

Pain Management And Quality Of Life In Neurology Perspective

KRT. Lucas Meliala¹, Jimmy Alexander², Yohan Budi Hartanto²

¹Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UGM / RS Dr. Sardjito Yogyakarta

²Residen Bagian Ilmu Penyakit Saraf FK UGM / RS Dr. Sardjito Yogyakarta

lucasmeliala@yahoo.com

ABSTRACT

Pain in neurology perspective is a multidimensional sensory experience that is intrinsically unpleasant, associated with hurting and soreness. Pain is not a homogeneous sensory entity, several different types of pain exist: nociceptive, inflammatory, neuropathic, and functional pain. Pain is also one of the most difficult medical problems to diagnose and treat and can be a common symptom of several psychiatric disorders. Pain-related issues are heterogeneous and often underestimated or misinterpreted, with the result that psychiatric interventions, which might have been beneficial from the outset. An area of constant debate regards the connection between pain and various psychiatric disorders, and the difficulty in the classification of pain disorders within the currently existing framework.

The neurobiological mechanisms responsible for pain in neurology perspective are beginning to be defined, providing insight into how distinct types of pain are generated by diverse etiologic factors, and in which patients. Moreover, we can now realistically expect to move from an empirical therapeutic approach to one that is targeted specifically at the particular mechanisms of pain experienced by an individual patient.

Effective pain management depends on a comprehensive assessment that clarifies the pathogenesis and etiology and evaluates the degree to which symptom itself or its associated manifestations undermine function and quality of life. The pharmacological treatment of pain is complex and implies a variety of different medications, from opioids to psychotropic medications like antidepressants and anticonvulsants.

Keywords: *pain, management, quality of life, neurology perspective*

Pendahuluan

Nyeri telah menjadi fokus perhatian umat manusia sejak dahulu. Bukti menunjukkan bahwa manusia tidak pernah terlepas dari penderitaan nyeri. Konsekuensi fisik dan emosional nyeri telah dijabarkan oleh para ilmuwan sejak lama, dan nyeri telah dikenal sebagai tanda vital ke-lima (*fifth vital sign*). Milton mengatakan "*Pain is perfect miserie, the worst/of evil. And excessive, overture/All patience*" (Bonica & Loeser, 2001). Nyeri merupakan fenomena klinis yang kompleks, dan merupakan suatu gejala jika berlangsung akut, tetapi penyakit bila berlangsung kronis. Kenyataannya sering kali sering kurang mendapat perhatian dan terapi terhadapnya juga kurang (*undertreated*). Klinisi sering meremehkan nyeri dan memandangnya hanya sebagai gejala saja, tidak memperhatikan bagaimana nyeri terutama yang berlangsung kronis dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien (Bertakis *et al.*, 2004).

Nyeri juga dapat berhubungan secara kausal dengan berbagai penyakit psikiatrik. Gangguan ansietas banyak berhubungan dengan gejala somatik, seperti nyeri dada pada mereka yang menderita penyakit jantung, sementara depresi sering ditemukan pada nyeri kepala. Peneliti menemukan bahwa beberapa proses psikologis dapat menyebabkan keluhan nyeri seperti halusinasi (pada skizofrenia atau depresi), ketegangan otot dan histeri konversi. Nyeri merupakan pengalaman kompleks yang meliputi afektif, kognitif, dan perilaku, dan berhubungan dengan kondisi psikologis. Fenomena nyeri, meliputi komponen patofisiologis dan psikologis yang sulit diidentifikasi. Penderitaan juga merupakan hal yang berhubungan dengan nyeri dan berkaitan dengan keadaan yang tidak menyenangkan yang berasal dari gangguan fisik atau psikologis (Merskey, 2005).

Dalam mendiagnosis penyakit depresi atau ansietas sebagai penyebab nyeri kadang kala diperlukan pada praktek psikiatrik. Sementara itu hal tersebut kurang disadari pada klinik nyeri. Dimana pasien sering ditemukan dengan gejala tersebut. Hal ini juga sering

ditemukan pada sindrom nyeri kronik, dimana pasien mempunyai gangguan fisik yang disertai dengan beberapa gejala psikologis. Jika penyebab organik jarang ditemukan dan jika penyakit psikiatrik spesifik tidak bertanggungjawab pada kondisi penyakitnya, pasien sering didiagnosis sebagai histeria atau dikatakan nyerinya bersifat psikogenik. Kemudian psikoterapi atau terapi perilaku sering dilakukan. Pengertian yang baik dari komplikasi psikiatrik pada penyakit fisik telah dibuktikan dari beberapa penelitian mengenai depresi pada klinik nyeri, dimana frekuensi depresi sekitar 10% sering ditemukan di klinik (Cassidy *et al.*, 2000).

Kesan diagnostik, bahwa nyeri itu psikogenik atau sejauh mana faktor-faktor psikologik memainkan peranan, dapat diperoleh dari pemeriksaan dan observasi yang cermat berkenaan dengan gejalanya. Disamping itu, sangat berguna untuk mendapat kesan, atau menyusun suatu rumusan, mengenai "disposisi kepribadian" terhadap nyeri. Ini biasanya tidak memerlukan pengetahuan spesialisik psikiatri, cukup adanya kepekaan di pihak dokter dan minat untuk memperhatikannya. Hendaknya diperhatikan, tanpa khususnya berfokus pada nyeri dan obat mana yang akan diberikan kepada pasien ini. Hal-hal yang khas dalam sikap dan riwayat pasien seperti anxietas dan nervositas, labilitas atau kekakuan emosional, kecenderungan ke arah pasivitas atau agresivitas, sifat ketergantungan, hostilitas, ambisi tinggi, perasaan inferior atau superior. Dalam meneliti latar belakang riwayat hidup dan gaya hidup sekarang, apakah ada kesan bahwa pasien mudah atau sukar bergaul, sanggup menghadapi masalah-masalah hidup secara adekuat, kaku atau fleksibel dalam orientasinya, sering mengalami frustrasi atau cukup sering sukses, otoriter atau tergantung pada orang lain, adakah masalah akut atau menahun dalam kehidupannya, sering mengalami nyeri dan apa hasil usaha untuk mengatasinya. Indikasi "somatik" meskipun "bukan tanda yang pasti mengenai adanya tendens untuk menuangkan hal-hal psikologik kedalam perasaan nyeri, dapat diperoleh dari hasil test tertentu, misalnya elektromiografi (EMG); tingkat spasmofilia yang tinggi seringkali menyertai "psikogenitas" nyeri (Merskey, 2005).

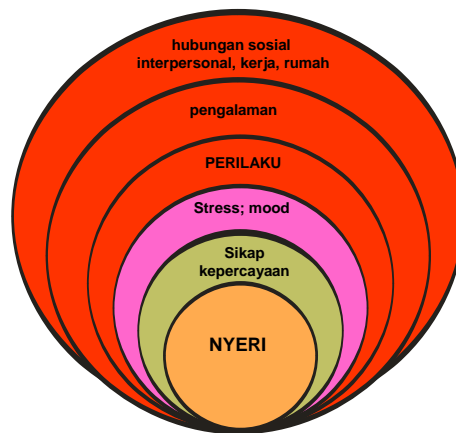
Penderita nyeri kronik dapat memiliki gejala psikologi atau psikiatri berupa frustrasi atau keputusasaan. Pasien memiliki kesadaran pribadi untuk meminta bantuan kepada dokter untuk mencari penyebab nyerinya. Diagnosa *functional somatic pain* atau *psychogenic pain* seringkali menjadi diagnosa utama pasien nyeri kronik karena tidak ditemukannya kausa yang jelas sebagai penyebab nyeri dan "penderitaan"-nya. Penyakit ini sering berasal dari kelainan afektif atau konstitusi *behavior* pasien (Clark, 2006). Kasus *functional somatic pain* tidak hanya melibatkan gangguan di otak/serebral tetapi juga gangguan siklus motivasi perilaku, komposisi psikologis individu, dan keinginan pribadi. Semua gangguan mental adalah ekspresi hidup akibat adanya perubahan keadaan yang mempengaruhi kapasitas mental dan menghasilkan ekspresi karakteristik tertentu (Brown, 2004; Rief & Barsky, 2005). Empat perspektif (*diseases, behaviors, dimensions, dan life stories*) mewakili kelas gangguan yang masing-masing memiliki esensi yang sama dan implikasi logis untuk penyebab dan pengobatan. Pada pendekatan manajemen pasien ini, *diseases* adalah "what people have"; *behaviors* adalah "what people do"; *dimensions* adalah "what people are", dan *life stories* adalah "what people encounter" (Clark, 2006).

Penyakit otak/serebral dapat memberikan manifestasi psikologi pada domain kesadaran, kognitif, memori, bahasa, afek, dan fungsi eksekutif. Abnormalitas struktur atau fungsi domain tersebut akan menyebabkan gangguan mental, seperti delirium, demensia, *panic disorder*, dan depresi. Pasien seringkali mendeskripsikan defisit domain psikologis tersebut dengan gejala somatisasi (misalnya nyeri). Pengobatan terhadap *diseases* mencakup (1) deteksi dan sembuhkan kausanya, (2) mencegah progresivitas, dan (3) meningkatkan sistem kompensasi terhadap kelainan patologi (Clark, 2009).

Pengertian Nyeri Menurut Sudut Pandang Neurologik

Definisi nyeri terkini menurut sudut pandang neurologik adalah sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang berhubungan dengan kerusakan jaringan atau stimulus yang potensial menimbulkan kerusakan jaringan. Konsep lama menyatakan bahwa pemrosesan nyeri (*pain processing*) hanya bergantung pada jalur nyeri saja dan intensitas nyeri yang timbul hanya dipengaruhi besarnya stimulus yang didapatkan. Teori *gate control* yang dipopulerkan oleh Melzack dan Wall menyatakan bahwa tidak hanya aspek neurofisiologi saja yang mempengaruhi persepsi nyeri, tetapi juga aspek psikologis. Teori ini menyatakan adanya proses modulasi desendens dari otak ke medula spinalis terhadap serabut saraf penghantar nyeri sangat mempengaruhi intensitas nyeri yang dirasakan. Hal ini memperkuat anggapan perlunya nyeri ditangani secara multidisiplin.

Paradigma modern penatalaksanaan nyeri telah berubah dari model biomedikal menjadi model biopsikososial yang didasari pengertian bahwa mekanisme nyeri merupakan integrasi dari input sensorik, emosional dan sistem kognitif (gambar 1) (Meyer, 2007)



Gambar 1. Paradigma biopsikososial pada nyeri

Nyeri fase akut terutama membutuhkan pendekatan terapi farmakologis dan terapi fisik termasuk pembatasan aktivitas. Nyeri fase kronis tidak cukup hanya diatasi dengan terapi farmakologis dan fisik saja tetapi perlu mendapatkan perhatian dari aspek psikologis dan sosial. Ketidakmampuan penyesuaian diri secara psikologis dapat mempengaruhi hasil terapi. Depresi, somatisasi, intoleransi terhadap nyeri, persepsi diri yang salah akan cenderung memperberat nyeri dalam hal intensitas maupun kronisitasnya. Nyeri kronik juga akan menyebabkan stress psikososial dalam bentuk disabilitas, hilangnya pekerjaan/produktivitas, terganggunya hubungan sosial dan kenikmatan hidup (Disorbio *et al.*, 2006).

Macam-Macam Nyeri

Berdasarkan waktu nyeri dapat dibagi atas nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut merupakan respon biologis normal terhadap cedera jaringan dan merupakan sinyal terhadap adanya kerusakan jaringan misalnya nyeri pasca operasi, dan nyeri pasca trauma muskuloskeletal. Nyeri tipe ini sebenarnya merupakan mekanisme proteksi tubuh yang akan berlanjut pada proses penyembuhan. Nyeri akut merupakan gejala yang harus diatasi atau penyebabnya harus dieliminasi. Nyeri sub akut (1 – 6 bulan) merupakan fase transisi dimana nyeri yang ditimbulkan kerusakan jaringan diperberat oleh konsekuensi problem psikologis dan sosial. Nyeri kronis yang berlangsung lebih dari 6 bulan. Nyeri tipe ini sering kali tidak menunjukkan abnormalitas baik dari fisik maupun indikator-indikator klinis lain seperti laboratorium maupun pencitraan. Keseimbangan kontribusi faktor fisik dan psikososial dapat berbeda-beda dan menyebabkan respon emosional yang berbeda pula antar individu yang satu dengan lainnya. Dalam praktek klinis sehari-hari nyeri kronik dibagi atas nyeri kronik

tipe maligna (nyeri kanker) dan nyeri kronik tipe non maligna (arthritis kronik, nyeri neuropatik, nyeri kepala, dan nyeri punggung kronik) (Disorbio *et al.*, 2006; Meyer *et al.*, 2007, Meliala, 2008).

Nyeri secara esensial dapat dibagi atas dua, yaitu nyeri adaptif dan nyeri maladaptif. Nyeri adaptif berperan dalam proses survival dengan melindungi organisme dari cedera atau sebagai petanda adanya proses penyembuhan dari cedera. Nyeri maladaptif terjadi jika ada proses patologis pada sistem saraf atau akibat dari abnormalitas respon sistem saraf. Kondisi ini merupakan suatu penyakit (*pain as a disease*).

Pada praktek klinis sehari-hari kita mengenal 4 jenis nyeri:

1. Nyeri Nosiseptif

Nyeri dengan stimulasi singkat dan tidak menimbulkan kerusakan jaringan. Pada umumnya, tipe nyeri ini tidak memerlukan terapi khusus karena perlangsungannya yang singkat. Nyeri ini dapat timbul jika ada stimulus yang cukup kuat sehingga akan menimbulkan kesadaran akan adanya stimulus berbahaya, dan merupakan sensasi fisiologis vital. Contoh: nyeri pada operasi, dan nyeri akibat tusukan jarum.

2. Nyeri Inflamatorik

Nyeri dengan stimulasi kuat atau berkepanjangan yang menyebabkan kerusakan atau lesi jaringan. Nyeri tipe II ini dapat terjadi akut dan kronik dan pasien dengan tipe nyeri ini, paling banyak datang ke fasilitas kesehatan. Contoh: nyeri pada rheumatoid arthritis.

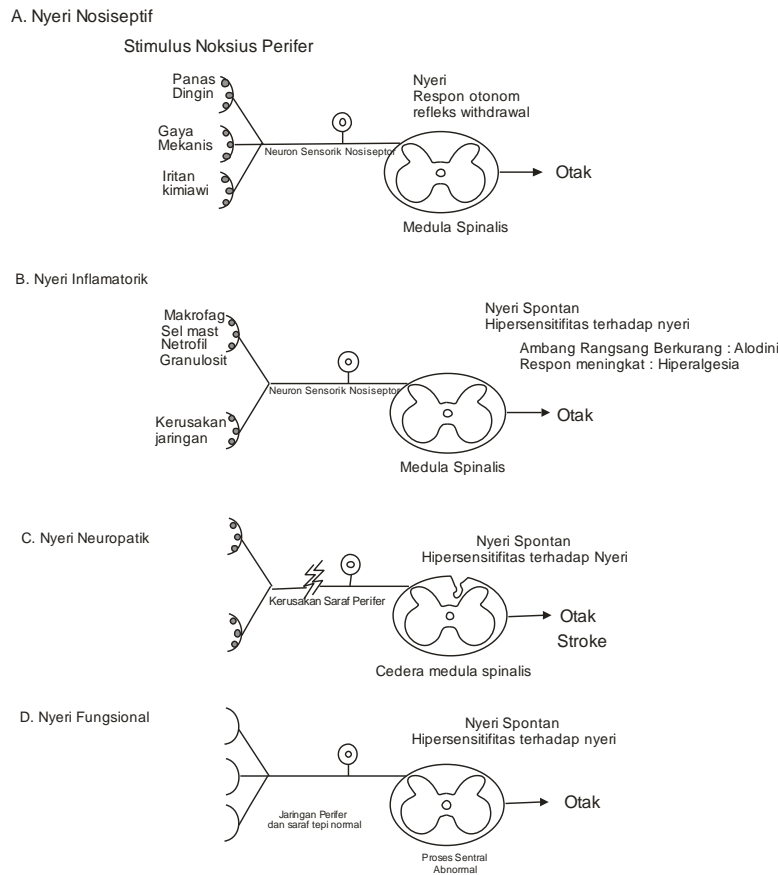
3. Nyeri neuropatik

Merupakan nyeri yang terjadi akibat adanya lesi sistem saraf perifer (seperti pada neuropati diabetika, post-herpetik neuralgia, radikulopati lumbal, dll) atau sentral (seperti pada nyeri pasca cedera medula spinalis, nyeri pasca stroke, dan nyeri pada sklerosis multipel).

4. Nyeri Fungsional

Bentuk sensitivitas nyeri ini ditandai dengan tidak ditemukannya abnormalitas perifer dan defisit neurologis. Nyeri disebabkan oleh respon abnormal sistem saraf terutama hipersensitivitas aparatus sensorik. Beberapa kondisi umum memiliki gambaran nyeri tipe ini yaitu fibromialgia, *irritable bowel syndrome*, beberapa bentuk nyeri dada non-kardiak, dan nyeri kepala tipe tegang. Tidak diketahui mengapa pada nyeri fungsional susunan saraf menunjukkan sensitivitas abnormal atau hiperresponsif (Woolf, 2004).

Nyeri nosiseptif dan nyeri inflamatorik termasuk ke dalam nyeri adaptif, artinya proses yang terjadi merupakan upaya tubuh untuk melindungi atau memperbaiki diri dari kerusakan. Nyeri neuropatik dan nyeri fungsional merupakan nyeri maladaptif, artinya proses patologis terjadi pada saraf itu sendiri sehingga impuls nyeri timbul meski tanpa adanya kerusakan jaringan lain. Nyeri ini biasanya kronis atau rekuren, dan hingga saat ini pendekatan terapi farmakologis belum memberikan hasil yang memuaskan (Rowbotham *et al.*, 2000; Woolf, 2004).



Gambar 2. Berbagai Tipe Nyeri (Woolf, 2004 Modifikasi oleh Penulis)

Mekanisme Sistem Saraf Pada Penderita Nyeri

Berdasarkan mekanisme, nyeri dibagi atas nyeri inflamasi (nosiseptif) dan nyeri neuropatik.

Nyeri Inflamasi

Stimuli dapat menyebabkan inflamasi jaringan, oleh karena itu disebut nyeri inflamasi. Inflamasi menyebabkan perubahan berbagai komponen nosiseptif. Jaringan yang mengalami inflamasi mengeluarkan berbagai mediator inflamasi seperti prostaglandin, bradikinin dan sebagainya. Mediator inflamasi (MI) dapat mengaktifasi atau mensensitisasi nosiseptor secara langsung maupun tidak langsung (Byers dan Bonica, 2001, Woolf, 2004).

Aktivasi nosiseptor menyebabkan nyeri, dan sensitisasi nosiseptor menyebabkan hiperalgesia. Hiperalgesia adalah respon berlebihan terhadap stimulus yang secara normal menimbulkan nyeri (Meliala, 2000). Terdapat 2 jenis hiperalgesia yaitu hiperalgesia primer (hiperalgesia di daerah lesi) dan hiperalgesia sekunder (hiperalgesia di sekitar lesi di jaringan yang sehat). Hiperalgesia primer dapat dibangkitkan dengan stimulasi termal maupun mekanikal, dan hiperalgesia sekunder hanya dapat dibangkitkan dengan stimulasi mekanikal. Hiperalgesia sekunder terjadi karena adanya kemampuan neuron di kornu dorsalis medula spinalis memodulasi transmisi impuls neuronal. Proses modulasi ini terjadi oleh karena impuls yang terus menerus menstimulasi medula spinalis yang berasal dari daerah lesi sehingga neuron-neuron di kornu dorsalis menjadi lebih sensitif (sensitisasi sentral).

Proses sensitisasi sentral ini sangat penting diketahui. Peran faktor psikologik sangat kuat terutama dalam proses perubahan nyeri akut menjadi nyeri kronik. Oleh karena itu, banyak ahli sepakat untuk menyatakan, pencegahan sensitisasi sentral merupakan tindakan yang sangat bijaksana. Penelitian eksperimental menunjukkan bahwa pencegahan sensitisasi sentral akan efektif bila dilakukan pada < 2 jam setelah terjadi inflamasi. Hal tersebut dapat diartikan dengan pemberian analgetik yang efektif dan sesegera mungkin.

Kepekaan nosiseptor yang terdapat dalam otot terhadap mekanik akan meningkat setelah injeksi Bradikinin (BK), sebab BK akan memacu pelepasan 5HT atau PGE2. Penggunaan otot yang berlebihan selama bekerja berat (*overuse*) dapat menimbulkan iskemia atau inflamasi jaringan lunak sehingga terjadi peningkatan kadar BK, 5HT dan PGE2 yang mensensitisasi nosiseptor otot-otot. Dengan demikian dapat terjadi hiperalgesia mekanikal oleh karena stimuli mekanik yang non noxious seperti mengangkat barang ringan atau mempertahankan posisi berdiri, sudah dapat menimbulkan nyeri. Perubahan-perubahan yang terjadi pada jaringan lunak secara perlahan-lahan (kronik) dapat menyebabkan sensitisasi nosiseptor dan menimbulkan nyeri bila sedikit terangsang, misalnya aktivitas kehidupan sehari-hari yang menggunakan otot-otot punggung bawah. Sensitisasi nosiseptor di perifer dapat menyebabkan impuls yang membanjiri neuron di kornu dorsalis yang selanjutnya menyebabkan sensitisasi neuron di kornu dorsalis tersebut. Sensitisasi sentral ini sebagai penyebab utama hiperalgesia sekunder dan penyebaran nyeri. Neurotransmitter yang berperan untuk terjadinya sensitisasi sentral ialah substansi P dan glutamat (Meliala, 2004).

Timbulnya Nyeri Spontan

Terjadinya aktivitas spontan di neuron kornu dorsalis yang mengakibatkan nyeri spontan tampaknya ditentukan oleh konsentrasi NO (*nitric oxide*) di kornu dorsalis. Konsentrasi NO yang menurun dapat menyebabkan nyeri spontan. Dari percobaan pada binatang, penurunan konsentrasi NO terjadi sejalan dengan terjadinya lesi otot. Mekanisme mengapa terjadi nyeri kronik ini belum jelas diketahui.

Nyeri Neuropatik

Sebagian penderita dengan lesi saraf baik sentral maupun tepi, di samping menderita gejala negatif yang berupa paresis atau paralisis, hipestesi atau anestesi, juga menderita nyeri. Tipe nyeri dengan lesi saraf ini dinamakan nyeri neuropatik. Nyeri neuropatik yang sering ditemukan pada pasien dengan Nyeri punggung bawah berupa penekanan atau jeratan radiks oleh hernia nukleus pulposus, penyempitan kanalis spinalis, pembengkakan artikulasio atau jaringan sekitarnya, fraktur mikro (misalnya pada penderita osteoporosis), penekanan oleh tumor dan sebagainya.

Nyeri neuropatik adalah suatu nyeri kronik yang disebabkan oleh kerusakan saraf somatosensorik baik di sentral maupun perifer. Diperkirakan sekitar 1,5% sampai 8% populasi secara umum menderita nyeri neuropatik. Contoh nyeri neuropatik perifer yang sering dijumpai adalah radikulopati lumbal atau servikal, neuropati diabetes, trigeminal neuralgia, dan neuralgia post herpetik. Nyeri neuropatik yang berasal dari sentral contohnya adalah nyeri post stroke, nyeri multiple sklerosis, dan nyeri post trauma spinal (Eisenberg & Peterson, 2010).

Nyeri neuropatik mempunyai ciri nyeri seperti terbakar, tertusuk-tusuk, kesemutan, baal, seperti tertetrum. Hiperalgesia dan alodinia merupakan ciri nyeri neuropatik juga yang disebabkan oleh amplifikasi atau sensitisasi baik perifer atau sentral. Nyeri neuropatik mempunyai efek negatif terhadap *quality of life* karena masih banyak kasus nyeri neuropatik yang tidak terdiagnosa dan tidak diterapi secara adekuat (Twaddle, 2006).

Iritasi pada serabut saraf dapat menyebabkan 2 kemungkinan. Kemungkinan pertama, penekanan hanya terjadi pada selaput pembungkus saraf yang kaya akan nosiseptor dari nervi nervorum, yang menimbulkan nyeri inflamasi. Nyeri dirasakan di sepanjang distribusi serabut saraf tersebut. Nyeri bertambah bila ada peregangan serabut saraf, misalnya karena pergerakan dan sebagainya. Kemungkinan kedua, penekanan sampai mengenai serabut saraf, maka ada kemungkinan terjadi gangguan keseimbangan neuron sensorik melalui perubahan molekuler. Perubahan molekuler tersebut dapat menyebabkan aktivitas SSA menjadi abnormal dengan timbulnya aktivitas ektopik (aktivitas yang terjadi di luar nosiseptor), akumulasi saluran ion natrium (SI-Na) dan saluran-saluran ion lainnya di daerah lesi. Penumpukan SI-Na maupun saluran-saluran ion baru di daerah lesi menyebabkan timbulnya

mechano-hot-spot yang sangat peka terhadap rangsang mekanis maupun temperatur (mekanikal dan termal hiperalgesia). Hal ini menjadi dasar pemeriksaan lasague. Di samping reseptor tersebut di atas, juga ditemukan adanya pembentukan reseptor adrenergik baru yang sangat peka terhadap katekolamin. Timbulnya reseptor adrenergik menerangkan mengapa stres psikologik dapat memperberat nyeri.

Aktivitas ektopik menyebabkan timbulnya nyeri neuropatik baik yang spontan seperti parestesia, disestesia, nyeri seperti kesetrum listrik dan sebagainya, yang membedakannya dengan nyeri inflamasi maupun yang dibangkitkan seperti hiperalgesia dan allodinia.

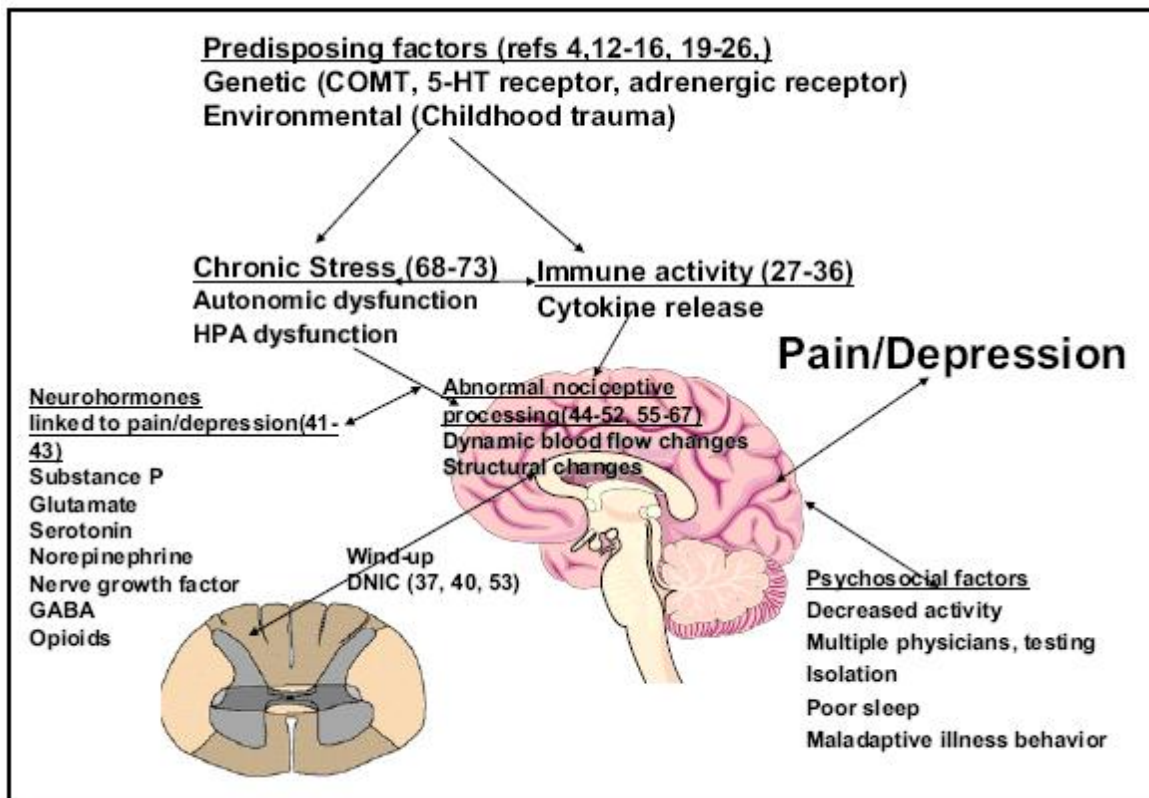
Nyeri Dan Komorbiditas Psikiatrik

Nyeri mempunyai berbagai kausa yang dapat memberikan efek secara fisik, psikologis, dan sosial, serta memerlukan evaluasi, diagnosis, dan terapi yang kompleks. Ketika psikopatologi muncul, keluhan pasien sering menggambarkan suatu keadaan depresi dan ansietas sehingga diperlukan perhatian lebih terhadap adanya somatisasi dan kemungkinan penyalahgunaan obat-obatan.

A. Depresi

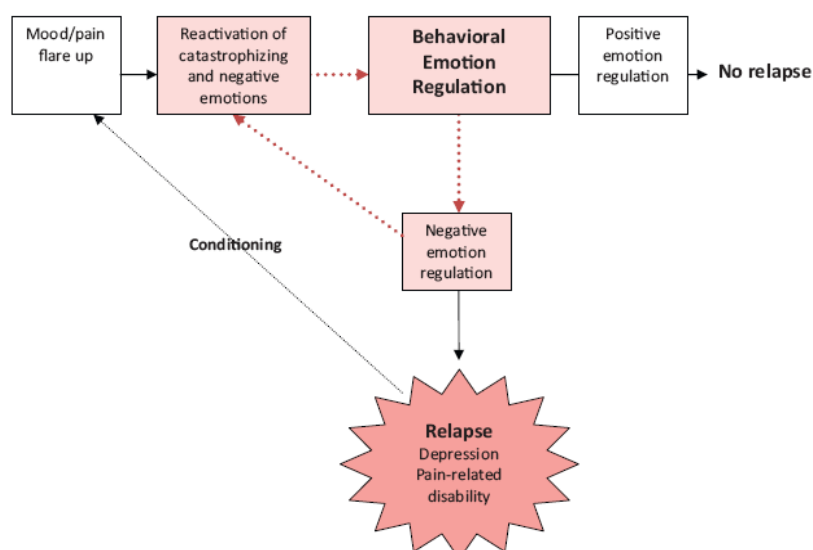
Sekitar 60% pasien depresi mengeluhkan adanya nyeri saat diagnosis depresi ditegakkan. Data WHO dari 14 negara di 5 benua pada tahun 1999 didapatkan hasil bahwa 45-95% pasien depresi mempunyai keluhan berupa gejala somatik saja, dan nyeri merupakan keluhan yang tersering (Simon *et al.*, 1999). Pada penderita depresi-mayor di Eropa terdapat peningkatan 4 kali lipat prevalensi nyeri kronik. Penderita depresi mempunyai risiko 2 kali lipat untuk mengalami nyeri muskuloskeletal kronik, nyeri kepala, dan nyeri dada non-kardial. Sepertiga sampai lebih dari 50% penderita nyeri kronik memenuhi kriteria depresi ketika diagnosa nyeri kronik ditegakkan. Pada kelompok pasien dengan diagnosa *dizziness* dan *non specific low back pain*, dua pertiga pasiennya memiliki riwayat depresi-mayor yang berulang (Clark, 2009).

Depresi pada pasien nyeri kronik dapat menyebabkan peningkatan intensitas nyeri, nyeri yang persisten, disabilitas *activity daily living*, dan gangguan perilaku. Penanganan primer pasien nyeri muskuloskeletal yang disertai dengan komorbid depresi adalah medikamentosa kombinasi yang mencakup hipnotik-sedatif (Mantyselk *et al.*, 2002). Penderita nyeri kronik mempunyai kecenderungan melakukan tindakan percobaan bunuh diri 2-3 kali lipat lebih sering dibandingkan dengan populasi umum. Sebagai contohnya, pasien migraine, chronic abdominal pain, dan orthopedic pain syndrome mempunyai peningkatan rate mempunyai ide dan percobaan bunuh diri. Gejala depresi merupakan prediktor ide dan percobaan bunuh diri yang paling bermakna dan konsisten pada penderita nyeri kronik (Braden & Sullivan., 2008).



Gambar 3. Mekanisme Nyeri Dan Depresi

Depresi dengan komorbid nyeri kronik cenderung resisten terhadap terapi. Intensitas nyeri kronik akan berkurang seiring dengan perbaikan gejala depresi. Pada pasien arthritis usia >60 tahun, antidepresan dan atau *cognitive behavior therapy* tidak hanya dapat mengurangi simptom depresi tetapi juga dapat mengurangi nyeri, serta memperbaiki status fungsional dan *quality of life*. Selain mempunyai efektivitas yang tinggi untuk terapi nyeri neuropatik, *tricyclic antidepressant* dan *selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor* juga mempunyai kemampuan memperbaiki gejala depresi-mayor secara cepat dengan tingkat relaps yang rendah (Lin *et al.*, 2003).



Gambar 4. Skema Model Örebro dari Behavioral Emotion Regulation untuk nyeri yang menyatakan bahwa peran catastrophizing, afek negatif dan pengaturan emosi saat kambuhnya nyeri dan/atau depresi.

B. Ansietas

Pasien sindroma nyeri kronik dapat memiliki ciri simptom ansietas pada 50% pasien dan bahkan dapat berkembang menjadi *anxiety disorders* pada 30% pasien seperti *generalized anxiety disorders*, *panic disorder*, agoraphobia, dan *post traumatic stress disorder* (PTSD). Studi yang dilakukan Breslau & Davis (1993) pada 1007 penderita migraine didapatkan hasil bahwa migraine dapat meningkatkan risiko kejadian *panic disorder* dengan OR 12,8. *Anxiety disorders* merupakan kondisi komorbid untuk berbagai penyakit dengan nyeri kronik sehingga dapat mempengaruhi *quality of life* secara signifikan. Lebih dari 50% pasien fibromyalgia memiliki gejala menyerupai PTSD yang dapat meningkatkan level nyeri, stres emosional, dan disabilitas.

Gejala ansietas dan *anxiety disorders* dapat menyebabkan meningkatnya preokupasi somatik dan gejala fisik. Keparahan nyeri, disabilitas, dan *quality of life* akan lebih jelek pada pasien nyeri muskuloskeletal kronik yang disertai dengan komorbid ansietas atau depresi (Clark, 2009).

C. Somatisasi

Pada somatisasi, nyeri merupakan keluhan utama tetapi tidak ditemukan adanya kausa somatiknya. Persepsi nyeri pada somatisasi disebabkan oleh faktor psikologis. Pasien somatisasi mempunyai kecenderungan memiliki pemikiran bencana/adanya bahaya, percaya jika rasa sakit disebabkan oleh keadaan misteri, dan memiliki perasaan kehilangan kontrol. Prevalensi somatisasi pada populasi umum adalah sekitar 12%. Penderita nyeri kronik yang tidak diketahui kausanya mempunyai potensi untuk melakukan pemeriksaan tes diagnosis yang berlebihan, mendapatkan terapi yang tidak sesuai, serta mengalami disabilitas fungsional dan sosial (Streltzer *et al.*, 2000).

Studi neuroimaging pada pasien *psychogenic pain* dapat ditemukan berkurangnya densitas *gray-matter* di daerah girus prefrontal, cingulate, dan korteks insula tempat modulasi pengalaman subyektif nyeri. Komorbid depresi dan ansietas pada pasien somatisasi sering dijumpai serta menyebabkan disabilitas fungsional dan psikologis (Valet *et al.*, 2009).

D. Penyalahgunaan Obat

Prevalensi ketergantungan obat pada pasien nyeri kronik adalah sekitar 3-19%. Prevalensi ini menurun menjadi 0,19% jika pasien tidak memiliki riwayat penyalahgunaan sebelumnya. Kriteria utama penyalahgunaan obat pada pasien nyeri kronik mencakup (1) hilangnya kendali penggunaan medikasi, (2) preokupasi berlebihan terhadap obat meskipun sudah adekuat, dan (3) gangguan fungsi terkait penggunaan obat tersebut. Obat yang paling berpotensi menimbulkan ketergantungan dan penyalahgunaan menurut *The Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance System* (RADARS) adalah opioid (Clark, 2009).

Ketergantungan pada obat-obat analgesik dapat mengakibatkan perubahan perilaku stereotip pasien yang mengkonsumsi, dan hal ini dapat disalahartikan sebagai kecanduan (addiksi). Perilaku ini disebut sebagai pseudo-addiksi, yang dapat disebabkan oleh dependensi terapi dan *undertreatment*. Seperti yang diharapkan, perilaku tersebut mereda dengan terapi analgesik yang adekuat dan sesuai.

Nyeri Dan *Quality of Life*

Nyeri khususnya nyeri kronik dan gangguan psikiatri sering terjadi secara bersamaan. Penelitian yang dilakukan oleh McWilliams *et al* (2003) pada 5877 pasien nyeri kronik (berbagai penyakit) didapatkan gangguan mood dan ansietas dengan odds ratios (OR) antara 1.92 - 4.27. Gangguan ini paling banyak disebabkan oleh *panic disorder* (OR 4.27), PTSD (OR 3.69), agoraphobia (OR 3.14), dan depresi (2.82). Gangguan psikiatrik multipel dan

kondisi medis lain pada pasien nyeri kronik dapat meningkatkan gangguan disabilitas secara signifikan sehingga menurunkan *quality of life*.

Penelitian observasional selama 2 tahun yang dilakukan oleh Wegener *et al* (2011) pada 327 pasien nyeri kronik pasca trauma ekstremitas bawah (fraktur shaft tibia grade III, fraktur kaki grade III, atau fraktur articular grade III) yang diukur dengan *Brief Symptom Inventory* dan *Sickness Impact Profile* didapatkan hasil bahwa nyeri dan distress psikologis (anxietas dan atau depresi) akan menurunkan status fungsional (fungsi fisik, rekreasi, bekerja, dan aktivitas harian rumah tangga) selama 1 tahun pasca trauma. Manajemen emosional dan manajemen nyeri yang adekuat pasca trauma perlu dilakukan secara bersama-sama untuk mengurangi risiko nyeri kronik dan gangguan *behavior* pasca trauma.

Pasien fibromyalgia sering mengeluhkan gangguan untuk melakukan aktivitas harian. Faktor psikologis dan proses sensitisasi sentral mempunyai peranan penting dalam patofisiologi fibromyalgia. Pasien fibromyalgia mempunyai tingkat stres psikologis yang lebih tinggi dan *quality of life* yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) dan non spesifik chronic low back pain (CLBP) yang diukur dengan Symptom Checklist (SCL90) dan SF-36 ($p < 0.01$) (Verbunt *et al.*, 2006).

Penanganan Nyeri Dari Sudut Pandang Neurologik

Penatalaksanaan nyeri memerlukan pendekatan secara multidisiplin ilmu. Seringkali dalam menangani pasien nyeri khususnya nyeri kronik, dokter tidak memperhatikan atau melupakan sisi psikologis yang ditimbulkan dari nyeri kronik tersebut. Seorang psikolog atau dokter spesialis saraf dan psikiatri sedini mungkin harus dilibatkan dalam penatalaksanaan nyeri khususnya nyeri kronik untuk memaksimalkan respon pengobatan dan perbaikan kualitas hidup. Nyeri dan faktor komorbiditas yang menyertainya harus diterapi secara menyeluruh dengan melibatkan multi disiplin ilmu. Depresi dan anxietas yang muncul pada tahap awal juga harus mendapatkan perhatian dalam manajemen terapi. Manajemen terapi dibagi menjadi 2 yaitu manajemen nonfarmakologis dan farmakologis.

A. Manajemen Non-Farmakologis

1. Biofeedback electromyography.

Biofeedback electromyography merupakan prosedur yang menggabungkan prinsip relaksasi otot dengan pengukuran berkelanjutan dan pemantauan aktivitas otot secara langsung. Tonus muskular direkam dan diubah ke dalam bentuk sinyal audio dan visual. Meta-analisis efektivitas *biofeedback electromyography* untuk terapi nyeri kronik masih belum konsisten karena memberikan hasil yang berbeda-beda. Mekanisme intervensi *biofeedback electromyography* masih belum diketahui secara pasti (Sauer *et al.*, 2010).

2. Cognitive-Behavioral Therapy (CBT).

Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) merupakan salah satu terapi intervensi non farmakologis yang sering digunakan dalam manajemen nyeri kronik dengan target terapi adalah memperbaiki proses kognitif mal-adaptif dan behavioral yang berperan dalam nyeri. Hal yang tercakup dalam CBT pasien nyeri kronik adalah (1) Edukasi penyebab kondisi nyeri, (2) Latihan behavioral yang ditujukan untuk meningkatkan aktivitas sosial, fungsional, dan fisik, (3) Latihan kognitif untuk membantu mengalihkan respon terhadap nyeri (*cognitive restructuring* dan *problem solving*). Intervensi CBT lebih efektif dibandingkan dengan tanpa terapi CBT untuk mengurangi gejala psikologis pasien nyeri kronik (Sauer *et al.*, 2010).

3. Relaxation Training

Terapi relaksasi bertujuan untuk relaksasi muskular, menurunkan tonus simpatis, dan menekan respon neuro-endokrin yang disebabkan oleh kondisi yang tidak menyenangkan termasuk nyeri kronik, dan mengontrol emosional pasien. Terapi relaksasi yang

digunakan untuk keadaan ini antara lain *progressive muscle relaxation*, *autogenic relaxation*, *yoga*, dan meditasi (Sauer *et al.*, 2010).

B. Manajemen Farmakologis

1. Opiat

Penggunaan opiat untuk nyeri kronik non-keganasan masih menjadi perdebatan karena potensi timbul dependensi dan penyalahgunaan. Opiat sudah sejak lama digunakan untuk terapi nyeri akut dan nyeri kanker. Efek samping opiat yang sering muncul adalah gangguan gastrointestinal terutama konstipasi, dan kemungkinan gangguan kognitif. Penghentian pemakaian opiat jangka lama perlu dilakukan secara bertahap untuk mencegah efek *withdrawal* berupa peningkatan tonus simpatis dan *rebound pain* (Marazziti *et al.*, 2006).

2. Anti-Depresan

Antidepresan trisiklik (TCA) mempunyai efektifitas yang baik untuk berbagai sindroma nyeri kronik terutama nyeri neuropatik. Golongan terbaru antidepresan yaitu golongan *selective serotonin reuptake inhibitor* dan *selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor* yang bekerja pada aktivasi *descendent inhibitory pathways* dan menghambat reuptake neurotransmitter tersebut. Sistem monoaminergik selain berperan dalam aksi antidepresan juga berperan dalam efek analgesik melalui reseptor adrenergik misalnya obat desipramin dan nortriptilin. TCA merupakan antidepresan yang paling efektif untuk kasus remisi nyeri neuropatik dan nyeri kepala, serta efek analgetiknya tidak bergantung pada efek mood. Nortriptilin pada studi acak buta ganda dibandingkan dengan plasebo memberikan hasil efektif mengurangi intensitas nyeri pada pasien nyeri lumbal kronik tanpa depresi (Marazziti *et al.*, 2006; Erickson, 2005).

Selective serotonin reuptake inhibitor mempunyai aktivitas anti-nosiseptif yang lemah untuk nyeri akut pada binatang percobaan. TCA lebih efektif dibandingkan dengan SSRI untuk mengurangi nyeri kronik sebagai contohnya desipramine lebih superior dibandingkan fluoxetine untuk terapi nyeri neuropatik diabetes. SNRI seperti duloxetine mempunyai aktivitas kerja menghambat baik reuptake serotonin dan norepinephrine secara seimbang sehingga sangat efektif untuk terapi depresi dan nyeri neuropatik diabetes pada studi terkendali dan bahkan sudah disetujui oleh FDA (Marazziti *et al.*, 2006; Erickson, 2005).

3. Anti-konvulsan

A. Pregabalin

Pregabalin, (S-enantiomer of racemic 3-isobutyl GABA) merupakan obat antikonvulsan yang bekerja dengan berikatan secara selektif pada reseptor voltage-gated Ca channel subunit $\alpha 2\delta$ (CaV $\alpha 2$ - δ) presinaptik sehingga influks kalsium akan dihambat dan sebagai konsekuensinya pelepasan neurotransmitter norepinefrine, serotonin, glutamat, CGRP, asetilkolin, dan substansi P dihambat juga. Pregabalin dan gabapentin mempunyai efek analgesik, anxiolitik, dan antikonvulsan. Pregabalin diabsorpsi secara cepat, stabil dalam 24-48 jam, efek terapeutik tercapai dalam 10-30 menit, mampu menembus sawar darah otak, tidak berikatan dengan protein, interaksi obat yang minimal, dan diekskresikan melalui ginjal tanpa mengalami perubahan (Baron *et al.*, 2010).

Pregabalin sudah disetujui di Amerika dan Eropa sebagai terapi untuk nyeri neuropatik akibat neuropati perifer diabetes melitus dan neuralgia post-herpetik, serta epilepsi sebagai terapi opsional. Pregabalin juga sudah disetujui oleh FDA pada tahun 2007 sebagai lini pertama untuk terapi fibromyalgia. Pregabalin dalam beberapa studi juga berhasil memperbaiki *total sleep time*, mengurangi interupsi tidur, memperbaiki skor intensitas nyeri, dan *outcome* sekunder lainnya. Studi pregabalin untuk fibromyalgia pertama kali dipublikasi pada tahun 2005 dengan desain *8-week*

multicenter efficacy and safety clinical trial. Pregabalin (450 mg / hari) secara signifikan mengurangi intensitas nyeri pada skala 0 hingga 10 dibandingkan dengan plasebo ($p \leq 0,001$). Pregabalin (dosis 300 mg/hari dan 450 mg/hari) dilaporkan secara signifikan memperbaiki tidur dan fatigue. Pada dosis 450 mg/hari, pregabalin juga memperbaiki *outcome* sekunder yang berhubungan dengan *quality of life* yang diukur dengan SF-36. Efek samping yang pernah dilaporkan adalah *dizziness*, somnolen, penambahan berat badan, edema perifer, dan sedasi (Parret & Luo, 2009).

B. Gabapentin

Gabapentin merupakan obat antikonvulsan untuk kejang parsial yang mekanismenya mirip dengan pregabalin. Efektivitas gabapentin untuk neuralgia post herpetik dan neuropati diabetes sudah terbukti secara klinis dan statistik. Dosis yang digunakan adalah antara 900-3600 mg/hari. Meskipun studi gabapentin lebih sedikit dibandingkan pregabalin, gabapentin efektif untuk neuropati HIV, nyeri pada sindroma Guillain Barre, nyeri *phantom limb*, nyeri trauma spinal, dan nyeri kanker.

Beberapa studi tentang gabapentin juga membuktikan bahwa gabapentin efektif untuk terapi *restless legs syndrome*, ansietas, dan nyeri neuropatik general. Gabapentin digunakan sebagai lini pertama untuk nyeri neuropatik sentral misalnya nyeri post-stroke atau nyeri neuropatik perifer misalnya radikulopati. Selain itu, gabapentin juga terbukti efektif untuk nyeri kronik termasuk nyeri muskuloskeletal, nyeri leher, fibromyalgia, dan tension type headache. Meskipun dapat ditoleransi dengan baik, efek samping yang dapat muncul adalah sedasi, *lightheadache*, dan *dizziness* (Parret & Luo, 2009).

C. Carbamazepine

Carbamazepine merupakan antikonvulsan kejang parsial yang sudah disetujui oleh FDA sebagai terapi neuralgia trigeminal dan neuralgia post herpetik. Pada studi klinis, terapi carbamazepine untuk neuralgia trigeminal adalah pada level 1, sedangkan untuk terapi neuropati diabetes dan nyeri neuropati lainnya adalah pada level 3 (Park & Moon, 2010).

Mekanisme kerja carbamazepine adalah menghambat *voltage-dependent sodium channel* yang dapat mengurangi letupan ektopik dan menstabilisasi membran saraf. Channel sodium yang berperan dalam nyeri neuropatik atau nyeri kronis adalah isomer subunit NaV 1.7, NaV 1.8, dan NaV 1.9 yang dapat menyebabkan terjadinya proses sensitisasi sentral karena letupan ektopik yang spontan (Markman & Dworkin, 2006).

Dosis yang digunakan adalah 200-2400mg/hari. Efek samping serius (meskipun jarang) yang perlu diperhatikan pada pemakaian carbamazepine adalah reaksi *Stevens-Johnson syndrome*. Efek samping lain adalah *dizziness*, mual, ataxia, leukopenia, gangguan fungsi hepar dan pandangan kabur (Eisenberg & Peterson, 2010).

D. Oxcarbazepine

Oxcarbazepine adalah 10-keto carbamazepine analog dan antikonvulsan yang mempunyai efek analgesik sama seperti carbamazepine. Mekanisme kerja oxcarbazepine mirip dengan carbamazepine yaitu dengan menghambat *voltage-dependent sodium channel*. Oxcarbazepine selain bekerja pada *voltage-dependent sodium channel*, juga bekerja menghambat *voltage-dependent calcium channel*. Pada studi *randomized controlled trial* menunjukkan bahwa oxcarbazepine efektif untuk terapi neuralgia trigeminal dengan dosis 600-1200 mg/hari. Pasien dengan neuralgia trigeminal persisten dapat membutuhkan dosis yang lebih besar sampai 2400 mg/hari. Pada salah satu studi, oxcarbazepine juga efektif untuk mengurangi nyeri neuropati diabetes (Dogra *et al.*, 2005).

E. Phenitoin

Phenitoin merupakan obat neuroaktif tertua yang dilaporkan efektif untuk nyeri neuropatik pada studi pasien dengan kasus neuralgia trigeminal. Mekanisme kerja phenitoin adalah dengan menghambat channel natrium dan menghambat pelepasan glutamat presinaps. 2 studi phenitoin untuk kasus neuropati diabetes (300 mg/hari) masih kontradiksi. Penggunaan phenitoin untuk kasus nyeri neuropatik saat ini mulai berkurang karena disamping data studi yang masih kurang, phenitoin juga mempunyai interksi multipel dengan berbagai obat (Markman & Dworkin, 2006).

F. Lamotrigine

Lamotrigine, derivat phenyltriazine, adalah obat baru anti epilepsi yang disetujui untuk terapi kejang parsial kompleks. Lamotrigine mempunyai mekanisme kerja menghambat *voltage-gated sodium channel* dan mensupresi *voltage-gated calcium channel* sehingga influks kalsium berkurang. Lamotrigine juga bekerja dengan menghambat transmisi glutamatergic di reseptor NMDA (Pappagallo, 2003).

Dosis lamotrigine antara 200-600 mg/hari efektif untuk mengurangi nyeri neuropati diabetes, neuralgia trigeminal, neuropati HIV, nyeri neuropati sentral, nyeri trauma spinal, dan nyeri sentral post-stroke. Dosis lamotrigine diberikan secara titrasi untuk mengurangi kejadian efek samping yang tidak diinginkan antara lain *Steven-Johnson syndrome* dan toksis nekrosis. Efek samping ringan lainnya seperti mual, gangguan visual, ataxia, *dizziness* juga dapat muncul (Markman & Dworkin, 2006).

G. Topiramate

Topiramate merupakan obat anti epilepsi yang bekerja pada reseptor glutamat non-NMDA. Topiramate pada uji klinis dengan sample kecil menunjukkan efektifitas untuk mengurangi nyeri neuropati secara monoterapi. Topiramate mengurangi VAS (35%) dibandingkan dengan plasebo (4%). Topiramate pada beberapa laporan kasus juga bermanfaat untuk mengurangi nyeri neuralgia trigeminal, dan neuralgia interkostal. Data penelitian terapi topiramate untuk kasus nyeri neuropatik masih sangat sedikit. Dosis yang digunakan untuk kasus nyeri neuropatik adalah dosis titrasi sampai dosis maksimal 400 mg per hari (Pappagallo, 2003).

H. Asam Valproat

Asam valproat merupakan anti-konvulsan yang efektif digunakan sebagai terapi profilaksis migraine dan nyeri neuropatik. Efek samping asam valproat yang sering muncul adalah mual, *dizziness*, dan tremor, serta dalam penggunaannya perlu pemantauan fungsi hepar dan sumsum tulang. Asam valproat mempunyai mekanisme meningkatkan level GABA yaitu dengan menghambat GABA transaminase dan meningkatkan sintesis GABA.

4. Anti-ansietas

Ansietas merupakan komorbid nyeri kronik yang harus ditangani. Terapi farmakologis yang biasa dipakai adalah antidepresan SSRI, SNRI, anti konvulsan terutama pregabalin dan gabapentin. Antipsikosis atipikal seperti quetiapine dapat digunakan untuk terapi PTSD, gangguan tidur, dan agitasi. Benzodiazepine juga dapat digunakan karena mempunyai onset yang cepat dan dapat membantu mengurangi spasme otot, insomnia, dan beberapa nyeri kronik (neuralgia trigeminal, *temporo-mandibular joint disorder*, dan *tension type headache*) (Marazziti *et al.*, 2006; Erickson, 2005).

Kesimpulan

Nyeri dapat berhubungan secara kausal dengan berbagai penyakit psikiatrik. Pada sindrom nyeri kronik, pasien sering ditemukan mempunyai gangguan fisik yang disertai dengan beberapa gejala psikologis. Fenomena nyeri, meliputi komponen patofisiologis dan psikologis yang perlu diidentifikasi. Penatalaksanaan nyeri memerlukan pendekatan secara

multidisiplin ilmu. Seorang psikolog atau dokter spesialis saraf dan psikiatri sedini mungkin harus dilibatkan dalam penatalaksanaan nyeri khususnya nyeri kronik untuk memaksimalkan respon pengobatan dan perbaikan kualitas hidup. Pemahaman mengenai penatalaksanaan nyeri dan kualitas hidup dari sudut pandang neurologik sangat bermanfaat dalam pemilihan terapi yang efektif.

Daftar Pustaka

- Baron, R., Binder ,A., Wanert, G., 2010. Neuropathic Pain: Diagnosis, Pathophysiological Mechanism, and Treatment. *Lancet Neurology*, 9, 807-19
- Bertakis, K.D., Azari, R., Callahan, E.J., 2004. Patient Pain in Primary Care: Factors That Influence Physician Diagnosis, *Ann Fam Med*;2:224-230
- Byers M.R., Bonica J.J., 2001. *Peripheral Pain Mechanisms and Nociceptor Plasticity*. In: Loeser JD et al (eds) Bonica's Management of Pain. Lippincott William & Wilkins Philadelphia, pp 27-72
- Cassidy, J.D., Carroll, L.J., Cote, P., 2000. Effect of eliminating compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims for whiplash injury, *N Engl J Med*;342:1179-1186
- Disorbio, J.M., Bruns, D., Barolat, G., 2006. Assessment and Treatment of Chronic Pain: A physician's guide to a biopsychosocial approach, *Practical Pain Management*, March 2006.
- Braden JB, Sullivan MD., 2008. Suicidal Thoughts and Behavior Among Adults with Selfreported Pain Conditions in The National Comorbidity Survey Replication. *J Pain*;9:1106–15.
- Breslau N, Davis GC., 1993. Migraine, Physical Health and Psychiatric Disorder: A Prospective Epidemiologic Study in Young Adults. *J Psychiatr Res*;27:211–21
- Brown RJ., 2004. Psychological mechanisms of medically unexplained symptoms: an integrative conceptual model. *Psychol Bull*;130:793–812
- Clark MR., 2006. Psychogenic disorders: a pragmatic approach for formulation and treatment. *Semin Neurol*;26:357–65
- Clark MR., 2009. Psychiatry and chronic pain: Examining the interface and designing a structure for a patient-center approach to treatment. *European Journal of Pain*;3:95–100
- Dietrich JK., 2010. Psychology and Chronic Pain. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*; 12:2
- Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, et al., 2005. Oxcarbazepine in Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized, Placebo-controlled Study. *Eur J Pain*, 9(5):543-554
- Erickson B., 2005. Depression, anxiety, and substance use disorder in chronic pain. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*; 9: 200-203
- Eisenberg E, Peterson D., 2010. Neuropathic Pain Pharmacotherapy. In: fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP. Bonica's Management of Pain. Fourth edition. Philadelphia: Wolter Kluwer Health; 12-04
- Goldenberg DL., 2010. Pain/Depression Dyad: A Key to a Better Understanding and Treatment of Functional Somatic Syndromes. *The American Journal of Medicine*;123:8
- Lin EH, Katon W, Von Korff M, Tang L, Williams Jr JW, Kroenke K., 2003. Effect of Improving Depression Care on Pain and Functional Outcomes Among Older Adults with Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*;290:2428–9
- Mantyselka P, Ahonen R, Viinamaki H, Takala J, Kumpusalo E., 2002. Drug Use by Patients Visiting Primary Care Physicians due to Nonacute Musculoskeletal Pain. *Eur J Pharm Sci*;17:201–6

- Markman J.D., Dworkin R.H., 2006. Ion channel Targets and Treatment Efficacy in Neuropathic Pain. *The J of Pain*; 7(18): S38-S47
- Marazziti D, Mungai F, Vivarelli L, Presta S, Dell’Osso B., 2006. Pain and psychiatry: a critical analysis and pharmacological review. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*; 2:31
- McWilliams L, Cox BJ, Enns MW, 2003. Mood and Anxiety Disorders Associated with Chronic Pain: An Examination in a Nationally Representative Sample. *Pain*; 106:127–133
- Merskey H., 2005. *Psychiatry And Pain : Causes, Effects, And Complications*. In: Merskey H et al (eds) *The Paths of Pain*. IASP Press Seattle, pp 421-429
- Meyer, H.P., 2007. Pain management in primary care – current perspectives, *S A Fam Pract*;49(7):20-25
- Meliala L, Suryamiharja A, Purba JS, Anggraini HA, 2000, *Penuntun Praktis Nyeri Neuropati*, Pokdi Nyeri Perdossi
- Meliala L, 2004, *Terapi Rasional Nyeri: Tinjauan Khusus Nyeri Neuropatik*, Aditya Media, Yogyakarta
- Meliala, L., Suryamiharja, A., Sadeli, H.A., Amir, D., Wirawan, R.B., 2007. *Konsensus Nyeri Neuropatik PERDOSSI*, Medika Gama Press, Yogyakarta
- Meliala, L., 2008. *Terapi Farmaka Nyeri*, dalam: Meliala, L., Suryamiharja, A., Sadeli, H.A., Amir, D., Wirawan, R.B., (eds) *Buku Ajar Nyeri Neuropatik*, Medika Gama Press, Yogyakarta
- Park H.J., Moon D.E., 2010. Pharmacologic Management of Chronic Pain. *Korean J Pain* June; 23(2): 99-108
- Perret, D., Luo, Z.D., 2009. Targeting Voltage-Gated Calcium Channels for Neuropathic Pain Management. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 6 (4), 679-692
- Pappagallo M., 2003. Newer Antiepileptic Drugs: Possible Uses in the Treatment of Neuropathic Pain and Migraine. *Clin Ther*, 25: 2506–2538
- Rief W, Barsky AJ., 2005. Psychobiological Perspectives on Somatoform Disorders. *Psychoneuroendocrinology*;30:996–1002.
- Sauer SE, Burris JL, Carlson CR., 2010. New directions in the management of chronic pain: Self-regulation theory as a model for integrative clinical psychology practice. *Clinical Psychology Review*; 30: 805–814
- Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J., 1999. An International Study of the Relation Between Somatic Symptoms and Depression. *N Engl J Med*;341:1329–35
- Stretzer J, Eliashof BA, Kline AE, Goebert D., 2000. Chronic Pain Disorder Following Physical Injury. *Psychosomatics*;41:227–34
- Twaddle ML, Cooke KJ., 2006. *Assessment of Pain & Common Pain Syndrome*. In: Roenn JH, Paice JA, Preoror ME. *Pain Current Diagnosis & Treatment*. International Eds. New York: Mc Graw Hill
- Valet M, Gundel H, Sprenger T, Sorg C, Muhlau M, Zimmer C., 2009. Patients With Pain Disorder Show Gray-Matter Loss in Pain-Processing Structures: A Voxel-Based Morphometric Study. *Psychosom Med*;71:49–56
- Verbunt JA, Pernot DHFM, Smeets RJEM., 2006. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *Health and Quality of Life Outcomes*;6:8
- Wegener ST, Castillo RC, Haythornthwaite J, MacKenzie EJ, Bosse MJ., 2011. Psychological distress mediates the effect of pain on function. *PAIN*;152: 1349–1357
- Woolf, C. J., 2004: *Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management*, *Ann Intern Med*; 140:441-451.