



Research article

Perbandingan Efektivitas *Platelet Rich Plasma VS Hypertonic Dextrose Prolotherapy* terhadap Perbaikan Klinis Pasien Osteoarthritis Genu

EKA POERWANTO^{1*}, HENDRATA ERRY ANDISARI², Rr. MUTIARA DEVANIA

SAMARA QALBA³, RONALD PRATAMA ADIWINOTO⁴

¹Departemen Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Medik, Rumah Sakit Pusat Angkatan Laut Dr Ramelan, Fakultas Kedokteran Universitas HangTuah

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Pusat Angkatan Laut Dr Ramelan, Fakultas Kedokteran Universitas HangTuah

³Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah

⁴Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas HangTuah

*Alamat e mail penulis korespondensi: ekapoerwantost@gmail.com

Abstract

Osteoarthritis genu (OA) primarily affects older people, causing joint degeneration and decreased mobility. Although current treatments include drugs and surgery, regenerative therapies such as Platelet Rich Plasma (PRP) and Hypertonic Dextrose Prolotherapy (HDP) offer promising alternatives. This study aims to compare the effectiveness of PRP and HDP injections in genu OA patients to provide insight into optimal treatment options. This clinical study involved two groups of participants. Group 1 (N=20) received PRP injections three times consecutively at 4-week intervals in both knees. Group 2 (N=20) received HDP injections at 20% concentration three times consecutively at the same interval in both knees. The Numeric Rating Scale (NRS) and Western Ontario and McMaster University Arthritis Index (WOMAC) were analyzed pre- and post-injections to evaluate the reduction in WOMAC total score, pain, stiffness, and functional limitation. Significant reductions in pain, stiffness, and functional limitations were observed post-treatment. In the PRP group, mean NRS scores reduced from 5.5 to 2.1, and WOMAC scores from 52.6 to 22.7 (p-value=0.000). The HDP group saw NRS scores drop from 5.7 to 2.0 and WOMAC scores from 52.1 to 20.4 (p-value=0.000). Statistical analyses confirmed that both treatments were effective. PRP and HDP injections significantly improve knee OA patients' pain, stiffness, and

functionality. Despite PRP being complex and costlier, HDP emerges as a promising, affordable alternative.

Keywords: Osteoarthritis, regenerative therapy, comparison

Abstrak

Osteoarthritis genu (OA) terutama menyerang orang yang berusia lanjut, menyebabkan degenerasi sendi dan penurunan mobilitas. Meskipun pengobatan saat ini meliputi obat-obatan dan pembedahan, terapi regeneratif seperti *Platelet Rich Plasma* (PRP) dan *Hypertonic Dextrose Prolotherapy* (HDP) menawarkan alternatif yang menjanjikan. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas suntikan PRP dan HDP pada pasien OA genu, untuk memberikan wawasan tentang pilihan pengobatan yang optimal. Penelitian klinis ini melibatkan dua kelompok partisipan. Kelompok 1 (N=20) menerima suntikan PRP tiga kali berturut-turut dengan interval 4 minggu di kedua lutut. Kelompok 2 (N=20) menerima suntikan HDP dengan konsentrasi 20% tiga kali berturut-turut dengan interval yang sama di kedua lutut. *Numeric Rating Scale* (NRS) dan *Western Ontario and McMaster University Arthritis Index* (WOMAC) dianalisa sebelum dan sesudah penyuntikan untuk mengevaluasi pengurangan skor total WOMAC, nyeri (*pain*), kekakuan (*stiffness*), dan keterbatasan fungsional (*functional limitation*). Penurunan nyeri, kekakuan, dan keterbatasan fungsional signifikan pasca terapi. Kelompok PRP mengalami penurunan skor NRS dari 5.5 menjadi 2.1, dan skor WOMAC dari 52.6 menjadi 22.7 ($p\text{-value}=0.000$). Sedangkan kelompok HDP, skor NRS turun dari 5.7 menjadi 2.0, dan skor WOMAC dari 52.1 menjadi 20.4 ($p\text{-value}=0.000$). Analisis statistik mengonfirmasi keduanya efektif. Injeksi PRP dan HDP secara signifikan memperbaiki keluhan nyeri, kekakuan, dan fungsi pada pasien OA lutut. Injeksi HDP muncul sebagai alternatif menjanjikan dan terjangkau dengan menimbang bahwa injeksi PRP lebih kompleks dan mahal.

Kata kunci: Osteoarthritis, terapi regeneratif, perbandingan

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif kronis yang paling umum dijumpai (Hawker, 2019; Global Burden Disease, 2022). Sebagai salah satu penyebab utama disabilitas dan selama ini tidak ada terapi yang efektif, sehingga Osteoarthritis merupakan target penelitian yang menarik (Hawker, 2019; Jang *et al.*, 2021). Berdasarkan data dari *Global Burden Disease* (2022), didapatkan 528 juta pasien Osteoarthritis kebanyakan perempuan. Berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi Osteoarthritis mencapai 7,3% (lebih dari 40

juta kasus), laki-laki 6,1% dan perempuan 8,5%, sekitar 37,5% terjadi pada usia lebih dari 65 tahun. Osteoarthritis dapat terjadi di empat lokasi, yaitu lutut; panggul; tangan dan lainnya, dimana yang paling sering adalah di lutut (Jang *et al.*, 2021). Struktur sendi lutut terdiri dari tulang (femur distal, tibia proksimal, dan patella), tulang rawan (meniskus dan tulang rawan hialin), ligamen, dan membran sinovial (Hafez *et al.*, 2014). Pada Osteoarthritis genu, kerusakan tidak hanya terjadi pada tulang rawan akibat beban mekanis, tetapi juga dapat mengenai seluruh sendi lutut, gangguan metabolisme, dan fungsinya sehingga konsep Osteoarthritis genu adalah “*whole joint disease*” (Primorac *et al.*, 2020; Mora *et al.*, 2018). Gejala utamanya adalah nyeri, sedang gejala lain berupa keterbatasan gerak sendi, krepitasi, deformitas, dan perubahan gait (gaya berjalan) (Lambova, 2018).

Seiring dengan bertambahnya populasi pasien usia lanjut, peningkatan populasi obesitas, dan kurangnya aktivitas akibat nyeri kronis dan usia lanjut, dapat mengakibatkan terjadinya gangguan fungsional dan disabilitas, sehingga menyebabkan penurunan kualitas hidup dan memberikan dampak negatif pada aspek sosial ekonomi masyarakat. Terbukti pada tahun 2019, Osteoarthritis genu mendapat peringkat ke-15 penyebab YLD (*Years Life With Disability*) dan peringkat ke-37 penyebab DALY (*Disability Adjusted Life Year*). Saat ini, Osteoarthritis genu adalah penyakit penyebab disabilitas ketiga di dunia (Hawker, 2019; Global Burden Disease, 2022).

Selama ini tidak ada terapi khusus untuk Osteoarthritis genu. Tatalaksana sebelumnya hanya berfokus untuk mengontrol nyeri, meningkatkan fungsional, dan kualitas hidup. Terdapat tiga kelompok terapi, medikamentosa (analgesik oral, *nonsteroid anti-inflammatory drugs*-NSAID, kortikosteorid intra-artikular atau injeksi asam hialuronat), non-medikamentosa (modifikasi gaya hidup, fisioterapi, ortesa), dan pembedahan (Abramoff *et al.*, 2020). Tatalaksana OA genu selama ini dirasa kurang efektif dan kurang aman untuk komorbiditas tertentu (Hawker, 2019), serta membutuhkan biaya cukup besar sehingga diperlukan tatalaksana yang lebih efektif dan lebih fokus pada regenerasi tulang rawan yang rusak (Abramoff *et al.*, 2020; Hunter, 2019). Terapi regeneratif yang dapat diberikan adalah *Platelet Rich Plasma*

(PRP), *Hypertonic Dextrose Prolotherapy* (HDP), *Autologous Conditioned Serum* (ACS), *Secretome/Exosome* dan *Mesenchymal Stem Cell* (MSC). PRP dan HDP merupakan pilihan untuk terapi regeneratif pada pasien Osteoarthritis genu. Metode PRP ini menjanjikan, aman, ditoleransi dengan baik, bahannya mudah didapat karena dari vena pasien, namun biayanya cukup mahal akibat teknik pembuatannya yang cukup rumit. *Hypertonic Dextrose Prolotherapy* (HDP) dapat menjadi alternatif menggantikan PRP karena biaya lebih murah dan efektifitasnya setara PRP (Arias-Vazquez *et al.*, 2019; Southworth, 2019).

Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki efektivitas terapi *Platelet Rich Plasma* (PRP) dan *Hypertonic Dextrose Prolotherapy* (HDP) pada pasien Osteoarthritis genu serta melakukan perbandingan di antara keduanya. Dengan hasil yang diharapkan dari studi ini, akan tersedia landasan ilmiah yang kuat dalam memilih strategi intervensi yang tepat untuk pengelolaan Osteoarthritis. Terapi regeneratif, seperti PRP dan HDP, berpotensi menawarkan alternatif yang lebih aman dan mungkin lebih efektif dibandingkan dengan opsi tradisional seperti obat-obatan dan pembedahan. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya memberikan manfaat langsung dalam pemilihan terapi yang lebih sesuai bagi pasien, tetapi juga berkontribusi pada pengembangan praktik klinis yang lebih holistik dan kedepannya dapat menurunkan beban ekonomi bagi sistem kesehatan. Selain itu, pemahaman yang lebih baik tentang efektivitas PRP dan HDP dapat meningkatkan kualitas hidup penderita OA dengan menawarkan pengurangan kekakuan, nyeri, dan keterbatasan fungsional.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik, dengan metode pengambilan sampel total sampling partisipan yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini telah memperoleh sertifikat laik etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSPAL Dr Ramelan dengan nomor surat 72/EC/KEP/2024.

Sampel berupa data rekam medis partisipan yang mendapat terapi injeksi *Hypertonic Dextrose Prolotherapy* (HDP) didapat di Poliklinik Rehabilitasi Medik RSPAL Dr. Ramelan Surabaya yang didiagnosa Osteoarthritis genu, sedangkan data partisipan yang mendapat terapi injeksi *Platelet Rich Plasma* (PRP) didapat di Tempat

Praktek Mandiri dr. Eka Poerwanto, Sp. KFR dalam kurun waktu Juli 2022 sampai dengan Agustus 2023. Penelitian ini terdiri dari dua kelompok partisipan, kelompok 1 (N=20) mendapat suntikan PRP tiga kali berturut-turut dengan interval 4 minggu di kedua lutut. Kelompok 2 (N=20) mendapat suntikan HDP dengan konsentrasi 20% tiga kali berturut-turut dengan interval yang sama di kedua lutut. Kriteria inklusi terdiri dari: (1) Bersedia mengikuti penelitian; (2) Terdiagnosis Osteoarthritis genu bilateral berdasarkan kriteria American College of Rheumatology (ACR); (3) Usia lebih dari 50 tahun; (4) Sudah mendapat tiga kali injeksi PRP atau HDP dengan jeda waktu empat minggu; (5) Skor nyeri (NRS) lebih atau sama dengan 5. Kriteria eksklusi adalah: (1) Penyakit rematik selain Osteoarthritis; (2) Riwayat cedera kartilago lutut; (3) Riwayat Total Knee Replacement (TKR); (4) Riwayat keganasan.

Parameter penelitian ini berupa kuesioner skoring nyeri *Numeric Rating Scale* (NRS, dengan nilai 0 -10) dan *Western Ontario and McMaster University Arthritis Index* (WOMAC) dianalisis sebelum dan sesudah penyuntikan. WOMAC kuesioner subskalanya meliputi nyeri (*pain*, terdapat 5 pertanyaan), kekakuan (*stiffness*, terdapat 2 pertanyaan), dan keterbatasan fungsional (*functional limitation*, terdapat 17 pertanyaan). Penilaian WOMAC berdasarkan skala nilai 0 (tidak ada) sampai 4 (sangat berat). Data hasil penelitian kemudian dilakukan analisis statistik dengan uji *Wilcoxon Signed-Rank Test*. Uji Wilcoxon merupakan uji non parametrik yang bertujuan untuk membanding parameter sebelum dan sesudah pemberian perlakuan atau terapi dengan data yang bersifat ordinal.

Keikutsertaan partisipan bersifat sukarela. Seluruh partisipan dijaga kerahasiaan datanya dan hanya dipergunakan untuk kepentingan penelitian. Persetujuan setelah penjelasan (*informed consent*) juga diperoleh dari seluruh partisipan. Tim peneliti selama pelaksanaan penelitian juga memantau kondisi partisipan dan sewaktu-waktu dapat dihubungi. Partisipan berhak mengundurkan diri dari penelitian setiap saat tanpa konsekuensi apapun. Pembiayaan penelitian sepenuhnya ditanggung oleh tim peneliti, partisipan tidak dibebankan biaya apapun. Penelitian ini telah dinyatakan memenuhi kaidah WHO-CIOMS (*World Health Organizations-Council for International Organizations of Medical Sciences*) *Ethical Guideline*.

HASIL PENELITIAN

Dua kelompok partisipan, kelompok 1 (N=20) mendapat suntikan PRP tiga kali berturut-turut dengan interval 4 minggu di kedua lutut. Kelompok 2 (N=20) mendapat suntikan HDP dengan konsentrasi 20% tiga kali berturut-turut dengan interval 4 minggu di kedua lutut.

Tabel 1. Karakteristik Partisipan Berdasarkan Jenis Kelamin

		Frekuensi (n)	Presentase (%)
PRP	Laki-laki	3	15
	Perempuan	17	85
HDP	Laki-Laki	4	20
	Perempuan	16	80
Total	Laki-Laki	7	17.5
	Perempuan	33	82.5

Informasi dari tabel 1 didapatkan terbanyak partisipan perempuan yaitu 33 orang (82.5%), dari kelompok PRP sebanyak 17 orang (85%) dan dari kelompok HDP sebanyak 16 orang (80%). Partisipan laki-laki sebanyak 7 orang (17.5%) dari kelompok PRP sebanyak 3 orang (15%) dan dari kelompok HDP sebanyak 4 orang (20%).

Tabel 2. Karakteristik Partisipan Berdasarkan Usia

	Mean	Median	Standar Deviasi	Minimum	Maksimum
PRP	68.8	68.0	8.0	54	83
HDP	63.7	61.5	7.4	51	79
Total	66.2	66.0	8.0	51	83

Informasi dari tabel 2 didapatkan rata-rata usia partisipan adalah 66.2 tahun. Dalam kelompok PRP, partisipan rata-rata berusia 68.8 tahun dengan usia minimum 54 tahun dan maksimum 83 tahun. Sementara dalam kelompok HDP, rata-rata berusia 63.7 tahun dengan usia minimum 51 tahun dan usia maksimum 79 tahun.

Tabel 3. Perbandingan Skor *Numeric Rating Scale* (NRS) pada 2 kelompok sebelum dan sesudah mendapat injeksi PRP dan HDP

	Frekuensi (n)	Sebelum mendapat injeksi	Sesudah mendapat injeksi	<i>p-value</i> (uji WSR)
PRP	20	5.5	2.1	0.000
HDP	20	5.7	2.0	0.000

Pengukuran derajat nyeri dinilai dengan *Numeric Rating Scale* (NRS). Sebelum injeksi didapatkan skor NRS pada kelompok PRP rata-rata 5.5, sementara pada kelompok HDP 5.7. Sesudah injeksi, skor NRS pada kelompok PRP menurun menjadi rata-rata 2.1, sementara kelompok HDP menjadi rata-rata 2.0. Penurunan skor NRS lebih besar pada kelompok HDP (3,7) dibanding kelompok PRP (3,4). Menggunakan uji statistik *Wilcoxon Signed-Rank*, pemberian PRP maupun HDP bermakna secara statistik menurunkan skor NRS (*p-value*= 0,000).

Tabel 4. Perbandingan *pain, stiffness, functional limitation* dan total WOMAC pada 2 kelompok sebelum dan sesudah injeksi

		Sebelum injeksi	Setelah injeksi	<i>p-value</i> (uji WSR)
<i>Pain</i>	PRP	11.4	5.6	0.000
	HDP	12.7	6.0	0.000
<i>Stiffness</i>	PRP	5.1	2.0	0.000
	HDP	4.6	1.8	0.000
<i>Functional Limitation</i>	PRP	36.1	15.0	0.000
	HDP	34.9	12.5	0.000
Total WOMAC	PRP	52.6	22.7	0.000
	HDP	52.1	20.4	0.000

Pengukuran derajat fungsional fisik subjektif dinilai dengan *Western Ontario and McMaster University Arthritis Index* (WOMAC). Didapatkan skor total WOMAC tinggi sebelum injeksi (pada kelompok PRP rata-rata 52.6, sementara pada kelompok HDP 52.1) dan setelah diberi injeksi, total WOMAC mengalami penurunan

(pada pasien PRP rata-rata 22.7, sementara pada kelompok HDP 20.4). Penurunan lebih besar pada kelompok HDP (31,7) dibandingkan kelompok PRP (29,9). Menggunakan uji statistik *Wilcoxon Signed-Rank*, pemberian PRP maupun HDP bermakna secara statistik menurunkan total WOMAC ($p\text{-value}= 0,000$).

Skor *pain* sebelum injeksi (pada kelompok PRP rata-rata 11.4, sementara pada kelompok HDP 12.7) dan setelah diberi injeksi, skor *pain* mengalami penurunan (pada kelompok PRP rata-rata 5.6, sementara pada kelompok HDP 6.0). Penurunan skor *pain* lebih besar pada kelompok HDP (6,7) dibanding kelompok PRP (5,8). Menggunakan uji statistik *Wilcoxon Signed-Rank*, pemberian PRP maupun HDP bermakna secara statistik menurunkan skor *pain* ($p\text{-value}= 0,000$).

Skor *stiffness* sebelum injeksi (pada kelompok PRP rata-rata 5.1, sementara pada kelompok HDP 4.6) dan setelah diberi injeksi, skor *stiffness* mengalami penurunan (pada kelompok PRP rata-rata 2.0, sementara pada kelompok HDP 1.8). Penurunan lebih besar pada kelompok PRP (3,1) dibanding kelompok HDP (2,8). Menggunakan uji statistik *Wilcoxon Signed-Rank*, pemberian PRP maupun HDP bermakna secara statistik menurunkan skor *stiffness* ($p\text{-value}= 0,000$).

Skor *functional limitation*, sebelum injeksi (pada kelompok PRP rata-rata 36.1, sementara pada kelompok HDP 34.9) dan setelah diberi injeksi, skor *functional limitation* mengalami penurunan (pada kelompok PRP rata-rata 15.0, sementara pada kelompok HDP 12.5). Penurunan lebih besar pada kelompok HDP (22,4) dibandingkan kelompok PRP (21,1). Menggunakan uji statistik *Wilcoxon Signed-Rank*, pemberian PRP maupun HDP bermakna secara statistik menurunkan skor *functional limitation* ($p\text{-value}= 0,000$).

PEMBAHASAN

Osteoarthritis genu merupakan penyakit degeneratif sendi progresif kronis yang ditandai dengan degradasi kartilago artikular, inflamasi sinovial, destruksi kartilago, pembentukan osteofit atau tulang ektopik, dan sklerosis tulang subkondral (Berenbaum, 2020). Gejala klinisnya yang paling utama adalah nyeri dan keterbatasan fungsional. Nyeri dan keterbatasan fungsional ini menyebabkan disabilitas fisik dan

penurunan kualitas hidup (Hawker, 2019). Prevalensi Osteoarthritis genu meningkat pesat karena meningkatnya usia harapan hidup dan aktivitas fisik masyarakat (Lin *et al.*, 2019). Prevalensi tinggi pada orang usia lanjut, terutama pada perempuan lanjut usia (Berenbaum, 2020; Hunter *et al.*, 2020).

Didapatkan 40 partisipan dengan osteoarthritis genu (20 partisipan mendapat injeksi PRP dan 20 partisipan mendapat injeksi HDP). Pasien perempuan didapatkan lebih banyak dibanding laki-laki (82.5% : 17.5%) (Tabel 1). Data *Global Burden Disease* 2019, sekitar 528 juta populasi dunia menderita Osteoarthritis dengan mayoritas perempuan (Berenbaum, 2020; Hunter *et al.*, 2020). Hal ini disebabkan adanya beberapa faktor risiko seperti paritas dan hormonal. Penelitian yang dilakukan oleh *Million Women* (2009) mendapatkan setiap kelahiran meningkatkan risiko 2% untuk *hip replacement* dan 8% untuk *knee replacement* (O'Neill *et al.*, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Jin *et al.*, (2017) mendapatkan bahwa progesteron mempengaruhi volume tulang rawan pada wanita, berperan dalam menghambat degradasi tulang articular dengan menekan MMPs (*Matrix Metelloproteinases*), sedangkan estrogen bertanggung jawab menekan BMLs (*Bone Marrow Lesions*) (Jin *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh de Kruijf *et al.*, (2016), pada perempuan lanjut usia yang menderita nyeri muskuloskeletal kronis didapatkan kadar hormon seks yang rendah (Jin *et al.*, 2017).

Banyak penelitian menyimpulkan bahwa penuaan merupakan faktor risiko terbesar terjadinya Osteoarthritis (Abramoff, 2020). Berdasarkan tabel 2, didapatkan umur rata-rata pasien adalah 66.2 tahun. Perkiraan di seluruh dunia menunjukkan 9,6% laki-laki dan 18% perempuan berusia lebih dari 60 tahun menderita Osteoarthritis. Penelitian Osteoarthritis oleh Framingham mendapatkan 27% pasien yang mempunyai gambaran radiologis Osteoarthritis genu berumur antara 63 sampai 70 tahun, meningkat menjadi 44% pada usia diatas 80 tahun (Abramoff, 2020).

Pengukuran skala derajat nyeri dilakukan dengan *Numeric Rating Scale* (NRS). NRS memiliki reabilitas lebih tinggi dibanding *Visual Analogue Score* (VAS) terutama untuk pasien lansia dan yang kurang teredukasi karena lebih mudah dipahami. NRS lebih bermanfaat untuk penentuan nyeri kronis (Alghadir *et al.*, 2018; Thong *et al.*,

2018). Sedangkan untuk penilaian fungsional fisik subjektif dapat menggunakan kuesioner *Western Ontario and McMaster University Arthritis Index* (WOMAC), indeks *Lequesne, international knee and documentation committee* (IKDC), *knee injury and osteoarthritis outcome score* (KOOS), *Tegner score*, *Japanese knee osteoarthritis measure* (JKOM), *Japanese osteoarthritis association* (JOA) score, dan sebagainya. WOMAC merupakan instrumen yang paling banyak digunakan untuk menilai keadaan Osteoarthritis genu berupa kuesioner yang diisi sendiri oleh pasien (membutuhkan waktu 5-10 menit) untuk mengukur derajat nyeri (*pain*), kekakuan sendi lutut (*stiffness*) dan gangguan fungsi pada lutut (*functional limitation*). WOMAC mulai dikembangkan oleh Bellamy pada tahun 1982. Kuesioner ini terutama berguna untuk menilai efektivitas terapi sehingga dilakukan sebelum dan sesudah terapi. WOMAC terdiri dari tiga subskala dengan 24 pertanyaan yaitu 5 pertanyaan mengenai nyeri (*pain*), 2 pertanyaan mengenai kekakuan sendi lutut (*stiffness*) dan 17 pertanyaan mengenai keterbatasan fungsional sendi lutut (*functional limitation*). Setiap pertanyaan dinilai dengan skala Likert, yaitu 0 (tidak ada gejala/gangguan fungsi) hingga 4 (gejala/gangguan fungsi sangat berat) (Pishgahi *et al.*, 2020). Dapat disimpulkan terdapat penurunan skor NRS yang bermakna pada pasien setelah pemberian PRP maupun HDP ($p\text{-value}=0,000$), tetapi penurunan skor NRS lebih besar didapatkan pada kelompok HDP (tabel 3). Juga dapat disimpulkan terdapat penurunan skor total WOMAC dan subskalanya yang bermakna pada partisipan setelah diberi PRP maupun HDP ($p\text{-value}=0,000$), tetapi penurunan skor total WOMAC, *pain*, dan *functional limitation* lebih besar pada kelompok HDP, sedang untuk *stiffness* lebih besar pada kelompok PRP (tabel 4).

Osteoarthritis genu yang merupakan kondisi degeneratif kronis yang selama ini dianggap penyembuhan struktur yang rusak tidak mungkin terjadi. Banyak tatalaksana secara *non-invasive* dan *minimally invasive* yang telah dilakukan. Pendekatan konvensional meliputi pemberian NSAID (*Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs*), glukosamin, terapi fisik dan rehabilitasi, injeksi asam hialuronat intraartikular, dan kortikosteroid. Tetapi tatalaksana OA genu yang telah dilakukan selama ini dirasa kurang efektif, sehingga diperlukan tatalaksana yang lebih efektif. Di bidang rehabilitasi regeneratif saat ini terdapat pendekatan baru berupa terapi regeneratif yang dapat

merangsang regenerasi tulang rawan sendi yang rusak sehingga dapat menghilangkan nyeri dan perbaikan status fungsional penderita. Terapi regeneratif berupa *Platelet Rich Plasma* (PRP), *Hypertonic Dextrose Prolotherapy* (HDP), *Autologous Conditioned Serum* (ACS), *Secretome/Exosome*, *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) (Primorac *et al.*, 2020; Abramoff, 2020; Pishgahi *et al.*, 2020; Rahimzadeh *et al.*, 2018; Mora *et al.*, 2018).

Platelet Rich Plasma (PRP) dan *Hypertonic Dextrose Prolotherapy* (HDP) merupakan pilihan terapi untuk regenerasi tulang rawan. Mekanisme kerja pasti dari HDP masih belum sepenuhnya jelas. Diduga *dextrose* hipertonis menyebabkan sel mengalami dehidrasi dan ruptur osmotik pada jaringan yang diinjeksi sehingga menyebabkan cedera jaringan lokal. Cedera jaringan lokal ini menyebabkan inflamasi sehingga memicu respon inflamasi lokal. Makrofag dan granulosit akan menuju ke lokasi inflamasi sebagai respon serta menyebabkan *healing cascade*. Penyembuhan terjadi dengan dilepaskannya *growth factor* (*platelet-derived growth factor*, *transforming growth factor beta*, *epidermal growth factor*, *insulin-like growth factor* dan *connective tissue growth factor*), sitokin, deposisi kolagen, peningkatan proliferasi fibroblas dan matriks ekstraselular. Dihasilkan pembentukan jaringan ikat baru, stabilitas sendi, serta pengurangan rasa nyeri. Pengurangi nyeri terjadi dengan mekanisme *dextrose* membuka saluran kalsium atau menstimulasi reseptor penghambat glisin sehingga terjadi hiperpolarisasi dan penurunan transmisi pada nosiseptor (Pishgahi *et al.*, 2020; Rahimzadeh *et al.*, 2018). Kadar *dextrose* yang tinggi dapat menghambat produksi MMP-1 dan menginduksi migrasi dari *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) sehingga meningkatkan proses penyembuhan (Mora *et al.*, 2018; Zhao *et al.*, 2022).

Mekanisme kerja pasti PRP juga belum sepenuhnya jelas. PRP mengandung konsentrasi trombosit tinggi yang diambil dari darah pasien. Trombosit selain berperan dalam proses hemostasis juga berperan dalam penyembuhan jaringan yang cedera. Diketahui PRP mengandung sedikitnya tujuh *growth factor* (PDGF, VEGF, IGF, FGF, TGF- β dan lainnya). *Growth factor* mempengaruhi inflamasi, angiogenesis, migrasi sel induk, dan proliferasi sel. Beberapa jaringan seperti tendon, ligamen, dan tulang

kandungan *growth factor*-nya didapati rendah. Di lokasi cedera, trombosit akan mengalami adesi lewat glikoprotein dan memulai proses pembekuan untuk proses penyembuhan. PDGF berfungsi untuk proliferasi sel endotel dan angiogenesis, sedangkan VEGF berfungsi dalam neovaskularisasi. TGF-B berfungsi untuk induksi kondrogenesis, merangsang *Mesenchymal Stem Cell* (MSC), proliferasi sel mesenkim, dan menghambat makrofag serta proliferasi limfosit. FGF berfungsi dalam pertumbuhan kondrosit dan MSC. IGF berfungsi dalam proliferasi kondrosit dan menghambat apoptosis kondrosit (Pishgahi *et al.*, 2020; Collins *et al.*, 2021). PRP efektif memicu pembentukan matriks tulang rawan, juga menekan terjadinya adipogenesis dan inflamasi di IFP (*Infrapatellar Fat Pad*). Inflamasi di IFP berkontribusi dalam patogenesis OA, dengan cara *adiponectin* dan leptin menginduksi terjadinya degenerasi kartilago dan infiltrasi leukosit dan monosit. PRP menurunkan inflamasi di IFP dengan menurunkan regulasi sitokin dan adipokin proinflamasi sehingga merangsang pembentukan kartilago (Szwedowski *et al.*, 2021).

Manfaat terapi HDP dalam mengurangi rasa nyeri, meningkatkan fungsi sendi dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien Osteoarthritis genu dilaporkan oleh beberapa peneliti (Isik *et al.*, 2020; Rezasoltani *et al.*, 2020; Sert *et al.*, 2020; Sit *et al.*, 2020; Waluyo *et al.*, 2021). Sedangkan beberapa peneliti melaporkan manfaat terapi PRP untuk Osteoarthritis (Bansal *et al.*, 2021; Dulic *et al.*, 2021; Elik *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2019; Lin *et al.*, 2019; di Martino *et al.*, 2019; Park *et al.*, 2021; Raeissadat *et al.*, 2021; Su *et al.*, 2018; Taniguchi *et al.*, 2018; Wu *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2021). Pishgahi dan Rahimzadeh, menyimpulkan pemberian PRP memberi manfaat terapi lebih baik dibanding HDP. Pemberian PRP memberi penurunan skala nyeri, meningkatkan fungsi sendi dan kualitas hidup lebih besar dan lebih lama dibanding HDP. Penelitian yang dilakukan oleh Sit *et al.*, (2020), mendapatkan pemberian HDP memiliki efek jangka panjang hingga satu tahun dalam mengurangi nyeri dan peningkatan fungsi sendi. Sedangkan penelitian oleh Martino *et al.*, (2019), mendapatkan pemberian PRP masih memiliki efek yang baik dan stabil hingga kurang lebih lima tahun.

Analisis data hasil penelitian ini ditemukan bahwa pemberian HDP sedikit lebih unggul dari PRP (penurunan skor NRS, *pain*, *functional limitation* dan total WOMAC lebih tinggi pada HDP). Jumlah jurnal penelitian yang dilakukan untuk membandingkan hasil terapi PRP dan HDP dalam satu penelitian masih sangat kurang sehingga sulit membuat kesimpulan valid yang menyatakan PRP terbukti lebih baik daripada HDP dari berbagai faktor. Salah satu kemungkinan hasil PRP yang sedikit lebih rendah dari HDP karena faktor pembuatan PRP-nya. Pembuatan PRP sendiri cukup rumit karena memerlukan mesin sentrifugasi dan alat khusus, sehingga cenderung lebih mahal daripada terapi HDP. Sampai saat ini belum ada standar pembuatan PRP (Collins *et al.*, 2021; Everts *et al.*, 2020). Hasil pembuatan PRP dipengaruhi banyak faktor seperti faktor pasien, laju sentrifugasi, dan waktu pengambilan. Hasil pembuatan PRP yang baik bila didapatkan konsentrasi trombosit 2-3 kali konsentrasi normal dalam darah. Konsentrasi trombosit yang terlalu rendah (sekitar 0.5-1,5 kali konsentrasi normal) tidak memberi efek regenerasi, sedangkan konsentrasi yang terlalu tinggi (sekitar 6-11 kali konsentrasi normal) memberi efek penghambatan regenerasi (Collins *et al.*, 2021; Le *et al.*, 2019).

Sejumlah penelitian terdahulu dilaporkan terdapat keluhan nyeri selama injeksi dan bengkak di lutut setelah injeksi baik pada PRP maupun HDP. Tidak didapatkan keluhan sistemik. Semua efek samping tersebut bersifat ringan dan tidak menetap (Isik *et al.*, 2020; Bansal *et al.*, 2021; Dulic *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2021; Su *et al.*, 2018). Efek samping umum injeksi HDP adalah nyeri ringan sampai sedang, bengkak karena peradangan, dan hematoma di tempat suntikan yang akan hilang dalam 1-2 hari atau dapat sembuh dengan sendirinya. Risiko tambahan lainnya adanya memar, sakit kepala, reaksi alergi, mati rasa sementara, namun kejadian infeksi setelah terapi sangat jarang (Arias-Vazquez *et al.*, 2019; Zhao *et al.*, 2022). Efek samping injeksi PRP yang didapat dari penelitian yang dilakukan Park *et al.*, (2021), hanya beberapa partisipan melaporkan nyeri selama penyuntikan dan bengkak ringan di sendi lutut setelah penyuntikan. Tidak ada efek samping serius, hanya bersifat ringan hingga sedang.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Ukuran sampel yang digunakan relatif kecil dan terbatas pada satu lokasi penelitian, yaitu RSPAL Dr Ramelan. Akibatnya, hasil yang diperoleh mungkin belum sepenuhnya dapat digeneralisasikan untuk populasi yang lebih luas. Namun demikian, studi ini berhasil memberikan wawasan penting mengenai efektivitas perbandingan antara PRP dan HDP pada pasien osteoarthritis genu. Waktu tindak lanjut dalam penelitian ini mungkin belum cukup panjang untuk menilai dampak jangka panjang dari kedua terapi. Rekomendasi untuk penelitian mendatang adalah perlunya dilakukan studi multi-senter yang melibatkan beberapa rumah sakit. Studi dengan cakupan yang lebih luas secara geografis dan jumlah partisipan yang lebih besar berpotensi menghadirkan bukti yang lebih kuat dan representatif. Evaluasi jangka panjang terhadap efektivitas terapi ini juga dapat memberikan gambaran yang lebih menyeluruh mengenai dampak dan manfaat pengobatan osteoarthritis genu menggunakan PRP dan HDP. Namun terlepas dari sejumlah keterbatasan tersebut, kontribusi penelitian ini dalam membuka diskusi mengenai terapi regeneratif untuk osteoarthritis genu sangat berharga dalam pengembangan strategi pengobatan yang efektif.

KESIMPULAN

Pemberian injeksi *Platelet Rich Plasma (PRP)* dan *Hypertonic Dextrose Prolotherapy (HDP)* sama efektifnya dalam mengurangi *pain* (nyeri), *stiffness* (kekakuan sendi), serta terbukti meningkatkan fungsional pasien Osteoarthritis genu. Kedua terapi ini cukup menjanjikan dan mudah dikerjakan. Terapi PRP lebih rumit dan lebih mahal dibanding HDP sehingga HDP lebih dipertimbangkan sebagai alternatif dalam tatalaksana OA genu.

PERNYATAAN KONFLIK KEPENTINGAN

Para penulis menyatakan TIDAK TERDAPAT konflik kepentingan dalam pelaksanaan analisis ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih pada pihak RSPAL Dr Ramelan sebagai tempat penelitian. Ucapan terima kasih juga kepada pihak Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah yang turut memfasilitasi dalam pelaksanaan penelitian ini. Terima kasih kepada Saudari Rr. Mutiara Devania Samara Qalba yang turut membantu penyusunan naskah penelitian ini, dan kepada dokter Ronald Pratama Adiwino yang turut membantu dalam analisis statistik data dan penyusunan serta koreksi naskah (*proof-reading*).

DAFTAR PUSTAKA

- Abramoff, B.A. & Caldera, F.E., 2020. Osteoarthritis. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712519301130?via%3Dihub>.
- Alghadir, A. *et al.*, 2018. Test–retest reliability, validity, and minimum detectable change of visual analog, numerical rating, and verbal rating scales for measurement of osteoarthritic knee pain. *Journal of Pain Research*, 11, 851–856. Available at: <http://dx.doi.org/10.2147/jpr.s158847>.
- Arias-Vázquez, P.I. *et al.*, 2019. Prolotherapy for knee osteoarthritis using hypertonic dextrose vs other interventional treatments: systematic review of clinical trials. *Advances in Rheumatology*, 59, 1. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-019-0083-7>.
- Bansal, H. *et al.*, 2021. Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: Correct dose critical for long term clinical efficacy. *Scientific Reports*, 11, 1. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-83025-2>.
- Berenbaum, F. & Walker, C., 2020. Osteoarthritis and inflammation: a serious disease with overlapping phenotypic patterns. *Postgraduate Medicine*, 132, 4, 377–384. Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2020.1730669>.
- Bos-Mikich, A. *et al.*, 2018. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35, 5, 753–756. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-018-1159-8>.
- Collins, T. *et al.*, 2021. Platelet-rich plasma: a narrative review. *EFORT Open Reviews*, 6, 4, 225–235. Available at: <http://dx.doi.org/10.1302/2058-5241.6.200017>.
- Dantas, L.O. *et al.*, 2021. Knee osteoarthritis: key treatments and implications for physical therapy. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 25, 2, 135–146. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.08.004>.

- De Almeida, L.G.N. *et al.*, 2022. Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology. Schulte, G. ed. *Pharmacological Reviews*, 74, 3, 714–770. Available at: <http://dx.doi.org/10.1124/pharmrev.121.000349>.
- Di Martino, A. *et al.*, 2018. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: Results at 5 Years of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Sports Medicine*, 47, 2, pp. 347–354. Available at: <http://dx.doi.org/10.1177/0363546518814532>.
- Dório, M. *et al.*, 2021. Efficacy of platelet-rich plasma and plasma for symptomatic treatment of knee osteoarthritis: a double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 22, 1. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-021-04706-7>.
- Dulic, O. *et al.*, 2021. Bone Marrow Aspirate Concentrate versus Platelet Rich Plasma or Hyaluronic Acid for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Medicina*, 57, 11, 1193. Available at: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina57111193>.
- Elik, H. *et al.*, 2020. The efficiency of platelet-rich plasma treatment in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 33, 1, pp. 127–138. Available at: <http://dx.doi.org/10.3233/bmr-181374>.
- Everts, P. *et al.*, 2020. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 20, 7794. Available at: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21207794>.
- Global Burden Disease, 2022. Global Burden Disease. [online] Global Burden Disease. Available at: https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/osteoarthritis-level-3-cause [Accessed 25 May 2022].
- Griffin, T.M. & Scanzello, C.R., 2019. Innate Inflammation and Synovial Macrophages in Osteoarthritis Pathophysiology. *Clinical Experimental Rheumatology*, 37, 120, 57–63.
- Gupta, S. *et al.*, 2020. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Review of Hematology*, 14, 1, 97–108. Available at: <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2021.1860002>.
- Hafez, A.R., Alenazi, A.M., Kachanathu, S.J., Alroumi, A.M., & Mohamed, E.S., 2014. Knee Osteoarthritis: A Review of Literature. *Phys Med Rehabil Int*, 1, 5, 1-8.
- Hawker, G.A., 2019. OA is a serious disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37, 120, S3–S6.

- Huang, Y. *et al.*, 2019. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis. *Der Orthopäde*, 48, 3, 239–247. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00132-018-03659-5>.
- Hu, W. *et al.*, 2020. Microenvironment in subchondral bone: predominant regulator for the treatment of osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80, 4, 413–422. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218089>.
- Hunter, D.J. & Bierma-Zeinstra, S., 2019. Osteoarthritis. *The Lancet*, 393, 10182, 1745–1759. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30417-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30417-9).
- Hunter, D.J. *et al.*, 2020. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *The Lancet*, 396, 10264, 1711–1712. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32230-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32230-3).
- Institute for Health Metrics and Evaluation, 2019. Osteoarthritis — Level 3 cause. Available at: https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/osteoarthritis-level-3-cause [Accessed: May 2022].
- İşik, R. *et al.*, 2020. Effects of Short Wave Diathermy Added on Dextrose Prolotherapy Injections in Osteoarthritis of the Knee. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 26, 4, 316–322. Available at: <http://dx.doi.org/10.1089/acm.2019.0341>.
- Jang, S. *et al.*, 2021. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 5, 2619. Available at: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22052619>.
- Jin, X. *et al.*, 2017. Associations between endogenous sex hormones and MRI structural changes in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 25, 7, 1100–1106. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2017.01.015>.
- Kementarian Kesehatan RI, 2018. Hasil Utama Riskesdas 2018. Available at: [https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir/519d41d8cd98f00/files/Hasil-riskesdas-2018 1274](https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir/519d41d8cd98f00/files/Hasil-riskesdas-2018%201274).
- Kolasinski, S.L. *et al.*, 2020. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*, 72, 2, 149–162. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24131>.

- Lambova, S.N. & Müller-Ladner, U., 2018. Editorial: Osteoarthritis - Current Insights in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Current Rheumatology Reviews*, 14, 2, 91–97. Available at: <http://dx.doi.org/10.2174/1573397114666180608061454>.
- Lim, H.C. *et al.*, 2021. Clinical Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injection for Osteoarthritis of the Knee: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 479, 6, 1108–1121. Available at: <http://dx.doi.org/10.1097/corr.0000000000001633>.
- Luk, H. *et al.*, 2022. Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injections for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Rehabilitation Research and Clinical Translation*, 4, 1. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arrct.2021.100169>.
- Manferdini, C. *et al.*, 2017. Adipose stromal cell secreted vesicles prevent osteoarthritic damage in a human cartilage explant model. *European Cells and Materials*, 33, 76–88. Available at: <http://dx.doi.org/10.22203/ecm.v033a06>.
- Martín-Fernández, M. *et al.*, 2022. Cell-Free Therapies for the Management of Osteoarthritis: A Comprehensive Review of the Clinical Literature. *Stem Cells International*, 2022, 1–14. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2022/1938432>.
- Mizuno, S. *et al.*, 2019. Comparative Clinical Outcomes After Intra-articular Injection With Platelet-Rich Plasma or Hyaluronic Acid for Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Sports Medicine*, 47,11, 3117–3127. Available at: <http://dx.doi.org/10.1177/0363546518820302>.
- Mo, X. *et al.*, 2021. Efficacy and Safety of Platelet-rich Plasma for Patients with Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Current Rheumatology Reports*, 23, 4. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-020-00971-0>.
- Mora, J.C., Przkora, R., and Cruz-Almeida, Y. 2018. Knee Osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *Journal of Pain Research*, 11, pp.2189-2196
- Morton, L. *et al.*, 2020. Single injection of platelet-rich plasma for reducing pain in patients with advanced osteoarthritis of the knee: A single-center, parallel-group, double-blind, randomized clinical trial. *PLOS ONE*, 15, 6. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0232849>.
- Nuesch, E. *et al.*, 2011. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ*, 342, 1, d116–d116. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d116>.
- Petersen, W. *et al.*, 2014. The role of meniscal repair in early osteoarthritis of the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 22,1, 35–40. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00167-012-2292-y>.

- Philp, A.M., Davis, E.T. & Jones, S.W., 2017. Developing anti-inflammatory therapeutics for patients with osteoarthritis. *Rheumatology*, 56, 6, pp. 869–881. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew278>.
- Pishgahi, A., Abolhasan, R., Shakouri, S.K., Zangbar, M.S.S., Dareshiri, S., Kiyakalayeh, S.R., Khoeilar, A., Zamani, M., Khiavi, F.M., Kheiraddin, B.P., Mehdizadeh, A. and Yousefi, M., 2020. Effect of dextrose prolotherapy, platelet rich plasma and autologous conditioned serum on knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 19, 3, pp.243–252. <https://doi.org/10.18502/ijaai.v19i3.3452>.
- Primorac, D., Molnar, V., Rod, E., Jelec, Z., Cukelj, F., Matisic, V., Vrdoljak, T., Hudetz, D., Hajsok, H., and Boric, I., 2020. Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations. *Genes* 2020,11,854, pp.1-35, <https://doi.org/10.3390/genes11080854>.
- Radin, E.L. & Burr, D.B., 1984. Hypothesis: joints can heal. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 13, 3, pp. 293–302. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(84\)90025-1](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(84)90025-1).
- Rahimzadeh, P., Imani, F., Faiz, S.H.R., Entezary, S.R., Zamanabadi, M.N. and Alebouyeh, M.R., 2018. The effects of injecting intra-articular platelet-rich plasma or prolotherapy on pain score and function in knee osteoarthritis. *Clinical Interventions in Aging*, 13, pp.73–79. <https://doi.org/10.2147/CIA.S147757>.
- Rodrigues, D.G. *et al.*, 2021. Efficacy and safety of the use of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Revista Brasileira de Ortopedia* (English Edition), 56, 5, 614–627. Available at: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1718711>.
- San, C.L. *et al.*, 2021. The use of platelet-rich plasma in treatment of knee osteoarthritis. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 35, 3. Available at: http://dx.doi.org/10.23812/21-editorial_1-7.
- Shapiro, S.A. *et al.*, 2016. Quantitative Magnetic Resonance Imaging Demonstrates Long-Term Improvement in Cartilage Structure Following Ozone and Dextrose Prolotherapy for Knee Osteoarthritis: A Pilot Study. *Journal of Prolotherapy*, 8,1.
- Silva, A. & Sampaio, R., 2007. Análise epidemiológica da osteoartrite em Portugal. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 25, 2, 47–56. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/s0870-9025\(07\)70052-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0870-9025(07)70052-7).
- Smith, A. *et al.*, 2014. Cytokine expressions reflect inflammatory and degenerative joint disease severities. *International Orthopaedics*, 38, 10, 2191–2197. Available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-014-2475-0>.

- Song, Y. *et al.*, 2021. Cellular responses in meniscus and infrapatellar fat pad following platelet-rich plasma treatment in knee osteoarthritis patients. *Journal of Orthopaedic Translation*, 26, 16–25. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jot.2020.09.003>.
- Tan, J.H. *et al.*, 2017. Intra-Articular Injection of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Review. *Cartilage*, 10, 2, 209–216. Available at: <http://dx.doi.org/10.1177/1947603517742037>.
- Tay, K.S. *et al.*, 2020. Cellular Responses of Platelet-Rich Plasma and Cellular Bone Matrix Therapy in Early and Advanced Knee Osteoarthritis. *Archives of Rheumatology*, 36, 3. Available at: <http://dx.doi.org/10.46497/archrheumatol.2021.8155>.
- Tischer, T. *et al.*, 2021. Arthroscopic Assessment and Clinical Outcomes After Injection of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Prospective Pilot Study. *The American Journal of Sports Medicine*, 49, 3, 644–652. Available at: <http://dx.doi.org/10.1177/0363546520988531>.
- Wang, M. *et al.*, 2020. Osteoarthritis year in review 2019: mechanics. *Osteoarthritis and Cartilage*, 28, 3, 267–274. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.11.005>.
- Wang, Y. *et al.*, 2019. Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injections for Treating Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Asian Journal of Sports Medicine*, 10, 3. Available at: <http://dx.doi.org/10.5812/asjsm.87800>.
- White, J.A. *et al.*, 2020. Effects of Prolotherapy Treatment in Lateral Epicondylitis: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Sports Medicine*, 48, 5, 1284–1293. Available at: <http://dx.doi.org/10.1177/0363546520909444>.
- Yim, J.H. *et al.*, 2018. Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Trial. *Cytotherapy*, 20, 5, 699–704. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.01.005>.
- Zhao, J., Huang, H. & Liang, G., 2020. Clinical outcomes of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery*, 28, 3. Available at: <http://dx.doi.org/10.1177/2309499020947282>.