilirliği ve uygulamaların büyük ölçüde rehber görüntüleme yöntemleri ile yapıldığı düşünüldüğünde proloterapinin yan etki profilinin daha az ve basit yan etkiler oluşturduğu ve benzer enjeksiyon prosedürlerinden farklılık göstermediği görülmektedir.

Proloterapi Uygulamalarında

Kontrendikasyonlar

Proloterapinin kontrendikasyonları incelendiğinde farklı durumlar göze çarpmaktadır. Genel olarak kabul gören kontrendikasyonlar: Uygulama bölgesinde selülit gibi deri enfeksiyonu veya malignite varlığı, kontrolsüz antikoagülan kullanımı, uygulanacak eklemde artrit varlığı, romatolojik bir rahatsızlığın akut dönemi, doku iyileşme bozukluğu olanlar, kanama bozukluğu olanlar, kullanılan proliferan ajana karşı alerji varlığıdır (Vijayendranath Nayak, Gunasheela, Karthik, & Hegde, 2020). Ancak başka bir çalışmada kırık, gut atağı, kanama bozuklukları ve antikoagülan kullanımı rölatif kontrendikasyon kabul edilmiştir (Rabago & Nourani, 2017).

Bel ağrısı için proloterapi uygulaması yapılan bir çalışmada lomber santral kanal

darlığı ve iyileşmeyi önleyici ilaç kullanımı rölatif kontrendikasyon olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada barsak ve mesane işlev kaybı, bacaklarda his ve kuvvet kaybı gibi nörolojik belirtiler haricinde kanser varlığı veya şüphesi, altta yatan immünsüpresif hastalık, aort anevrizması ve böbrek enfeksiyonu mutlak kontrendikasyon kabul edilmiştir (Alderman, 2007). Kas iskelet sistemi ağrıları için proloterapi uygulaması yapılan bir çalışmada aktif enfeksiyon, kanser, iyileşmeyi önleyen otoimmün veya immün yetmezlikle giden hastalıklar, akut gut, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar, tam veya kısmi ligament rüptürleri, spinal defektler, kanama bozuklukları ve obezite kontrendike olarak kabul edilmiştir (Özcan & Sert, 2016). Yine kas ve iskelet sistemi için proloterapide uygulama bölgesinde enfekte bursa, selülit veya açık yara, kontrol altında olmayan antikoagülan tedavi alanlar, ciddi koagülopati problemi olanlar, eklem protezi olanlar, proloterapi solüsyonuna alerjisi olanlar kesin kontrendikasyon sayılırken; hamilelik, daha önceki 2-3 enjeksiyona cevap alınamayanlar ve özellikle yük taşıyan eklemlere üçten fazla enjeksiyon yapılanlar rölatif kontrendikasyon sayılmıştır (Çakmak, 2017).

Kontrendike durumlar açısından literatürde farklı uygulamalar dikkat çekmektedir. Görüldüğü üzere bazı çalışmalarda antikoagülan kullanımı, kanama



bozukluğu ve akut gut atağı rölatif kontrendikasyon kabul edilirken bazı uygulamalarda kesin kontrendikasyon olarak görülmüştür. Kontrendike durumların net olarak ortaya konulabilmesi açısından da farklı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır, ancak genel kaniya göre bu kontrendikasyonlar diğer enjeksiyon yöntemleriyle paralellik göstermektedir.

Sonuç

Farklı endikasyonlarla uzun yıllardır uygulanmakta olan proloterapi, genel olarak yan etki profili ve kontrendikasyonlar açısından diğer enjeksiyon yöntemleri ile benzerlik göstermektedir. Uygulamayı yapan kişinin tecrübesi doğru endikasyon ve uygulamada rehber bir görüntüleme yöntemi kullanılması yan etkilerin azalmasına yardımcı olacaktır. Ancak uygulamada standardizasyon, tedavi rejimi ve tedavi sürelerinde standardizasyon açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Destek: Yoktur.

Çıkar Çatışması: Bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Alderman, D. (2007). Prolotherapy for low back pain. *Practical Pain Management*, 7(4), 58-63.
- Arias-Vázquez, P. I., Tovilla-Zárate, C. A., Castillo-Avila, R. G., Legorreta-Ramírez, B. G., López-Narváez, M. L., Arcila-Novelo, R., & González-Castro, T. B. (2022). Hypertonic Dextrose Prolotherapy, an Alternative to Intra-Articular Injections With Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil*, 101(9), 816-825. doi: 10.1097/phm.0000000000001918
- Bertrand, H., Reeves, K. D., Bennett, C. J., Bicknell, S., & Cheng, A. L. (2016). Dextrose Prolotherapy Versus Control Injections in Painful Rotator Cuff Tendinopathy. *Arch Phys Med Rehabil*, 97(1), 17-25. doi: 10.1016/j.apmr.2015.08.412
- Catapano, M., Zhang, K., Mittal, N., Sangha, H., Onishi, K., & de Sa, D. (2020). Effectiveness of Dextrose Prolotherapy for Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review. *Pm r*, 12(3), 288-300. doi: 10.1002/pmrj.12268
- Çakmak, S. (2017). Kas-iskelet sistemi hastalıklarında proloterapi. *Totbid Dergisi*, 16, 282-286.
- Dagenais, S., Caro, J., & Haldeman, S. (2008). A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *Spine J*, 8(1), 8-20. doi: 10.1016/j.spinee.2007.10.005
- Dagenais, S., Ogunseitan, O., Haldeman, S., Wooley, J. R., Zaldivar, F., & Kim, R. C. (2006). Acute toxicity pilot evaluation of proliferol in rats and swine. *Int J Toxicol*, 25(3), 171-181. doi: 10.1080/10915810600683218
- Dagenais, S., Yelland, M. J., Del Mar, C., & Schoene, M. L. (2007). Prolotherapy injections for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(2), Cd004059. doi: 10.1002/14651858.CD004059.pub3
- Eroğlu, A., Aylin, S., & Durmuş, B. (2016). Platelet-rich plasma vs prolotherapy in the management of knee osteoarthritis: randomized placebo-controlled trial. *Spor Hekimliği Dergisi*, 51(2), 034-043.
- Farpour, H. R., & Fereydooni, F. (2017). Comparative effectiveness of intra-articular prolotherapy versus peri-articular prolotherapy on pain reduction and improving function in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *Electron Physician*, 9(11), 5663-5669. doi: 10.19082/5663



- Geukens, J., Rabe, E., & Bieber, T. (1999). Embolia cutis medicamentosa of the foot after sclerotherapy. *Eur J Dermatol*, 9(2), 132-133.
- Hakala, R. V. (2005). Prolotherapy (proliferation therapy) in the treatment of TMD. *CRANIO®*, 23(4), 283-288.
- Hakala, R. V., & Ledermann, K. M. (2010). The use of prolotherapy for temporomandibular joint dysfunction. *J Prolotherapy*, 2(3), 439-446.
- Hauser, R. A., & Sprague, I. S. (2014). Outcomes of prolotherapy in chondromalacia patella patients: improvements in pain level and function. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 7, 13-20. doi: 10.4137/cmamd.s13098
- Hosseini, B., Taheri, M., Pourroustaei Ardekani, R., Moradi, S., & Kazempour Mofrad, M. (2019). Periarticular hypertonic dextrose vs intraarticular hyaluronic acid injections: a comparison of two minimally invasive techniques in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 269-274.
- Humphries, D. (2013). Embolia cutis medicamentosa after polidocanol injection of neovessels in Achilles tendinosis. *Gd Rounds*, 13, 12-16.
- Hung, C. Y., Hsiao, M. Y., Chang, K. V., Han, D. S., & Wang, T. G. (2016). 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*, 9, 847-857. doi: 10.2147/jpr.s118669
- Jensen, K. T., Rabago, D. P., Best, T. M., Patterson, J. J., & Vanderby, R., Jr. (2008). Early inflammatory response of knee ligaments to prolotherapy in a rat model. *J Orthop Res*, 26(6), 816-823. doi: 10.1002/jor.20600
- Keplinger, J. E., & Bucy, P. C. (1960). Paraplegia from treatment with sclerosing agents. Report of a case. *Jama*, 173, 1333-1335. doi: 10.1001/jama.1960.03020300045014
- Kim, W. M., Lee, H. G., Jeong, C. W., Kim, C. M., & Yoon, M. H. (2010). A randomized controlled trial of intra-articular prolotherapy versus steroid injection for sacroiliac joint pain. *J Altern Complement Med*, 16(12), 1285-1290. doi: 10.1089/acm.2010.0031
- Maxwell, N. J., Ryan, M. B., Taunton, J. E., Gillies, J. H., & Wong, A. D. (2007). Sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose to treat chronic tendinosis of the Achilles tendon: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol*, 189(4), W215-220. doi: 10.2214/ajr.06.1158
- Mustafa, R., Güngörmüş, M., & Mollaoglu, N. (2018). Evaluation of the efficacy of different concentrations of dextrose prolotherapy in temporomandibular joint hypermobility treatment. *Journal of Craniofacial Surgery*, 29(5), e461-e465.
- Ohberg, L., & Alfredson, H. (2002). Ultrasound guided sclerosis of neovessels in painful chronic Achilles tendinosis: pilot study of a new treatment. *Br J Sports Med*, 36(3), 173-175; discussion 176-177. doi: 10.1136/bjsm.36.3.173
- Ongley, M., Dorman, T., Klein, R., Eek, B., & Hubert, L. (1987). A new approach to the treatment of chronic low back pain. *The Lancet*, 330(8551), 143-146.
- Örsçelik, A., & Solmaz, İ. (2023). Popüler Bir Tamamlayıcı Tıp Tedavisi: Proloterapi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 30(1), 135-142.
- Özcan, E., & Sert, A. T. (2016). Kas iskelet ağrısı tedavisinde proloterapinin kanıta dayalı kullanımını. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 62(2).
- Pishgahi, A., Abolhasan, R., Shakouri, S. K., Soltani-Zangbar, M. S., Dareshiri, S., Ranjbar Kiyakalayeh, S., . . . Yousefi, M. (2020). Effect of Dextrose Prolotherapy, Platelet Rich Plasma and Autologous Conditioned Serum on Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 19(3), 243-252. doi: 10.18502/ijaai.v19i3.3452
- Rabago, D., Mundt, M., Zgierska, A., & Grettie, J. (2015). Hypertonic dextrose injection (prolotherapy) for knee osteoarthritis: Long term outcomes. *Complementary therapies in medicine*, 23(3), 388-395.
- Rabago, D., & Nourani, B. (2017). Prolotherapy for Osteoarthritis and Tendinopathy: a Descriptive Review. *Curr Rheumatol Rep*, 19(6), 34. doi: 10.1007/s11926-017-0659-3
- Rabago, D., Patterson, J. J., Mundt, M., Kijowski, R., Grettie, J., Segal, N. A., & Zgierska, A. (2013). Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *The Annals of Family Medicine*, 11(3), 229-237.
- Rabago, D., Slattengren, A., & Zgierska, A. (2010). Prolotherapy in primary care practice. *Prim Care*, 37(1), 65-80. doi: 10.1016/j.pop.2009.09.013



- Rahimzadeh, P., Imani, F., Faiz, S. H. R., Entezary, S. R., Nasiri, A. A., & Ziaeefard, M. (2014). Investigation the efficacy of intra-articular prolotherapy with erythropoietin and dextrose and intra-articular pulsed radiofrequency on pain level reduction and range of motion improvement in primary osteoarthritis of knee. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(8), 696.
- Reeves, K. D., & Hassanein, K. (2000). Randomized prospective double-blind placebo-controlled study of dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis with or without ACL laxity. *Altern Ther Health Med*, 6(2), 68-74, 77-80.
- Scarpone, M., Rabago, D. P., Zgierska, A., Arbogast, G., & Snell, E. (2008). The efficacy of prolotherapy for lateral epicondylitis: a pilot study. *Clin J Sport Med*, 18(3), 248-254. doi: 10.1097/JSM.0b013e318170fc87
- Schneider, R. C., Williams, J. J., & Liss, L. (1959). Fatality after injection of sclerosing agent to precipitate fibro-osseous proliferation. *J Am Med Assoc*, 170(15), 1768-1772. doi: 10.1001/jama.1959.03010150012003
- Solmaz, İ., Akpancar, S., Örsçelik, A., Yener-Karasimav, Ö., & Gül, D. (2019). Dextrose injections for failed back surgery syndrome: a consecutive case series. *Eur Spine J*, 28(7), 1610-1617. doi: 10.1007/s00586-019-06011-3
- Vijayendranath Nayak, S., Gunasheela, S., Karthik, M., & Hegde, A. (2020). Healing by Inflammation-Prolotherapy. *Case Rep Dent Sci*, 1(1), 9-14.
- Waldman, S. D. (2011). *Pain management E-book*: Elsevier Health Sciences.
- Waluyo, Y., Artika, S. R., Insani Nanda, W., Gunawan, A., & Zainal, A. T. F. (2023). Efficacy of Prolotherapy for Osteoarthritis: A Systematic Review. *J Rehabil Med*, 55, jrm00372. doi: 10.2340/jrm.v55.2572
- Yelland, M. J., Glasziou, P. P., Bogduk, N., Schluter, P. J., & McKernon, M. (2004). Prolotherapy injections, saline injections, and exercises for chronic low-back pain: a randomized trial. *Spine (Phila Pa 1976)*, 29(1), 9-16; discussion 16. doi: 10.1097/01.brs.0000105529.07222.5b
- Zhu, M., Rabago, D., Chung, V. C., Reeves, K. D., Wong, S. Y., & Sit, R. W. (2022). Effects of Hypertonic Dextrose Injection (Prolotherapy) in Lateral Elbow Tendinosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 103(11), 2209-2218. doi: 10.1016/j.apmr.2022.01.166