

MIXED PAIN

Trilaxmi Ivon Sinda*, Richard Kristanto Kati*, Debora Monica Pangemanan*, Sekplin A. S. Sekeon*

sinaps@gmail.com

*Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado

ABSTRAK

Mixed pain merupakan suatu nyeri yang melibatkan kedua mekanisme gabungan nosiseptif dan neuropatik. *Mixed pain* biasanya berasal dari nyeri kronis dan erat kaitannya dengan nyeri kanker, *cervical root syndrome*, nyeri punggung bawah dengan radikulopati, dan *carpal tunnel syndrome*. Adanya unsur dari masing-masing nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik membuat *mixed pain* memerlukan pendekatan yang berbeda seperti cara mendiagnosis dan tatalaksana. Pada pasien dengan *mixed pain*, pendekatan yang tercantum pada panduan NICE (*The National Institute for Health and Clinical Excellence*) diperlukan untuk mencakup semua aspek nyeri pasien. Komplikasi yang mungkin terjadi dibagi menjadi dua, yaitu komplikasi hormonal dan komplikasi neuropsikiatri. Prognosis dari *mixed pain* bergantung dari penyebabnya. Simpulan: *Mixed pain* merupakan kombinasi dari nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik. Penyebab dari *mixed pain* dapat ditentukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Penyebab dari *mixed pain* penting diketahui untuk menentukan tatalaksana dan prognosis.

Kata kunci: saraf, nyeri, mixed pain, analgesik

PENDAHULUAN

Mixed pain merupakan suatu nyeri yang melibatkan kedua mekanisme gabungan nosiseptif dan neuropatik.¹

Secara umum *mixed pain* merupakan kasus yang berbeda. Adanya unsur dari masing-masing nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik membuat *mixed pain* memerlukan pendekatan yang berbeda seperti diagnosis dan tatalaksana.

Mixed pain biasanya berasal dari nyeri kronis dan erat kaitannya dengan nyeri kanker, *cervical root syndrome*, nyeri punggung bawah dengan radikulopati, dan *carpal tunnel syndrome*. Oleh karena itu penting juga untuk mengetahui tatalaksana pada beberapa kasus di mana pengobatan nyeri (*mixed pain*) lebih diutamakan dibanding mentatalaksana penyakit itu sendiri. Kita ambil contoh pada kasus

kanker dengan stadium lanjut disertai prognosis buruk di mana fokus terapi berubah dari tatalaksana penyakit menjadi tatalaksana nyeri dengan tujuan untuk memperbaiki kualitas hidup selama pasien masih hidup. Tatalaksana nyeri pada kasus seperti ini juga penting untuk diketahui.

Jurnal ini akan membahas mengenai *mixed pain* yang akan dijabarkan ke dalam beberapa pokok-pokok pembahasan seperti definisi, prevalensi, mekanisme, diagnosis, tatalaksana, komplikasi, dan prognosis.

TINJAUAN PUSTAKA

Definisi *Mixed Pain*

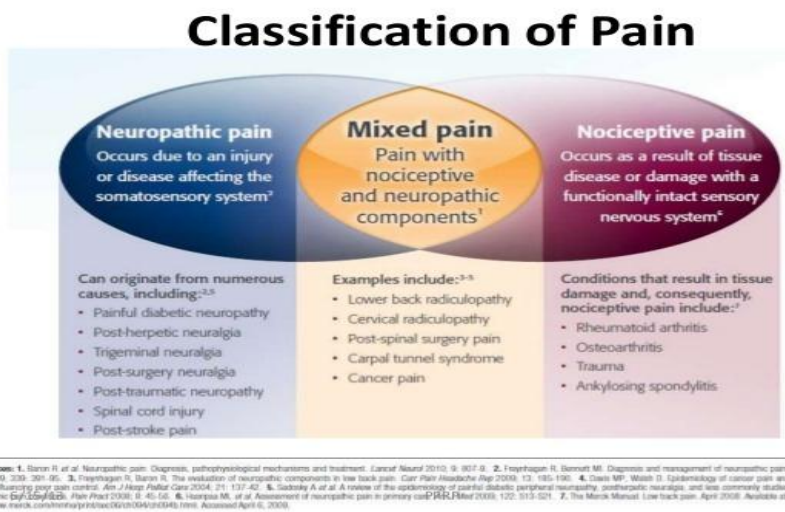
Mixed pain adalah kombinasi dari nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik seperti kombinasi nyeri somatik dan nyeri visceral,

nyeri somatik dan nyeri neuropatik, nyeri visceral dan nyeri neuropatik, dan nyeri somatik, nyeri visceral, dan nyeri neuropatik seperti sindrom nyeri spesifik (fibromyalgia, sindrom nyeri kepala, LBP), nyeri yang berhubungan dengan kanker, PHN, serta nyeri neuropatik campuran yang memiliki ciri nyeri yang termediasi secara sentral dan peripheral seperti nyeri setelah amputasi.²⁻⁴

Berdasarkan mekanisme, nyeri dibedakan menjadi nyeri nosiseptif, nyeri neuropatik, dan mixed pain. Nyeri nosiseptif adalah nyeri yang timbul karena adanya kerusakan pada jaringan non-saraf (somatik atau visera) baik aktual maupun berpotensi terjadi dan disebabkan oleh adanya aktivasi pada nosiseptor. Nyeri nosiseptif dapat ditemukan di klinis pada osteoarthritis, reumatoid arthritis, gout arthritis, artalgia, nyeri punggung bawah, dan myalgia.⁵

Nyeri neuropatik didefinisikan sebagai nyeri yang disebabkan oleh adanya lesi atau disfungsi primer pada sistem saraf.¹ Mekanisme nyeri neuropatik secara garis besar dibagi menjadi mekanisme sentral dan perifer. Nyeri sentral dapat ditemukan pada pasien stroke atau pasca trauma spinal.⁶

Berdasarkan waktu durasi nyeri dibedakan menjadi nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut berlangsung dalam waktu kurang dari 3 bulan secara mendadak akibat trauma atau inflamasi, dan tanda respon simpatis. Nyeri kronik apabila nyeri lebih dari 3 bulan, hilang timbul atau terus menerus dan merupakan tanda respon parasimpatis. Pasien dengan *mixed pain* biasanya telah mengalami nyeri kronis.⁷



Gambar 1. Klasifikasi Nyeri

(Sumber: <https://www.slideshare.net/teddywijatmiko/dr-teddy-wijatmiko-sps-neuropatik-pain>)

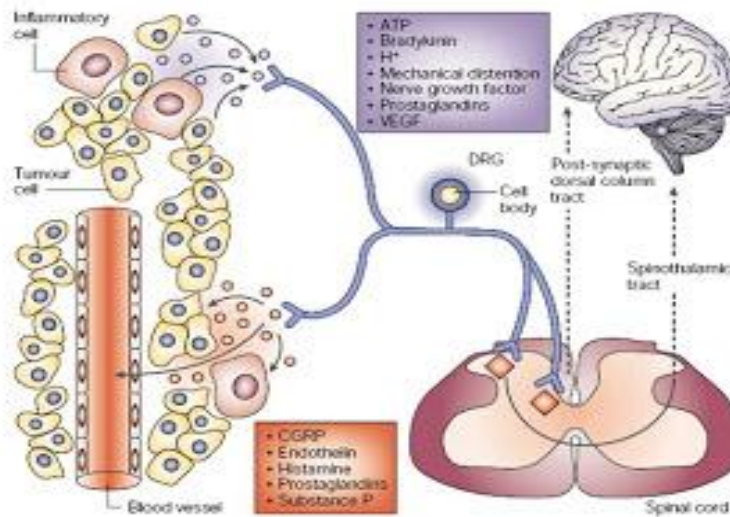
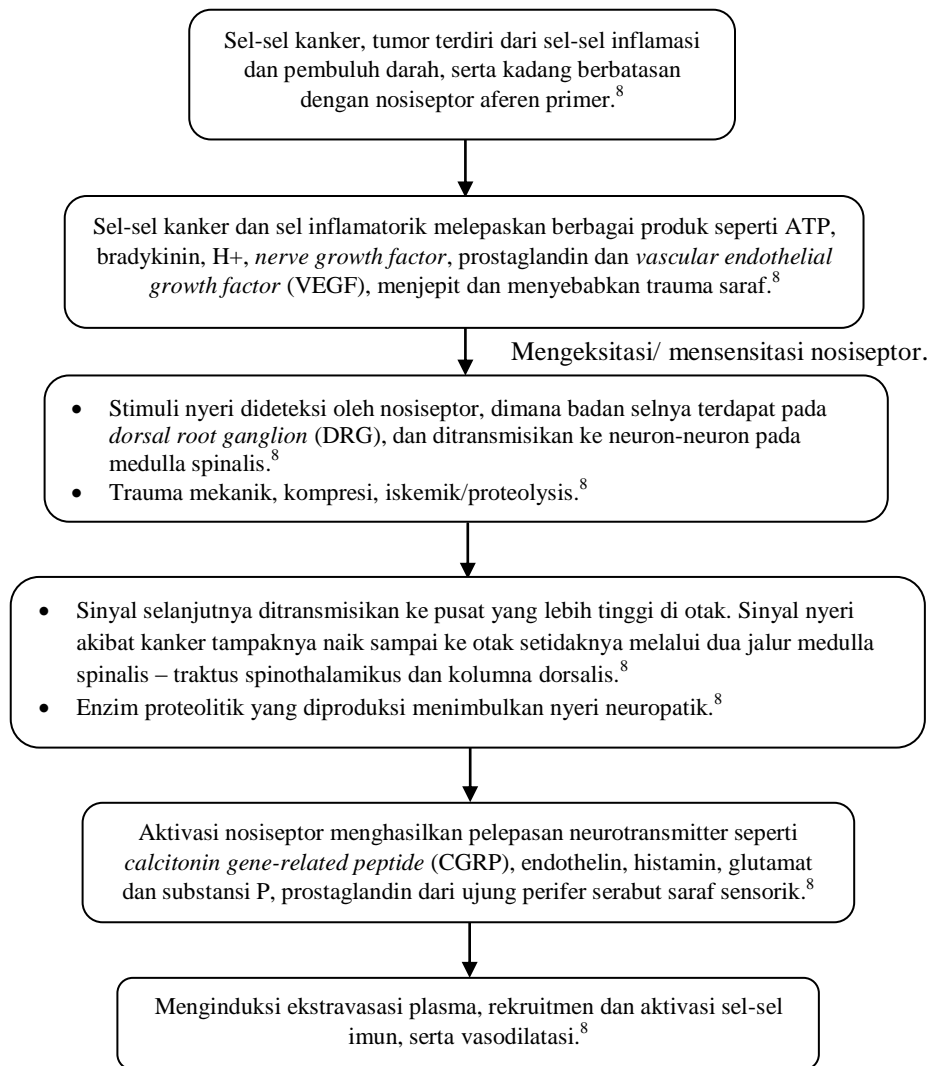
Prevalensi *Mixed Pain*

The Chronic Pain Coalition menyebutkan bahwa nyeri kronis dialami sekitar 7,8 juta orang pada segala usia di Inggris. Sayangnya jumlah insidens dari nyeri neuropatik tidak diketahui, namun secara umum diyakini bahwa sebenarnya disebabkan karena tidak terdiagnosa dan diterapi dengan sesuai. Prevalensi dari nyeri neuropatik diperkirakan oleh Bennet dan Bowsher sebanyak 1%-2% dan 8% pada survey pelayanan kesehatan primer di Inggris. Pada diabetes, nyeri neuropatik diperkirakan memengaruhi 16% - 26%, dan pada neuralgia post herpes (PHN) dalam jangkauan 8% hingga 19%. Karena luasnya jangkauan prevalensi menyebabkan munculnya ketidakpastian dalam memperkirakan ukuran masalah. Kurangnya data prevalensi membuat mustahil untuk menghitung prevalensi dari *mixed pain*. Meskipun, kategori *mixed pain* tidak bisa diabaikan karena pathogenesisnya merupakan kombinasi dari nyeri neuropatik dan nyeri nosiseptif, yang mana dari definisi sendiri

lebih rumit dalam pandangan diagnostik maupun perspektif. Sebagai contoh, selama bertahun-tahun nyeri pada osteoarthritis (OA) dianggap sebagai nyeri nosiseptif murni namun belakangan ini terbukti tidak sepenuhnya benar. Dua studi pada pasien dengan Low-Back Pain (LBP) menggunakan alat screening untuk nyeri neuropatik memperlihatkan bahwa 37% hingga 54% pasien berturut-turut mengalami nyeri yang berasal dari neuropatik. Studi ini membuktikan bahwa terdapat lebih banyak nyeri yang berasal dari *mixed pain* dari yang diperkirakan sebelumnya.²

Mekanisme *Mixed pain*

Munculnya nyeri berkaitan erat dengan adanya reseptor dan adanya rangsangan. Berikut ini akan dijelaskan mekanisme *mixed pain* pada contoh kasus kanker. Nyeri kanker umumnya diakibatkan oleh infiltrasi sel tumor yang sensitif dengan nyeri seperti tulang, jaringan lunak, serabut saraf, organ dalam, dan pembuluh darah.⁸



Gambar 2. Hubungan sel-sel inflamasi dan reseptor

(Sumber: www.cancer-info-guide.com)

Diagnosis *Mixed Pain*

a. Anamnesis

Anamnesis sangat penting untuk mendeteksi secara dini serta mengoptimalkan manajemen dan intervensi pada *mixed pain*. *Mixed pain* biasanya berasal dari nyeri kronis. Ada beberapa pertanyaan yang rutin perlu ditanyakan pada pasien yang dicurigai *mixed pain* termasuk nyeri leher, kepala, dan punggung bawah. Banyak jembatan keledai yang dibuat untuk memudahkan kita mengingatnya. Salah satunya adalah SOCRATES:⁹

1. *Site* (lokasi): Pada *mixed pain* lokasi nyeri tidak hanya pada satu lokasi dan dengan gerakan tertentu pasien dapat merasakan nyeri yang lebih memberat.⁹
2. *Onset* (awitan): Umumnya *mixed pain* bersifat kronik, contoh pada pasien kanker, postherpetik semakin hari nyeri semakin bertambah nyeri sehingga hal inilah yang menyebabkan pasien datang untuk memeriksakan diri.⁹
3. *Character* (sifat): Gambaran sifat *mixed pain* dapat berupa, tajam, tumpul, seperti ditusuk-tusuk, seperti ditekan, seperti diremas-remas, rasa terbakar, dan adanya penjaran.⁹
4. *Radiation* (penjaran): Nyeri seperti menjalar akan sangat sering dirasakan oleh pasien, mengikuti daerah penjaran saraf

yang mengalami gangguan.⁹

5. *Association* (hubungan): *Mixed pain* pada awalnya berasal dari suatu penyakit primer maupun sekunder contohnya pada trauma, *low back pain*, kanker, postherpetik, dan *carpal tunnel syndrome*.⁹
6. *Timing* (waktu): *Mixed pain* terjadi pada umumnya *intermiten* maupun dapat terjadi sepanjang hari dan semakin memberat seiring dengan adanya kebiasaan-kebiasaan yang memperberat ataupun membuat jaringan sekitar bertambah stress.⁹
7. *Exacerbating and relieving factors*: Posisi dan aktivitas seperti mengangkat beban yang berlebihan dapat memicu, memperberat nyeri yang dirasakan dan perlu juga ditanyakan kepada pasien serta pemakaian obat-obatan atau terapi lain sebelumnya.⁹
8. *Severity*: Nyeri yang dirasakan pasien dapat *intermiten* maupun semakin hari akan bertambah nyeri, sehingga dapat mengganggu aktivitas maupun pekerjaan, rutinitas sehari-hari.⁹

Secara umum *mixed pain* merupakan kasus yang berbeda. Diperlukan penilaian awal secara umum yang harus mencakup deskripsi pasien sendiri tentang rasa sakit yang dirasakan, sehingga dapat membantu dokter untuk menentukan jenis rasa sakit, misalnya nyeri

neuropatik sering digambarkan sebagai rasa terbakar, menyentak, kesemutan, menjalar, mati rasa atau bahkan seperti api atau sentakan listrik. Nyeri nosiseptif di sisi lain bisa somatik atau visceral dan sering digambarkan sebagai sakit yang berdenyut, atau seperti tercekik, tumpul, dalam, dan *stretching* juga biasanya terlokalisir dengan baik. Hal ini umumnya ditemukan pada arthritis, tulang atau metastasis tulang belakang, nyeri punggung bawah/*low back pain*, dan prosedur ortopedi setelah operasi perut atau toraks atau obstruksi vena.²

Tidak ada pedoman yang jelas untuk mendiagnosis *mixed pain* sebagai sindrom yang berdiri sendiri. Apabila ditemukan kemungkinan adanya komponen neuropatik, pedoman merekomendasikan penggunaan alat skrining diagnostik seperti DN4, deteksi nyeri atau LANSS (*Leeds Assessment of Neuropatik Symptoms and Signs*) untuk membedakan antara nyeri neuropatik dan nosiseptif. Alat ini terutama didasarkan pada deskriptor rasa sakit dan gejala yang telah ditinjau untuk akurasi diagnostik.²

b. Pemeriksaan Fisik

a. Tanda-tanda vital

Pemeriksaan neurologis dilakukan untuk status mentalis, nervus-nervus kranialis, tanda-tanda rangsangan meningeal, dan fungsi serebelum. Perhatian khusus terutama diberikan kepada pemeriksaan kekuatan otot,

refleks, sensibilitas, dan fungsi autonom (mikturisi, defekasi, hidrosis, fungsi seksual). Secara umum untuk mendiagnosis jenis nyeri pada pemeriksaan fisik akan didapati nyeri yang bersifat lokal (nosiseptif) dan nyeri yang menjalar (neuropatik).⁹

b. Kepala

Pemeriksaan lokal kepala, nyeri tekan didaerah kepala, gerakan kepala ke segala arah, palpasi arteri temporalis, spasme otot peri-cranial dan tengkuk, bruit orbital dan temporal. Pada pemeriksaan kepala, nyeri yang pada umumnya didapatkan nyeri nosiseptif.⁹

c. Leher

- Inspeksi: Perhatikan adanya deviasi, jejas, deformitas, benjolan, jaringan parut, pulsasi arteri dan vena. Nyeri nosiseptif akan timbulkan apabila pada saat inspeksi terdapat inflamasi lokal.⁹
- Palpasi: Periksa titik nyeri fibromialgia (insersi otot suboksiput, batas atas medial m. trapezius, m. supraspinatus, dan batas medial skapula. Pemeriksaan dari depan untuk meraba massa yang abnormal dan kelenjar getah bening dan dari belakang untuk memeriksa trakea, kelenjar tiroid, kelenjar getah bening submentalis dan submandibularis, kelenjar saliva

submandibula, serta kelenjar parotis.⁹

- Lingkup gerak sendi: Fleksi, ekstensi, rotasi ke kanan kiri, laterofleksi ke kanan kiri dan sirkumfleksi. Dari pemeriksaan tersebut pada umumnya akan muncul nyeri yang bersifat menjalar, rasa tertusuk-tusuk, dan terbakar.⁹
- Tes Provokasi: Tes Lhermitte, tes Spurling, tes Adson dan tes distraksi leher dapat membantu untuk membantu untuk menentukan sifat nyeri yang pasien rasakan.⁹

d. Tulang belakang

- Inspeksi: Ada jejas atau tidak.⁹
- Palpasi: Tes Laseque, tes Kernig, tes Paterick dan kontra Paterick (contoh pada pasien yang terdiagnosis Hernia Nukleus Pulposus terasa ada nyeri menjalar).⁹
- Lingkup gerak sendi dari kiri ke kanan: Anterofleksi lumbal, retrofleksi lumbal, dan rotasi torakal.⁹

c. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk membantu mendiagnosa *mixed pain* seperti: a). Foto Rongten kepala b). EEG c). CT-SCAN d). Arteriografi, Brain Scan (Nuklire). Pemeriksaan laboratorium (Tidak

rutin atas indikasi) f). Foto Thoraks dan Tulang belakang g). EMG h). Pemeriksaan psikologi.¹⁰

Penatalaksanaan *Mixed Pain*

Untuk manajemen nyeri kronis pendekatan bio-psiko-sosial selalu diperlukan jika memungkinkan. Dari sisi farmakologis, akan diperlukan kombinasi, baik dari agen neuropatik dan non neuropatik untuk penatalaksanaan *Mixed Pain*. Pada nyeri neuropatik, opioid saja tidak akan cukup sehingga anti depresan dan anti konvulsan diperlukan sebagai pengobatan adjuvan.²

Pada nyeri somatik, obat anti-inflamasi nonsteroid adalah pilihan terapi pada pasien yang bisa menoleransi (pasien dengan perawatan pada gagal ginjal dan risiko perdarahan gastrointestinal perlu dipertimbangkan). Relaksan otot, bifosfonat dan opiat juga diperlukan. Pada nyeri viseral, opioid adalah pengobatan alternatif, tetapi efek samping termasuk konstipasi perlu menjadi pertimbangan. Obat anti-inflamasi nonsteroid dapat dipertimbangkan. Jika pasien menggunakan aspirin, obat COX yang tidak spesifik akan mencegah efek proteksi platelet aspirin. Jadi NSAID spesifik COX2 perlu digunakan, dapat juga digunakan NSAID dengan waktu paruh yang panjang seperti naproxen. Ini adalah pemberian yang baik jika NSAIDS digunakan jangka panjang dan digabungkan penggunaannya dengan inhibitor.²

Opiat umumnya digunakan jangka panjang, termasuk penggunaan obat anti-sembelit terutama pada lansia. Para pasien harus selalu diberitahu mengenai efek samping dan diperingatkan jika mereka adalah pengemudi.²

The British Pain Society telah menulis panduan tentang resep opiat dalam nyeri non-ganas yang persisten:

- Opioid hanya bisa digunakan sebagai terapi lini pertama di mana intervensi berbasis bukti lainnya tidak tersedia untuk kondisi yang sedang ditangani.²
- Tidak mungkin nyeri terus-menerus yang berkelanjutan akan reda hanya dengan opiat saja. Jadi tujuannya adalah untuk mengurangi rasa sakit yang cukup sehingga dapat meningkatkan fungsi fisik dan kualitas hidup.²
- Pendekatan tim termasuk anggota tim kesehatan yang terkait, pasien dan keluarga berguna sehingga tujuan dan potensi efek samping dapat diatasi.²
- Untuk latihan yang baik, pemantauan secara teratur penggunaan opiat dalam nyeri persisten disarankan. Sebelum memulai, penilaian pasien harus mencakup pertanyaan skrining untuk depresi dan kemungkinan penyalahgunaan zat.²
- Opioid yang dimodifikasi lebih disarankan daripada penggunaan suntik pada pasien dengan nyeri persisten.²

- Jika hasil terapi nyeri yang bermanfaat tidak tercapai pada dosis antara 120-180mg morfin atau setara per 24 jam, maka rujukan ke spesialis sangat dianjurkan.²
- Jika ada kekhawatiran tentang penyalahgunaan opiat dalam manajemen nyeri, rujukan ke spesialis dan layanan penyalahgunaan obat diperlukan.²

Panduan NICE (*The National Institute for Health and Clinical Excellence*)

Untuk nyeri neuropatik ada panduan NICE terbaru untuk manajemen farmasi. Dimana telah dikelompokkan nyeri neuropatik menjadi nyeri neuropatik diabetes dan nyeri neuropatik umum. Untuk nyeri neuropatik umum, pedoman menyarankan amitriptyline atau pregabalin sebagai pengobatan lini pertama dan imipramine atau nortriptyline sebagai alternatif untuk amitriptyline jika efektif. Tinjauan klinis secara teratur disarankan.²

Terapi kombinasi lini kedua disarankan jika tidak terdapat perubahan dalam terapi. Di sini disarankan agar amitriptyline ditambahkan ke pregabalin atau sebaliknya. Lini ketiga rujukan ke depan disarankan dengan ketentuan bahwa tramadol (Ultram) dapat ditambahkan atau diganti untuk obat lini pertama dan kedua sambil menunggu rujukan.²

Dalam kasus nyeri neuropatik diabetes, duloxetine (Cymbalta) disarankan sebagai lini pertama dengan amitriptyline sebagai alternatif jika duloxetine merupakan kontraindikasi atau tidak dapat ditoleransi. Terapi lini kedua akan

bertukar ke amitriptyline atau pregabalin atau menambahkan pregabalin. Tidak disarankan untuk menambahkan amitriptyline ke duloxetine atau sebaliknya karena mekanisme yang serupa. Lini ketiga adalah untuk nyeri neuropatik umum.²

NICE juga merekomendasikan bahwa dosis yang lebih tinggi harus dipertimbangkan dalam konsultasi dengan layanan atau konsultan nyeri. Dosis yang lebih rendah secara klinis mungkin diperlukan pada pasien yang lebih tua. Amitriptyline dapat diperoleh dalam bentuk cair untuk dosis yang lebih rendah.²

Juga disarankan dalam panduan bahwa jika terdapat nyeri neuropatik lokal atau lokal, lidokain 5% plaster (Versatis) harus dipertimbangkan.²

Pada pasien dengan *Mixed Pain*, kombinasi perawatan neuropatik seperti yang tercantum di atas dan NSAIDS (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs) juga opiat mungkin diperlukan untuk mencakup semua aspek nyeri pasien. Kuncinya adalah pemeriksaan rutin yang terus menerus dilakukan. Ketika opiat digunakan, sangat penting untuk dilakukan pemeriksaan rutin untuk mencegah efek samping, toleransi, dan potensi kecanduan.²

Sementara terapi nyeri adalah perawatan utama dalam perawatan primer, kondisi pasien secara keseluruhan perlu dipertimbangkan. Masalah terkait seperti depresi tidak boleh diabaikan.²

Tabel 1. Anjuran NICE²

Jenis obat	Dosis Awal	Dosis Maksimum
Amitriptyline	10 mg / hari pada malam hari	75 mg / hari pada malam hari
Duloxetine	60 mg	120 mg / hari
Pregabalin	150 mg	600 mg / hari
Tramadol	50 – 100 mg	400 mg / hari

Komplikasi *Mixed Pain*

a. Komplikasi Hormonal

Berdasarkan data penelitian yang muncul, tampaknya nyeri persisten yang tidak terkontrol dapat mempengaruhi setiap sistem endokrin dalam tubuh.^{11, 12}

Kelebihan produksi katekolamin dan glukokortikoid berkontribusi terhadap komplikasi ini, tetapi terdapat kemungkinan ada etiologi stimulasi neurologis yang disebabkan oleh nyeri. Insulin dan metabolisme lipid dapat berubah, dan penelitian terbaru terhadap cedera medula spinalis dan eritematosus lupus sistemik menunjukkan bahwa nyeri persisten dapat mempercepat proses aterogenik.^{13, 14}

b. Komplikasi Neuropsikiatri

Nyeri menetap menghasilkan aktivitas listrik yang berlebihan di saraf perifer, sumsum tulang belakang, dan otak. Efek "kawat panas" ini dapat menyebabkan degenerasi jaringan saraf - terutama di dorsal tulang belakang.¹³ Sebuah penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa pasien nyeri pinggang dapat mengembangkan atrofi serebral.¹⁴

Masalah insomnia, depresi, bunuh diri, defisit perhatian, kehilangan ingatan, dan defisiensi kognitif sangat umum pada pasien dengan nyeri.^{15, 16}

Prognosis Mixed Pain

Hasil akhir *mixed pain* sangat bergantung pada penyebabnya. Pada kasus yang paling baik, contohnya pada kasus carpal tunnel syndrome saraf yang rusak akan beregenerasi dan bergantung pada umur dan keadaan kesehatan. Namun, sebaliknya apabila pada kasus yang berat seperti kanker yang telah bermetastase akan memberikan prognosis yang buruk.²

KESIMPULAN

Mixed pain merupakan kombinasi dari nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik seperti kombinasi nyeri somatik dan nyeri visceral, nyeri somatik dan nyeri neuropatik, nyeri visceral dan nyeri neuropatik, dan nyeri somatik, nyeri visceral, dan nyeri neuropatik seperti sindrom nyeri spesifik (fibromyalgia, sindrom nyeri kepala, LBP), nyeri yang berhubungan dengan kanker, PHN, serta nyeri neuropatik campuran yang memiliki ciri nyeri yang termediasi secara sentral dan peripheral seperti nyeri setelah amputasi.¹

Mekanisme *mixed pain* erat kaitannya dengan adanya proses inflamatorik melepaskan berbagai produk seperti ATP, bradykinin, H⁺, nerve growth factor, prostaglandin dan vascular endothelial growth factor (VEGF), menjepit

dan menyebabkan trauma saraf, sehingga dideteksi lalu ditransmisikan ke neuron-neuron pada medulla spinalis sampai ke otak yang nantinya akan memberikan respon pelepasan neurotransmitter seperti *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), endothelin, histamin, glutamat dan substansi P, prostaglandin dari ujung perifer serabut saraf sensorik.⁸

Bergantung pada beratnya nyeri, pemberian terapi dapat dimulai sesuai tingkatan nyeri. Penanganan yang efektif membutuhkan penerangan yang jelas mengenai farmakologi, akibat yang mungkin ditimbulkan, dan efek yang tidak diinginkan sehubungan dengan analgesik yang diberikan, dan bagaimana efek ini berbeda dari satu pasien ke pasien lain.²

DAFTAR PUSTAKA

1. Wibowo BS. *Dampak Klinis dan Pilihan Terapi pada Mixed Pain*. In: Leksmo P, Islam MS, Haryono Y, editors. Kumpulan Makalah Pertemuan Ilmiah Nasional II Perdossi: Nyeri Kepala, Nyeri & Vertigo. Airlangga university Press. 2006. h. 106-7.
2. M., Ritchie. *Mixed Pain*. Geriatric Medicine UK, 41. 2011. Retrieved November 13, 2018, from <https://www.gmjournals.co.uk/mixed-pain>.
3. P. H., Berry, E. C., Cevington, J. L., Dahl, J. A., Katz, & C., Miaskowski. (2017). *Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments*. Retrieved November 13, 2018, from <http://americanpainsociety.org/uploads/education/npc.pdf>.
4. R. C., Polomano. *Meeting the Challenges of Managing Patients with Complex Pain Syndromes*. INROADS, 2009. h. 1-36. Retrieved November 13, 2018, from <http://www.aspmn.org/documents/2009ConferenceHandouts/INROADSNationalSyllabusFINAL.pdf>.

5. International Association for the Study of Pain. *IASP Taxonomy*. 2012 Mei 22 [dikutip 2018 Nov 13]. Diakses dari: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>.
6. Satyanegara. *Ilmu Bedah Saraf*. Edisi ke-5. Jakarta: Gramedia; 2014. h. 301-9.
7. Sherwood, L. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem*. Edisi 8. Jakarta: EGC. 2014.
8. Carver AC, Foley KM. *Complications of Cancer and Its Treatment*. In: *Cancer Medicine*. 6th ed. Decker, BC: American Pain Society; 2008:2204-24.
9. Mawuntu A, Meike K, Karema W, Theresia R, Rizal T, Denny N, dkk. *Pemeriksaan Neurologi Dasar: Suatu Pendekatan Terstruktur*. Manado: Bagian Neurologi FK Unsrat; 2017.
10. Soenarjo. *Anestesiologi*. Semarang: Perdatin; 2002.
11. Roman MJ, Shanker B, Davis A, Lockshin M, Sammaritano L, Simantov R, Crow MK, Schwartz JE, Paget SA, Devereux RB, and Salmon JE. *Prevalence and Correlates of Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus*. *New Eng J Med*. 2003. h. 2399-406.
12. Ozquartas T, Alaca R, Gules M, and Kutluay R. *Do Spinal Cord Injuries Adversely Affect Serum Lipoprotein Profiles?* *Military Med*. 2003. h. 545-47.
13. Behbehani MM and Dolberg-Stolik O. *Partial Sciatic Nerve Ligation Results in An Enlargement of The Response of Dorsal Horn Neurons to Noxious Stimulation by An Adenosine Agonist*. *Pain*. 1994. h. 471-8.
14. Sosa Y, Harden R, Levy R, Sontz S, Getelman A, and Apkarian A. *Decreased Gray Matter in Chronic Pain Brain Morphometric Comparison Between Chronic Back Pain Patients and Matched Controls*. 2003.
15. Curlje O, Von Kostt M, Simon CE, et al. *Persistent Pain and Well-Being: A WHO Study in Primary Care*. *JAMA*. 1998. h. 147-151
16. Mantyselka BT, Turenne J, Ahonen RS, and Rumpusalo EA. *Chronic Pain and Poor Self-Rated Health*. *JAMA*. 2003. h. 2435-47.