

مقایسه تاثیر هیالورونیک اسید و دکستروز پرولوتراپی داخل مفصلی در درمان درد استئوآرتروز زانو

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۸/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۰/۲۱

چکیده

سید مسعود هاشمی^{۱*}
فیروز مددی،^۲ سعید رضوی^۱
مهشید نیکوسرشت^۳
فرشاد حسن زاده کیابی^۱
سمیه نصیری پور^۴

۱- گروه بیهوشی و درد، بیمارستان اختر، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران.
۲- گروه ارتوپدی، بیمارستان اختر، دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهشتی، تهران، ایران.
۳- گروه بیهوشی و درد، بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۴- گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، الهیه، بیمارستان اختر، بخش درد
تلفن: ۰۲۱-۲۲۶۱۲۲۵۲
E-mail: dr.hashemi@sbm.ac.ir

زمینه و هدف: در درمان استئوآرتروز زانو قبل از جراحی از درمان‌های نگه‌دارنده استفاده می‌شود. در این مطالعه اثرات کوتاه‌مدت هیالورونیک اسید و دکستروز پرولوتراپی داخل مفصلی در بهبود درد و عملکرد زانو و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به استئوآرتروز زانو ارزیابی و مقایسه شد. روش بررسی: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور انجام شد. از ۱۰۰ بیمار با سن ۷۰-۴۰ سال، که بر اساس کرایتریای ACR برای آن‌ها تشخیص استئوآرتروز زانو داده شده بود و بیش از سه ماه درد داشتند، ۵۰ بیمار در گروه هیالورونیک اسید، ۲ml تزریق داخل مفصلی هیالورونیک اسید (سینوکروم فورت ۱٪) پنج جلسه هفته‌ای یک‌بار و ۵۰ بیمار در گروه دکستروز پرولوتراپی، در سه جلسه ماهیانه ۲ml پرولوتراپی با دکستروز ۲۵٪ دریافت کردند. بیماران قبل و پس از درمان از نظر درد و عملکرد زانو با استفاده از پرسش‌نامه KOOS بررسی شدند. بیماران توسط فرد غیر مطلع از نوع درمان ۱۲ هفته پس از تزریق ارزیابی شدند. سپس اطلاعات حاصله از بیماران ثبت شدند. یافته‌ها: میانگین سن افراد مورد بررسی ۶۰/۶±۸/۲ سال بود. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه در اسکورهای درد زانو و عملکرد آن دیده نشد ($P < 0/05$). اسکورهای تمام موارد پرسش‌نامه KOOS پس از درمان بهبود معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/001$). تغییرات اسکورها نسبت به میزان پایه پس از درمان بین دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P < 0/05$). نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد، تزریق داخل مفصلی دکستروز پرولوتراپی ۲۵٪ به اندازه هیالورونیک اسید (سینوکروم فورت ۱٪) در درمان درد استئوآرتروز زانو، موثر و ایمن است.

کلمات کلیدی: استئوآرتروز زانو، هیالورونیک اسید، دکستروز پرولوتراپی.

مقدمه

بالایی برخوردار است.^۳ با انجام روزافزون جراحی برای درمان استئوآرتروز زانو، هنوز جهت اجتناب از اثرات سیستمیک ناخواسته نیاز به انجام مداخلات درمانی نگه‌دارنده شامل آموزش بیماران، تعدیل فعالیت، استفاده از بریس، داروهای ضد التهابی و ضد درد، درمان‌های فیزیوتراپی، تزریق داخل مفصلی اسیدهیالورونیک و پرولوتراپی با دکستروز می‌باشد.^{۴،۵} تزریق داخل مفصلی هیالورونیک اسید و کورتیکواستروئیدها از رایج‌ترین روش‌های درمانی استئوآرتروز به خصوص در بیمارانی است که سایر روش‌های درمانی به دلیل سمیت یا عدم تاثیر با شکست مواجه شده‌اند. در بسیاری از مطالعات اثرات مفید تزریق داخل مفصلی هیالورونیک اسید در کنترل

بیماری‌های دژنراتیو مفصلی (Degenerative Joint Disease (DJD) از شایع‌ترین بیماری‌های روماتیسمی در سراسر جهان می‌باشند که شایع‌ترین آن‌ها استئوآرتروز می‌باشد. این بیماری به‌طور شایع مفاصل ران، زانو، ستون فقرات و انگشتان را درگیر می‌کند. استئوآرتروز چهارمین علت ناتوان‌کننده زندگی و ۳٪ کل علل ناتوان‌کننده زندگی را شامل می‌شود.^۱ شیوع استئوآرتروز زانو در سنین بیش از ۱۵ سال ۷/۹٪ می‌باشد.^۲ در ایران شیوع استئوآرتروز زانو در سنین بیش از ۱۵ سال حدود ۱۵/۳۴٪ می‌باشد که از شیوع

مراجعه کننده به کلینیک درد بیمارستان اختر طی سال‌های ۹۰-۱۳۸۹، ۱۰۰ نفر به روش غیرتصادفی ساده انتخاب شدند. معیار ورود شامل سن بین ۴۰ تا ۷۰ سال، درد استئوآرتریت زانو بیش از سه ماه، یافته‌های رادیولوژیک تأیید کننده استئوآرتریت زانو براساس کرایتریای American College of Rheumatology (ACR)^{۲۵} و داشتن رضایت مبنی بر شرکت در طرح بود. بیمارانی که رضایت به شرکت در طرح نداشتند، بیماران با سابقه جراحی زانو، دفورمیتی و کتتراکچر اندام تحتانی، بیماری نوروماسکولار اندام تحتانی، پاتولوژی کمتری حاد، تزریق داروهای استروئیدی طی دو ماه اخیر، سابقه آرتریت روماتوئید التهابی، دیابت، حاملگی، BMI>۳۵، بیماران کاندید جراحی زانو، وجود انحراف زانو (واروس یا والگوس بیش‌تر از پنج درجه) که با گرافی Three joint view تأیید شده بود، وجود درد رادیوکولار زانو، مصرف داروهای ضد انعقادی، آرتروز پس از تروما، تزریق اینترآرتیکولار هیالورونیک اسید طی ۱۲ ماه گذشته از مطالعه خارج شدند. لازم به ذکر است که در این بیماران تشخیص استئوآرتریت زانو براساس یافته‌های رادیوگرافی مطابق با کرایتریای Kellgren-lawrence داده شد.^{۲۶} سپس بیماران بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه ۵۰ نفری تزریق هیالورونیک اسید (گروه اول) و پرولوتراپی با دکستروز ۲۵٪ (گروه دوم) تقسیم شدند. سپس بیمار در وضعیت سوپاین قرار داده شد، با فلکسیون زانو به اندازه ۱۵-۱۰ درجه در سمت مدیال زانو لندمارک ناحیه تزریق مشخص شد. سپس محل تزریق با محلول پوئیدون آیدین ضد عفونی و با تزریق یک میلی‌لیتر محلول لیدوکائین ۲٪ ناحیه تزریق بی‌حس شد و با استفاده از سوزن شماره ۲۷ پس از آسپیراسیون و اطمینان از قرارگیری صحیح سوزن، داخل مفصل تزریق انجام شد. گروه اول دو میلی‌لیتر محلول هیالورونیک اسید (سینوکروم ۱٪)، شرکت سازنده CROMA، کشور اتریش، پنج تزریق به فواصل یک هفته و گروه دوم دو میلی‌لیتر دکستروز ۲۵٪، سه تزریق به فواصل یک‌ماه دریافت کردند. پنج آیتم شامل درد، علایم خشکی زانو، فعالیت‌های روزانه، عملکرد ورزشی و تفریحی و کیفیت زندگی مرتبط با زانو بر اساس پرسش‌نامه Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)^{۲۷} در دو نوبت، قبل از شروع درمان و سه ماه پس از آخرین تزریق توسط بیمار تکمیل شد. سپس اطلاعات دموگرافیک و نتایج حاصله از پرسش‌نامه KOOS در برگه‌های اطلاعاتی از پیش آماده شده ثبت شدند. کلیه

درد و فعالیت بیماران نشان داده شده است.^{۱۰-۶} پرولوتراپی یکی دیگر از روش‌های درمانی است که منجر به افزایش میزان فاکتور رشد و تاثیر آن در ترمیم بافت یا رشد آن می‌شود. پرولوتراپی (Prolotherapy) اولین بار توسط Hackett در سال ۱۹۵۰ توصیف شد و به دنبال آن مطالعات مختلف بالینی بر روی انسان و حیوان انجام شد.^{۱۶-۱۱} در دکستروز پرولوتراپی، افزایش گلوکز خارج سلولی موجب افزایش فاکتورهای رشد چندگانه پلی‌پپتید در سلول‌های مختلف انسانی می‌شود.^{۲۱-۱۷} تماس سلول‌های انسانی با محیط هیپرتونیک طی چند ثانیه تا چند دقیقه منجر به افزایش سطح DNA فاکتورهای رشد می‌شود.^{۲۳-۲۲} محلول دکستروز هیپرتونیک با دو مکانیسم فوق منجر به افزایش میزان فاکتورهای رشد می‌شود و دارای قابلیت بهبود وضعیت بحرانی سلول‌های مفاصل مانند کندروسیت‌ها (تولید سلول‌های غضروفی)، اوستئوسیت‌ها (تولید سلول‌های استخوانی) و فیبروبلاست‌ها (تولید سلول‌های تاندون، لیگامان و دیگر بافت‌های نرم) می‌باشد. در مطالعه Reeves گزارش کرد که پرولوتراپی با دکستروز ۱۰٪ به‌طور معنی‌داری نسبت به پلاسبو موجب بهبود درد و علایم بالینی بیمار می‌شود.^{۲۴} تاکنون مطالعات مختلفی در مورد اثرات درمانی دکستروز پرولوتراپی با غلظت‌های مختلف در درمان استئوآرتریت صورت گرفته است ولی هنوز اثرات درمانی آن نامشخص مانده و به آن پاسخ داده نشده است. با توجه به نظرات متناقض و مطالعات بسیار محدودی که در مورد تاثیر درمانی دکستروز پرولوتراپی برای درمان درد استئوآرتریت زانو انجام شده و این‌که تاکنون مطالعه‌ای در مورد دکستروز پرولوتراپی با غلظت ۲۵٪ و مقایسه آن با هیالورونیک اسید برای درمان درد استئوآرتریت زانو انجام نشده است، لذا پیشنهاد گردید با طراحی این مطالعه، اثرات کوتاه‌مدت هیالورونیک اسید و دکستروز پرولوتراپی داخل مفصلی در بهبود درد و عملکرد زانو و کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو ارزیابی و مقایسه شود.

روش بررسی

پس از اخذ تاییدیه کمیته اخلاق و پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهیدبهبشتی، در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده انجام شد، از بین بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو

۷۰-۴۰ سال بود. میزان کاهش درد دوازده هفته پس از تزریق در گروه دکستروز پرولوتراپی $24/2 \pm 11/05$ ($P=0/0001$) و در گروه هیالورونیک اسید $24/7 \pm 12/4$ ($P=0/0001$) بود. مقایسه شدت درد قبل از تزریق و دوازده هفته پس از تزریق بین گروه‌های مختلف بیماران از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P>0/05$). تغییرات کاهش درد پس از درمان بین دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P=0/880$).

مقایسه اطلاعات دموگرافیک بیماران بین دو گروه مورد بررسی در جدول ۱ آمده است. مقایسه اسکورهای قبل و پس از درمان در دو گروه بیماران در جدول ۲ آمده است.

اطلاعات کدگذاری شده، توسط برنامه آماری SPSS ویراست ۱۶ وارد حافظه رایانه گردیدند. سپس با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov نرمال بودن پراکنندگی نمونه‌ها بررسی شد و مقایسه متغیرهای کمی بین گروه‌ها توسط آزمون Student's t-test، Paired t-test، Mann-Whitney test و مقایسه کیفی توسط آزمون χ^2 محاسبه گردید. همچنین از نظر آماری $P<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سن افراد مورد بررسی $60/6 \pm 8/2$ سال در محدوده سنی

جدول- ۱: مقایسه اطلاعات دموگرافیک بیماران بین دو گروه مورد بررسی

P*	دکستروز پرولوتراپی (۵۰ زانو)	هیالورونیک اسید (۵۰ زانو)	مجموع	
۰/۶۵۰	۶۰/۱±۸/۲	۶۰/۱±۸/۳	۶۰/۶±۸/۲	سن (سال)
۰/۳۲۰	۲۵/۲±۲/۲	۲۵/۸±۲/۲	۲۵/۵±۲/۲	BMI (kg/m ²)
۰/۸۵۶	۲۰/(۳۸/۵)	۱۸/(۳۶)	۳۸/(۳۷/۳)	جنس: مرد
	۳۰/(۶۱/۵)	۳۲/(۶۴)	۶۳/(۶۲/۷)	زن
	۱۴/(۲۶/۹)	۱۶/(۳۲)	۳۰/(۲۹/۴)	شغل: آزاد
۰/۵۸۱	۲۴/(۵۰)	۲۸/(۵۶)	۲۶/(۵۲/۹)	خانه‌دار
	۱۲/(۲۳/۱)	۶/(۱۲)	۹/(۱۷/۶)	بازنشسته

* آزمون آماری: t-test، مقادیر معنی‌دار $P<0/05$.

جدول- ۲: مقایسه اسکورهای قبل و پس از درمان بین دو گروه مورد بررسی

P*	دکستروز پرولوتراپی (۵۰ زانو)				هیالورونیک اسید (۵۰ زانو)			
	P ^۲	P ^۱	بعد	قبل	P ^۲	P ^۱	بعد	قبل
۰/۸۱۶	<0/001	0/644	0/880	68/8±11/4	44/6±16/8	69/8±10/2	45/1±19/8	نمره درد
0/595	<0/001	0/459	0/462	54/9±8/9	44/8±9/4	56/1±8/3	46/4±10/4	نمره علائم خشکی زانو
0/573	<0/001	0/538	0/757	71/5±12/7	43/2±16/2	70±11	44/2±17/9	نمره فعالیت‌های روزانه
0/063	<0/001	0/042	0/038	42/5±13/4	13/7±15/5	48/4±15/2	24/4±21/8	نمره عملکرد ورزشی و تفریحی
0/184	<0/001	0/338	0/802	38/8±14/6	25±17/6	41/3±11/2	26/3±17/8	نمره کیفیت زندگی مرتبط به زانو

P^۱: مقایسه قبل از درمان بین دو گروه، P^۲: مقایسه بعد از درمان بین دو گروه، P^۳: مقایسه قبل و پس از درمان در هر گروه، P^۴: تغییرات پس از درمان نسبت به میزان پایه بین دو گروه

* آزمون آماری: Mann-Whitney مقادیر معنی‌دار $P<0/05$.

بحث

قابل توجه شلی لیگامان‌های زانو می‌شود.^{۳۵} در مطالعه دیگری برای درمان استئوآرتریت مفاصل انگشت از دکستروز ۱۰٪ به فواصل دو ماه استفاده کردند که با اثرات سودمند درمانی همراه بود.^{۳۴} در مطالعه دیگری گزارش کردند در کشورهای جهان سوم که انجام اعمال جراحی کارگذاری زانو قابل دسترسی نیست، بر خلاف علامت‌دار بودن بیماران، ورزش، فیزیوتراپی یا NSAIDs تجویز می‌شود. این پژوهش‌گران نشان دادند دکستروز ۱۰٪ می‌تواند شلی لیگامان ACL را که با پارگی همراه نباشد، اصلاح کند و همچنین سبب پیشگیری از شلی تدریجی پس از جراحی در مفاصل با پتانسیل جابه‌جایی شود.^{۳۶} احتمالاً تزریق یک محلول محرک مانند دکستروز به داخل مفصل آسیب دیده، با واکنش‌های التهابی موضعی موجب افزایش خون‌رسانی در اطراف مفصل و بافت آسیب دیده می‌شود و از این طریق خودبه‌خود موجب ترمیم در آن ناحیه می‌شود. در مطالعاتی نیز نشان دادند که پرولوتراپی در کنترل درد و برگشت آسیب مفصل موثر است.^{۳۷} با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، استفاده از دکستروز پرولوتراپی روشی ساده، ایمن، ارزان، در دسترس و بدون عارضه نسبت به درمان‌های دیگر در این بیماران می‌باشد که توسط دیگر مطالعات نیز تایید شده است.^{۳۸-۴۱}

در یک مطالعه مروری توسط Uthman نیز که درمان‌های مختلف اینترآرتیکولار برای استئوآرتریت را در سال‌های ۲۰۰۲-۱۹۶۸ بررسی کرده بود، گزارش کرد دکستروز پرولوتراپی دارای قابلیت درمان آرتريت مفاصل می‌باشد.^{۴۲} در مطالعه حاضر نشان داده شد که دکستروز پرولوتراپی به اندازه تزریق داخل مفصلی هیالورونیک اسید در درمان درد استئوآرتریت زانو موثر است. لذا در این مطالعه به دلیل ایمنی، نتایج درمان، ارزان بودن دکستروز، کم‌تر تهاجمی بودن یا تعداد کم‌تر دفعات تزریق و پذیرش راحت آن توسط بیمار، پرولوتراپی با دکستروز ۲۵٪ در درمان درد استئوآرتریت زانو در کوتاه‌مدت درمانی موثر و ایمن شناخته شده است. بنابراین به متخصصین درد پیشنهاد می‌گردد که در درمان درد بیماران مبتلا به استئوآرتریت زانو پرولوتراپی با دکستروز ۲۵٪ را در سه تزریق به فواصل یک‌ماه در نظر داشته باشند. پیشنهاد می‌گردد این مطالعه با حجم نمونه بیش‌تر با پی‌گیری کوتاه‌مدت و بلندمدت و غلظت‌های مختلف دکستروز و دفعه‌های مختلف پرولوتراپی و مقایسه آن با سینوکروم فورت ۲٪ انجام شود.

استئوآرتریت زانو یکی از علل اصلی بیماری‌های ناتوان‌کننده می‌باشد که درمان جراحی آن با نتایج مطلوبی همراه است ولی با توجه به خطرات جراحی نمی‌توان در تمام موارد استئوآرتریت اقدام به جراحی نمود. علاوه بر آن هیچ‌یک از بیماران مبتلا به استئوآرتریت تمایل به انجام جراحی ندارند.^{۲۸} بنابراین تشخیص زودرس بیماری و مداخلات درمانی نگه‌دارنده در این بیماران در اولویت می‌باشد.^{۴۵} امروزه از تزریق داخل مفصلی هیالورونیک اسید به‌طور وسیعی در درمان استئوآرتریت زانو استفاده می‌شود.^{۶-۱۰} مکانیسم اثر هیالورونیک اسید از طریق افزایش تعداد کندروسیت‌های زنده، ایجاد ضخامت و ترمیم در سطح غضروف، پیشگیری از تولید نیتریک اکساید در مایع Synovia و مینیسک، مهار آپتوز کندروسیت، کاهش ماتریکس متالوپروتئیناز-۳ و اینترلوکین-۱ بتا در مایع Synovia می‌باشد.^{۲۹-۳۲} هیالورونیک اسید جزئی از ترکیب طبیعی غضروف است و نقش مهمی در خاصیت ویسکوالاستیسیته مایع سینوویال دارد. هیالورونیک اسید لوبریکانت مفصل و فاکتور فیزیولوژیک رشد غضروف می‌باشد. در مطالعه حاضر، در هر یک از گروه‌های هیالورونیک اسید و دکستروز پرولوتراپی درد زانو کاهش معنی‌داری را نشان داد ولی مقایسه نتایج درمانی در دو گروه درمانی هیالورونیک اسید و دکستروز پرولوتراپی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. براساس نتایج دیگر مطالعات انجام شده، افزایش گلوکز خارج سلولی حتی به میزان ۵٪ موجب افزایش میزان IGF-1، IGF-2، در مزانشیال سلول‌های انسانی،^{۲۰} TGF-β^۱ در سلول‌های تک‌هسته‌ای انسانی^{۲۱} و مزانشیال انسانی،^{۲۰، ۱۷} PDGF-β (پلاکت مشتق شده از فاکتور رشد β)، در سلول‌های مزانشیال انسانی^{۱۷} و سلول‌های اندوتلیال کاپیلاری،^{۳۳} bFGF در فیبروبلاست‌های لته‌ای انسانی،^{۱۹} CTGF فاکتور رشد بافت نرم در سلول‌های مزانشیال انسان،^{۱۸} می‌شود. هم‌چنین گلوکز سلول‌های منونوکلئار خونی پتانسیل فاکتورهای مخرب (اینترلوکین‌ها مانند IL-2، IL-6، IL-10) را ساپرس می‌کند.^{۲۱} از طرفی پاسخ سلولی به افزایش گلوکز خارج سلولی سریع می‌باشد و میزان DNA مربوط به تولید فاکتور رشد در اثر تماس سلولی با افزایش گلوکز نیز افزایش می‌یابد.^{۳۴} در مطالعه‌ای نیز گزارش کردند استفاده از محلول ترکیبی (فنل ۱/۲۵٪، دکستروز ۱۲/۵٪ و گلیسرین ۱۲/۵٪) موجب بهبود

References

- World Health Organization (WHO). Symmons D, Mathers C, Pflieger B. Global burden of osteoarthritis in the year 2000. [Internet] 2000 [2010 April 12]; Available from: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_osteoarthritis.pdf
- Haq SA, Davatchi F. Osteoarthritis of the knees in the COPCORD world. *Int J Rheum Dis* 2011;14(2):122-9.
- Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR). The APLAR Community Oriented Program for Control of Rheumatic Disease (COPCORD), 2003.
- Buckwalter JA, Stanish WD, Rosier RN, Schenck RC Jr, Dennis DA, Coutts RD. The increasing need for nonoperative treatment of patients with osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(385):36-45.
- Leslie M. Knee osteoarthritis management therapies. *Pain Manag Nurs* 2000;1(2):51-7.
- Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2002;162(3):292-8.
- Bunyaratavej N, Chan KM, Subramanian N. Treatment of painful osteoarthritis of the knee with hyaluronic acid. Results of a multicenter Asian study. *J Med Assoc Thai* 2001;84 Suppl 2:S576-81.
- Waddell D, Rein A, Panarites C, Coleman PM, Weiss C. Cost implications of introducing an alternative treatment for patients with osteoarthritis of the knee in a managed care setting. *Am J Manag Care* 2001;7(10):981-91.
- Ayral X. Injections in the treatment of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15(4):609-26.
- Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(385):130-43.
- Hackett GS. Joint stabilization through induced ligament sclerosis. *Ohio Med* 1953;49(10):877-84.
- Hackett G. Shearing injury to the sacroiliac joint. *J Int Coll Surg* 1954;22(6, Part 1):631-42.
- Hackett GS. Ligament and Tendon Relaxation Treated by Prolotherapy. 3rd ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1958.
- Hackett GS. Prolotherapy in whiplash and low back pain. *Postgrad Med* 1960;27:214-9.
- Hackett GS, Huang TC. Prolotherapy for sciatica from weak pelvic ligaments and bone dystrophy. *Clin Med (Northfield Ill)* 1961;8:2301-16.
- Hackett GS, Huang TC, Raftery A. Prolotherapy for headache. Pain in the head and neck, and neuritis. *Headache* 1962;2:20-8.
- Di Paolo S, Gesualdo L, Ranieri E, Grandaliano G, Schena FP. High glucose concentration induces the overexpression of transforming growth factor-beta through the activation of a platelet-derived growth factor loop in human mesangial cells. *Am J Pathol* 1996;149(6):2095-106.
- Murphy M, Godson C, Cannon S, Kato S, Mackenzie HS, Martin F, et al. Suppression subtractive hybridization identifies high glucose levels as a stimulus for expression of connective tissue growth factor and other genes in human mesangial cells. *J Biol Chem* 1999;274(9):5830-4.
- Ohgi S, Johnson PW. Glucose modulates growth of gingival fibroblasts and periodontal ligament cells: correlation with expression of basic fibroblast growth factor. *J Periodontol Res* 1996;31(8):579-88.
- Pugliese G, Pricci F, Locuratolo N, Romeo G, Romano G, Giannini S, et al. Increased activity of the insulin-like growth factor system in mesangial cells cultured in high glucose conditions. Relation to glucose-enhanced extracellular matrix production. *Diabetologia* 1996;39(7):775-84.
- Reinhold D, Ansorge S, Schleicher ED. Elevated glucose levels stimulate transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1), suppress interleukin IL-2, IL-6 and IL-10 production and DNA synthesis in peripheral blood mononuclear cells. *Horm Metab Res* 1996;28(6):267-70.
- Krump E, Nikitas K, Grinstein S. Induction of tyrosine phosphorylation and Na⁺/H⁺ exchanger activation during shrinkage of human neutrophils. *J Biol Chem* 1997;272(28):17303-11.
- Okuda Y, Adroque HJ, Nakajima T, Mizutani M, Asano M, Tachi Y, et al. Increased production of PDGF by angiotensin and high glucose in human vascular endothelium. *Life Sci* 1996;59(17):1455-61.
- Reeves KD, Hassanein K. Randomized prospective double-blind placebo-controlled study of dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis with or without ACL laxity. *Altern Ther Health Med* 2000;6(2):68-74, 77-80.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29(8):1039-49.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957;16(4):494-502.
- Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther* 1998;28(2):88-96.
- Watterson JR, Esdaile JM. Viscosupplementation: therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8(5):277-84.
- Guidolin DD, Ronchetti IP, Lini E, Guerra D, Frizziero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9(4):371-81.
- Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, Hirasawa Y, Lotz M, Amiel D. Hyaluronan suppressed nitric oxide production in the meniscus and synovium of rabbit osteoarthritis model. *J Orthop Res* 2001;19(3):500-3.
- Diaz-Gallego L, Prieto JG, Coronel P, Gamazo LE, Gimeno M, Alvarez AI. Apoptosis and nitric oxide in an experimental model of osteoarthritis in rabbit after hyaluronic acid treatment. *J Orthop Res* 2005;23(6):1370-6.
- Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, Kubo T, Hirasawa Y, Amiel D. The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-1beta (IL-1beta), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7(2):182-90.
- Inaba T, Ishibashi S, Gotoda T, Kawamura M, Morino N, Nojima Y, et al. Enhanced expression of platelet-derived growth factor-beta receptor by high glucose. Involvement of platelet-derived growth factor in diabetic angiopathy. *Diabetes* 1996;45(4):507-12.
- Oh JH, Ha H, Yu MR, Lee HB. Sequential effects of high glucose on mesangial cell transforming growth factor-beta 1 and fibronectin synthesis. *Kidney Int* 1998;54(6):1872-8.
- Ongley MJ, Klein RG, Dorman TA, Eek BC, Hubert LJ. A new approach to the treatment of chronic low back pain. *Lancet* 1987;2(8551):143-6.

36. Reeves KD, Harris AL. Recurrent dislocation of total knee prostheses in a large patient: Case report of dextrose proliferant use. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:1039.
37. Arthritis MD. Zakhary BA, Omaha NE, Visco A. Joint Trauma and Osteoarthritis. [Internet] 2005 [cited 2012 Jan 15]; Available from: http://www.arthritismd.com/joint-trauma_and_osteoarthritis.html
38. Kobayashi D, Kurosaka M, Yoshiya S, Mizuno K. Effect of basic fibroblast growth factor on the healing of defects in the canine anterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1997;5(3):189-94.
39. Dye SF. The future of anterior cruciate ligament restoration. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(325):130-9.
40. Gerich TG, Kang R, Fu FH, Robbins PD, Evans CH. Gene transfer to the rabbit patellar tendon: potential for genetic enhancement of tendon and ligament healing. *Gene Ther* 1996;3(12):1089-93.
41. Pelletier JP, Caron JP, Evans C, Robbins PD, Georgescu HI, Jovanovic D, et al. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum* 1997;40(6):1012-9.
42. Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad Med J* 2003;79(934):449-53.

Intra-articular hyaluronic acid injections Vs. dextrose prolotherapy in the treatment of osteoarthritic knee pain

Received: September 13, 2011 Accepted: January 11, 2010

Abstract

Seyed Masoud Hashemi M.D.^{1*}
Firooz Madadi M.D.²
Saied Razavi M.D.¹
Mahshid Nikooseresht M.D.³
Farshad Hassanzadeh Kiyabi M.D.¹
Somayyeh Nasiripour Ph.D.⁴

1- Department of Anesthesiology
Akhtar Hospital, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

2- Department of Orthopedic,
Akhtar Hospital, Shahid Beheshti
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

3- Department of Anesthesiology,
Beasat Hospital, Hamedan
University of Medical Sciences,
Hamedan, Iran.

4- Pharm D., Department of
Clinical Pharmacy, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran.

Background: Conservative treatment needs to be tried prior to surgical treatment of knee osteoarthritis. This study was designed to evaluate the short-term effects of dextrose prolotherapy on pain relief and functional improvement in knee osteoarthritis in comparison with intra-articular hyaluronic acid injections.

Methods: In this double blind clinical trial, 100 patients, aged 40-70 years, with complaints of knee pain lasting >3 months were recruited in Akhtar hospital during the years 2010 to 2011. The patients met the criteria proposed by the American College of Rheumatology (ACR) for knee osteoarthritis. 50 patients in hyaluronic acid group received five 2 ml injections of hyaluronic acid (Synocrom Forte® 1%) weekly and 50 patients in dextrose prolotherapy group received three 2 ml bimonthly injections of 25% dextrose. The patients were evaluated before and after treatment in terms of pain and functionality using the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) self-questionnaire. The patients were followed up for 12 weeks and were examined 12 weeks after the injections by an observer unaware of group assignments. The data were recorded for statistical analysis.

Results: The mean age of the patients was 60.6±8.2 years. No significant differences were found between the two groups with respect to pre- and post-treatment KOOS scores. The scores showed significant improvements in all items following treatment in both groups (P<0.001).

Conclusion: It seems that intra-articular injections of 25% dextrose prolotherapy could be as effective as hyaluronic acid injections for the treatment of knee pain due to OA.

Keywords: Dextrose prolotherapy, hyaluronic acid, knee osteoarthritis.

* Corresponding author: Akhtar Hospital,
Elahiyeh St., Tehran, 1964714953,
Islamic Republic of Iran.
Tel: +98- 21- 22612252
E-mail: dr.hashemi@sbm.ac.ir