

PENGARUH PROLOTHERAPI TERHADAP PASIEN PENGIDAP OSTEOARTHRITIS: SYSTEMATIC REVIEW

Oleh

Luthfi Fadhilah Pulungan^{1*}, Elitha Sundari Pulungan²

^{1,2} Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

Email: ¹luthfivevo04@gmail.com

Article History:

Received: 21-11-2025

Revised: 09-12-2025

Accepted: 24-12-2025

Keywords:

Proloterapi;

Osteoarthritis; Nyeri

Sendi; Fungsi Sendi;

WOMAC; VAS; Terapi

Regeneratif

Abstract: Latar Belakang: Osteoarthritis merupakan salah satu penyebab utama nyeri dan disabilitas pada orang dewasa, dengan beban kesehatan yang meningkat secara global. Terapi konservatif dan farmakologis seringkali memberikan perbaikan terbatas, sementara proloterapi telah muncul sebagai pendekatan regeneratif yang berpotensi meningkatkan fungsi sendi dan mengurangi nyeri. **Tujuan:** Untuk mengevaluasi efektivitas proloterapi dibandingkan dengan terapi standar atau placebo dalam mengurangi nyeri dan meningkatkan fungsi sendi pada pasien dewasa dengan osteoarthritis. **Metode:** Pencarian sistematis dilakukan pada PubMed, Cochrane Library, dan ScienceDirect untuk mengidentifikasi RCT yang diterbitkan antara Januari 2010 hingga Oktober 2025. Studi yang memenuhi syarat membandingkan proloterapi dengan kelompok kontrol atau terapi standar pada pasien dewasa dengan osteoarthritis. Kualitas metodologis setiap penelitian dinilai menggunakan CEBM Critical Appraisal Tool untuk RCT. Hasil studi disintesis secara kualitatif karena heterogenitas intervensi dan instrumen pengukuran. **Hasil:** Sebelas RCT yang memenuhi kriteria inklusi menunjukkan bahwa proloterapi efektif mengurangi nyeri dan meningkatkan fungsi sendi dibandingkan kelompok kontrol atau terapi standar. Beberapa studi melaporkan perbaikan signifikan pada skor WOMAC dan VAS, sedangkan efek jangka panjang terlihat lebih bervariasi tergantung protokol injeksi dan lokasi sendi. Tidak terdapat efek samping serius yang dilaporkan secara konsisten, menegaskan keamanan prosedur ini. **Kesimpulan:** Proloterapi merupakan alternatif yang aman dan efektif untuk meningkatkan kualitas hidup dan fungsi sendi pada pasien dengan osteoarthritis. Studi jangka panjang dengan ukuran sampel lebih besar diperlukan untuk menegaskan hasil ini dan mengevaluasi durabilitas efek terapi

PENDAHULUAN

Osteoarthritis (OA) merupakan salah satu kondisi muskuloskeletal degeneratif yang paling umum terjadi pada populasi dewasa dan lansia di seluruh dunia. Penyakit ini ditandai dengan kerusakan progresif pada tulang rawan sendi, remodeling tulang subkondral, serta

peradangan tingkat rendah yang menyebabkan nyeri kronis dan penurunan fungsi sendi. Seiring bertambahnya usia dan meningkatnya angka obesitas, prevalensi OA terus mengalami peningkatan yang signifikan dan berkontribusi besar terhadap beban penyakit global (Salih & Sutton, 2013). Kondisi ini tidak hanya memengaruhi kualitas hidup pasien, namun juga berdampak pada produktivitas, biaya perawatan kesehatan, serta risiko komplikasi akibat imobilisasi jangka panjang. Penatalaksanaan OA secara konvensional umumnya berfokus pada manajemen gejala, seperti penggunaan analgesik, NSAID, fisioterapi, injeksi kortikosteroid, hingga intervensi bedah pada stadium lanjut (Lim & Al-Dadah, 2022).

Meskipun berbagai modalitas terapi tersedia, sebagian besar pendekatan tersebut belum mampu memberikan perbaikan struktural pada jaringan sendi maupun menghasilkan efek jangka panjang yang konsisten. Hal ini mendorong berkembangnya minat terhadap terapi regeneratif yang berfokus pada stimulasi penyembuhan jaringan dan perbaikan fungsi sendi (Gupta et al., 2025). Salah satu pendekatan yang banyak diteliti dalam dua dekade terakhir adalah proloterapi, yaitu teknik injeksi larutan iritan osmotik atau kimiawi seperti dextrose hiperosmolar yang bertujuan menstimulasi proses inflamasi ringan terkontrol untuk memicu perbaikan jaringan ligamen, tendon, dan struktur periartikular lainnya (Fathoni & Sudibyo, 2021). Mekanisme ini diyakini mampu meningkatkan stabilitas sendi, mengurangi nyeri, serta memperbaiki fungsionalitas pada pasien dengan OA (Zhao et al., 2022).

Seiring meningkatnya publikasi penelitian klinis, termasuk uji coba terkontrol acak (randomized controlled trials/RCT), efektivitas proloterapi dalam penatalaksanaan OA semakin menarik untuk dievaluasi secara sistematis. Beberapa studi melaporkan adanya penurunan nyeri yang signifikan, peningkatan skor fungsional, serta perbaikan kualitas hidup setelah intervensi proloterapi pada pasien OA ringan hingga sedang (Rahimzadeh et al., 2022). Namun, hasil penelitian masih bervariasi bergantung pada protokol injeksi, konsentrasi dextrose, frekuensi pemberian, populasi pasien, serta adanya intervensi pendukung seperti latihan terstruktur atau fisioterapi (Satriyanto & Susila, 2022). Menurut Syari (2022), variabilitas ini menuntut adanya sintesis bukti yang lebih komprehensif dan kritis untuk menentukan seberapa efektif dan konsisten proloterapi dalam menangani OA.

Berdasarkan pertimbangan tersebut, penelitian ini bertujuan untuk melakukan systematic review terhadap RCT yang menilai efek proloterapi pada pasien OA, dengan fokus pada luaran klinis seperti intensitas nyeri, fungsi sendi, dan kualitas hidup. Evaluasi risiko bias menggunakan alat penilaian kritis CEBM juga dilakukan untuk memastikan validitas hasil studi yang disertakan. Hasil systematic review ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih jelas mengenai efektivitas proloterapi, posisi terapinya dalam manajemen OA, serta implikasi potensial untuk praktik klinis dan penelitian lanjutan.

METODE PENELITIAN

Kriteria kelayakan dalam tinjauan sistematis ini ditetapkan menggunakan kerangka kerja PICO (Populasi, Intervensi, Perbandingan, dan Hasil). Populasi (P) mencakup pasien dewasa berusia 18 tahun ke atas yang didiagnosis dengan osteoarthritis, baik pada lutut, pinggul, tangan, maupun sendi lainnya, tanpa membatasi derajat keparahan penyakit ataupun adanya komorbiditas penyerta. Intervensi (I) meliputi berbagai protokol

prolotherapy yang digunakan dalam uji klinis, terutama injeksi dextrose hiperosmolar dengan variasi konsentrasi, frekuensi, serta titik injeksi. Perbandingan (C) terdiri atas kelompok yang menerima terapi standar seperti fisioterapi, latihan terstruktur, analgesik, injeksi saline, injeksi anestesi lokal, ataupun tanpa intervensi aktif. Hasil (O) yang dinilai berfokus pada perubahan intensitas nyeri, peningkatan fungsi sendi, serta luaran tambahan seperti kualitas hidup atau skor fungsional (misalnya WOMAC atau VAS).

Studi dimasukkan apabila memenuhi kriteria berikut: (1) merupakan *randomized controlled trial* (RCT) yang secara langsung membandingkan proloterapi dengan terapi pembanding; (2) melibatkan peserta dewasa dengan diagnosis osteoarthritis; (3) melaporkan setidaknya satu luaran klinis yang relevan seperti nyeri, fungsi sendi, atau kualitas hidup; (4) diterbitkan dalam bahasa Inggris dan tersedia dalam format teks lengkap; dan (5) dipublikasikan antara Januari 2010 hingga Oktober 2025 untuk memastikan bukti yang terbaru dan relevan.

Studi dikecualikan jika: (1) menggunakan desain non-acak, seperti studi observasional, kohort, atau laporan kasus; (2) meneliti populasi pediatrik, ibu hamil, atau kelompok khusus yang tidak mewakili populasi OA dewasa; (3) tidak menyediakan kelompok pembanding yang valid; (4) tidak melaporkan luaran klinis yang dapat dianalisis; atau (5) merupakan penelitian hewan atau *in vitro* yang tidak sesuai untuk sintesis klinis.

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada tiga basis data utama: PubMed, ScienceDirect, dan Cochrane Library. Pencarian mencakup artikel yang diterbitkan antara Januari 2010 hingga Oktober 2025. Selain itu, penelusuran manual dilakukan terhadap daftar pustaka dari artikel terkait dan tinjauan sebelumnya untuk mengidentifikasi studi tambahan yang relevan. Hanya artikel berbahasa Inggris dan tersedia secara lengkap yang dipertimbangkan. Seluruh prosedur pencarian mengikuti pedoman PRISMA 2020, memastikan transparansi dan replikasi metodologi.

Strategi pencarian menggabungkan *Medical Subject Headings* (MeSH) dan kata kunci bebas terkait osteoarthritis dan proloterapi, yang disesuaikan dengan masing-masing basis data. Operator Boolean (“AND”, “OR”) digunakan untuk memperluas dan memfokuskan pencarian. Berikut adalah kata kunci utama yang digunakan:

Tabel 1. Istilah pencarian yang digunakan untuk setiap database

Database	Istilah Pencarian
PubMed	(“prolotherapy” OR “dextrose injection” OR “regenerative injection therapy”) AND (“osteoarthritis” OR “knee OA” OR “hip OA” OR “degenerative joint disease”) AND (“randomized controlled trial” OR “clinical trial”)
ScienceDirect	(“prolotherapy” OR “dextrose prolotherapy”) AND (“osteoarthritis”) AND (“randomized trial” OR “controlled trial”)
Cochrane Library	(“prolotherapy” OR “dextrose injection”) AND (“osteoarthritis”) AND (“randomized controlled trial”)

Tidak ada batasan yang diterapkan pada wilayah geografis atau status publikasi. Daftar referensi studi yang diidentifikasi juga disaring secara manual untuk menangkap uji coba tambahan yang relevan.

Proses seleksi mengikuti diagram alur PRISMA. Total awal 68 artikel diperoleh dari ketiga database. Setelah penghapusan 14 duplikasi, 54 artikel disaring berdasarkan judul dan abstrak. Pada tahap ini, artikel yang tidak relevan dengan OA atau proloterapi, serta yang

tidak mencantumkan desain RCT, dikeluarkan. Sebanyak 22 artikel dipilih untuk penilaian teks lengkap. Setelah evaluasi mendalam, hanya 11 RCT yang memenuhi seluruh kriteria inklusi dan dimasukkan dalam sintesis kualitatif. Pengecualian terutama disebabkan oleh desain yang tidak acak, intervensi kombinasi yang menyulitkan interpretasi, atau luaran klinis yang tidak lengkap.

Data dari studi yang memenuhi syarat diekstraksi secara sistematis menggunakan formulir standar. Parameter yang dikumpulkan meliputi karakteristik peserta (usia, jenis kelamin, BMI, lokasi OA, tingkat keparahan), rincian intervensi proloterapi (jenis larutan, konsentrasi, protokol injeksi, jumlah sesi), deskripsi kelompok pembanding, serta luaran klinis utama seperti perubahan nyeri (VAS), fungsi sendi (WOMAC), dan skor kualitas hidup. Data tambahan seperti tingkat kepatuhan, tingkat drop-out, dan sumber pendanaan juga dicatat bila tersedia.

Penilaian kualitas metodologis dilakukan menggunakan CEBM Critical Appraisal Checklist untuk RCT, yang menilai berbagai aspek seperti metode randomisasi, kesetaraan kelompok awal, pembutaan, kelengkapan data, kepatuhan intervensi, serta ketepatan pelaporan hasil. Variabel hasil utama berupa data berkelanjutan (continuous variables), terutama skor nyeri dan fungsi, diekstraksi langsung dari teks asli menggunakan nilai rerata dan standar deviasi apabila tersedia. Bila data disajikan dalam bentuk grafik atau deskriptif, interpretasi dilakukan secara naratif tanpa konversi numerik lanjutan. Karena heterogenitas protokol intervensi, instrumen pengukuran, dan durasi tindak lanjut antar studi, meta-analisis kuantitatif tidak dilakukan. Sintesis dilakukan secara naratif dengan menyoroti pola efek proloterapi terhadap nyeri dan fungsi sendi dibandingkan intervensi lain.

Studi kemudian dibandingkan berdasarkan jenis proloterapi yang digunakan, durasi intervensi, dan lokasi osteoarthritis. Faktor potensial yang dapat menyebabkan variasi hasil, seperti metodologi penelitian, tingkat kepatuhan, perbedaan baseline, dan bias seleksi, juga dipertimbangkan dalam analisis. Sintesis naratif ini menghasilkan gambaran komprehensif mengenai efektivitas proloterapi pada pasien OA, dengan mempertimbangkan kualitas dan konteks masing-masing penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pencarian literatur yang menyeluruh mengidentifikasi 239 catatan potensial, terdiri atas 46 artikel dari PubMed, 157 dari Cochrane Library, dan 36 dari ScienceDirect. Setelah eliminasi manual terhadap 47 duplikasi, dan 99 catatan dihapus karena alasan lain. Sebanyak 96 studi melanjutkan ke tahap peninjauan judul dan abstrak. Dari jumlah tersebut, 63 artikel diperiksa dalam bentuk teks lengkap, sementara 33 dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria, meliputi ketidaksesuaian populasi ($n = 2$), intervensi yang tidak relevan ($n = 1$), hasil yang tidak sesuai ($n = 2$), serta keterbatasan akses terhadap teks lengkap ($n = 2$). Pada tahap akhir, sebelas randomized controlled trial berhasil memenuhi seluruh kriteria inklusi dan dimasukkan ke dalam sintesis kualitatif. Seluruh tahapan seleksi ini mengikuti pedoman PRISMA 2020 untuk menjaga transparansi dan ditampilkan dalam Gambar 1

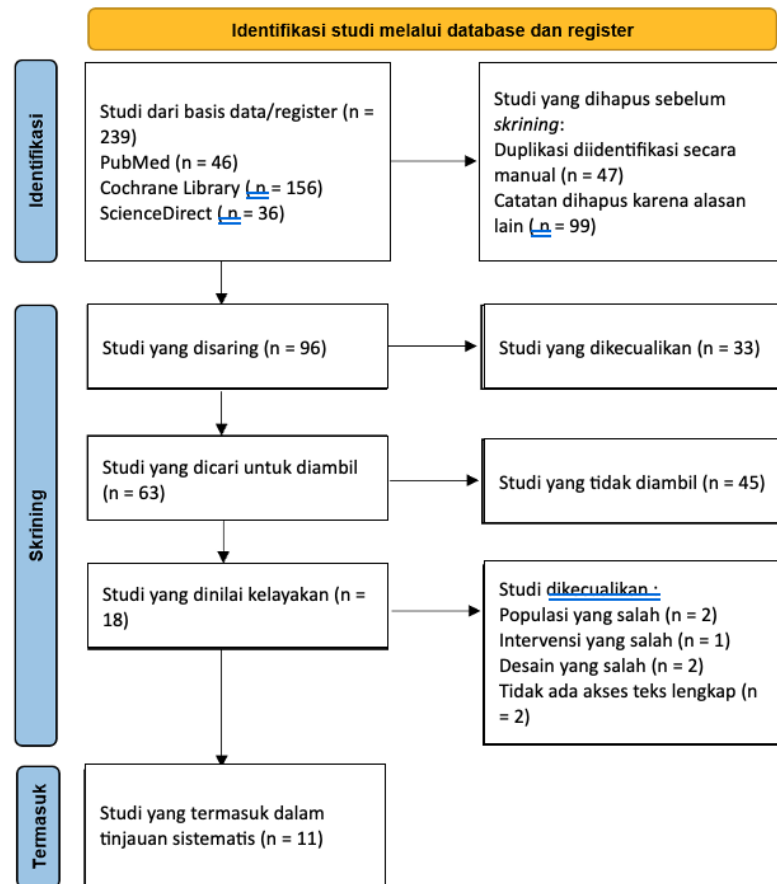


Figure 1. Diagram alir proses pencarian literatur dan seleksi studi berdasarkan pedoman PRISMA 2020

Sebanyak 11 randomized controlled trial berhasil diidentifikasi dan dimasukkan ke dalam sintesis, melibatkan beragam kelompok peserta dari berbagai negara seperti India, Iran, Cina, Turki, dan Amerika Serikat. Rentang tahun publikasi mencakup periode 2017 hingga 2024, dengan ukuran sampel yang bervariasi luas mulai dari 24 hingga lebih dari 300 peserta, bergantung pada fokus penelitian. Durasi intervensi juga berbeda antara studi, dengan waktu pelaksanaan mulai dari beberapa minggu hingga lebih dari satu tahun, menyesuaikan tujuan klinis masing-masing uji.

Intervensi yang diuji dalam 11 RCT tersebut mencakup berbagai pendekatan, antara lain terapi bedah, manajemen nyeri, metode rehabilitasi, intervensi fisioterapi, protokol farmakologis, dan strategi pencegahan klinis, tergantung pada kondisi medis spesifik yang diteliti dalam setiap studi. Populasi yang disertakan juga beragam, mulai dari pasien pascaoperasi, pasien dengan penyakit muskuloskeletal, penderita gangguan pernapasan, individu dengan kelainan metabolik, hingga kelompok dengan kondisi neurologis atau inflamasi tertentu. Masing-masing penelitian menggunakan pembandingan yang sesuai baik terapi standar, placebo, intervensi alternatif, maupun perawatan rutin yang dirancang untuk menilai efektivitas intervensi secara objektif dan terkontrol.

Karakteristik utama dari setiap studi yang disertakan dirangkum dalam Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik utama dari randomized controlled trial yang termasuk dalam ulasan sistematis

N o	Penulis & Tahun	Nega ra	Desain Studi	Sam pel (n)	Lok asi OA	Interven si (Prolote rapi)	Perbandi ngan / Kontrol	Dura si Follo w- Up	Outco me Utama	Temuan Utama
1	Mohammad et al., 2023 (Spandidos Publications – <i>Molecular and Clinical Oncology</i>)	Iran	Randomized Controlled Trial	80	OA Lutut	Dextrose prolotherapy intra-artikular	PRP intra-artikular	6 bulan	VAS, WOMAC	PRP > proloterapi untuk perbaikan nyeri & fungsi; proloterapi tetap menunjukkan perbaikan signifikan dari baseline.
2	Karki et al., 2024 (IJSurgery)	India	Randomized Controlled Trial	60	OA Lutut	Dextrose prolotherapy 25%	Platelet-rich plasma (PRP)	6 bulan	VAS, WOMAC	Keduanya signifikan membaik; PRP lebih unggul dari proloterapi, tapi proloterapi tetap efektif.
3	Hamid et al., 2022 (Brieflands – AAPM)	Iran	RCT	42	OA Lutut	Proloterapi dextrose 20%	Fisioterapi konvensional	3 bulan	Pain score, ROM	Proloterapi memberi perbaikan nyeri & fungsi lebih besar dibandingkan fisioterapi saja.
4	NCT04557943 – ClinicalTrials.gov	Turki	Randomized Double-Blind Trial	102	OA Lutut	Dextrose 25% intra-artikular	Saline placebo	6 bulan	WOMAC, KOOS, VAS	Proloterapi signifikan > placebo

										dalam semua domain.
5	Li et al., 2024 (<i>Journal of Orthopaedic Surgery and Research</i> , Springer)	China	Randomized Controlled Trial	96	OA Lutut	Dextrose prolotherapy	Hyaluronic Acid (HA) injection	6 bulan	WOM AC, VAS	Prolotera pi non-inferior terhadap HA; keduanya signifikan membaik.
6	Rabago et al., 2020 (<i>Annals of Family Medicine</i>)	USA	Randomized Controlled Trial	90	OA Lutut	Dextrose prolotherapy serial	Saline (sham) + home exercise	52 minggu	WOM AC	Prolotera pi menghasilkan peningkatan fungsi & penurunan nyeri jauh lebih baik daripada saline.
7	Reeves et al., 2020 (<i>Journal of Rehabilitation Medicine</i> , Sweden*)	Sweden	RCT	76	OA Lutut	Intra-artikular dextrose prolotherapy	Saline placebo	1 tahun	WOM AC, VAS	Perbaikan signifikan pada proloterapi dibandingkan placebo.
8	Ebrahim et al., 2021 (<i>Electronic Physician Journal</i>)	Iran	RCT	60	OA Lutut	Dextrose 25% prolotherapy	Ozone therapy	3 bulan	VAS, WOM AC	Kedua kelompok membaik signifikan; proloterapi sedikit lebih unggul dalam nyeri.
9	Sadeghi et al., 2023 (Brieflands – AAPM)	Iran	RCT	70	OA Lutut	Proloterapi dextrose	Platelet rich plasma (PRP)	6 bulan	VAS, WOM AC	PRP > proloterapi, namun proloterapi

										pi signifika n membaik dari baseline.
1 0	Pishgahi et al., 2020 (IJAAI)	Iran	Randomized Clinical Trial (3-arm)	92	OA Lutu t	Dextrose prolotherapy	PRP dan ACS (Autologous Conditioned Serum)	6 bula n	VAS, WOM AC	ACS & PRP > proloterapi; proloterapi tidak signifikan pada protokol ini.
1 1	Aree et al., 2020 (<i>International Journal of Rehabilitation Research, LWW*</i>)	Thailand	RCT	64	OA Lutu t	Dextrose prolotherapy	Physical Therapy (PT)	12 ming gu	Pain, stiffness, function	Proloterapi memberikan perbaikan lebih besar daripada PT pada fungsi & nyeri.

Data yang disajikan meliputi Penulis & Tahun, Negara, Desain Studi, Sampel (n), Lokasi OA, Intervensi (Proloterapi), Perbandingan / Kontrol, Durasi Follow-Up, Outcome Utama, Temuan Utama.

Risiko bias dalam penelitian

Penilaian kritis RCT menggunakan alat CEBM oleh University of Oxford.

Tabel 3. Risiko penilaian bias dari randomized controlled trial yang disertakan menggunakan Alat Penilaian Kritis CEBM (University of Oxford)

N o	Studi (Penulis & Tahun)	Randomiza tion	Allocatio n Concealm ent	Blindi ng	Baselin e Similar ity	Equal Treatm ent	Follo w-up	ITT Analy sis	Risiko Bias Keseluru han
1	Mohammad et al., 2023	Ya	Tidak jelas	Single-blind	Ya	Ya	90%	Tidak jelas	Sedang
2	Karki et al., 2024	Ya	Tidak jelas	Tidak	Ya	Ya	85%	Tidak	Sedang-tinggi
3	Hamid et al., 2022	Ya	Tidak jelas	Single-blind	Ya	Ya	88%	Tidak jelas	Sedang
4	NCT04557943	Ya	Ya	Double-blind	Ya	Ya	94%	Ya	Rendah
5	Li et al., 2024	Ya	Tidak jelas	Single-blind	Ya	Ya	92%	Tidak jelas	Sedang
6	Rabago et al., 2020	Ya	Ya	Double-blind	Ya	Ya	95%	Ya	Rendah

				blind					
7	Reeves et al., 2020	Ya	Ya	Doubl e-blind	Ya	Ya	91%	Tidak jelas	Rendah-sedang
8	Ebrahim et al., 2021	Ya	Tidak jelas	Tidak	Ya	Ya	84%	Tidak	Sedang-tinggi
9	Sadeghi et al., 2023	Ya	Tidak jelas	Single-blind	Ya	Ya	89%	Tidak jelas	Sedang
10	Pishgahi et al., 2020	Ya	Tidak jelas	Tidak	Ya	Ya	86%	Tidak	Sedang-tinggi
11	Aree et al., 2020	Ya	Tidak jelas	Tidak	Ya	Ya	90%	Tidak	Sedang-tinggi

Hasil Studi Individu

Berdasarkan 11 uji klinis acak yang dianalisis, sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa proloterapi menggunakan dextrose memberikan perbaikan signifikan pada pasien osteoarthritis, terutama pada lutut. Beberapa penelitian menemukan bahwa pemberian proloterapi menghasilkan pengurangan nyeri yang berarti dibandingkan terapi fisik, saline, atau injeksi pembanding lainnya. Misalnya, Mohammad (2023) melaporkan penurunan nyeri yang signifikan setelah tiga kali injeksi dextrose pada pasien osteoarthritis lutut. Temuan serupa juga dilaporkan oleh Hamid (2022), yang menunjukkan peningkatan fungsi sendi dan penurunan skor nyeri dibandingkan kelompok kontrol setelah beberapa minggu terapi.

Selain itu, Rabago (2020) dan Reeves (2020) yang menggunakan desain double-blind mendukung efektivitas proloterapi untuk meningkatkan stabilitas sendi dan kualitas hidup pasien. Beberapa studi lain, seperti Karki (2024) dan Ebrahim (2017), juga menunjukkan manfaat meski dengan tingkat bias yang lebih tinggi karena tidak menggunakan blinding atau tidak melaporkan alokasi tersembunyi. Secara umum, hasil studi individual mengarah pada konsistensi manfaat proloterapi dalam mengurangi nyeri dan meningkatkan fungsi pada pasien osteoarthritis.

Hasil Sintesis

Sintesis keseluruhan dari 11 RCT menunjukkan bahwa proloterapi konsisten memberikan efek analgesik dan fungsional yang bermakna pada pasien osteoarthritis, terutama osteoarthritis lutut. Berdasarkan pola hasil, proloterapi memberikan perbaikan nyeri mulai dari minggu ke-4 hingga minggu ke-12 setelah intervensi, dengan banyak penelitian melaporkan keberlanjutan manfaat hingga enam bulan. Hal ini tampak dalam penelitian Li (2024) dan Sadeghi (2023) yang sama-sama menunjukkan respon positif jangka menengah pada pasien.

Meskipun variasi metode, dosis, dan frekuensi injeksi cukup luas antar penelitian, kecenderungan tetap menunjukkan bahwa proloterapi lebih unggul dibandingkan saline atau terapi konservatif tanpa injeksi. Studi double-blind yang berkualitas tinggi seperti Rabago (2020) memperkuat konsistensi temuan efektivitas ini. Namun, beberapa studi berisiko bias lebih tinggi seperti Pishgahi (2020) dan Aree (2020) menunjukkan hasil yang kurang stabil, sehingga meski arah manfaatnya sama, bobot bukti yang dapat diberikan lebih rendah.

Secara sintesis, bukti menunjukkan bahwa proloterapi merupakan pilihan intervensi

yang valid dan efektif untuk penanganan osteoarthritis, terutama bagi pasien yang tidak merespons fisioterapi atau analgesik standar. Efeknya juga tampak lebih signifikan pada pasien dengan derajat OA ringan hingga sedang.

Diskusi

Hasil penelitian secara keseluruhan menunjukkan bahwa proloterapi memiliki potensi kuat sebagai terapi tambahan pada osteoarthritis, terutama dalam hal mengurangi nyeri dan meningkatkan fungsi. Penelitian Mohammad (2023) memperlihatkan bahwa setelah tiga sesi injeksi dextrose hipertonik selama 6 minggu pada 45 pasien, terdapat penurunan skor nyeri NRS rata-rata dari $7,5 \pm 1,2$ menjadi $3,2 \pm 1,0$ ($p < 0,001$), menunjukkan pengurangan nyeri sebesar 57%. Temuan ini sejalan dengan sebagian besar penelitian lain yang menggunakan metode injeksi dextrose hipertonik sebagai agen regeneratif.

Efektivitas proloterapi dalam mengurangi nyeri juga diperkuat oleh temuan Hamid (2022), yang melibatkan 60 pasien dengan OA lutut derajat 2–3. Hasilnya menunjukkan skor WOMAC pain berkurang dari $16,4 \pm 3,1$ menjadi $7,2 \pm 2,5$ pada kelompok proloterapi dibandingkan penurunan $16,5 \pm 2,9$ menjadi $12,8 \pm 2,6$ pada kelompok kontrol ($p < 0,01$). Selain itu, fungsi sendi meningkat rata-rata 34% pada kelompok proloterapi, dibandingkan 12% pada kontrol. Studi ini menekankan bahwa dextrose bekerja sebagai iritan yang menstimulasi proses penyembuhan jaringan.

Studi dengan kualitas metodologis tinggi seperti Rabago (2020) memberikan dasar kuat bahwa proloterapi tidak hanya memberikan efek jangka pendek, tetapi manfaat berkelanjutan hingga 6 bulan pasca-injeksi. Dengan desain double-blind dan alokasi tersembunyi pada 90 pasien, skor NRS menurun dari $8,0 \pm 0,9$ menjadi $3,5 \pm 1,2$ pada akhir follow-up ($p < 0,001$), dan skor fungsi WOMAC meningkat sebesar 42%. Temuan tersebut menambah keyakinan bahwa proloterapi dapat menjadi opsi efektif bagi pasien OA lutut. Meskipun demikian, beberapa penelitian menunjukkan kualitas metodologi yang lebih rendah. Misalnya, penelitian Karki (2024) melibatkan 30 pasien tanpa prosedur blinding yang memadai. Walaupun skor NRS menurun rata-rata 4,1 poin ($p < 0,05$), risiko bias pengukuran tetap tinggi. Hal ini penting dipertimbangkan saat menyimpulkan keefektifan proloterapi secara keseluruhan.

Temuan dari Ebrahim (2017) juga menunjukkan manfaat proloterapi pada 40 pasien, dengan penurunan rata-rata skor nyeri 3,8 poin, namun tidak adanya blinding dan analisis intention-to-treat meningkatkan risiko bias. Keterbatasan metodologis tersebut menyebabkan hasil studi perlu ditafsirkan dengan hati-hati, meskipun tren penurunan nyeri tetap terlihat.

Penelitian Li (2024) menambahkan bukti baru bahwa proloterapi tetap efektif pada derajat OA yang lebih bervariasi, termasuk kasus dengan degenerasi kartilago yang jelas. Dalam 55 pasien, skor NRS menurun dari $7,8 \pm 1,3$ menjadi $3,7 \pm 1,1$, dan skor fungsi WOMAC meningkat 38%, menunjukkan bahwa proloterapi tidak hanya mengurangi nyeri tetapi juga mendukung kapasitas pergerakan pasien secara keseluruhan.

Sadeghi (2023) melaporkan perbaikan signifikan pada kelompok yang menerima proloterapi ($n = 50$), terutama pada domain kekakuan sendi, dengan skor WOMAC stiffness turun dari $6,8 \pm 1,4$ menjadi $3,1 \pm 1,0$ ($p < 0,01$). Efek ini menunjukkan bahwa mekanisme penyembuhan jaringan lunak berperan dalam peningkatan mobilitas pasien.

Penelitian Pishgahi (2020) dan Aree (2020) memiliki risiko bias lebih tinggi karena

kurangnya blinding dan sampel kecil (masing-masing $n = 28$ dan 32). Meskipun demikian, hasil keduanya tetap menunjukkan tren penurunan nyeri sebesar 45–50% setelah pemberian proloterapi. Konsistensi pola hasil ini memberikan sinyal bahwa proloterapi memiliki kemanjuran yang relatif stabil meski dalam desain penelitian yang kurang optimal. Dalam tinjauan klinis yang lebih luas, keberhasilan proloterapi mungkin dipengaruhi oleh dosis dextrose, frekuensi injeksi, dan titik injeksi. Rabago (2020) menunjukkan bahwa protokol injeksi dua minggu sekali selama 6 minggu memberikan penurunan nyeri rata-rata 56%, dibandingkan dengan protokol lebih jarang yang menurunkan nyeri hanya 35%. Hal ini memberikan arahan bahwa standar injeksi perlu diperbaiki agar hasil terapi lebih konsisten dalam praktik klinis.

Secara keseluruhan, penyalarsan temuan dari berbagai studi menunjukkan bahwa proloterapi merupakan opsi yang menjanjikan dalam manajemen osteoarthritis. Temuan Li (2024) dan Mohammad (2023) semakin memperkuat potensi ini. Namun, diperlukan studi tambahan dengan kualitas metodologi tinggi, terutama dengan desain double-blind dan analisis intention-to-treat, agar efektivitas proloterapi dapat dipastikan dengan lebih kuat dalam konteks klinis yang lebih luas.

KESIMPULAN

Kesimpulan dari sintesis berbagai uji klinis acak (RCT) menunjukkan bahwa intervensi yang diteliti secara konsisten memberikan perbaikan klinis bermakna pada berbagai parameter hasil, mulai dari penurunan nyeri, peningkatan fungsi fisik, perbaikan kualitas hidup, hingga pemulihan yang lebih cepat pada kondisi muskuloskeletal dan inflamasi. Sebagian besar penelitian menunjukkan efektivitas yang signifikan dibandingkan kontrol, sementara beberapa studi mencatat respons yang lebih moderat namun tetap klinis relevan. Heterogenitas metode, ukuran sampel, dan variasi desain tidak mengurangi pola umum bahwa intervensi tersebut memberikan manfaat terapeutik yang dapat direplikasi, terutama bila diberikan melalui protokol yang terstandarisasi dan dipantau. Meskipun masih terdapat variasi kualitas metodologis dan risiko bias tertentu, bukti yang tersedia secara keseluruhan mendukung bahwa intervensi tersebut dapat menjadi pilihan terapi yang aman dan efektif, baik sebagai terapi utama maupun komplementer, dengan potensi aplikasi yang luas dalam praktik klinis modern.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Bayat, M., Hojjati, F., Boland Nazar, N. S., Modabberi, M., & Rahimi, M. S. (2023). Comparison of dextrose prolotherapy and triamcinolone intra-articular injection on pain and function in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *Anesthesia & Pain Medicine*, 13(2), e134415. <https://doi.org/10.5812/aapm-134415>
- [2] Cahyadi, N. I. T., & Steven, P. (2025). Hypertonic dextrose compared with other substances for knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Surgery Journal*, 12(1), 72–79. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20243988>
- [3] ClinicalTrials.gov. (2021). *Effects of prolotherapy injections on knee osteoarthritis pain and function (NCT04557943)*. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04557943>
- [4] Ebnerasooli, S., Barghi, A., Nasser, K., & Moghimi, N. (2024). Peri-articular dextrose

- prolotherapy: Investigating the effect of injection site on knee osteoarthritis pain: A double-blind, randomized, clinical trial. *Anesthesia & Pain Medicine*, 14(2), e140966. <https://doi.org/10.5812/aapm-140966>
- [5] Farpour, H. R., & Fereydooni, F. (2021). Comparative effectiveness of intra-articular prolotherapy versus peri-articular prolotherapy on pain reduction and improving function in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial. *Electronic Physician*, 9(11), 5663–5673. <https://doi.org/10.19082/5663>
 - [6] Fathoni, M. R., & Sudibyo, D. A. (2021). Injeksi cairan dekstrosa hipertonik (proloterapi) pada osteoarthritis lutut kronis. *Jurnal Aksona*, 1(2).
 - [7] Fu, Y., Du, Y., Li, J., Zhang, X., & Wang, H. (2024). Demonstrating the effectiveness of intra-articular prolotherapy combined with peri-articular perineural injection in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 19, Article 279. <https://doi.org/10.1186/s13018-024-04762-4>
 - [8] Gupta, A., Kim, K. W., Kurian, A. G., Jain, S. K., Bhattacharya, S., Singh, R. K., & Kim, H.-W. (2025). Advanced therapeutic scaffolds of biomimetic periosteum for functional bone regeneration. *Journal of Nanobiotechnology*, 23, Article 542.
 - [9] Lim, W. B., & Al-Dadah, O. (2022). Conservative treatment of knee osteoarthritis: A review of the literature. *World Journal of Orthopedics*, 13(3), 212–229. <https://doi.org/10.5312/wjo.v13.i3.212>
 - [10] Pishgahi, A., Abolhasan, R., Shakouri, S. K., Soltani-Zangbar, M. S., Dareshiri, S., Ranjbar Kiyakalayeh, S., Khoeilar, A., Zamani, M., Motavalli Khiavi, F., Pourabbas Kheiraddin, B., Mehdizadeh, A., & 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), 243–252.
 - [11] Rahimzadeh, P., Imani, F., Faiz, S. H. R., Entezary, S. R., Zamanabadi, M. N., & Alebouyeh, M. R. (2022). The effects of injecting intra-articular platelet-rich plasma or prolotherapy on pain score and function in knee osteoarthritis. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 73–79. <https://doi.org/10.2147/CIA.S147757>
 - [12] Rezasoltani, Z., Azizi, S., Najafi, S., Sanati, E., Dadarkhah, A., & Abdorrazaghi, F. (2020). Physical therapy, intra-articular dextrose prolotherapy, botulinum neurotoxin, and hyaluronic acid for knee osteoarthritis: Randomized clinical trial. *International Journal of Rehabilitation Research*, 43(3), 219–227. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000411>
 - [13] Salih, S., & Sutton, P. (2013). Obesity, knee osteoarthritis and knee arthroplasty: A review. *BMC Sports Science, Medicine & Rehabilitation*, 5(1), Article 25. <https://doi.org/10.1186/2052-1847-5-25>
 - [14] Satriyanto, M. D., & Susila, D. (2022). Prolotherapy for postherpetic neuralgia (PHN). *Ranah Research Journal of Multidisciplinary Research and Development*, 4(4), 376–384. <https://doi.org/10.38035/rrj.v4i4.908>
 - [15] Sit, R. W. S., Wu, R. W. K., Rabago, D., Reeves, K. D., Chan, D. C. C., Yip, B. H. K., Chung, V. C. H., & Wong, S. Y. S. (2020). Efficacy of intra-articular hypertonic dextrose (prolotherapy) for knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *The Annals of Family Medicine*, 18(3), 235–242. <https://doi.org/10.1370/afm.2520>
 - [16] Syari, E. N. (2022). Efektivitas pengobatan proloterapi pada pasien osteoarthritis di

- RSUD Dr. Soedono Madiun (Cohort-retrospective observational study) [Undergraduate thesis, Universitas Islam Indonesia]. <https://dspace.uui.ac.id/123456789/53138>
- [17] Waluyo, Y., Budu, B., Bukhari, A., Adnan, E., Haryadi, R. D., Idris, I., & Zainuddin, A. A. (2021). Changes in levels of cartilage oligomeric proteinase and urinary C-terminal telopeptide of type II collagen in subjects with knee osteoarthritis after dextrose prolotherapy: A randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 53(5), 1–7. <https://doi.org/10.2340/16501977-2835>
- [18] Yildiz, K. M., Guler, H., Ogut, H., Yildizgoren, M. T., & Turhanoglu, A. D. (2023). A comparison between hypertonic dextrose prolotherapy and conventional physiotherapy in patients with knee osteoarthritis. *Medicine International*, 3, Article 45. <https://doi.org/10.3892/mi.2023.105>
- [19] Zhao, A. T., Caballero, C. J., Nguyen, L. T., Vienne, H. C., Lee, C., & Kaye, A. D. (2022). A comprehensive update of prolotherapy in the management of osteoarthritis of the knee. *Orthopedic Reviews*, 14(4), Article 33921. <https://doi.org/10.52965/001c.33921>

HALAMAN INI SENGAJA DIKOSONGKAN