

MIXED PAIN PADA LOW BACK PAIN: ELABORASI DAN IDENTIFIKASI
MIXED PAIN IN LOW BACK PAIN: ELABORATION AND IDENTIFICATION

Juwita¹, Dessy R. Emri², Rachmad Suhandi³

dessyemril@unsyiah.ac.id

¹Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

²Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

³Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat/Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

Abstrak

Nyeri punggung bawah adalah masalah kesehatan yang sangat sering ditemukan dan berdampak pada kesejahteraan finansial baik terhadap pasien maupun keluarganya. Berdasar patofisiologi, nyeri dapat dibedakan menjadi nyeri nosiseptif, neuropatik, dan sensitisasi sentral. Sekitar 85% kasus nyeri punggung bawah, tidak diketahui jenis nyeri yang lebih berperan sehingga pasien menderita akibat nyeri. Saat ini dikenal *Mixed Pain* yaitu nyeri dengan kombinasi patofisiologi yang mendasari munculnya nyeri. Terminologi *mixed pain* belum dapat didefinisikan secara formal, sehingga *mixed pain* belum adekuat digunakan secara luas. Perlu dilakukan penelusuran mengenai indikator klinis *mixed pain* agar proses identifikasi jenis nyeri lebih baik, pemilihan terapi menjadi lebih rasional, dan membaiknya kualitas hidup pasien.

Kata Kunci: *mixed pain*, neuropatik, nosiseptif, nyeri punggung bawah

Abstract

Low back pain is a health problem that is very common and has an impact on the financial well-being of both patients and their families. Based on pathophysiology, pain can be divided into nociceptive, neuropathic, and central sensitization pain. In about 85% low back pain cases, it is not known which type of pain plays a greater role so that patients suffer from pain for more than 1 year. Currently known as Mixed Pain, namely pain with a combination of pathophysiology that underlies the pain such as nociceptive with neuropathic pain. The term pain cannot yet be formally defined, so the term mixed pain has not been used widely enough to define pain. It is necessary to conduct a search on clinical indicators of mixed pain so that the process of identifying the type of pain is better, the selection of therapy becomes more rational, and the patient's quality of life improves.

Keywords: *low back pain, mixed pain, neuropathic, nociceptive*

Pendahuluan

Nyeri punggung bawah merupakan penyebab utama disabilitas dan dapat mempengaruhi finansial pasien maupun keluarganya.^{1,2} Nyeri punggung bawah dialami 75-84% populasi; 5-10% di antaranya menderita nyeri intensitas berat.¹ Nyeri lebih banyak dialami wanita dibanding laki-laki dan angka kejadian meningkat seiring bertambahnya usia.

Penelitian multisenter pada tahun 2014 di Indonesia berbasis data dari 14 rumah sakit, diperoleh 18,37% pasien mengalami nyeri punggung bawah.^{3,4}

Nyeri punggung bawah merupakan rasa nyeri, ketegangan otot, atau kekakuan yang terlokalisir pada area tepi bawah batas iga sampai tepi atas lipatan gluteus superior. Nyeri dapat dikategorikan menurut durasi, intensitas, dan patofisiologi. Berdasar

durasi, nyeri dibagi menjadi nyeri akut (kurang dari 3 bulan) dan nyeri kronik (lebih dari 3 bulan). Berdasar intensitas, nyeri dapat dibedakan menjadi nyeri intensitas ringan, sedang, dan berat. Sementara berdasar patofisiologi, nyeri dapat dibedakan menjadi nyeri nosiseptif, neuropatik, dan sensitisasi sentral.⁵⁻⁷

Mixed Pain atau nyeri campuran dikenal sebagai kombinasi gejala sentral (nosiplastik), neuropatik, dan nosiseptif di area tubuh yang sama. Terminologi *mixed pain* belum dapat dimasukkan dalam taksonomi *International Association for the Study of Pain* (IASP), belum dapat didefinisikan secara formal. Belum adanya definisi formal menyebabkan istilah *mixed pain* menjadi tidak adekuat digunakan secara luas untuk mendefinisikan nyeri.⁸ Dibutuhkan pemahaman mengenai *mixed pain* untuk meningkatkan identifikasi dan diagnosis nyeri pasien. Ketepatan mengidentifikasi jenis nyeri akan mengarahkan pada tatalaksana rasional; berupa pemilihan obat, dosis, dan cara pemberian yang lebih tepat. Berdasarkan uraian tersebut maka peneliti akan melakukan telaah mengenai *mixed pain* terutama pada aspek indikator klinis.

Nyeri

Nyeri adalah pengalaman sensoris dan emosi yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan (*tissue damage*) yang aktual maupun potensial, atau yang digambarkan

sebagai bentuk kerusakan tersebut; merefleksikan ketakutan individu terhadap adanya ancaman bagi tubuh.^{9,10} Sementara nyeri punggung bawah (*low back pain*; LBP) merupakan nyeri yang dirasakan antara sudut iga terbawah sampai lipat bokong bawah di daerah lumbal atau lumbo-sakral dan sering disertai penjalaran nyeri ke arah tungkai dan kaki. Nyeri punggung bawah terbagi menjadi akut dan kronis berdasarkan durasi nyeri yang dirasakan, disebut akut bila durasi kurang dari 3 bulan, dan kronik bila durasi lebih dari 3 bulan.^{11,12}

Klasifikasi Jenis Nyeri

Nyeri punggung bawah dapat diklasifikasikan berdasar patofisiologi yaitu nyeri nosiseptif, nyeri neuropatik, dan nyeri sensitisasi sentral. Nyeri nosiseptif disebabkan kerusakan jaringan non-neural dan aktivasi nosiseptor pada terminal neuron aferen primer (serabut A δ dan serabut C); sebagai respon terhadap stimulus kimiawi, mekanik, atau termal yang berbahaya.^{7,13} Nyeri nosiseptif umumnya bersifat akut, nyeri akan berkurang sesuai masa pemulihan jaringan, nyeri terlokalisir pada area yang mengalami kerusakan jaringan.^{14,15} Lokasi nyeri cukup jelas, dapat ditunjuk dengan jari; nyeri disertai kemerahan, hangat, bengkak di area yang mengalami inflamasi.¹³ Nyeri akan bertambah berat bila pasien menyentuh atau menggerakkan bagian yang cedera.^{7,13} Paracetamol dan NSAID direkomendasikan sebagai terapi untuk nyeri nosiseptif LBP;

NSAID terutama diberikan bila inflamasi sebagai penyebab utama nosisepsi.¹⁶

Nyeri neuropatik terjadi akibat lesi atau kerusakan sistem saraf somatosensorik, baik sistem saraf sentral maupun perifer.¹⁷ Mediator inflamasi dan stimulus noxious berulang atau *prolonged* akan mensensitisasi nosiseptor. Nosiseptor yang tersensitisasi mengalami penurunan ambang nyeri sehingga mudah teraktivasi dan *rate of firing* meningkat; impuls saraf yang dibentuk akan lebih sering dan lebih banyak. Sensitisasi nosiseptor perifer berperan penting terjadinya sensitisasi sentral dan kondisi klinis nyeri seperti hyperalgesia (meningkatnya respon nyeri terhadap stimulus nyeri) dan allodynia (nyeri akibat stimulus yang normalnya tidak menimbulkan nyeri).¹⁸ Kriteria klinis nyeri neuropati perifer yaitu sensasi nyeri seperti tertusuk, kesemutan, tersengat listrik, tertembak, panas, terbakar, mati rasa, atau nyeri yang ditimbulkan oleh sentuhan ringan. Gejala dan tanda lain yang dikaitkan adalah allodynia, hyperalgesia, hyperpathia, nyeri paroksismal, dan nyeri pada palpasi saraf.¹⁷

Sensitisasi sentral merupakan amplifikasi *neuronal signaling* pada sistem saraf pusat yang meningkatkan hipersensitivitas terhadap nyeri; terjadi peningkatan respons neuron nosiseptif di dalam sistem saraf pusat terhadap input aferen normal atau *subthreshold*. Nyeri disproportional, non-mekanis, tidak dapat

diprediksi dalam merespon beberapa faktor pemicu; merupakan prediktor terkuat nyeri sensitisasi sentral. Distorsi merespon stimulus gerakan atau rangsangan mekanis diduga sebagai indikator klinis terkait sensitisasi sentral. Nyeri sensitisasi sentral merupakan nyeri kronis; sistem saraf pusat telah beradaptasi dengan nyeri dan mengamplifikasi nyeri, meskipun sudah terjadi pemulihan jaringan dan tidak ditemukan lagi bukti patologi atau proses penyakit.^{11,19}

Selain ketiga jenis nyeri yang sudah diketahui secara luas, saat ini dikenal *Mixed Pain* atau nyeri campuran yaitu kondisi klinis kombinasi gejala neuropatik dan nosiseptif di area tubuh yang sama.⁸ Terminologi *mixed pain* belum dimasukkan dalam taksonomi *International Association for the Study of Pain (IASP)* dan belum dapat didefinisikan secara formal. Belum adanya definisi secara formal, menyebabkan istilah *mixed pain* belum adekuat digunakan secara luas untuk mendefinisikan nyeri.²⁰

Indikator Jenis Nyeri

Telah banyak dilakukan penelitian mengenai indikator jenis nyeri, salah satunya oleh Smart dkk (2010) dan Nijs dkk (2015) mengenai indikator klinis jenis nyeri berdasar patofisiologi. Hasil studi Smart dkk (2010) memperoleh 12 indikator klinis nyeri nosiseptif, 14 indikator nyeri neuropati perifer, dan 17 indikator nyeri sentral.⁷ *Clear, proportionate*

mechanical/anatomical nature to aggravating and easing factors dan clear, consistent and proportionate mechanical/anatomical pattern of pain reproduction on movement/mechanical testing of target tissues adalah indikator kuat nyeri nosiseptif.¹³ *Pain referred in a dermatomal or cutaneous distribution*” adalah indikator kuat neuropatik; dan *pain/symptom provocation with mechanical/movement test (e.g Active/Passive, Neurodynamic, i.e SLR) that move/load/compress neural tissue* merupakan indikator terkuat kedua.¹⁷ Sementara *disproportionate, non-mechanical, unpredictable pattern of pain provocation in response to multiple/non-specific aggravating/easing factors dan disproportionate, inconsistent, non-mechanical/nonanatomical pattern of pain provocation in response to movement/mechanical testing* merupakan indikator kuat sensitisasi sentral.¹⁹ Indikator klinis ini menjadi kriteria yang menjadi dasar klinisi menetapkan jenis nyeri dominan yang dialami pasien.

Pada tahun 2015, Nijs dkk mengemukakan algoritma klasifikasi nyeri punggung bawah yang dapat membedakan predominant nyeri nosiseptif, neuropatik, dan sensitisasi sentral secara klinis.¹¹ Tahap pertama adalah menilai ada atau tidaknya nyeri neuropatik berdasar pertanyaan pada tabel 1 berikut.

Adanya komponen nyeri neuropatik dari

skrining, tidak menyingkirkan kemungkinan nyeri sensitisasi sentral. Bila tidak terdapat nyeri neuropatik, maka kemungkinan jenis nyeri berikutnya adalah predominant nyeri nosiseptif atau nyeri sensitisasi sentral. Membedakan kedua jenis nyeri tersebut, dapat menggunakan algoritma yang tersusun ringkas seperti pada Gambar 1 berikut.¹¹

Meskipun telah ditemukan indikator klinis spesifik untuk masing-masing jenis nyeri, namun klasifikasi sebagai neuropati murni atau nosiseptif murni menjadi hal yang sulit karena sering tidak akurat. Klasifikasi ini sulit digunakan pada situasi tertentu yaitu pasien dengan gejala klinis *overlap* nosiseptif dan neuropatik, atau tidak ditemukan kerusakan jaringan maupun lesi somatosensorik. Pada *mixed pain*, terjadi *overlap* kombinasi jenis nyeri berbeda-beda (nosiseptif, neuropati, nosioplastik); terjadi secara simultan atau bersamaan di area tubuh yang sama. Freynhagen dkk (2020) melakukan studi mengenai indikator pertanyaan efektif untuk identifikasi *mixed pain*; terdapat 9 butir pertanyaan dirangkum seperti tertera pada tabel 2 berikut.⁸

Berdasarkan tabel 2, terlihat bahwa indikator ini merupakan kombinasi antara indikator nyeri sentral (saat ini digunakan istilah nosioplastik), nyeri neuropatik, dan nyeri nosiseptif.⁸ Berikut adalah elaborasi setiap butir pertanyaan untuk identifikasi *Mixed Pain*.

1. *Where exactly do you feel your pain?*

Please mark the painful areas in this pain drawing.

Identifikasi area tubuh yang mengalami nyeri merupakan poin penting yang harus diketahui, sebagai landasan utama mendiagnosis nyeri.^{21,22} Nyeri pada lebih dari 1 area tubuh khususnya mengikuti pola dermatome atau distribusi neuroanatomis, mengarahkan dugaan pada nyeri neuropatik. Sebaliknya nyeri yang dapat dilokalisasi dengan jelas oleh pasien, tidak sesuai distribusi neuroanatomis; mengarahkan dugaan pada nyeri nosiseptif atau nosiplastik.⁸

2. *What words would you use to describe your pain?*

Sensasi nyeri yang diungkapkan pasien dapat membantu membedakan nyeri neuropatik atau nyeri nosiseptif. Nyeri seperti terbakar, tertikam, tertembak, kesemutan, rasa baal, tertusuk adalah sifat nyeri yang umum dirasakan pada nyeri neuropatik. Umumnya nyeri spontan atau nyeri muncul bahkan akibat rangsangan yang tidak menyakitkan (allodinia).^{8,17} Sebaliknya nyeri tajam, dalam, nyeri tumpul, rasa tertindih, otot tegang, sering dirasakan pada jenis nyeri nosiseptif. Pasien dapat merasakan kombinasi sensasi nyeri neuropatik dan nyeri nosiseptif sehingga diduga pasien mengalami *mixed pain*.⁸

3. *How long have you been experiencing your pain?*

Onset munculnya nyeri atau durasi nyeri sangat penting diketahui. Nyeri kronis didefinisikan sebagai nyeri persisten atau rekuren lebih dari 3 bulan;^{18,22} sementara nyeri yang dirasakan sedikitnya 6 minggu namun kurang dari 3 bulan didefinisikan sebagai nyeri subakut. Nyeri kronis yang dialami pasien dapat membantu mengarahkan dugaan *mixed pain* sebagai diagnosis banding, sementara nyeri akut terkait dengan nyeri nosiseptif. Nyeri neuropatik pada awalnya memiliki fase akut dan umumnya menjadi nyeri kronis.⁸

4. *On a scale of 0 – 10, how intense is your pain at rest and during movement?*

Skala nyeri yang umum digunakan dan sudah tervalidasi secara luas adalah *Numeric Rating Scale* (NRS), menggunakan skala 0 yaitu “Tidak Nyeri” hingga skala 10 “Nyeri Sangat Berat”. Studi terhadap sejumlah besar pasien nyeri kronis menunjukkan pasien nyeri neuropatik mengalami skala nyeri yang lebih tinggi saat istirahat dan saat aktivitas dibanding pasien nyeri nosiseptif. Pasien nyeri kronis yang mengalami nyeri intensitas berat, dalam waktu lama, dan fluktuatif sepanjang hari, menguatkan dugaan ke arah *mixed pain*.⁸

5. *Do you feel pain constantly, more on movement or more at rest?*

Cedera jaringan lokal dan inflamasi dapat menimbulkan nyeri dan menjadi petanda nyeri nosiseptif. Nyeri nosiseptif dirasakan terkait pergerakan, perubahan posisi atau penambahan beban dan cenderung membaik

bila anggota tubuh yang cedera diistirahatkan. Nyeri akan bertambah berat bila pasien menyentuh atau menggerakkan bagian yang cedera. “*Clear, proportionate, mechanical/anatomical nature to aggravating and easing factors*”, merupakan kriteria kuat untuk dugaan nyeri nosiseptif.^{11,13} Dampak cedera saraf berupa *ectopic firing* pada neuron sensorik dan serabut saraf sensorik di sekitarnya, juga pada *Dorsal Root Ganglion* (DRG); diikuti perubahan ekspresi, distribusi, dan fosforilasi kanal ion membrane yang diinduksi oleh perubahan metabolisme neuronal dan transkripsi akibat cedera akson perifer. *Downregulation* kanal kalium, depolarisasi membrane, modulasi kanal natrium seperti Nav1.7, Nav1.8 dan Nav1.9 menyebabkan hipereksitabilitas sehingga nyeri dirasakan konstan dan menetap.²¹

6. *Is your pain related to any identifiable cause? How did it start and develop?*

Nyeri nosiseptif diawali adanya stimulan termal, mekanik atau kimia (*noxious stimuli*) sehingga menyebabkan kerusakan jaringan, sementara sistem saraf masih berfungsi dengan baik.²² Nyeri nosiseptif umumnya akut, sensasi nyeri sesuai stimulus, bersifat adaptif, dan berkurang atau hilangnya nyeri berlangsung seiring masa pemulihan kerusakan jaringan (*self-limited*). Nyeri akan bertambah berat bila pasien menyentuh atau menggerakkan bagian yang cedera.^{13,18} Nyeri neuropatik perifer dan nyeri sensitisasi sentral merupakan nyeri kronis, nyeri

bersifat konstan. Nyeri neuropatik terjadi akibat kerusakan sistem saraf. Nyeri sensitisasi sentral bersifat *widespread*, spontan, tanpa adanya stimulus noxious atau inflamasi; muncul akibat abnormalitas amplifikasi nyeri di sistem saraf pusat.¹⁷ Seiring berjalan waktu, dapat terjadi *overlap* nyeri nosiseptif dengan nyeri neuropatik akibat terjepitnya radiks saraf yang menyebabkan radikulopati. Sensasi nyeri dapat berubah sewaktu waktu, dan hal ini merupakan karakter *mixed pain*.⁸

7. *What have you done to treat your pain?*

Respon nyeri terhadap pengobatan dapat memberi petunjuk jenis nyeri yang dirasakan. Nyeri nosiseptif berespon terhadap analgesik dan NSAID non-spesifik, paracetamol, *muscle relaxan*, dan inhibitor COX2. Nyeri neuropatik tidak berespon terhadap analgesik dan NSAID, namun berespon terhadap *alpha-2-delta ligan*, antidepresan trisiklik, atau *serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor*. Golongan obat *alpha-2-delta ligan*, antidepresan trisiklik, atau *serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor* sering digunakan untuk mengatasi *mixed pain*.^{16,18}

8. *Has your pain caused you psychological distress?*

Pasien nyeri neuropatik kronis mengalami kualitas hidup buruk; distress psikologi berat dengan tingginya depresi, cemas, dan *catastrophizing*; gangguan kualitas tidur; kehilangan produktivitas kerja bila dibandingkan pasien nyeri kronis non-

neuropatik. Tekanan emosional yang mungkin ditimbulkan oleh pengalaman nyeri, seperti ketakutan dan kecemasan, dapat memodulasi pemrosesan nyeri di area kortikal dan subkortikal. Hal ini selanjutnya berkontribusi dan meningkatkan intensitas serta ketidaknyamanan dari pengalaman nyeri pasien. *Mixed pain* terkait gangguan kualitas hidup secara keseluruhan, lebih rendah kualitas fisik dan mental dibanding jenis neuropatik.^{8,19}

9. *Have you experienced any other symptoms or changes which have worried you?*

Indikator ini bertujuan mengidentifikasi gejala atau tanda *red flag* yang mengindikasikan gangguan serius atau mengancam nyawa; *red flag* yang dimaksud dapat berupa keganasan, fraktur, infeksi, atau sindrom kauda equina. Selain itu, indikator ini bertujuan mengetahui ada tidaknya gejala lain yang dirasakan selain nyeri. Gejala seperti kelemahan anggota gerak, defisit sensori, *saddle anethesia* atau disfungsi kandung kemih mengindikasikan keterlibatan sistem saraf mengarahkan dugaan pada nyeri neuropatik. Gejala dengan indikasi inflamasi akut atau kronis mengarah pada dugaan nyeri nosiseptif.^{8,23}

Kesimpulan

Mixed pain merupakan kombinasi patofisiologi nyeri (nosiseptif, neuropatik, nosiplastik) di area tubuh yang sama; dapat muncul simultan atau secara bersamaan.

Identifikasi *mixed pain* lazimnya ditegakkan berdasar anamnesis dan pemeriksaan fisik, tanpa menggunakan *screening* atau kriteria diagnostik formal; akibat belum adanya *tool* formal *mixed pain* yang dapat digunakan di pusat pelayanan kesehatan. Saat ini telah dikembangkan indikator klinis *mixed pain* yang cukup ringkas, berupa 9 pertanyaan subjektif yang diharapkan mampu mengidentifikasi *mixed pain* sehingga pemilihan terapi dapat lebih rasional. Melalui pemilihan terapi rasional dan adekuat, diharapkan produktivitas dan kualitas hidup pasien akan meningkat.

Daftar Pustaka

1. Ramdas J dan Jella V. Prevalence and risk factors of low back pain. *Int J Adv Med*. 2018;5(5):1-4
2. Traeger AC, Buchbinder R, Elshaug AG, Croft PR, Maher CG. Care for low back pain: can health systems deliver? *Bull World Health Organ* 2019;97:423–43.
3. Ravindra VM, Senglaub SS, Rattani A, Dewan MC, Hartl R, Bisson E, dkk. Degenerative Lumbar Spine Disease: Estimating Global Incidence and Worldwide Volume. *Global Spine Journal*. 2018;8(8):784-794.
4. Meliala L, Pinzon R. Patofisiologi dan penatalaksanaan nyeri punggung bawah. In: Meliala L, editor. *Kumpulan Makalah Pain Symposium: Toward Mechanism Based Treatment*.

- Yogyakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia; 2004.p.109–16.
5. Chou R. Low Back Pain. *Clinical Evidence*. 2010;10:1–4.
 6. National Pharmaceutical Council (NPC) and Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO). Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. National. Monograph.2001.1-92
 7. Smart KM, Blake C, Staines A, Doody C. Clinical indicators of ‘nociceptive’, ‘peripheral neuropathic’ and ‘central’ mechanisms of musculoskeletal pain. A Delphi survey of expert clinicians. Elsevier. *Manual Therapy* 2010;15:80-87
 8. Freynhagen R, Rey R, Argoff C. When to consider “mixed pain”? the right questions can make a difference. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(12):2037-2046.
 9. IASP Terminology: International Association for the Study of Pain. [cite 14 Oktober 2020]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Pain>
 10. Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Reports*.2018.p.1-3.
 11. Nijs J, Apeidoorn A, Hallegraeff H, Clark J, Smeets R, Malfliet A, dkk. Low back pain: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive, or central sensitization pain. *Pain*. 2015;18(3):333–346
 12. Tortora GJ, Derrickson BN. *Principles of Anatomy and Physiology*. Philadelphia: Wiley-Blackwell.2012.
 13. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 3 of 3: Symptoms and signs of nociceptive pain in patients with low back (\pm leg) pain. *Manual Therapy* 2012;17:336-344.
 14. Almeida DC, Kraychete DC. Low back pain – a diagnostic approach. Review Article. *Rev Dor. Sao Paulo*.2017;18(2):173-177.
 15. St. John Smith E. Advances in Understanding Nociception and Neuropathic Pain. *J Neurol*. 2018;265:231–238
 16. Leuven K. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Current Medical Research and Opinion*.2010.
 17. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of

- muskuloskeletal pain: Part 2 of 3: Symptoms and signs of peripheral neuropathic pain in patients with low back pain (\pm leg) pain. 2012. *Manual Therapy* 17:345-351.
18. Purwata TE, Sadeli HA, Yudiyanta, Emril DR, Santoso WM, Tama WN. *Konsensus Nasional Penatalaksanaan Nyeri. Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. 2019. Ar-Ruzz Media*
19. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of muskuloskeletal pain: Part 1 of 3: Symptoms and signs of central sensitization in patients with low back (\pm leg) pain. *Manual Therapy*. 2012;17:352-357.
20. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina, Chen J, Emril DR, Fernandez-Villacorta FJ, dkk. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Current Medical Research and Opinion*. 2019;35(6);1011-1018.
21. Orr PM, Shank BC, Black AC. The role of pain classification systems in pain management. *Crit Care Nurs Clin N Am*. 2017;1-12
22. Abd-Elsayed A, Deer TR. *Different Types of Pain. Pain. Springer Nature*. 2019;15-16
23. Wilson P, Watson P, Jensen T. *Clinical Pain Management chronic Pain. 2nd. London: Hodder Arnold; 2008.*