

Neural Proloterapi

Edlin^{1*}, Nur Surya Wirawan²

¹Departemen Anestesi, Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi dan Ilmu Kesehatan Universitas Prima Indonesia

²Departemen Ilmu Anestesi Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

ABSTRAK

Terapi nyeri dengan injeksi regeneratif merupakan terapi yang mulai berkembang dengan pesat dalam kurun waktu ini. Ilmu pengetahuan dasar dan penelitian klinis terbaru menunjukkan kalau injeksi larutan dekstrosa dapat mengurangi rasa sakit, meningkatkan fungsi keseluruhan dan mengembalikan fungsi jaringan ikat yang rusak kembali menjadi normal. Walaupun mekanisme aksi dekstrosa belum dipahami dengan baik pada tingkat sel, uji klinis telah melaporkan efek klinis positif dibandingkan dengan kontrol injeksi buta. Salah satu teknik regenerasi aktif injeksi yang mulai dilirik para peneliti adalah neural proloterapi (NP). Berbagai penelitian dan laporan kasus mulai bermunculan dan menunjukkan bahwa NP dapat dilakukan baik sebagai penanganan alternatif maupun penanganan utama dalam berbagai kasus penyakit dan berbagai kondisi yang disertai nyeri kronik. Keuntungan utama pendekatan teknik NP selain memerlukan biaya yang murah, tingkat keamanan yang tinggi dan kemudahan teknik juga dapat dipertimbangkan.

Kata kunci: status kesehatan, tingkat kecemasan, *osteoarthritis*

ABSTRACT

Pain therapy with regenerative injection is a therapy that begins to develop rapidly during this period. Basic science and the latest clinical research show that injecting of dextrose solution can reduce pain, improve overall function and restore damaged connective tissue function to normal. Although the mechanism of action of dextrose is not well understood at the cellular level, clinical trials have reported positive clinical effects compared with blind injection controls. One of the injection active regeneration techniques that researchers are starting to look at is neural prolotherapy (NP). Various studies and case reports have begun to emerge and show that NP can be used as an alternative treatment and the main treatment in various cases of diseases and conditions accompanied by chronic pain. The main advantages of the NP engineering approach besides being low cost, high level of security and technical convenience can also be considered.

Keywords: pain therapy, neural prolotherapy

*Alamat korespondensi: edlin@unprimdn.ac.id

DOI: 10.34012/jpms.v4i2.3162

PENDAHULUAN

International Association of The Study of Pain mendefinisikan nyeri sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait maupun menyerupai dengan kerusakan jaringan yang nyata atau berpotensi rusak.¹ Nyeri akut yang berlangsung cepat maupun nyeri kronik yang sudah berlangsung lama harus ditangani dengan segera karena dapat mengganggu kualitas hidup dan kegiatan sehari-hari bahkan dapat mengancam jiwa. Bahkan prevalensi nyeri kronis di antara orang dewasa di AS sudah mencapai 20,4%, sehingga terjadi epidemi opioid dan secara bersamaan peningkatan kematian terkait opioid telah menciptakan keadaan darurat nasional.^{2,3}

Terapi nyeri dengan injeksi regeneratif merupakan terapi yang mulai berkembang dengan pesat dalam kurun waktu dekade ini. Ilmu pengetahuan dasar dan penelitian klinis terbaru menyarankan beberapa cara di mana injeksi dekstrosa dapat mengurangi rasa sakit, meningkatkan fungsi keseluruhan dan mengembalikan fungsi jaringan ikat. Walaupun mekanisme aksi dekstrosa belum dipahami dengan

baik pada tingkat sel, uji klinis telah menilai tiga modalitas terkait dekstrosa terapeutik yang berbeda dan melaporkan efek klinis positif dibandingkan dengan kontrol injeksi *blind*.

1. Proloterapi: Injeksi dekstrosa hipertonik untuk mengobati nyeri muskuloskeletal kronis.⁴ Dekstrosa hipertonik adalah injeksi yang paling umum digunakan; mekanisme konon berfokus pada perbaikan proliferasi.
2. *Perineural Injection Treatment* (PIT) dengan dekstrosa: Injeksi dekstrosa yang berdekatan dengan saraf perifer untuk mengurangi nyeri neuropatik.⁵ Larutan dekstrosa yang hampir isotonic (dekstrosa 5% dalam air; D5W) paling sering digunakan. Mekanisme konon dikaitkan dengan efek sensorineural.
3. Hidrodisseksi dengan dekstrosa: Dekstrosa disuntikkan berdekatan dengan saraf perifer dengan panduan ultrasound berkelanjutan untuk melepaskan saraf perifer dari fasia yang membungkusnya untuk memberikan efek dekomresi.⁶

Neural proloterapi yang dikembangkan oleh Jon Lyftogt telah ditemukan sebagai pengobatan yang efektif untuk sindrom nyeri neurogenik. Neural Proloterapi, sekarang dikenal sebagai *Lyftogt Perineural Injection Treatment*, melibatkan penyuntikan larutan dekstrosa atau manitol 5% di sekitar saraf subkutan. Prosedur ini biasanya dilakukan dengan jarum 27 gauge berukuran 1/2 inci. Sekitar 1-2cc larutan disuntikkan ke setiap situs. Jumlah suntikan bervariasi dengan area dan gejala yang akan diobati. Teori di balik efektivitas pengobatan ini melibatkan efek glukosa pada reseptor capsaicin *Transient Receptor Potential Cation Channel V1* (TRPV1). Ketika diaktifkan, reseptor TRPV1 memediasi pelepasan bahan kimia inflamasi dari neuron. Secara teori diduga bahwa glukosa dan mannitol mampu mengikat reseptor TRPV1, menghambat fungsinya, dan mengembalikan fungsi saraf normal kembali.⁷

Walaupun ilmu ini masih terbilang baru dan belum banyak dilakukan terutama di Indonesia, dengan biaya yang sangat rendah dan tingkat keamanan yang bisa dibilang sangat tinggi serta sedikit sekali komplikasi, diharapkan pengetahuan tentang tindakan ini dapat memicu banyaknya tim medis manajemen nyeri untuk melakukan teknik ini.

DEFINISI

Neural Proloterapi atau *Perineural Injection Therapy* (PIT) merupakan salah satu kemajuan terbaru dalam pengobatan regeneratif. Pertama kali dijelaskan oleh Dr. Paul Pybus dan Dr. Roger Wyburn-Mason, PIT menargetkan peradangan neurogenik pada saraf subkutan yang berpotensi untuk menimbulkan rasa sakit.^{8,9} Teknik ini kemudian lebih lanjut disempurnakan oleh Dr. John Lyftogt menggunakan injeksi dekstrosa hipertonik, yang memberikan kontrol rasa sakit yang substansial dalam 300 kasus tendinopati achilles.¹⁰ Dia menggambarkan teknik ini sebagai suntikan subkutan 0,5-1 cc dekstrosa hipertonik dan anestesi lokal pada setiap *tender point* (nyeri pada daerah di sekitar sendi) di samping tendon yang terkena dan setelah itu mengulangi pengobatan pada interval mingguan. Hal ini berbeda bila dibandingkan dengan proloterapi yang dijelaskan secara tradisional di mana *proliferant* yang lebih terkonsentrasi disuntikkan langsung ke dalam entesis struktur yang terpengaruh menyebabkan ketidaknyamanan dan peningkatan rasa sakit pada saat injeksi dan dalam beberapa hari berikutnya.¹¹ Karena pendekatan alternatif ini hanya melibatkan injeksi ke dalam jaringan subkutan dan dengan jarum yang lebih kecil, ketidaknyamanan bagi pasien secara signifikan berkurang.¹²

Dalam beberapa tahun terakhir, berbagai sindrom nyeri neurogenik, seperti trigeminal neuralgia, sindrom nyeri regional kompleks, sindrom *carpal tunnel*, neuropati diabetik, neuroma Morton, neuralgia pasca herpes, nyeri pasca operasi, distrofi simpatis refleks, dan *fibromyalgia* telah diobati dengan neural proloterapi. Proloterapi juga digunakan untuk mengobati rasa sakit akibat cedera muskuloskeletal termasuk bahu, lutut, siku, leher dan punggung bawah, pergelangan kaki, *temporal mandibular joint* (TMJ), dan banyak kondisi lainnya.¹¹

MEKANISME KERJA

Cedera jaringan atau cedera saraf akibat peregangan, penyempitan, atau pemotongan (seperti pasca operasi atau karena kejang otot yang berlebihan), mengaktifkan reseptor pada saraf yang disebut *Transient Receptor Potential Cation Channel V1* (TRPV1), juga dikenal sebagai capsaicin, vanilloid atau *chili pepper receptor*. Upregulasi reseptor TRPV-1 menghasilkan pelepasan bahan kimia pro-inflamasi seperti *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP) dan zat P yang menyebabkan peradangan, pembengkakan, sensasi nyeri terbakar (nyeri neuropatik) dan disfungsi saraf kronis.^{13,14} Dipostulasikan bahwa dekstrosa dan manitol menghambat reseptor saraf TRPV1, mencegah kaskade inflamasi ini dan memulihkan fungsi saraf normal. Dekstrosa memblokir nyeri nosiseptif. Sensasi sentuhan juga tetap utuh dibandingkan dengan lignokain yang memblokir kedua nosiseptor mekanosensitif dan insensitif yang menyebabkan terjadinya mati rasa.^{7,11}

Rosen telah mempresentasikan pekerjaannya sendiri tentang teknik ini di *The American Osteopathic Association Prolotherapy Integrative Pain Management Conference*. Dia menggambarkan mekanisme penghilang rasa sakit yang diusulkan dalam model ini sebagai agonis reseptor TRPV1.¹⁵ Reseptor TRPV1 adalah saluran kation nonselektif ligand-gated yang terlibat dalam respon nyeri terhadap rangsangan termasuk: lipid endogen, capsaicin, panas, dan pH rendah. Aktivasi reseptor ini merangsang pelepasan neuropeptida proinflamasi peptida terkait gen kalsitonin (CGRP) dan substansi P (SP).¹⁶ Hal ini didukung oleh teori kerja proloterapi bahwa injeksi proliferasi merangsang respons proinflamasi tubuh sendiri yang mengarah pada penyembuhan, regenerasi jaringan, dan akhirnya mengurangi rasa sakit.¹²

Aksi potensial dekstrosa dalam efek sensorineural telah lama dihipotesiskan. Pada tahun 2005, Dr. John Lyftogt secara anekdot mengamati bahwa injeksi dekstrosa subkutan tanpa anestesi lokal pada saraf sensorik yang nyeri (PIT dengan dekstrosa) terkadang mengakibatkan eliminasi hiperalgesia dan alodinia di area injeksi dengan cepat (dalam hitungan detik). Hasil dari beberapa studi kasus menunjukkan pengurangan nyeri dengan injeksi dekstrosa subkutan melalui jalur saraf sensorik terkait di tendinopati Achilles¹⁷, nyeri lutut, bahu, dan siku¹⁸, dan nyeri punggung bawah.¹⁹ Efek neurogenik yang cepat dari dekstrosa pada C yang memproduksi nyeri serat setelah injeksi subkutan juga dapat menjelaskan pengurangan nyeri yang cepat setelah injeksi yang lebih dalam (enthesis atau intraarticular) dalam proloterapi, karena serat C penghasil nyeri yang sama juga ditemukan dalam kepadatan tinggi pada korteks tulang.²⁰

Efek analgesik injeksi dekstrosa lanjutan yang diamati oleh Dr. Lyftogt dilaporkan dalam uji coba terkontrol secara acak *double blind* yang membandingkan D5W dengan injeksi saline di ruang epidural kaudal pada peserta dengan nyeri punggung dan bokong atau kaki, menghasilkan analgesia yang signifikan dari durasi 15 menit hingga 48 jam.²¹ Setelah melanjutkan pengobatan, efek analgesik pasca-injeksi konsisten dan manfaat klinis kumulatif dan signifikan secara klinis hingga *follow-up* 1 tahun.²²

TEKNIK NEURAL PROLOTERAPI

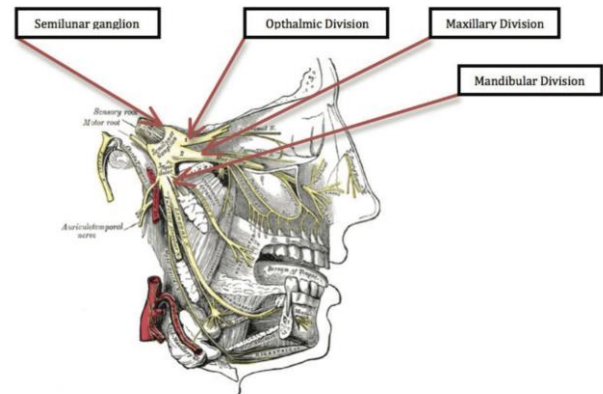
Sampai saat ini belum ada pedoman praktik formal yang dikeluarkan secara universal yang dapat diimplementasikan secara luas. Akan tetapi secara sporadis pengobatan neural proloterapi dikerjakan klinisi dengan pedoman rumah sakit atau tempat praktisi lokal. Injeksi disuntikkan di daerah *tender point* pada jaringan subkutaneus sepanjang jalur syaraf yang dikeluhkan atau yang mengalami nyeri. Daerah tempat penyuntikan diidentifikasi dengan pengetahuan anatomis dan tempat keluhan nyeri pasien. Syringe 3cc dengan needle 0.5 inci dipersiapkan dan diisi cairan dextrose 5% dilarutkan dengan air. Di tiap daerah *tender point* disuntikkan 0.5-2 cc cairan, dengan sudut 45 derajat, kedalaman 0.5-1 cm dan terpisahkan sekitar 1-2 cm. Cairan disuntikkan bersamaan dengan jarum ditarik sehingga menimbulkan

tanda di kulit. Interval di antara pengobatan bervariasi dan tergantung keluhan pasien sehingga bisa diulang seminggu bahkan bisa terpisah selama 3 bulan lamanya.¹²

PENGGUNAAN KLINIS

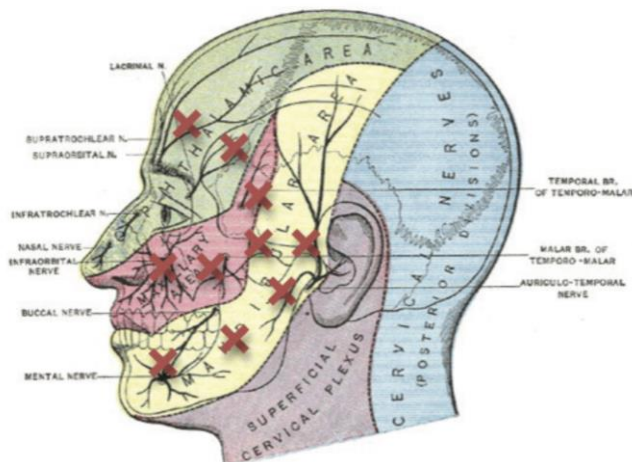
Trigeminal Neuralgia

Saraf trigeminal adalah saraf kranial terbesar. Saraf ini menyuplai informasi sensorik ke wajah dan kontrol motorik ke otot-otot pengunyahan. Saraf membentuk ganglion semilunar di rongga duramater dekat puncak bagian petrosa tulang temporal. Saraf kemudian dibagi menjadi tiga komponen utama, oftalmikus, maksila, dan mandibula. Divisi oftalmik menyuplai informasi sensorik ke selaput lendir rongga hidung, kulit kelopak mata, alis, dahi dan hidung. Divisi rahang atas menyuplai wajah tengah, gigi rahang atas, kelopak mata bawah dan bibir atas. Bagian mandibula mempersarafi gigi dan gusi mandibula, kulit regio temporal, kulit telinga luar, bibir bawah, bagian bawah wajah, membran mukosa dua pertiga anterior lidah, dan otot-otot pengunyahan.¹¹



Gambar 1. Anatomi nervus trigeminal dan divisinya

Pada sebuah laporan kasus oleh Itkin, terhadap seorang pria 70 tahun dengan Trigeminal neuralgia. Pasien mengeluhkan rasa nyeri yang parah, tajam, menusuk di sisi kanan wajahnya yang melibatkan cabang mandibula, rahang atas dan oftalmik dari saraf trigeminal. Dia juga mengalami rasa nyeri yang berat ketika mencoba menyikat giginya.¹¹ Pasien kemudian ditempatkan pada posisi dekubitus lateral kiri dan sisi kanan wajah diterapi menggunakan teknik neural proloterapi. Sekitar 15 suntikan diberikan untuk distribusi 3 cabang saraf trigeminal yang terlibat. Jarum 27 gauge 1/2 inci digunakan untuk menyuntikkan larutan dekstrosa 5% ke



Gambar 2. Tempat penyuntikan yang dilakukan oleh Itkin

dalam jaringan subkutan. Sekitar 1-2cc disuntikkan di masing-masing area. Nyeri pada wajah hilang dan bertahan selama 5 bulan. Nyeri muncul setelah pasien mengalami cedera kepala. Nyeri trigeminal yang relaps diterapi dengan teknik neural proloterapi yang sama dengan sebelumnya dan nyeri kembali hilang. Kali ini nyeri bertahan selama 10 bulan, di mana pasien kembali mengalami nyeri trigeminal akibat mengalami cedera kepala lagi akibat kecelakaan.¹¹

Pada sebuah laporan kasus oleh Eileen Conaway terhadap seorang pria hispanik 63 tahun mengalami nyeri kronik selama 13 tahun sensasi terbakar di daerah kiri kening dan bagian atas kepala. Dua penyuntikan pertama berselang



Gambar 3. Supraorbital nerve cabang dari V1 divisi oftalmik dari Trigeminal cranial nerve.

seminggu dan penyuntikan ketiga berselang 12 minggu lamanya. Setelah penyuntikan ketiga, nyeri cabang V1 hilang dan belum mengalami relaps.¹²

Achilles Tendinosis

Teknik Neural Prolotherapy ini pertama kali diperkenalkan dalam literatur oleh Lyftogt dalam studi percontohan Achilles tendinosis pada tahun 2005. Dia menjelaskan penyuntikkan titik-titik nyeri di jaringan subkutan di samping tendon yang terkena sebagai pengobatan untuk tendonitis achilles yang menyakitkan. Hal ini berbeda dibandingkan tehnik proloterapi yang dijelaskan secara tradisional di mana proliferasi yang lebih terkonsentrasi disuntikkan langsung ke dalam entesis struktur yang terpengaruh. Proloterapi tradisional menyebabkan ketidaknyamanan dan peningkatan rasa sakit pada saat injeksi dan dalam beberapa hari berikutnya. Karena pendekatan alternatif ini hanya melibatkan injeksi ke dalam jaringan subkutan dan dengan jarum yang lebih kecil, ketidaknyamanan bagi pasien secara signifikan berkurang.¹²

Yelland dkk. membangun studi percontohan ini dan menyelesaikan protokol pengobatan untuk empat puluh pasien dengan tendinosis Achilles. Percobaan buta tunggal mereka melaporkan pasien yang menerima Neural Prolotherapy dan latihan beban eksentrik memiliki perbaikan gejala yang lebih cepat daripada pasien yang hanya melakukan latihan beban eksentrik.²³

Meralgia Paraesthetica

Meralgia Paresthetica (MP) adalah saraf terjepit yang dapat menyebabkan nyeri, parestesia, dan kehilangan sensorik dalam distribusi saraf kutaneus lateral paha. Ketika diagnosis banding nyeri paha lateral atau anterolateral tidak meyakinkan, MP harus dipertimbangkan sebagai sumber penyebab. MP menghasilkan tanda dan gejala yang sama seperti yang terkait dengan diagnosis yang lebih umum seperti patologi tulang belakang lumbar.



Gambar 4. Nyeri pada daerah lateral paha pada pasien meralgia paraesthetica

Pasien mungkin mengeluh nyeri, terbakar, mati rasa, nyeri otot, dingin, nyeri petir, atau berdengung (seperti ponsel) di paha lateral atau anterolateral mereka. Pasien bisa memiliki gejala ringan dengan resolusi spontan atau mungkin nyeri lebih berat yang dapat membatasi fungsi. Pasien mungkin melaporkan rasa sakit dengan berdiri lama dan berjalan, dan pengurangan dengan duduk. Secara teoritis, duduk dapat mengurangi atau mengubah ketegangan pada LCNT atau ligamen inguinal, sehingga mengurangi gejala. Setiap pasien dapat memiliki presentasi klinis dan distribusi gejala yang unik.

Hal ini lebih lanjut didukung oleh Seror yang mendokumentasikan pengalaman mereka dalam mendiagnosis 120 kasus MP (69 pria, 51 wanita, dan rentang usia 15–81 tahun, durasi gejala 2 minggu hingga 20 tahun) menggunakan studi neurofisiologis. Mereka menemukan bahwa paha lateral hanya terlibat dalam 88 (73%) kasus dan paha anterolateral terlibat dalam 32 (26%) kasus. Paha kanan terlibat dalam 62 (51,6%) kasus dan kiri dalam 58 (48,3%) kasus.²⁴

Pada laporan kasus oleh Eileen Conaway, seorang wanita Kaukasia 61 tahun, melaporkan bertahun-tahun rasa terbakar pada kaki bagian atas lateral kanan intermiten dan nyeri tipe sengatan listrik karena meralgia paresthetica dan pola nyerinya mengikuti jalur saraf kutaneus femoralis lateral yang khas. Pada presentasi awalnya untuk eksaserbasi ini, dia melaporkan bahwa rasa sakitnya sekarang

konstan dan lebih parah daripada nyeri intermiten sebelumnya. Dia menyatakan ketidaknyamanan dengan duduk dan berdiri yang lama dan perlu sering mengubah posisi. Dia telah mendapatkan bantuan sementara sebelumnya dengan injeksi steroid lokal.¹²

Dia dirawat dengan teknik Neural Prolotherapy dalam delapan sesi, dua sampai enam minggu terpisah. Cabang posterior nervus kutaneus femoralis lateral diidentifikasi dengan palpasi untuk nyeri tekan pada trokanter mayor dan diikuti ke paha lateral tepat di atas lutut. Keterangan dari pasien digunakan untuk menentukan area yang paling nyeri. Sifat nyeri ini mengikuti pola yang sebagian besar linier.



Gambar 5. Cabang posterior nervus kutaneus femoralis lateral melewati tensor fascia lata untuk mempersarafi kulit paha lateral dari trokanter mayor hingga tepat di atas lutut.

Dijumpai pada setiap perawatan berikutnya, area nyerinya semakin berkurang dan oleh karena itu dia membutuhkan suntikan di tempat yang lebih sedikit. Setelah delapan kali perawatan dengan Neural Prolotherapy, pasien melaporkan bahwa dia kadang-kadang masih merasakan sensasi mati rasa di area kecil sekitar 2 cm di kakinya, tetapi itu tidak lagi menyakitkan dan tidak mencegahnya melakukan aktivitas apa pun yang dia inginkan.¹²

Rheumatoid Arthritis

Arthritis reumatoid adalah penyakit reumatik sistemik yang ditandai dengan poliartritis yang simetris, sering erosif dan deformasi. Manifestasi ekstra-artikular terjadi pada 10–20% pasien, terutama mereka dengan titer faktor reumatoid yang tinggi. Patologi ekstra artikular termasuk bursitis, tendonitis, neuritis, dan vaskulitis. Neuropati reumatoid dapat terjadi akibat jebakan saraf, toksisitas obat, vaskulitis, amiloidosis, dan fenomena autoimun. Carpal tunnel syndrome adalah neuropati kompresi paling umum yang terkait dengan rheumatoid arthritis. Nyeri dan/atau parestesia pada malam hari serta kelemahan, kehilangan ketangkasan dan atrofi tenar dapat terjadi.²⁵

Pada sebuah penelitian oleh Abdul-Aziz dkk, membandingkan penanganan dan hasil akhir pasien-pasien yang menderita carpal tunnel syndrome akibat rheumatoid arthritis. Sembilan puluh pasien dibagi menjadi tiga kelompok, dimana kelompok pertama diberi penanganan injeksi steroid, kelompok kedua diberi penanganan dekstrosa 5% (NP) selama 4–6 sesi terpisah 10 hari, kelompok ketiga dengan penanganan *Platelet Rich Plasma* (PRP) selama 2 sesi terpisah 2 minggu. Dari hasil penelitian ini dijumpai bahwa NP dan PRP mampu menyaingi bahkan menyamai efektivitas pemberian steroid yang menjadi tolak ukur pengobatan carpal tunnel syndrome, sehingga mereka dapat dijadikan tambahan pilihan treatment yang efektif.²⁵

Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit degeneratif yang ditandai dengan nyeri dan kekakuan sendi serta penurunan mobilitas. OA lutut adalah penyebab kecacatan paling umum pada orang dewasa, dan biasanya mempengaruhi kualitas hidup. Asal rasa sakit dan kecacatan tampaknya tidak jelas, tetapi ada banyak pembangkit rasa sakit di ligamen, tendon, kapsul artikular, ligamen periartikular, sinovium, tulang, dan meniskus lateral yang diduga sebagai penyebab rasa sakit.

Penatalaksanaan konvensional OA lutut meliputi asetaminofen, obat anti inflamasi nonsteroid, glukosamin, kondroitin, opiat, terapi capsaicin topikal, asam hialuronat intraartikular, suntikan

kortikosteroid, akupunktur, dan penggunaan sol baji, tetapi tidak ada yang sepenuhnya mengatasi nyeri pada OA lutut. Sallam dkk. melakukan perbandingan penanganan dan hasil akhir pada pasien OA lutut dengan membaginya menjadi dua kelompok, yakni penanganan dengan proloterapi tradisional dan dengan neural proloterapi.²⁶

Proloterapi (terapi proliferasi) adalah pengobatan berbasis injeksi yang digunakan untuk kondisi muskuloskeletal kronis. Ini adalah praktik pengobatan alternatif. Ini termasuk injeksi zat iritan di ruang sendi, ligamen yang lemah, atau penyisipan tendon untuk mengobati rasa sakit dan kekakuan. Proloterapi dekstroza adalah pilihan baru yang digunakan untuk mengobati OA lutut ringan hingga sedang. Proloterapi saraf (NPT) didasarkan pada pengelolaan peradangan neurogenik dan cedera saraf karena terdiri dari beberapa suntikan kecil langsung di bawah kulit yang menargetkan area yang menyakitkan di mana saraf sensitif dengan zat sederhana dan alami.

Pada hasil penelitian ini didapati bahwa Proloterapi dekstroza baik intraartikular maupun periartikular (neural) merupakan terapi yang sangat efektif dan murah untuk OA lutut dengan pemilihan pasien yang baik. Akan tetapi terdapat keunggulan pada neural proloterapi, di mana dia secara signifikan mengurangi rasa sakit dan meningkatkan fungsi pada pasien dengan osteoarthritis lutut bila dibandingkan dengan proloterapi intra-artikular. Selain itu, keuntungan lainnya bisa disimpulkan kalau proloterapi saraf bisa menghindari bahaya injeksi lutut intra-artikular.

Tabel 1. Perbandingan skor VAS antara proloterapi saraf dan proloterapi intraartikular

	Neural prolotherapy	Intra-articular prolotherapy	t test	
	Mean ± SD	Mean ± SD	T	P
At baseline	7.2 ± 1.0	7.1 ± 1.1	0.106	0.916
Immediate	2.9 ± 1.4	6.1 ± 1.2	11.048	< 0.001
At 3 months	3.0 ± 1.1	6.5 ± 1.4	11.344	< 0.001
At 6 months	3.6 ± 1.3	6.9 ± 1.3	10.889	< 0.001
Repeated measure ANOVA test				
F	101.091	4.334		
P	< 0.001	0.006		

Nyeri refraktor lutut, bahu dan siku

Pada tahun 2005, Lyftogt meneliti 127 pasien dengan nyeri lutut (74), bahu (33) dan siku lateral (20) dirawat dengan proloterapi subkutan. Semua pasien yang datang secara prospektif dipantau dengan Recovergram. Protokol pengobatan terdiri dari perawatan mingguan jika memungkinkan. Semua trigger points aktif diidentifikasi dengan palpasi dan disuntikkan secara subkutan dengan 0,5-1 ml larutan Glukosa 20%/Lignokain 0,1%. Tujuan pada saat setiap perawatan adalah untuk mencapai pereda nyeri anestesi lokal yang lengkap. Perawatan dilanjutkan sampai VAS 0-1 dan/atau setelah konsultasi dengan pasien. Rata-rata lama gejala adalah 23,9 bulan dan rata-rata lama pengobatan 7 minggu. Rata-rata skala analog visual awal (VAS) sebesar 6,7 berkurang pada rata-rata tindak lanjut 21,4 bulan menjadi VAS 0,76. Tingkat kepuasan pasien pada *follow up* adalah 91,7%. Perawatan itu ditoleransi dengan baik dan aman. Lyftogt berhipotesis bahwa suntikan proloterapi subkutan glukosa hipertonic dan lignokain 0,1% menginduksi apoptosis dari nociceptor dan neovessel peptidergic yang berproliferasi dengan mengurangi kadar Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan memulihkan proses “perbaikan yang efektif”, dengan pengurangan rasa sakit.¹⁸

Nyeri Low Back Pain

Pada tahun 2008, Lyftogt meneliti penanganan neural proloterapi pada pasien dengan nyeri low back pain yang membandel. Nilai rata-rata dihitung untuk usia, lama gejala, VAS awal, VAS pada pengobatan terakhir, lama pengobatan dalam minggu dan jumlah pengobatan. Larutan yang digunakan pada bagian awal audit adalah dekstrosa hipertonik 20–40%, dicampur dengan lignokain 0,1% dan/atau ropivakain 0,1% dalam salin normal. Menjelang akhir pengobatan larutan terdiri dari dekstrosa 20%, lignokain 0,1% dan cholecalciferol 1000 IU/ml dalam salin normal. Pada fase awal periode audit "titik nyeri" ditargetkan terutama di sepanjang tendon latissimus dorsi, asal gluteus maximus dan ligamen supraspinous. Pada fase terakhir, fokusnya menjadi saraf cuneal superior dan intermediate yang meradang dan saraf tulang belakang toraks yang diindikasikan secara klinis. Saraf yang bengkak dan nyeri diidentifikasi secara klinis dan diobati dengan suntikan saraf dekat perkutan kira-kira 1 ml setiap 2 cm. Dari 41 pasien yang diteliti, durasi rata-rata gejala adalah 5,5 tahun (kisaran 1–264 bulan). Rata-rata VAS awal adalah 7,6 (kisaran 5–10). Rata-rata VAS pada pengobatan terakhir adalah 1,4 (kisaran 0–6), rata-rata lama pengobatan adalah 8,3 minggu (kisaran 1–17) dan rata-rata jumlah perawatan adalah 6,2 (kisaran 2–16). Sembilan puluh persen pasien membaik lebih dari 50%, dan 10% kurang dari 50%. Dua puluh sembilan persen pasien melaporkan tidak ada rasa sakit pada konsultasi terakhir.¹⁹

EFEK SAMPING DAN KONTRAINDIKASI

Dikarenakan pemberian neural proloterapi bersifat superfisial dan diberikan di daerah subkutan maka tingkat keamanan jauh lebih tinggi dan efek samping jauh lebih rendah dibandingkan pengobatan lain, bahkan bila dibandingkan dengan proloterapi tradisional. Efek samping yang khas dari pengobatan neural proloterapi termasuk rasa sakit pada daerah suntikan, pembengkakan ringan di daerah tersebut dan memar ringan. Efek samping ini biasanya juga bersifat sementara dan hilang dalam kurun waktu beberapa hari paling lama.

Kontraindikasi absolut neural proloterapi hanya sedikit dan hanya disebabkan tidak bisanya dilakukan aseptik yang adekuat pada daerah penyuntikan seperti selulitis, abses lokal.

KESIMPULAN

Terapi nyeri dengan injeksi regeneratif merupakan terapi yang mulai berkembang dengan pesat dalam kurun waktu ini. Ilmu pengetahuan dasar dan penelitian klinis terbaru menunjukkan kalau injeksi larutan dekstrosa dapat mengurangi rasa sakit, meningkatkan fungsi keseluruhan dan mengembalikan fungsi jaringan ikat yang rusak kembali menjadi normal. Walaupun mekanisme aksi dekstrosa belum dipahami dengan baik pada tingkat sel, uji klinis telah melaporkan efek klinis positif dibandingkan dengan kontrol injeksi buta. Salah satu tehnik regenerasi aktif injeksi yang mulai dilirik para peneliti adalah neural proloterapi.

Beberapa peneliti menggambarkan mekanisme penghilang rasa sakit disebabkan larutan dekstrosa berfungsi sebagai agonis reseptor TRPV1. Dimana reseptor TRPV1 adalah saluran kation nonselektif ligand-gated yang terlibat dalam respon nyeri terhadap rangsangan termasuk: lipid endogen, capsaicin, panas, dan pH rendah. Aktivasi reseptor ini merangsang pelepasan neuropeptida proinflamasi peptida terkait gen kalsitonin (CGRP) dan substansi P(SP). Dipostulasikan bahwa dekstrosa dan manitol dapat menghambat reseptor saraf TRPV1, mencegah kaskade inflamasi ini dan akhirnya memulihkan fungsi saraf normal.

Berbagai penelitian dan laporan kasus mulai bermunculan dan menunjukkan bahwa NP dapat dilakukan baik sebagai penanganan alternatif maupun penanganan utama dalam berbagai kasus penyakit dan berbagai kondisi yang disertai nyeri kronik. Keuntungan utama pendekatan tehnik NP

selain memerlukan biaya yang murah, tingkat keamanan yang tinggi dan kemudahan tehnik juga dapat dipertimbangkan. Penulis mengharapkan makin banyak rekan sejawat dan peneliti yang mulai melirik tehnik ini dan memberikan penanganan nyeri kronik dengan pendekatan injeksi regeneratif, terutama neural proloterapi.

REFERENSI

1. International Association of the Study of Pain. Pain Terms And Definitions [Internet]. 2022. Available from: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
2. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya, C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, et al. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2018 Sep 14;67(36):1001–6. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6736a2.htm?s_cid=mm6736a2_w
3. Scholl L, Seth P, Kariisa M, Wilson N, Baldwin G. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2013–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2018 Dec 21;67(5152). Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm675152e1.htm?s_cid=mm675152e1_w
4. Reeves KD, Sit RWS, Rabago DP. Dextrose Prolotherapy. *Phys Med Rehabil Clin N Am* [Internet]. 2016 Nov;27(4):783–823. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1047965116300420>
5. Lyftogt J. Pain conundrums: which hypothesis? Central nervous system sensitization versus peripheral nervous system autonomy. *Australas Musculoskelet Med* [Internet]. 2008 Nov;13(2). Available from: <https://search.informit.org/doi/10.3316/informit.483439107098154>
6. Wu Y-T, Ho T-Y, Chou Y-C, Ke M-J, Li T-Y, Tsai C-K, et al. Six-month Efficacy of Perineural Dextrose for Carpal Tunnel Syndrome. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017 Aug;92(8):1179–89. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619617304068>
7. Itkin A. Treatment of Trigeminal Neuralgia Utilizing Neural Prolotherapy: A Case Report. *J Prolotherapy*. 2016;8:961–5.
8. Geppetti P, Holzer P. Neurogenic inflammation. Boca Raton: CRC Press; 1996.
9. Reeves K, Lyftogt J. Prolotherapy: Regenerative injection therapy. In: Waldman S, editor. *Pain Management*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
10. Lyftogt J. Subcutaneous prolotherapy for Achilles tendinopathy: the best solution? *Australas Musculoskelet Med*. 2007;12(2).
11. Khandelwal A, Rath G. Neural Prolotherapy for Trigeminal Neuralgia. In: Rath G, editor. *Handbook of Trigeminal Neuralgia*. Singapore: Springer; 2019.
12. Conaway E, Browning B. Neural Prolotherapy for Neuralgia. *J Prolotherapy*. 2014;6:928–31.
13. Alawi K, Keeble J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor in inflammation. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Feb;125(2):181–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016372580900196X>
14. Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S. The concept of neurogenic inflammation. *BJU Int* [Internet]. 2008 Mar;101(s3):2–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2008.07493.x>
15. Rosen H. Minimally invasive Prolotherapy. In: *Spring Training Seminar*. Naples: The American Osteopathic Association Prolotherapy Integrative Pain Management; 2012.
16. Cui M, Honore P, Zhong C, Gauvin D, Mikusa J, Hernandez G, et al. TRPV1 Receptors in the CNS Play a Key Role in Broad-Spectrum Analgesia of TRPV1 Antagonists. *J Neurosci* [Internet]. 2006 Sep 13;26(37):9385–93. Available from: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.1246-06.2006>
17. Lyftogt J. Subcutaneous prolotherapy for Achilles tendinopathy. *Australas Musculoskelet Med*. 2007;12(11):107–9.
18. Lyftogt J. Subcutaneous prolotherapy treatment of refractory knee, shoulder and lateral elbow pain. *Australas Musculoskelet Med*. 2007;12(2):110–2.
19. Lyftogt J. Prolotherapy for recalcitrant lumbago. *Australas Musculoskelet Med*. 2008;13(5):18–20.
20. Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, Freeman KT, Ghilardi JR, Kuskowski MA, et al. The effect of aging on the density of the sensory nerve fiber innervation of bone and acute skeletal pain. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2012 May;33(5):921–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197458010003568>
21. Maniquis-Smigel L, Dean Reeves K, Jeffrey Rosen H, Lyftogt J, Graham-Coleman C, Cheng A-L, et al. Short Term Analgesic Effects of 5% Dextrose Epidural Injections for Chronic Low Back Pain: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiol Pain Med* [Internet]. 2016 Dec 6;7(1). Available from: <https://brief.land/aapm/articles/13520.html>
22. Maniquis-Smigel L, Reeves KD, Rosen HJ, Lyftogt J, Graham-Coleman C, Cheng A-L, et al. Analgesic Effect and Potential Cumulative Benefit from Caudal Epidural D5W in Consecutive Participants with Chronic Low-Back and Buttock/Leg Pain. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2018 Dec;24(12):1189–96. Available from:

- <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2018.0085>
23. Yelland MJ, Sweeting KR, Lyftogt JA, Ng SK, Scuffham PA, Evans KA. Prolotherapy injections and eccentric loading exercises for painful Achilles tendinosis: a randomised trial. *Br J Sports Med* [Internet]. 2011 Apr 1;45(5):421–8. Available from: <https://bjsm.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjsm.2009.057968>
 24. Cheatham SW, Kolber MJ, Salamh PA. Meralgia paresthetica: a review of the literature. *Int J Sports Phys Ther*. 2013 Dec;8(6):883–93.
 25. Abdel-Aziz AA, Al-Tamimy HM, Fahmy AM, Abd Allah MS. Assessment of Musculoskeletal Ultrasound Guided Injection of The New Regenerative Medicine Techniques (Neural Prolotherapy and Platelet Rich Plasma) Impact versus Well Established Techniques (Steroid Injection) in Cases of Carpal Tunnel Syndrome Secondary. *Egypt J Hosp Med* [Internet]. 2019 Jul 1;76(7):4514–23. Available from: https://ejhm.journals.ekb.eg/article_45034.html
 26. Sallam RA, Abdelkhabir AA, Shabana AA. Comparative study between the effect of neural versus intra-articular dextrose prolotherapy on pain and disability in patients with knee osteoarthritis. *Egypt Rheumatol Rehabil* [Internet]. 2021 Dec 6;48(1):30. Available from: <https://erar.springeropen.com/articles/10.1186/s43166-021-00079-w>