

TELAAH PUSTAKA

**PROLOTERAPI DEKSTROSA PADA OSTEOARTRITIS LUTUT  
(DEXTROSE PROLOTHERAPY FOR KNEE OSTEOARTHRITIS)**

**Rohmania Setiarini**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Al-Azhar Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia

Email Korespondensi: nianeuro@gmail.com

**ABSTRAK**

Osteoarthritis lutut merupakan penyakit degeneratif kronis yang menyebabkan nyeri, kekakuan, dan terbatasnya gerak sendi sehingga terjadi disabilitas dan penurunan kualitas hidup. Prevalensi semakin meningkat dengan peningkatan usia. Terdapat berbagai jenis terapi untuk osteoarthritis tetapi hanya sedikit yang dapat memperbaiki derajat degenerasinya. Injeksi intraartikular masih merupakan terapi non bedah yang populer untuk osteoarthritis lutut, terutama jika dengan obat oral dan latihan masih dirasakan nyeri. Proloterapi merupakan teknik injeksi regeneratif non bedah yang memasukkan sedikit larutan iritatif ke tempat yang nyeri dan insersi tendon, sendi, ligamen serta daerah sekitar sendi selama beberapa kali pemberian untuk merangsang pertumbuhan sel dan jaringan normal. Agen proloterapi yang sering digunakan adalah dekstrosa dengan konsentrasi berkisar antara 12,5% sampai 25%. Dekstrosa dianggap agen proloterapi yang ideal karena sifatnya yang larut air dan dapat diinjeksikan ke beberapa area dengan aman. Injeksi dekstrosa hipertonik intraartikular dan ekstrartikular dalam tiga sampai lima kali sesi memiliki efek klinis dan statistik yang signifikan dalam perbaikan skor WOMAC (*Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index*), skala nyeri dan fungsional. Keuntungan proloterapi dekstrosa yaitu aman, murah, dan mudah diberikan serta belum ada penelitian yang melaporkan efek samping jangka panjang maupun permanen.

**Kata kunci:** larutan dekstrosa, osteoarthritis lutut, proloterapi

**ABSTRACT**

*Knee Osteoarthritis is a chronic degenerative disease that causes pain, stiffness and limited joint motion resulting in disability and decreased quality of life. Prevalence increases with increasing age. There are various types of therapy for osteoarthritis, but few can improve the degree of degeneration. Intra-articular injection is still a popular non-surgical therapy for knee osteoarthritis, especially if pain is still felt with oral medications and exercise. Prolotherapy is a non-surgical regenerative injection technique that injects a small amount of an irritating solution into the painful site and inserts tendons, joints, ligaments and the area around the joints over several times to stimulate normal cell and tissue growth. The prolotherapy agent that is often used is dextrose with concentrations ranging from 12.5% to 25%. Dextrose is considered an ideal prolotherapy agent because it is water soluble and can be safely injected into several areas. Intra-articular and extra-articular injections of*

*hypertonic dextrose in three to five sessions had clinically and statistically significant effects in improving WOMAC (Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index) scores, pain and functional scales. The advantages of dextrose prolotherapy are that it is safe, inexpensive, easy to administer and there are no studies reporting long-term or permanent side effects.*

*Keywords: Dextrose solution, knee osteoarthritis, prolotherapy*

## **PENDAHULUAN**

Osteoarthritis merupakan kelainan degeneratif kronis yang menyebabkan nyeri, kekakuan, dan terbatasnya gerakan pada sendi yang terkena. Hal ini menyebabkan disabilitas, terbatasnya fungsi, dan penurunan kualitas hidup.<sup>1</sup> Penyebab osteoarthritis meliputi degradasi kartilago, pertumbuhan tulang subkondral, hipertropi sinovial, dan perubahan integritas ligamen.<sup>2</sup> Prevalensi osteoarthritis meningkat seiring dengan peningkatan usia, sekitar 30% populasi usia 65 tahun mengalami osteoarthritis.<sup>3</sup> Prevalensi osteoarthritis lutut di dunia yaitu 16% pada usia  $\geq 15$  tahun dan 22,9% pada individu usia  $\geq 40$  tahun. Tahun 2020 terdapat sekitar 654,1 juta individu yang berusia 40 tahun ke atas menderita osteoarthritis lutut. Insidensi global osteoarthritis lutut 203 per 10.000 orang per tahun pada individu yang berusia  $\geq 20$  tahun. Prevalensi dan insidensi berbeda pada tiap negara dan meningkat seiring dengan peningkatan usia. Rasio prevalensi dan insidensi osteoarthritis lutut laki-laki dan perempuan adalah 1,39:1,69.<sup>4</sup> Di

Indonesia, berdasarkan hasil riset kesehatan dasar tahun 2018 prevalensi penyakit sendi yaitu 7,3 %. Prevalensi di Indonesia juga meningkat seiring dengan peningkatan usia. Pada usia 15-24 tahun prevalensi osteoarthritis adalah 1,2 %, meningkat menjadi 18,9% pada usia  $\geq 75$  tahun.<sup>5</sup>

Terdapat beberapa pilihan terapi yang dapat membantu menurunkan gejala osteoarthritis lutut tapi hanya sedikit yang mengubah kondisi biokimia ataupun derajat degenerasinya. Akan tetapi terapi konservatif pada osteoarthritis yang meliputi latihan penguatan otot, perubahan gaya hidup, analgesik (obat antiinflamasi non steroid), injeksi intraartikular, dan suplemen (kondroitin sulfat dan glukosamin). Untuk nyeri derajat berat, bisa juga diberikan golongan opioid. Jika manajemen konservatif tidak memberikan penurunan gejala yang cukup baik, terdapat pilihan terapi pembedahan termasuk penggantian total sendi.<sup>6-8</sup>

Injeksi intraartikular masih merupakan terapi non bedah yang populer untuk osteoarthritis lutut, terutama jika

dengan obat oral dan latihan masih dirasakan nyeri.<sup>9</sup> Terapi injeksi yang tersedia sampai saat ini yaitu kortikosteroid, asam hialuronat, *platelet rich plasma*, dan proloterapi. Kortikosteroid intraartikular dapat menghilangkan nyeri jangka pendek yaitu sekitar 4 minggu dan biasanya diindikasikan untuk inflamasi akut. Asam hialuronat memiliki efek anti nyeri yang lebih lama, bisa sampai 6 bulan tetapi harganya mahal. *Platelet rich plasma* intraartikular mulai muncul dengan cepat akhir-akhir ini tapi bukti ilmiahnya dikatakan masih kurang.<sup>10</sup> Proloterapi merupakan prosedur terapi yang digunakan untuk manajemen kondisi muskuloskeletal kronis termasuk osteoarthritis.<sup>6</sup> Prinsip proloterapi adalah injeksi larutan iritan volume kecil (0,5-6 ml), biasanya menggunakan dekstrosa hipertonik pada ligamen yang sakit dan pelekatan tendon serta sendi yang berdekatan.<sup>11</sup> Dekstrosa hipertonik merupakan larutan yang paling banyak dipakai untuk proloterapi dan pada beberapa penelitian klinis memiliki luaran yang memuaskan. Keunggulan lain yaitu larutan dekstrosa ini murah, banyak tersedia dan dilaporkan cukup aman.<sup>12</sup> Pada tinjauan kepustakaan ini diharapkan dapat memberikan informasi yang lebih jelas mengenai terapi proloterapi dekstrosa pada osteoarthritis lutut.

## Definisi

Proloterapi merupakan terapi injeksi untuk kondisi muskuloskeletal kronis, termasuk osteoarthritis lutut, yang memiliki target nyeri beragam di dalam dan sekitar sendi. Proloterapi ini pertama kali muncul pada tahun 1937, yang juga disebut “*sclerotherapy*” karena pembentukan scar pada awal injeksi. Teknik injeksi ini diresmikan pada tahun 1950, dengan istilah “*proloterapi*” (dari “*terapi proliferasi*”), yang diadopsi ketika peneliti menemukan pembesaran area penampang lintang pada jaringan ligamen setelah injeksi proloterapi pada hewan coba. Beberapa literatur dari tahun 1930 sampai awal 2000 menunjukkan hasil klinis yang positif.<sup>13,14</sup>

Teknik pada proloterapi merupakan teknik injeksi regeneratif non bedah yang memasukkan sedikit larutan iritatif ke tempat yang nyeri dan insersi tendon, sendi, dan ligamen serta daerah sekitar sendi selama beberapa kali pemberian untuk merangsang pertumbuhan sel dan jaringan normal.<sup>15</sup> Terdapat beberapa proliferasi yang dapat diklasifikasikan menjadi 3 kelas. Agen osmotik merupakan kelas pertama, meliputi dekstrosa hiperosmolar, zinc sulfat, dan gliserin, agen ini menyebabkan dehidrasi sel lokal. Agen iritan yaitu fenol dan guaiacol bertindak secara langsung merusak membran sel atau menyebabkan sel lokal

menjadi antigenik. Agen kemotaktik merupakan kelas terakhir, yang sering dipakai adalah sodium morrhuate, bertindak sebagai kemotaktik terhadap sel-sel inflamasi.<sup>16</sup>

Agen proloterapi yang sering digunakan dalam praktik klinis adalah dekstrosa dengan konsentrasi berkisar antara 12,5% sampai 25%.<sup>17</sup> Dekstrosa dianggap proliferasi yang ideal karena sifatnya yang larut air yang merupakan komponen kimia darah normal dan dapat diinjeksikan ke beberapa area dengan aman serta bisa diberikan dalam jumlah besar. Larutan dekstrosa hipertonik menyebabkan dehidrasi sel di tempat injeksi sehingga memicu trauma jaringan lokal. Hal ini dapat menarik granulosit dan makrofag serta merangsang penyembuhan.<sup>18</sup>

### **Mekanisme**

Pada sel normal manusia mengandung 0,1% dekstrosa. Peningkatan konsentrasi glukosa (dekstrosa) menyebabkan peningkatan sintesis protein seluler, sintesis DNA, volume sel, dan proliferasi.<sup>19</sup> Diduga proloterapi menyebabkan inflamasi ringan dan penekanan sel pada ligamen atau area tendon, pelepasan sitokin, dan faktor pertumbuhan yang menimbulkan kaskade penyembuhan baru di area tersebut serta menyebabkan pengaktifan fibroblas, menghasilkan prekursor kolagen, dan

penguatan jaringan ikat.<sup>16</sup> Pada proloterapi dekstrosa, terjadi peningkatan level glukosa ekstraseluler dan adanya kontak sel manusia dengan lingkungan hipertonik yang menyebabkan peningkatan beragam faktor pertumbuhan pada sel yang berbeda.<sup>20</sup> Larutan dekstrosa hipertonik menstimulasi proliferasi kondrosit, osteosit, dan fibroblas. Sel-sel ini kemudian mengeluarkan matriks ekstraseluler yang dapat meningkatkan stabilitas sendi dengan mengencangkan dan menguatkan ligamen, tendon, dan struktur penstabil sendi.<sup>20,21</sup>

Pada penelitian hewan, diduga dekstrosa memiliki efek biologis spesifik terutama inflamasi dan penguatan ligamen. Dekstrosa dilaporkan dapat menciptakan respons inflamasi lokal pada ligamen lutut tikus. Jaringan fleksor retinakulum pada kelinci menunjukkan peningkatan kekuatan dan ketebalan jaringan dibandingkan kelinci yang diberikan injeksi salin. Penelitian hewan dilaporkan bahwa injeksi dekstrosa sekitar tendon menyebabkan proliferasi vaskuler dan fibroblas, deposisi kolagen, dan peningkatan ketebalan ligamen serta penyerapan energi dan kemampuan menahan beban. Dekstrosa juga diduga memiliki efek spesifik sensori neural yang berhubungan dengan neuroinflamasi yang dipahami memegang peran dalam nyeri osteoarthritis.<sup>22,23</sup>

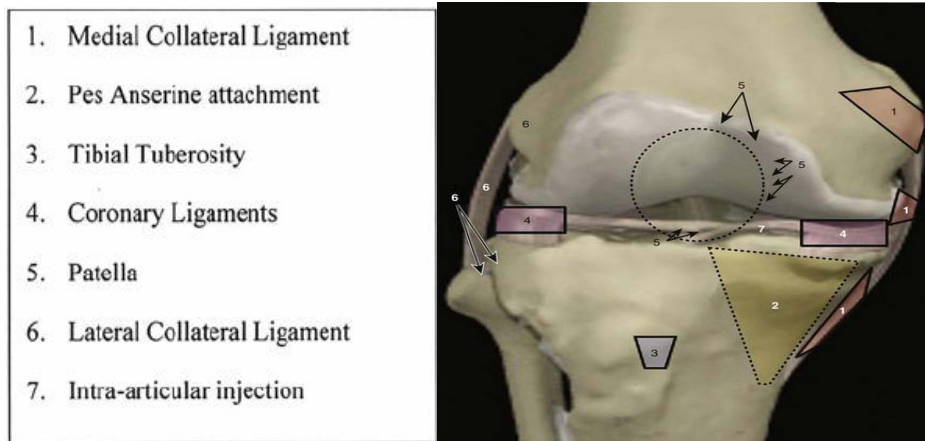
Mekanisme yang lain dari proloterapi dekstrosa yaitu larutan glukosa hiperosmolar menyebabkan hiperpolarisasi saraf melalui pembukaan saluran potasium sehingga dapat menurunkan transmisi serabut nyeri nosiseptif. Disamping itu, proloterapi dekstrosa dapat menghambat reseptor vanilloid tipe 1, membran kanal kation yang mengizinkan masuknya Na<sup>+</sup> dan Ca<sup>2+</sup>. Masuknya sodium menghasilkan potensial aksi dan nosisepsi, sedangkan kalsium menyebabkan pelepasan substansi P dan peptida kalsitonin. Penghambatan kedua kation ini secara teori meminimalkan nyeri neuropatik, edema, dan tekanan jaringan intramuskular.<sup>6</sup> Hipotesis mengenai mekanisme anti nyeri meliputi: merangsang penyembuhan lokal jaringan intra dan ekstra artikular, menurunkan instabilitas sendi dengan penguatan ligamen, menstimulasi proliferasi sel.<sup>11,17,24,25</sup>

### **Metode Pemberian**

Terdapat tiga metode utama proloterapi. Proloterapi enthesofascial intraartikular merupakan metode klasik, lokasi injeksinya terletak di korteks tulang atau ke dalam sendi. Proloterapi miofascial yaitu injeksi jaringan lunak spesifik dari korteks tulang, di luar sendi dan di bawah fasia subkutan. Proloterapi neurofasial

yaitu injeksi di sekitar saraf sensorik perifer.<sup>23</sup> Pada gambar 1 dipaparkan letak lokasi injeksi proloterapi dekstrosa.<sup>16</sup>

Dosis yang diberikan bervariasi, antara 1 sampai 5 dosis dengan rata-rata pemberian 3 dosis. Frekuensi pemberian antara sekali dalam 2 bulan sampai sekali dalam seminggu, tapi paling banyak digunakan adalah sekali dalam sebulan. Konsentrasi dekstrosa yang digunakan untuk injeksi intraartikular juga bervariasi antara 10-25%, yang paling sering adalah 25%, dengan volume yang digunakan 2-8 ml, biasanya 6 ml.<sup>26</sup> Konsentrasi 25% dekstrosa bisa didapatkan dengan melarutkan 5 ml dekstrosa 50% dengan 5 ml lidokain 1%.<sup>16</sup> Untuk pemberian ekstraartikular, konsentrasi yang paling sering adalah 15%, diinjeksikan ke tendon dan insersi ligamen, titik nyeri dan titik saraf sensorik superfisial.<sup>26</sup> Konsentrasi dekstrosa 15 % didapat dengan melarutkan 6,75 ml dekstrosa 50%, 4,5 ml lidokain 1%, 11,25 ml 0,9% salin.<sup>16</sup> Dosis yang direkomendasikan untuk mencapai keuntungan terapeutik maksimal adalah 2-6 sesi proloterapi dengan interval setiap bulan, menggunakan konsentrasi 25% untuk intraartikular dan 15% untuk ekstraartikular.<sup>26</sup>



Gambar 1 Lokasi injeksi proloterapi.

Dikutip dari: Rabago *et al.*, 2012<sup>16</sup>

### Kontraindikasi dan Efek Samping

Terdapat beberapa kontraindikasi absolut pada proloterapi osteoarthritis lutut, yaitu infeksi lutut akut, gout arthritis akut, fraktur akut, dan arthritis reumatoid akut yang mengalami *flare*. Alergi jagung juga kontraindikasi pada proloterapi dekstrosa tapi jarang terjadi. Efek jarum meliputi nyeri dan sedikit perdarahan serta adanya sensasi penuh dan kebas di sekitar tempat injeksi tapi semua ini biasanya hilang sendiri. Nyeri ringan sampai sedang setelah prosedur proloterapi terjadi pada sekitar 10% partisipan pada penelitian Rabago *et al* dengan durasi 1 sampai 5 hari. Nyeri setelah tindakan ini berespons baik terhadap asetaminofen.<sup>20</sup> Beberapa klinisi biasanya memberikan kompres air dingin (es), asetaminofen/hidrokodeon dosis rendah atau oksikodon untuk nyeri dalam 3 hari setelah tindakan. Obat-obat antiinflamasi non steroid secara umum

dihindari karena efeknya yang menghambat kaskade inflamasi dan penyembuhan. Kegiatan rutin dapat dilakukan secara bertahap dalam 1-2 minggu setelah tindakan.<sup>27</sup>

### PEMBAHASAN

Aplikasi proloterapi dekstrosa hipertonik pada pasien osteoarthritis lutut menunjukkan perbaikan nyeri dan fungsinya selama 12 bulan atau lebih serta tanpa ada efek samping yang muncul.<sup>16,21</sup> Injeksi dekstrosa hipertonik intraartikular dan ekstraartikular dalam tiga sampai lima kali sesi memiliki efek klinis dan statistik yang signifikan dalam perbaikan skor WOMAC (*Western Ontario McMaster University Osteoarthritis Index*), skala nyeri dan fungsionalnya.<sup>11</sup> Proloterapi memberikan efek positif pada skor WOMAC dan skor nyeri dalam 12 minggu terapi dan akan terus bertahan sampai 52 minggu.<sup>6</sup> Bahkan pada penelitian Rabago

*et al* menyatakan bahwa proloterapi memiliki efek jangka panjang yang ditunjukkan dengan perbaikan WOMAC sampai 3,5 tahun setelah terapi pertama.<sup>27</sup>

Dibandingkan dengan terapi konservatif (fisioterapi dan program latihan), proloterapi dekstrosa hipertonik pada pasien osteoarthritis lutut menunjukkan penurunan nyeri dan perbaikan fungsi yang lebih besar. Proloterapi dekstrosa juga memiliki efikasi yang lebih besar dibandingkan anestesi lokal. Kemungkinan mekanisme yang mendasari efek analgetik jangka pendek proloterapi dekstrosa yaitu berdasarkan mekanisme neurogenik dan efek analgesik jangka panjangnya melalui mekanisme perbaikan jaringan dan kartilago.<sup>26</sup>

Pada review sistematis, didapatkan bukti kuat level 1 bahwa pada pasien osteoarthritis lutut, proloterapi dekstrosa menyebabkan perbaikan yang signifikan, termasuk penurunan nyeri dan edema, peningkatan fleksi lutut, penebalan kartilago patellofemoral lateral, dan penurunan kelemahan.<sup>15</sup> Keunggulan proloterapi dekstrosa yaitu aman, murah, mudah diberikan, dan tidak ada penelitian yang melaporkan efek samping jangka panjang maupun permanen.<sup>6</sup>

## **KESIMPULAN**

Proloterapi merupakan salah satu modalitas pilihan untuk osteoarthritis lutut.

Pemberian bisa dilakukan sekali sebulan dengan durasi 3 bulan. Dosis dekstrosa yang dapat diberikan, yaitu dekstrosa 25% intraartikuler dan dekstrosa 15% untuk ekstraartikuler. Mekanisme proloterapi dekstrosa ini merangsang penyembuhan lokal jaringan intra dan ekstra artikular, menurunkan instabilitas sendi dengan penguatan ligamen, dan menstimulasi proliferasi sel. Proloterapi dekstrosa mempunyai beberapa keunggulan, yaitu aman, murah, mudah diberikan, dan tidak ada penelitian yang melaporkan efek samping jangka panjang maupun permanen.

## **KONFLIK KEPENTINGAN**

Pada penulisan artikel tinjauan pustaka ini tidak terdapat konflik kepentingan.

## **UCAPAN TERIMAKASIH**

Penulis mengucapkan terimakasih kepada pihak yang membantu penulisan karya ilmiah ini.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Tuhina Neogi. The Epidemiology and Impact of Pain in Osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2014;21(9):1145–53.
2. Mobasher A, Matta C, Zákány R, Musumeci G. Chondrosenescence: Definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Maturitas* [Internet]. 2015;80(3):237–

44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.003>
3. Sit RWS, Wu RWK, Reeves KD, Rabago D, Chan DCC, Yip BHK, et al. Efficacy of intra-articular hypertonic dextrose prolotherapy versus normal saline for knee osteoarthritis: A protocol for a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):1–8.
4. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020;29–30:100587. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100587>
5. Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Kementrian Kesehatan RI. 2018;53(9):1689–99.
6. Hassan F, Trebinjac S, Murrell WD, Maffulli N. The effectiveness of prolotherapy in treating knee osteoarthritis in adults: A systematic review. *Br Med Bull.* 2017;122(1):91–108.
7. Smith-Ray RL, Fitzgibbon ML, Tussing-Humphreys L, Schiffer L, Shah A, Huber GM, et al. Fit and Strong! Plus: Design of a Comparative Effectiveness Evaluation of a Weight Management Program for Older Adults with Osteoarthritis. *Bone* [Internet]. 2014;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
8. Lapane KL, Yang S, Driban JB, Liu S-H, Dubé CE, McAlindon TE, et al. Effects of prescription non-steroidal anti-inflammatory agents on symptoms and disease progression among patients with knee osteoarthritis. *Bone* [Internet]. 2015;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
9. Hung CY, Hsiao MY, Chang KV, Han DS, Wang TG. 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(October):847–57.
10. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2019;27(11):1578–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>



11. Sit RWS, Chung VCH, Reeves KD, Rabago D, Chan KKW, Chan DCC, et al. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(May):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep25247>
12. Reeves KD, Sit RWS, Rabago DP. Dextrose Prolotherapy: Review of Evidence. *Clin Key*. 2016;1–37.
13. 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.
14. Rabago D, Slattengren A, Zgierska A. Prolotherapy in Primary Care Practice. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2010;37(1):65–80.
15. Hauser RA, Lackner JB, Steilen-Matias D, Harris DK. A systematic review of dextrose prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2016;9:139–59.
16. 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.
17. Distel LM, Best TM. Prolotherapy: a clinical review of its role in treating chronic musculoskeletal pain. *PM R* [Internet]. 2011;3(6 Suppl 1):S78–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.04.003>
18. 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* [Internet]. 2011;15(2):74–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.trap.2011.05.002>
19. Hauser RA, Hauser MA. Evidence-Based Use of Dextrose Prolotherapy for Musculoskeletal Pain: A Scientific Literature Review. *J Prolotherapy*. 2011;3(4):765–89.
20. 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.
21. 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 Musculoskelet Dis.* 2015;7(2):35–44.
22. Reeves KD, Sit RWS, Rabago DP. Dextrose Prolotherapy: A Narrative Review of Basic Science, Clinical Research, and Best Treatment Recommendations. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2016;27(4):783–823. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2016.06.001>
23. Bayat M, Hadavand F. Comparison of Efficacy between Dextrose Neurofascial Prolotherapy and Intra-articular Corticosteroid Injection in Patient with Moderate to Severe Knee Osteoarthritis: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. 2019;1(4):194–202.
24. Vora A, Borg-Stein J, Nguyen RT. Regenerative Injection Therapy for Osteoarthritis: Fundamental Concepts and Evidence-Based Review. *PM R* [Internet]. 2012;4(5 SUPPL.):S104–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.02.005>
25. 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(5):737–43.
26. Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Legorreta-Ramírez BG, Burad Fonz W, Magaña-Ricardéz D, González-Castro TB, et al. Prolotherapy for knee osteoarthritis using hypertonic dextrose vs other interventional treatments: systematic review of clinical trials. *Adv Rheumatol (London, England).* 2019;59(1):39.
27. Rabago D, Nourani B. Prolotherapy for Osteoarthritis and Tendinopathy: a Descriptive Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(6).