



## Ranah Research : Journal of Multidisciplinary Research and Development

+62 821-7074-3613



[ranahresearch@gmail.com](mailto:ranahresearch@gmail.com)



<https://jurnal.ranahresearch.com/>



### **Proterapi pada Postherpetic Neuralgia (PHN) *Prolotherapy For Postherpetic Neuralgia (PHN)***

**Muhammad Dwi Satriyanto<sup>1</sup>, Dedi Susila<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>. Universitas Abdurrah Pekanbaru

<sup>2</sup>. Universitas Airlangga Surabaya

**Abstract:** *Post Herpetic Neuralgia (PHN) is a persistent neuropathic pain syndrome after healing of the herpes zoster rash, which can reduce the patient's quality of life<sup>12</sup>. Prolotherapy, as part of regenerative medicine, aims to stimulate cell growth and collagen production through subcutaneous dextrose injection<sup>3</sup>. The aim of this case report is to discuss the management of PHN with prolotherapy. The results suggest that prolotherapy with low concentrations of dextrose could be an alternative therapeutic option to reduce PHN symptoms and improve patients' quality of life.*

**Keyword:** *PostHerpetic Neuralgia, Herpes Zoster, Prolotherapy*

**Abstrak:** *Post Herpetic Neuralgia (PHN) adalah sindrom nyeri neuropatik yang persisten setelah penyembuhan ruam herpes zoster, yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien<sup>12</sup>. Proterapi, sebagai bagian dari kedokteran regeneratif, bertujuan untuk merangsang pertumbuhan sel dan produksi kolagen melalui injeksi dekstrosa subkutan<sup>3</sup>. Tujuan laporan kasus ini membahas tatalaksana PHN dengan proterapi. Hasil menunjukkan bahwa proterapi dengan dekstrosa konsentrasi rendah dapat menjadi pilihan terapi alternatif untuk mengurangi gejala PHN dan meningkatkan kualitas hidup pasien.*

**Kata Kunci:** *PostHerpetic Neuralgia, Herpes Zoster, Proterapi*

#### **PENDAHULUAN**

Postherpetic Neuralgia (PHN) adalah sindrom nyeri neuropatik yang terjadi setelah ruam infeksi herpes zoster (HZ) sembuh<sup>1</sup>. PHN dapat sangat mengganggu fungsi fisik, psikologis, dan sosial pasien, sehingga menurunkan kualitas hidup. Gejala PHN bervariasi secara signifikan antar pasien, dan patogenesisnya melibatkan mekanisme seperti sensitisasi perifer, sensitisasi sentral, dan deafferensiasi. Saat ini, belum ada terapi yang sepenuhnya dapat mencegah atau mengobati nyeri PHN, tetapi terapi yang ada dapat memperpendek durasi atau menurunkan intensitas nyeri<sup>2</sup>.

Dalam konteks pengobatan nyeri intervensi, fokus utama biasanya pada prosedur tulang belakang<sup>3</sup>. Namun, cedera muskuloskeletal adalah penyebab umum nyeri jangka panjang yang

parah dan sering mempengaruhi status psikososial dan pekerjaan pasien<sup>45</sup>. Penggunaan teknologi pencitraan modern seperti fluoroscopy, CT scan, dan ultrasonografi telah meningkatkan ketepatan dan efektivitas prosedur intervensi nyeri<sup>6</sup>.

Kedokteran regeneratif adalah bidang yang sedang berkembang dengan tujuan memperbaiki atau menggantikan jaringan patologis melalui peningkatan proses alami atau rekayasa hayati. Termasuk dalam kedokteran regeneratif adalah proloterapi, plasma rich platelet, dan terapi sel punca mesenkim. Proloterapi, khususnya, telah muncul sebagai metode pengobatan yang menjanjikan untuk struktur yang tidak kompeten melalui generasi jaringan seluler baru.

Laporan kasus ini membahas penggunaan proloterapi dekstroza subkutis pada kasus nyeri kronik PHN, dengan harapan memberikan pengetahuan tambahan dalam terapi nyeri kronik atau kasus yang sulit ditangani seperti PHN<sup>7</sup>.

## Laporan Kasus

### Identitas Pasien:

Nama : Ny. CBS  
Jenis Kelamin : Perempuan  
Tanggal lahir : 12 Februari 1971  
Usia : 51 th  
No Rekam Medis : 009830  
Alamat : Petemon 3/21, Sawahan

### Anamnesis :

Keluhan Utama : Nyeri di leher belakang kanan dan pundak kanan.

Pasien mengeluh nyeri pada leher belakang kanan sampai Pundak kanan masih ada walau tidak senyeri sebelum disuntik.

Awalnya, 3 bulan yang lalu muncul bintil-bintil berair yang gatal dan nyeri di sekitar belakang leher sebelah kanan dan bahu kanan, rasa nyeri dan panas seperti terbakar. Setelah sembuh dari sakit tersebut dimana ruam dan binti-bintil telah hilang, di tempat bekas sakit tersebut terasa sakit perih terutama bila tersentuh, sakit dirasakan panas, perih seperti tersayat. Nyeri / sakit menjalar sampai ke gigi dimana gigi terasa mau copot. Nyeri menyebar juga ke bahu sampai ke tangan kanan sebelah luar, dan ke dada depan kanan. Pasien sudah berobat ke dokter dan diberi obat minum tetapi tidak ada perubahan bahkan semakin berat. 2 minggu yang lalu pasien dilakukan terapi injeksi di leher dan bahu. Setelah 2 minggu kemudian, nyeri yang dirasakan sudah jauh berkurang

Pasien tidak memiliki riwayat Hipertensi, tidak sakit jantung, tidak ada stroke, tidak ada Asma dan tidak ada Alergi. Tidak ada nyeri kepala. Pasien tidak minum pengencer darah. Pasien menyangkal adanya kontak dengan pasien herpes.

### Pemeriksaan Fisik :

Kesadaran : Compos mentis, GCS E4 V5 M6  
Keadaan Umum : Tampak nyeri Sedang  
Tanda vital : TD : 110/70 mmHg  
Nadi : 82x/menit  
RR : 18x/mnt  
Suhu : 37 °C  
NRS : 5  
BB : 56 kg

Kepala : Normocephal, distribusi rambut merata,  
Mata : Mata simetris, sklera tidak ikterik, konjungtiva tidak anemis, reflex cahaya ada baik, pupil isokor  
Hidung : Bentuk hidung normal, tidak ada deviasi septum  
Telinga : Bentuk telinga normal, tidak ada nyerti tekan, membrane timpani intak  
Mulut : Tonsil dalam batas normal  
Leher : Tidak ada pembesaran kelenjar tiroid, tidak ada pembesaran kelenjar getah bening (KGB), **Tampak jaringan parut/ cicatricial ditempat herpes dahulu dari leher belakang kanan sampai bahu kanan.**

Thoraks  
Pulmo : Gerak dinding dada simetris, suara nafas vesikular kanan dan kiri, Rhonchi tidak ada, Whezing tidak ada.  
Cor : Bunyi jantung S1S2 reguler, murmur tidak ada, gallop tidak ada  
Abdomen : Bising usus ada normal, datar lembut, nyeri tekan tidak ada  
Ekstremitas : Akral hangat, CRT kurang 2 detik, sianotik tidak ada, edema tidak ada

**Status Lokalis (Leher -bahu kanan) :**

Tidak ada pembesaran kelenjar tiroid, tidak ada pembesaran kelenjar getah bening (KGB),  
**Tampak jaringan parut/ cicatricial ditempat herpes dahulu dari leher belakang kanan sampai bahu kanan.**  
Dysesthesia ada, allodynia ada, hiperpatia ada

**Diagnosis Kerja :**

Nyeri Kronik Pasca Infeksi Herpes (PostHerpetic Neuralgia)

**Tatalaksana :**

Farmakologis: Paracetamol 500mg / 8jam PO

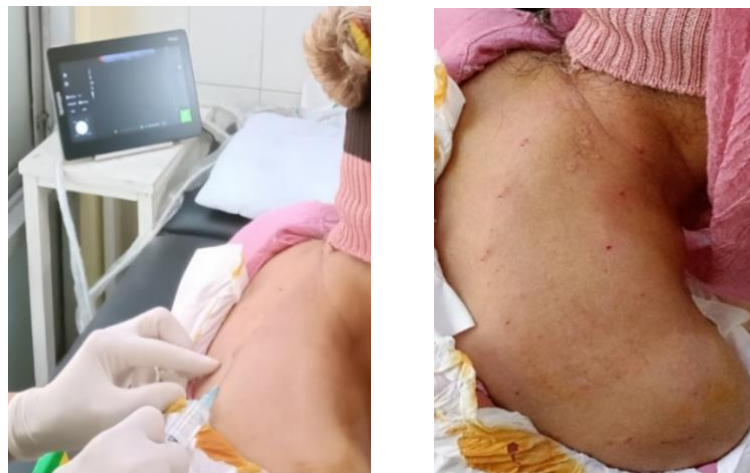
Intervensi Nyeri (Proloterapi dengan dekstrose 5%)

**Prosedur Infiltrasi Proloterapi.**

1. Persiapkan obat emergensi
2. Persiapkan alat Sput, Bethadin, Alkohol.
3. Persiapkan obat Ploroterapi : dekstrose 5% + Lidocain
4. Posisikan pasien duduk diatas meja tindakan,
5. Tandai daerah tindakan sekitar jaringan herpes tersebut dengan spidol.
6. Lakukan tindakan antiseptic (Betadin dan Alkohol) pada daerah tindakan
7. Dilakukan infiltrasi subkutis Ploro dextrose 5% pada daerah yang telah diberi tanda.
8. Selesai tindakan infiltrasi, dilakukan pembersihan daerah tindakan



Gambar.1.1-2 Tampak erupsi cikatrik.



Gambar.2.3 Infiltrasi Subcutan ProloTerapi 4. Paska infiltra.

### Follow Up Pasien 1 hari setelah tindakan

- S: Nyeri jauh berkurang,
- O:
  - Kesadaran : compos mentis, GCS 15
  - Tanda vital : TD 110/70, Nadi 82x/menit, RR 18x/mnt Sat O2 99%, Suhu 36 C, NRS : 1-2
  - Pulmo : suara nafas Vesikular kanan dan kiri, tidak ada rhonci dan tidak ada wheezing
  - Cor : S1S2 single, murmur tidak ada, gallop tidak ada.
  - Abdomen : Bising Usus ada normal, Soefl
  - Ekstremitas : sianotik tidak ada, edema tidak ada, CRT<2'
- A :
  - Nyeri Kronik oleh karena Pasca Infeksi Herpes (Neuralgia Post Herpetic)
- P :
  - Pasien boleh pulang
  - Obat pulang :
    - Paracetamol 3x500 mg p.o
  - Kontrol 2 minggu lagi

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Pembahasan

Herpes zoster (HZ) adalah kondisi klinis yang diakibatkan oleh aktivasi kembali virus varicella zoster (VVZ) yang sebelumnya telah menetap di ganglion sensoris spinal dan kranial setelah infeksi primer varicella (chickenpox), yang biasanya terjadi pada masa kanak-kanak. Penelitian epidemiologi yang dilakukan di Amerika Serikat menunjukkan bahwa hampir semua populasi orang dewasa memiliki VVZ laten di tubuhnya dan karenanya menjadi berisiko mengalami herpes zoster.<sup>1, 2, 3, 4</sup>

Komplikasi Herpes zoster yang sering terjadi adalah nyeri, dimana nyeri ini yang dikenal sebagai PostHerpetic Neuralgia (PHN). PHN adalah suatu kondisi dimana nyeri kronis terjadi setelah *maculopapular rash* sembuh. PHN yang khas, sering dikaitkan dengan rasa sakit yang substansial, dysesthesia (sensasi abnormal) dan erupsi kulit. Karakteristik nyeri PHN adalah nyeri tajam yang terus menerus, nyeri seperti terbakar, nyeri menusuk di dalam atau diluar batas dermatome yang terkena, yang akhirnya dapat mengganggu aktifitas sehari hari.<sup>5</sup>

Secara historis bidang pengobatan nyeri intervensi telah difokuskan terutama pada prosedur tulang belakang, dan cedera muskuloskeletal secara keseluruhan adalah penyebab paling umum dari nyeri jangka panjang yang parah dan sering mempengaruhi status psikososial, interaksi sosial, dan pekerjaan.

Tindakan nyeri intervensi merupakan pengembangan dari terapi manajemen nyeri konvensional, dimana beberapa prosedur dapat dilakukan dengan teknik sederhana dengan menggunakan penanda anatomi. Namun dengan perkembangan zaman, memungkinkan penggunaan teknologi pencitraan seperti fluoroscopy, CT scan, serta ultrasonografi dalam tindakan intervensi nyeri. Dengan menggunakan moda pencitraan mutakhir, berbagai prosedur intervensi seperti blok saraf, radiofrequency, dan neurolysis dapat dilakukan dengan tingkat ketepatan dan efektivitas yang jauh lebih baik.

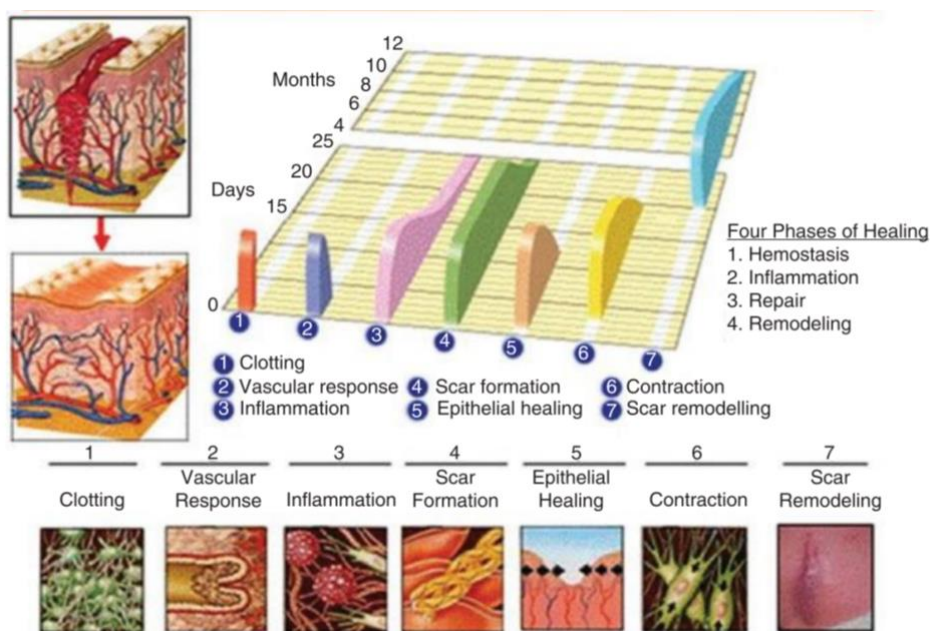
Prolo, singkatan dari proliferasi, yang berarti pertumbuhan atau produksi sel dengan memperbanyak bagian, adalah pengobatan komplementer dan alternatif. diterapkan pada berbagai kondisi muskuloskeletal. Proloterapi bukanlah teknik baru, karena hal ini telah digunakan untuk mengobati kondisi yang membuat nyeri sejak tahun 1950-an, karena risiko dan efek samping pengobatan yang minimal serta keefektifannya, maka proloterapi adalah pilihan yang semakin populer digunakan untuk mengobati banyak kondisi, termasuk nyeri punggung kronis, ketidakstabilan sendi, cedera muskuloskeletal, dan osteoarthritis. Proloterapi adalah suatu teknik yang berbasis injeksi dimana tindakan ini akan memicu proses penyembuhan alami tubuh, dengan dilakukan pemberian injeksi bahan iritasi alami ke dalam jaringan yang terkena masalah, maka akan menyebabkan respon inflamasi; proses inflamasi merangsang pertumbuhan jaringan baru untuk membantu menyembuhkan daerah yang cidera. Suntikan ini membantu merangsang regenerasi berbagai jaringan, termasuk tendon, ligamen, tulang rawan, dan jaringan ikat.<sup>8</sup>

Berbagai bahan yang termasuk Proliferant, yaitu; polidocanol, mangan, seng, hormon pertumbuhan manusia, batu apung, ozon, gliserin, atau fenol digunakan baik dalam bentuk tunggal atau dalam kombinasi. Namun, tiga larutan yang sering digunakan dengan mekanisme aksi yang mungkin berbeda adalah dekstrosa hipertonic, fenol-gliserol-glukosa (P2G), dan ekstrak hati ikan cod natrium morrhuate. Di antara mereka, dekstrosa hipertonic (glukosa) adalah bahan yang paling umum digunakan karena efek terapeutik yang terbukti, kurangnya reaksi alergi, dan harga murah.

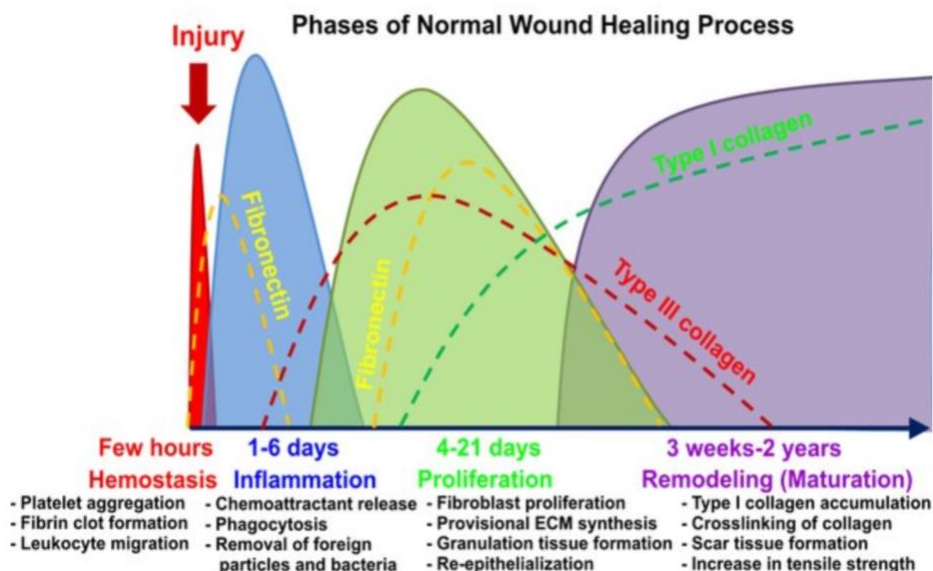
Kandungan larutan iritan (proloferant) yang digunakan dalam injeksi bervariasi, Proloferant yang sering digunakan dalam proloterapi adalah mengandung larutan dekstrosa, dimana zat ini merupakan bentuk gula glukosa yang secara alami ditemukan di tubuh atau dapat juga mengandung sel-sel autologus, yaitu cairan (sel-sel) yang berasal dari tubuh pasien

sendiri, seperti sel darah atau sumsum tulang. Konsentrasi dekstrosa yang digunakan adalah 12,5%-25% tetapi konsentrasi 5% dan 10% juga dikenal dalam praktek sehari-hari.<sup>9, 8</sup>

Mekanisme kerja dekstrosa sebagai proliferasi tetap sulit dipahami, hipotesanya adalah pada dekstrosa hyperosmolar, dengan konsentrasi lebih dari 12,5%, akan bekerja dengan merangsang kaskade inflamasi, sedangkan bila konsentrasi dibawah 12,5% (Hipo-osmolar) tanpa melalui kaskade inflamasi. Namun paparan dekstrosa sederhana atau hiper atau hiposmolaritas ini tetap menyebabkan sel berproliferasi dan menghasilkan sejumlah faktor pertumbuhan.<sup>7,9,8</sup>



Gambar 3. Berbagai tahap penyembuhan luka.<sup>10</sup>



Gambar 4 Fase normal proses penyembuhan luka<sup>11</sup>

Dipostulasikan bahwa injeksi akan menyebabkan stres mekanis dan memicu reaksi inflamasi yang merangsang kaskade penyembuhan alami. Prosesnya mirip dengan penyembuhan luka. Penyembuhan fisiologis luka meliputi tahap inflamasi, proliferasi, dan remodeling dan proses ini berakhir dengan pembentukan kolagen, yang mengarah pada penguatan jaringan ikat

(fibroblast) dan stabilitas sendi (Gambar 3 dan Gambar 4). Dengan hasil Ini akan mengurangi rasa sakit dan meningkatkan fungsi.<sup>7,10,11</sup>

Hipotesis yang menarik adalah bahwa dekstrosa mungkin memulai aktivasi internal dari berbagai faktor pertumbuhan yang terlibat dalam perbaikan tendon dan ligamen. Ditemukan juga bahwa konsentrasi dekstrosa yang berbeda mempengaruhi aktivitas faktor pertumbuhan yang diturunkan dari trombosit, faktor pertumbuhan transformasi-beta (TGF  $\beta$ ), faktor pertumbuhan epidermal pengikat heparin, faktor pertumbuhan fibroblas dasar, insulin-like growth factor, dan faktor pertumbuhan jaringan ikat. Diketahui bahwa faktor pertumbuhan dapat memainkan peran pro-inflamasi dan anti-inflamasi dalam tubuh yang berkorelasi dengan penyembuhan jaringan lunak. Ada kemungkinan bahwa dekstrosa hiperosmolar mungkin memiliki efek ganda tergantung pada konsentrasi: noninflamasi dalam konsentrasi rendah dan inflamasi dalam konsentrasi tinggi. Pada umumnya digunakan konsentrasi 12,5-25% menghasilkan respon inflamasi dan kemungkinan efek anabolik, sedangkan konsentrasi rendah 5% mungkin memiliki mekanisme saraf sensorik saraf spesifik pengurangan nyeri.<sup>9,8</sup>

Hasil in vitro menegaskan bahwa konsentrasi tinggi dekstrosa (12,5% dan 15%) menyebabkan apoptosis fibroblas sedangkan konsentrasi rendah (1%, 5%, dan 10%) meningkatkan ekspresi gen pada faktor pertumbuhan angiogenik (VEGFA, PDGFA, PDGFB, dan IGF1).) dan faktor apoptosis (CASP3 dan CASP8) pada fibroblast, dari hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa pada konsentrasi dekstrosa yang rendah (1%, 5% dan 10%), sel-sel tetap utuh dalam labu penelitian. Dengan penemuan bahwa Fibroblas dismorfik sedikit di semua area yang divisualisasikan. Perbandingan dengan kelompok kontrol dalam dismorfologi sel dan viabilitas sel, diperoleh hasil yang serupa. Rasio sel yang layak adalah lebih dari 93%, 91% dan 81% dalam 1%, 5% dan 10% kelompok dekstrosa masing-masing. Penurunan rasio viabilitas sel dicatat dengan konsentrasi dekstrosa tinggi dalam penelitian ini.<sup>12, 9</sup>

Studi praklinis menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi dekstrosa dalam sel di atas 0,1% akan merangsang sintesis protein dan DNA, volume sel, dan proliferasi. Namun konsentrasi glukosa yang tinggi memiliki korelasi positif dengan apoptosis sel endotel, sedangkan hiperosmolaritas menginduksi nekrosis sel endotel.<sup>12, 9</sup>

## Diskusi

Pada anamnesa, pasien wanita berusia 52 tahun datang dengan keluhan nyeri ditempat bekas ruam HZ yang sebelum dan sesudah dilakukan suntikan nyeri, hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa insiden PHN sering terjadi pada wanita dibanding dengan laki-laki. NPH jarang terjadi pada usia kurang dari 50 tahun, meningkat 10-20% pada usia lebih dari 50 tahun dan lebih dari 30% pada usia 80 tahun keatas.<sup>2</sup>

Pada kasus ini pasien merasa nyeri yang sangat ditempat bekas sakit HZ Nyeri terutama bila tersentuh, terasa panas, perih seperti tersayat. Nyeri menjalar sampai ke gigi dan terasa mau copot. Nyeri menyebar juga ke pundak sampai ke tangan kanan sebelah luar, dan ke dada depan kanan. Hal ini sesuai dalam kepustakaan yang dikatakan bahwa pada banyak pasien rasa nyeri atau sakit terjadi setelah pasien sembuh dari HZ dan nyeri di area kulit tersebut. Pada beberapa pasien akan terus mengalami rasa sakit yang lama setelah lesi sembuh, Dikatakan bahwa nyeri ini dapat bertahan dalam 30 hari sejak timbulnya ruam sampai 120 hari. Keluhan PHN dapat dijumpai dapat dalam beberapa berbentuk, seperti dysesthesia (sensasi abnormal tanpa rangsangan), allodynia (stimulus tidak menyakitkan yang dianggap menyakitkan), dan hiperpatia (stimulus yang sedikit menyakitkan yang dianggap sangat menyakitkan), hipestesiasia (kurang terasa) atau anesthesia (tidak merasa), dengan atau tanpa alodinia. Nyeri yang terjadi pada pasien PHN terjadi karena peningkatan sensitisasi perifer, sensitisasi sentral, dan deafferensiasi, akibat adanya kerusakan jaringan saraf.<sup>2,1</sup>

Setelah pasien dilakukan injeksi subkutis Proloterapi dengan dekstrosa 5% disekeliling area yang nyeri 2 minggu yang lalu, pasien masih merasakan nyeri walau kadar nyeri sudah

sangat berkurang. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa pasien PHN dapat menderita nyeri sampai 120 hari sejak timbul ruam bahkan tahunan, dan juga dikatakan bahwa PHN merupakan salah satu masalah nyeri kronis persisten yang dapat memiliki intensitas berat sehingga sangat mengganggu fungsi dan kualitas fisik, psikologis serta aspek sosial pasien dan akhirnya menurunkan kualitas hidupnya.

Pasien dilakukan intervensi (injeksi Proloterapi dekstrosa 5% sub kutis disekitar lesi) untuk penatalaksanaan nyeri. Berdasarkan literatur dikatakan bahwa dapat dilakukan pemberian proloterapi injeksi proliferasi subcutan disekeliling regio yang mengalami nyeri.<sup>13</sup> Berkurangnya nyeri dengan setelah proloterapi dengan dekstrose 5% dengan efek anti-inflamasi, namun tetap melalui kaskade penyembuhan luka yang berkorelasi dengan penyembuhan jaringan lunak, Dimana hasil in vitro menegaskan bahwa konsentrasi rendah (dekstrosa 1%, 5%, dan 10%) akan meningkatkan ekspresi gen pada faktor pertumbuhan angiogenik (VEGF, PDGFA, PDGFB, dan IGF1) dan faktor apoptosis (CASP3 dan CASP8) pada fibroblast.<sup>12</sup>

Karena Proloterapi yang diberikan pada pasien ini memberikan hasil yang sangat baik dengan berkurangnya rasa nyeri, sehingga Proloterapi dapat menjadi alternative pilihan terapi dalam mengurangi gejala herpes dan pengobatan PHN, yang pada akhirnya pasien dapat melakukan kegiatan sehari hari tanpa ada halangan, dan terjadi peningkatan kualitas hidup pasien.

## KESIMPULAN

PostHerpetic Neuralgia (PHN) adalah sindrom nyeri neuropatik setelah penyembuhan ruam infeksi herpes zoster (HZ) yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Proloterapi merupakan salah satu tehnik dari *regenerasi medicine*, dengan melakukan intervensi pada daerah tertentu, bertujuan meningkatkan aktivitas faktor pertumbuhan guna merangsang pertumbuhan sel atau produksi sel kolagen atau matriks, sehingga nyeri yang dirasakan dapat berkurang sampai hilang.

Dengan menggunakan dekstrosa konsentrasi rendah (1%, 5% dan 10%), dengan hasil rasio viabilitas sel akan menurun sesuai dengan meningkatnya konsentrasi (93%, 91% dan 81%), dapat menjadi pertimbangan untuk melakukan proloterapi dekstrosa dengan konsentrasi rendah.

## REFERENSI

- Feller, L., Khammissa, R. A. G., Fourie, J., Bouckaert, M. & Lemmer, J. Postherpetic Neuralgia and Trigeminal Neuralgia. *Pain Res. Treat.* (2017) doi:10.1155/2017/1681765.
- Priyahita, A. P., Satiti, S. & Yudiyanta. Patofisiologi Neuralgia Pascaherpetika. *Berk. Neurosains* **19**, 1–6 (2020).
- P. Prithvi Raj, S. E. History of Interventional Pain Medicine Formative. in *Pain-Relieving Procedures : The Illustrated Guide* 3–8 (Wiley-Blackwell, 2012).
- Kadarsih Bandjar, F. & Djawad, K. Laporan Kasus NEURALGIA PASCA HERPETIK. *Molucca Medica* **10**, 94–102 (2017).
- Chia-Shiang Lin, Ying-Chun Lin, Hsuan-Chih Lao, and C.-C. C. Interventional Treatments for Postherpetic Neuralgia: A Systematic Review. *Pain Physician* **22**, 209–228 (2019).
- Johnson, R. W. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Rev. Vaccines* **9**, 21–26 (2010).
- Reeves, K. D. Prolotherapy: Basic Science, Clinical Studies, and Technique. 172–190.
- Rhatomy, S., Margaretha, E. & Rahmadian, R. Dextrose Prolotherapy for Muscle, Tendon and Ligament Injury or Pathology: A Systematic Review. *Annu. Res. Rev. Biol.* **35**, 43–62 (2020).
- Köroğlu, Ö., Örsçelik, A., Karasimav, Ö., Demir, Y. & Solmaz, İ. Is 5 % dextrose prolotherapy



- effective for radicular low back. 123–127 (2019).
- Leng, L. L. & Matthew, N. J. M. Wound healing. *Singapore Fam. Physician* **40**, 6–16 (2014).
- Przekora, A. A Concise Review on Tissue Engineered Artificial Skin Grafts for Chronic Wound Treatment: Can We Reconstruct Functional Skin Tissue In Vitro? *Cells* **9**, (2020).
- Güran, Ş. *et al.* Dextrose solution used for prolotherapy decreases cell viability and increases gene expressions of angiogenic and apoptotic factors. 42–46 (2018).
- Conaway, E. & Browning, B. Neural Prolotherapy for Neuralgia. 928–931.