

TERAPI FARMAKOLOGI NYERI NEUROPATIK PADA LANJUT USIA

Thomas Eko P

*Bagian/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum
Pusat Sanglah Denpasar*

ABSTRAK

Insiden nyeri meningkat dengan bertambahnya umur. Nyeri neuropatik sering dijumpai pada lansia dan masih merupakan tantangan baik dalam hal diagnosis maupun menajemennya. Penyebab tersering nyeri neuropatik pada lansia antara lain adalah radikulopati akibat stenosis foramen atau spinal, neuropati diabetik, dan neuropati pasca herpes. Nyeri neuropatik pada lansia seringkali *unrecognized and undertreated*. Nyeri pada lansia sering disertai oleh kecemasan, nafsu makan menurun, gangguan tidur dan depresi, tidak jarang disertai percobaan bunuh diri, sebagai akibatnya kualitas hidup pasien menurun. Manajemen nyeri pada lansia agak berbeda dengan pasien yang lebih muda, baik dalam hal penyebab, penyakit penyerta dan respon terhadap nyeri maupun terapinya. Manajemen nyeri neuropatik pada lansia meliputi terapi farmakologi dan non farmakologi. Terapi farmakologi antara lain dengan pemberian obat-obatan analgesik non opiat, adjuvant, dan opiat. Polifarmasi, interaksi antara obat dengan obat dan obat dengan penyakitnya, perubahan metabolisme akibat usia, dan seringnya terjadi efek samping obat perlu dipertimbangkan dengan seksama pada penggunaan obat-obatan pada lansia. [MEDICINA 2013;44:37-43]

Kata kunci : manajemen nyeri, nyeri neuropatik, lansia, terapi farmakologi

PHARMACOTHERAPY IN ELDERLY NEUROPATHIC PAIN

Thomas Eko P

Department of Neurology, Medical School, Udayana University / Sanglah Hospital Denpasar

ABSTRACT

The incidence of pain increases with age. Neuropathic pain are common in elderly patients and pose challenges in both their diagnosis and treatment. The most common neuropathic pain in elderly are radiculopathy due to foraminal or spinal stenosis, diabetic neuropathy, and postherpetic neuralgia. Pain in the elderly is often unrecognized and undertreated. The main problem with pain in older adults relates to impaired quality of life secondary to pain which may be expressed by depression (including increased suicide risk), anxiety, sleep disruption, appetite disturbance, and weight loss, cognitive impairment, and limitations in the performance of daily activities. Pain management in elderly patients requires a different perspective from that of younger patients. Causes, comorbidities, and responses to both pain and its treatment differ between young healthy and older patients. Effective pain management in elderly patients should include both pharmacologic and nonpharmacologic strategies. Pharmacological approaches are the first line of pain management in older person for neuropathic pain. Pharmacologic strategies call for administration of nonopioid analgesics, opioid analgesics, and adjuvant medication. Polypharmacy, drug-drug and drug-disease interactions, age-associated changes in drug metabolism, and the high frequency of adverse drug reactions need to be carefully considered in using medications in this population. [MEDICINA 2013;44:37-43]

Keywords: pain management, neuropathic pain, elderly, pharmacological therapy

*Disampaikan pada Pertemuan Ilmiah Tahunan Neurologi Perdossi Padang , 24-26 Mei 2012

PENDAHULUAN

Insiden nyeri meningkat dengan bertambahnya umur.^{1,2} Nyeri diderita oleh seperempat dari lanjut usia (lansia).² Pada komunitas sebanyak 25-50% lansia menderita nyeri kronik, sedangkan pada *nursing home* prevalensinya 45-85%.³ Prevalensi nyeri kronik yang tinggi dan menurunnya kualitas hidup lansia menyebabkan beberapa organisasi dunia seperti *International Association for the Study of Pain (IASP)*, *the American Geriatrics Society*, *the Australian Pain Society*, *the British Geriatric Society*, *the British Pain Society*, *the American Medical Directors Association (AGS)* dan *the European Federation of IASP Chapter* memandang perlu untuk memberikan prioritas pada manajemen nyeri pada lansia, dengan membuat *guideline assessment* dan manajemen nyeri pada lansia.⁴ Berdasarkan *guideline* tersebut setiap lansia yang diperiksa ke dokter harus dilakukan *assessment* nyeri.

Nyeri kronik yang paling sering diderita oleh lansia adalah kelainan muskuloskeletal (osteoarthritis, arthritis inflamasi, stenosis spinal, degenerasi diskus), dan nyeri neuropatik.⁵ Diagnosis dan manajemen nyeri neuropatik masih merupakan tantangan bagi ahli saraf.^{5,6} Pengobatan nyeri neuropatik memerlukan pendekatan yang berbeda dengan nyeri inflamasi, dimana pada nyeri neuropatik obat-obatan golongan analgesik dan *non-steroid anti-inflammatory drug* (NSAID) kurang efektif. Penyebab tersering nyeri neuropatik pada lansia antara

lain adalah radikulopati daerah servikal dan lumbal, neuropati diabetik, dan neuralgia pasca-herpes.⁷

Nyeri neuropatik pada lansia sering kali tidak terdiagnosis dan pengobatannya di bawah standar. Nyeri pada lansia sering disertai depresi, kecemasan, gangguan tidur, nafsu makan menurun, dan gangguan kognitif sehingga pada akhirnya kualitas hidup penderita menurun.⁸

Menejemen nyeri pada lansia berbeda dengan pasien muda. Penyebab, komorbiditas, efek samping pengobatan, dan respon terhadap nyeri dan pengobatannya berbeda dengan pasien yang muda. Terapi farmakologi pada lansia sering menimbulkan efek samping terutama analgesik, NSAID, dan opiat. Opiat cukup efektif untuk mengobati nyeri kronik pada lansia tetapi dokter sering enggan menggunakan opiat karena khawatir terjadi adiksi. Manajemen nyeri yang efektif pada lansia meliputi pendekatan farmakologi dan non-farmakologi. Meskipun memiliki risiko yang tinggi terjadinya efek samping, intervensi farmakologi masih merupakan modalitas utama dalam pengobatan nyeri neuropatik pada lansia. Pendekatan farmakologi meliputi pemberian obat analgesik non-opiat, analgesik opiat, dan analgesik ajuvan. Dalam manajemen nyeri pada lansia dokter harus mempertimbangkan perubahan metabolisme obat karena umur, efek samping obat, interaksi antara obat dan penyakit, serta

interaksi obat dengan obat. Disarankan untuk memberikan dosis titrasi dan pendekatan *start low and go slow*. Pada lansia sensitivitas terhadap analgesik meningkat sehingga diperlukan dosis yang lebih sedikit dibandingkan orang muda. Perlu dilakukan pemantauan yang hati-hati terhadap lansia yang menggunakan berbagai macam obat, bukan hanya memperhatikan efektivitas obatnya saja tetapi juga kemungkinan terjadinya efek samping obat.⁸

P E R U B A H A N PERSEPSI NYERI YANG BERHUBUNGAN DENGAN USIA

Pada penelitian eksperimental terjadi perubahan yang signifikan fungsi deteksi nyeri dan ambang nyeri pada lansia. Terjadi pula perubahan pada seratsaraf A delta yang berfungsi untuk menghantarkan transmisi epikritik, nyeri yang terlokalisir dan berlangsung cepat, sedangkan serat saraf C yang berfungsi untuk transmisi protopatik, nyeri yang sulit dilokalisir dan berlangsung lambat, relatif tidak begitu terganggu. Respon otak terhadap stimuli nyeri juga melambat.⁹ Perubahan-perubahan ini dapat menerangkan terjadinya kesulitan pada orang tua untuk mendiskripsikan dan melokalisir nyeri. Berkurangnya kemampuan untuk memodulasi nyeri dan inhibisi desenden menyebabkan tingginya prevalensi dan beratnya nyeri pada lansia.¹⁰

**P E R U B A H A N
F A R M A K O K I N E T I K
P A D A L A N S I A**

Terjadi penurunan sekresi lambung kira-kira 25% pada orang yang berumur lebih dari 50 tahun sehingga pH lambung menjadi lebih tinggi. *Motilitas* gastrointestinal, aliran darah *splanich*, area absorpsi dan transport aktif protein menurun. Perubahan farmakokinetik pada lansia dapat dilihat pada **Tabel 1**.¹⁰

**P E R U B A H A N
F A R M A K O D I N A M I K
P A D A L A N S I A**

P e r u b a h a n farmakodinamik yang berhubungan dengan usia sering menyebabkan meningkatnya sensitivitas pasien lansia terhadap obat-obatan, sehingga mengakibatkan banyak terjadi efek samping obat. Yang lebih spesifik adalah peningkatan

sensitivitas reseptor kolinergik, dimana pemakaian obat-obat anti-kolinergik seperti depresan anti-trisiklik mudah menimbulkan efek samping. Penurunan fungsi homeostasis pada lansia dapat menerangkan terjadinya perlambatan pemulihan ke arah kondisi basal setelah gangguan fungsi organ seperti terjadinya gagal ginjal akut dan perdarahan saluran cerna akibat pemakaian NSAID atau sedasi karena opiat.¹⁰

Menurut AGS semua lansia yang mengalami gangguan fungsi atau penurunan kualitas hidup akibat nyeri kronik adalah kandidat untuk terapi farmakologi. Pengetahuan tentang farmakologi dari masing-masing obat sangat penting untuk manajemen nyeri yang aman dan efektif (**Tabel 2**).¹⁰

**NYERI NEUROPATIK
PADA LANSIA**

Nyeri neuropatik yang sering dijumpai pada lansia antara lain adalah :

1. Radikulopati servikal dan lumbal
2. Nyeri neuropatik diabetik
3. Nyeri pasca-herpes
4. Nyeri pasca-stroke
5. Nyeri kanker

Ad 1. Radikulopati servikal dan lumbal

Gejala klinik yang sering dijumpai antara lain adalah nyeri radikular dan kesemutan. Pada radikulopati servikal bisa dijumpai tanda Lhermitte sedangkan pada radikulopati lumbal dapat dijumpai tanda Lasegue positif. Pada kasus yang berat dapat terjadi gangguan miksi/defekasi/fungsi seksual, *saddle back* anestesia/hipestesia dan kelemahan tungkai dan gangguan gaya jalan.

Tabel 1. Perubahan farmakokinetik yang berhubungan dengan umur¹⁰

<i>Variable</i>	<i>Changes</i>	<i>Clinical Significance</i>
<i>Absorption</i>	<i>Increased gastric pH</i>	<i>Altered ionization of weak acids</i>
	<i>Decreased gastrointestinal motility</i>	<i>Slowing of gastric emptying; increased intestinal transit time of medications</i>
	<i>Decreased plasma concentration of active transporters</i>	<i>Decreased absorption of medications requiring active transport (e.g., calcium, iron thiamine)</i>
<i>Distribution</i>	<i>Increased fat</i>	<i>Increased volume of distribution of lipophilic medications (e.g., antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines)</i>
	<i>Decreased total body water</i>	<i>Decreased volume of distribution of hydrophilic medications (e.g., acetaminophen)</i>
	<i>Decreased serum albumin</i>	<i>Increased free fraction (e.g., Phenytoin, NSAIDs)</i>
<i>Metabolism</i>	<i>Decreased hepatic blood flow</i>	<i>Decreased hepatic clearance of medications with high extraction coefficient</i>
	<i>Decreased liver mass</i>	<i>Decreased number of functional hepatocytes</i>
	<i>Decreased enzyme activity</i>	<i>Slowing of oxidation reactions (phase I)</i>
<i>Clearance</i>	<i>Decreased glomerular filtration</i>	<i>Decreased clearance of renally cleared medications or active metabolites</i>
	<i>Decreased tubular secretion</i>	<i>Accumulation of medications requiring tubular secretion</i>

Tabel 2. Rekomendasi dosis analgesik pada lansia¹⁰

<i>Analgesic</i>	<i>Recommended Starting Dose</i>
<i>Nonopioid Analgesics</i>	
<i>Acetaminophen (paracetamol)</i>	<i>325-650 mg every 4 hour p.r.n. (immediate-release)</i> <i>650 mg t.i.d. (sustained-release)</i>
<i>NSAIDs</i>	<i>Variable, depending on NSAID used; use lowest available dose</i>
<i>COX-2 inhibitor (celecoxib)</i>	<i>100 mg b.i.d</i>
<i>Tramadol</i>	<i>Variable, depending on formulations available in different countries; use lowest available dose</i>
<i>Opioid Analgesics</i>	
<i>Morphine</i>	
<i>Oral</i>	<i>1-5 mg every 4 hours p.r.n.</i>
<i>Parenteral</i>	<i>0.5-1 mg every 4 hours p.r.n.</i>
<i>Codeine</i>	
<i>Oral</i>	<i>15-30 mg every 4 hours p.r.n.</i>
<i>Parenteral</i>	<i>5-10 mg every 4 hours p.r.n.</i>
<i>Hydromorphone</i>	
<i>Oral</i>	<i>0.5-1 mg every 4 hours p.r.n.</i>
<i>Parenteral</i>	<i>0.25-0.5 mg every 4 hours p.r.n.</i>
<i>Oxycodone</i>	
<i>Transdermal fentanyl</i>	<i>Depending on equianalgesic daily dose of immediate-release or sustained-release opioid received; should not be used in opioid-naïve patients</i>
<i>Transdermal buprenorphine</i>	<i>35 g/h every 4 days appears safe in opioid-naïve patients; patch can be cut to start at a lower dose</i>
<i>Antidepressants</i>	
<i>Duloxetine</i>	<i>30 mg q.d.</i>
<i>Venlafaxine</i>	<i>37.5 mg q.d.</i>
<i>Bupropion</i>	<i>75 mg q.d.</i>
<i>Tricyclic antidepressant</i>	<i>10 mg q.d.</i>
<i>Anticonvulsant</i>	
<i>Gabapentin</i>	<i>100-300 mg q.d.-t.i.d.</i>
<i>Pregabalin</i>	<i>25 mg h.s.-b.i.d.</i>

Abbreviations: b.i.d.: twice daily; COX-2: cyclooxygenase-2; h.s.: once daily at bedtime; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; p.r.n.: as needed; q.d.: once daily; t.i.d.: three times daily.

Terapi farmakologi

Perlu pertimbangan yang matang antara manfaat dan efek samping obat-obatan sebelum memulai terapi radikulopati servikal dan lumbal.¹¹ Dosis obat yang disarankan pada lansia sesuai dengan **Tabel 2.**¹⁰ Pada umumnya radikulopati

jarang murni karena nyeri neuropatik, yang sering dijumpai dalam praktik sehari-hari adalah nyeri campuran antara nyeri neuropatik dan nyeri inflamasi.

Fase akut : parasetamol, NSAID, relaksan otot, opiat (nyeri hebat), injeksi

titik picu (steroid, lidocain) dan epidural untuk nyeri radikular.^{12,13}

Fase kronik : pilihan analgesik dan relaksan otot seperti pada fase akut.

A n t i - k o n v u l s a n (pregabalin, gabapentin, karbamasepin, okskarbasepin, fenitoin), anti-depresan (amitriptilin, duloksetin, venlafaksin), penyekat alfa (klonidin, prazosin), opiat (kalau sangat diperlukan), kortikosteroid (masih kontroversial).^{12,13}

Kombinasi pregabalin dan *celecoxib* lebih efektif menurunkan skor nyeri pada nyeri punggung bawah dibanding dengan monoterapi pregabalin atau *celecoxib*.¹⁴

Ad2. Nyeri neuropati diabetika (NND)

Nyeri neuropati diabetik merupakan salah satu komplikasi tersering dari diabetes melitus (DM) yang sangat sulit diobati. Seringkali pasien sudah berobat kemana-mana tetapi tidak kunjung sembuh sehingga pasien cemas, mengalami gangguan tidur dan frustrasi, tidak jarang pasien berusaha untuk bunuh diri. Patofisiologi NND masih belum sepenuhnya diketahui, sehingga kondisi patologisnya belum dapat ditangani secara tuntas.¹⁵ Neuropati diabetik dijumpai pada 50% pasien DM, sedangkan NND terjadi pada 16-26 % dari total pasien DM.¹⁶

Manifestasi klinis NND terutama dijumpai pada anggota gerak bawah secara simetris, berupa rasa seperti

terbakar, ditusuk, ditikam, kesetrum, disobek, tegang, diikat, alodinia, hiperalgnesia, dan disestesia. Keluhan akan memberat pada malam hari sehingga tidak jarang pasien mengalami gangguan tidur, cemas, dan depresi yang mengakibatkan kualitas hidup menurun. Bentuk neuropati diabetik tersering adalah polineuropati distal simetri, biasanya kaki lebih berat dari pada tangan. Insiden komplikasi meningkat sejalan dengan lamanya penyakit dan tingginya hiperglikemia.^{16,17}

Terapi farmakologi

Pengendalian optimal kadar gula darah: sebaiknya mendekati normoglikemia, harus dijaga kadar HbA1c dipertahankan di bawah 7%¹³

Terapi simtomatik nyeri neuropatik :

Anti-konvulsan antara lain : pregabalin, gabapentin, karbamazepin, okskarbazepin, zonisamide,

Lamotrigin.

Analgesik : tramadol.

Anti depresan antara lain : amitriptilin, imipramin, duloksetin, nortriptilin.

Obat topikal antara lain : kapsaisin.

Ad 3. Neuralgia pasca-herpes (NPH)

Nyeri pada NPH merupakan nyeri spontan yang timbul lebih dari satu bulan setelah resolusi ruam herpes zoster baik dengan ataupun tanpa interval bebas nyeri. Rasa nyeri seperti panas, menikam,

kesetrum, menyentak, gatal, dan disertai alodinia dan hiperalgnesia.¹⁸

Prevalensi herpes zoster pada lansia berkisar antara 1-2%, sedangkan prevalensi NPH adalah sebesar 50% pada usia 60 tahun dan 75% pada usia 70 tahun dibandingkan dengan hanya 5-10% dari populasi semua umur. Tidak ada perbedaan jenis kelamin. Rasa nyeri membaik dengan berjalannya waktu. Dermatome yang paling sering terkena adalah daerah torakal dan wajah.⁶

Terapi farmakologi

Terapi farmakologi untuk NPH antara lain:^{18,19}

Antidepresan trisiklik:

amitriptilin, nortriptilin, maproptilin, desiramin

Antikonvulsan : pregabalin, gabapentin, karbamazepin, valproat

Opioid: *opioid long acting*, tramadol

Terapi topikal : lidokain *patch*, kapsaisin atau krim aspirin

Ad 4. Nyeri pasca-stroke

Nyeri pasca-stroke disebut juga nyeri talamik oleh karena lesi yang menimbulkan nyeri terutama di talamus. Seperti pada nyeri sentral pada umumnya, nyeri bisa timbul segera, atau, lebih sering, beberapa bulan hingga tahun setelah stroke.¹³

Nyeri talamik merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan campuran beberapa bentuk rasa nyeri, yang paling menonjol adalah rasa seperti terbakar yang konstan. Rasa terbakar ini bisa meningkat

pada rabaan, dan pada perubahan suhu. Gejala lain adalah hemianestesia *superficial* dan *deep* yang parah, ataksia sensori, nyeri *intractable*, hemiplegia ringan, dan *choreoathetosis*. Kadang-kadang timbul cetusan rasa nyeri yang hebat yang berlangsung singkat. Lesi supratalamik di korteks dan subkorteks sangat jarang menimbulkan nyeri. Pada lesi batang otak yang paling sering menimbulkan nyeri adalah lesi vaskular di pons dan medulla oblongata, sedangkan pada lesi mesensefalon belum pernah dilaporkan timbulnya nyeri sentral.¹³

Terapi farmakologik

- Antidepresan: amitriptilin, paling banyak diteliti dengan hasil cukup baik. Obat lain yang pernah diteliti pada skala kecil adalah nortriptilin, imipramin, desipramin, dan doksepin. Golongan SSRI : fluoksetin, sertraline, fenlaksin. Golongan SNRI : duloksetin.
- Antikonvulsan : pregabalin, gabapentin, fenitoin, karbamazepin, klonasepam, valproat, dan lamotrigin.

Ad 5. Nyeri kanker

Nyeri kanker seringkali *undertreated*. Sindrom klinis nyeri kanker dapat berupa nyeri neuropatik, nyeri nosiseptik (somatik dan viseral), dan nyeri psikogenik.¹⁹ Sekitar 80% penderita mengalami lebih dari satu jenis nyeri. Gambaran klinis nyeri kanker, dapat

berupa tanda-tanda positif dan negatif seperti rasa baal, nyeri spontan, allodinia, hiperalgesia, hiperestesia difus, parestesia, rasa terbakar, nyeri menikam atau nyeri hentakan hilang timbul, nyeri menyengat, dapat disertai nyeri rujukan atau nyeri radikular.¹³

Penyebab timbulnya nyeri pada penderita kanker bersifat multifaktorial, dapat disebabkan oleh tumor itu sendiri (invasi tumor ke tulang, saraf, dan organ lainnya), nyeri akibat pengobatan kanker (pembedahan, radiasi, kemoterapi), nyeri paraneoplastik, dan nyeri yang tidak ada hubungannya dengan kanker atau terapi kanker (infeksi, osteoarthritis, osteoporosis, penyakit diskus lumbalis, neuropati diabetik, nyeri yang dipengaruhi oleh ketakutan, kecemasan, ketegangan, depresi, dan kelelahan).¹⁹

Terapi farmakologi^{13,19,20}

Pendekatan terapi yang paling tepat adalah dengan *stepwise process* untuk mengidentifikasi obat atau kombinasi obat mana yang memberikan efek menghilangkan nyeri paling maksimal dengan efek samping yang paling minimal. Obat-obatan yang banyak dipakai untuk terapi nyeri neuropatik antara lain adalah sebagai berikut :

- Analgesik non-opioid : NSAID, asetaminofen, tramadol.
- Analgesik opioid : kodein, morfin, pentanyl *patch*.
- Analgesik adjuvan : antikonvulsan (pregabalin,

gabapentin, karbamasepin, okskarbasepin, asam valproat), antidepresan (amitriptilin, SSRI).

- Steroid : deksametason, metil prednisolon.
- Obat topikal seperti : krim lidokain dan *patches* (5 %), kapsaisin (8%).
- Transdermal : buprenorphine.

RINGKASAN

Nyeri pada lansia sering kali tidak terdiagnosis dan terapinya kurang adekuat. Terapi farmakologi nyeri neuropatik pada lansia memerlukan perhatian khusus karena perubahan farmakodinamik dan farmakokinetik pada lansia sehingga sering menimbulkan efek samping obat. Lansia sering menderita bermacam-macam penyakit dan minum beberapa macam obat sehingga perlu dipertimbangkan interaksi antara penyakit dan obat serta obat dengan obat untuk menghindari efek samping yang tidak diinginkan.

Terapi farmakologi nyeri neuropatik pada lansia antara lain adalah analgesik adjuvan seperti anti-convulsan, anti-depresan dan opiat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Crook J, Rideout E, Browne G. The prevalence of pain complaints among a general population. *Pain*. 1984;18:299–314.
2. Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly: Prescribing pa differences due to age.

Journal of the American Geriatric Society. 1988;36:245–54.

3. Ling SM, Bathon JM. Osteoarthritis in older adults. *Journal of the American Geriatric Society*. 1998;46:216–25.
4. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The Management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:S 205-24.
5. Brattberg G, MG, Thorslund M. The prevalence of pain among the oldest old in Sweden. *Pain*. 1996;67:29-34.
6. Da Costa J. Pain Management and Geriatric. Dalam : Boswell MV, Cole B, penyunting. *Weiner's Pain Management. A Practical Guide for Clinician*. New York: CRC Press; 2006. h. 319-23.
7. Sternbach RA. Survey of pain in the United States: The Nuprin Pain Report. *Clinical Journal of Pain*. 1986;2:49–53.
8. Cavalieri TA. Management of Pain in Older Adults. *JAOA*. 2005;105(3):S12-7.
9. Gibson SJ, Gorman MM, Helme RO. The assessment of pain in the elderly using cerebral event related potentials. Dalam : Bond MR, Charltons JE, Wolf CJ, penyunting. *Proceeding of the 5th World Congress on Pain*. Amsterdam : Elsevier; 1991. h. 527-35.
10. Lussier D, Pickering G. Pharmacological Consideration in Older Patients. Dalam : Beaulien P, Lussier D, Porreca

- F, Dickenson AH, penyunting. *Pharmacology of Pain*. Seattle :IASP Press; 2010. h. 547-62.
11. Chou R, Huffman LH. Medications for Acute and Chronic Low Back Pain: A Review of the Evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2007;47:505-14.
 12. Chou R. Review : non-steroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants are moderate effective for low bak pain. *Evidence Based Nursing* . 2008;11:50.
 13. Konsensus Nasional 1. Diagnostik dan Penatalaksanaan Nyeri Neuropatik. Suryamiharja A, Purwata TE, Suharyanti I, Yudiyanta, penyunting. Surabaya : Airlangga University Press; 2011. h. 29-51.
 14. Romano CL, Romano D, Bonola C, Minea G. Pregabalin, celecoxib and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J orthopaed traumatol*. 2009;10:185-91.
 15. Cambell JN, Meyer RA. Mechanisms of Neuropathic Pain. *Neuron*. 2006;52(1):77-92.
 16. Davies M, William R, Brophy S, Taylor A. The Prevalence, Severity and Impact of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* . 2006;29:1518-22.
 17. Daousi C, Benbow SJ, Woodward A, MacFarlane IA. The natural history of chronic painfull peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabetic Medicine*. 2006;23(9):1821-4.
 18. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. Practice Parameter: Treatment of postherpetic neuralgia, an evidence-based report of the Quality Standards Subcommi of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;63:2.
 19. Naleschinski D, Baron R, Miaskowski C. Identification and treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer. *Pain Clinical Update* . 2012;2:1-5
 20. Vadivelu N, Hines RL. Management of Chronic Pain in the elderly : focus on transdermal buphrenorphine. *Clinical Investigation in Aging*. 2008;3(3):421-30