

Efektivitas *Acetaminophen* dan Antidepresan dalam Tatalaksana Nyeri

Zulfikar MS¹ Novita Carolia²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Nyeri merupakan sensasi subjektif yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan. Nyeri yang tidak tertangani dengan baik dapat menimbulkan disabilitas pada pasien. Obat yang digunakan secara luas untuk mengatasi nyeri adalah *acetaminophen* dan obat lain yang juga digunakan adalah antidepresan. *Acetaminophen* merupakan penghambat sintesis dan pengeluaran prostaglandin E (PGE) di otak. Efek analgesik *acetaminophen* yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan-sedang. Penggunaan *acetaminophen* diindikasikan pada pasien dengan nyeri akut, penanganan nyeri perioperatif, nyeri akibat trauma mayor dan minor, luka bakar, *low back pain*, fibromialgia, neuropati perifer. Dosis konsumsi *acetaminophen* peroral atau rektal pada orang dewasa adalah 500 mg – 1.000 mg per kali pemberian dengan jarak setiap 4-6 jam. Dosis maksimal harian *acetaminophen* adalah 4.000 mg. Antidepresan selain digunakan untuk meringankan gejala depresi klinis, juga memiliki efek farmakologi sebagai analgesik yaitu berikatan dengan reseptor atau transporter dari neurotransmitter (noradrenalin, serotonin (5-HT), atau keduanya) sehingga *reuptake* dari neurotransmitter tersebut dihambat dan terjadi peningkatan kadar neurotransmitter di *synaptic cleft*, lalu terjadi penekanan nosiseptif dan rangsang nyeri berkurang. *Tricyclic antidepressants* (TCAs) adalah salah satu antidepresan yang sudah lama dimanfaatkan sebagai analgesik. *Tricyclic antidepressants* (TCAs) efektif sebagai analgesik dalam mengobati neuropati pada diabetes mellitus, neuralgia post herpetic, *tension headache*, dan migrain melalui penguatan saraf-saraf noradrenergik dan menghambat jalur serotonergik. Dosis TCAs yang digunakan sebagai analgesik lebih rendah dibandingkan sebagai antidepresan. *Acetaminophen* efektif dalam manajemen nyeri akut. Antidepresan efektif dalam manajemen nyeri neuropati.

Kata kunci: *Acetaminophen*, antidepresan, tatalaksana nyeri

Effectivity of *Acetaminophen* and Antidepressants in Pain Management

Abstracts

Pain is an unpleasant subjective sensation due to tissue damage. Pain that is not treated properly can cause disability in patients. A widely used drug for pain management is acetaminophen and also used is antidepressants. Acetaminophen is an inhibitor of the synthesis and expenditure of prostaglandin E (PGE) in the brain. The analgesic effect of acetaminophen is to eliminate or reduce mild-moderate pain. The use of acetaminophen is indicated in patients with acute pain, management of perioperative pain, pain due to major and minor trauma, burns, low back pain, fibromyalgia, peripheral neuropathy. The dose for taking oral or rectal acetaminophen in adults is 500 mg - 1,000 mg per time with a distance of 4-6 hours. The maximum daily dose of acetaminophen is 4,000 mg. The pharmacological effect of antidepressants, not only to cure clinical depression symptoms, but also as an analgesic is to bind to receptors or transporters of neurotransmitters (noradrenaline, serotonin (5-HT), or both) so that the reuptake of these neurotransmitters is inhibited and there is an increase in the levels of neurotransmitters at synaptic cleft, then nociceptive suppression occurs and pain impulses are decreased. Tricyclic antidepressants (TCAs) are one of the antidepressants that have long been used as analgesics. Tricyclic antidepressants (TCAs) are effective as analgesics in treating neuropathy in diabetes mellitus, post herpetic neuralgia, tension headaches, and migraines by strengthening noradrenergic nerves and inhibiting serotonergic pathways. The dose of TCAs used as analgesics are lower than antidepressants. Acetaminophen is effective in the management of acute pain. Antidepressants are effective in the management of neuropathic pain.

Keywords: Acetaminophen, Antidepressants, Pain Management

Korespondensi: Zulfikar MS, alamat: JL Dr Samratulangi no 48 Bandar Lampung, HP: 08212699875, e-mail: zulfikarms3@gmail.com

Pendahuluan

Nyeri merupakan yang keluhan paling sering diutarakan oleh pasien saat datang untuk berobat. Penelitian yang dilakukan pada bulan Mei 2002 di Poli Rawat Jalan Saraf pada 14 rumah sakit pendidikan di Indonesia menunjukkan 4.456 orang (25% total kunjungan) merupakan pasien dengan keluhan nyeri dengan 1.598 orang (35,86%) datang dengan keluhan nyeri kepala dan 819 orang

(18,37%) datang dengan keluhan nyeri punggung bawah.¹ Nyeri diartikan sebagai pengalaman emosional dan sensoris yang kurang menyenangkan akibat adanya kerusakan jaringan.² Gejala ini dapat timbul pada cedera akut, iskemia miokard, perubahan degeneratif, maupun keganasan. Respon nyeri pada setiap orang dapat berbeda-beda bergantung pada kondisi patologis yang sedang terjadi maupun waktu terjadinya.³

Klasifikasi nyeri dibedakan menjadi akut dan kronik berdasarkan waktu terjadinya serta dibedakan menjadi nosiseptif dan neuropatik berdasarkan patofisiologinya.⁴ Nyeri yang tidak tertangani dengan baik dapat menimbulkan disabilitas pada pasien. Nyeri dapat ditatalaksana dengan pemberian obat, blokade saraf dengan lokal anestesi, serta radiofrekuensi.⁵ Salah satu obat yang digunakan secara luas adalah *acetaminophen* sebagai analgesik dan antipiretik oral. Obat lainnya yang juga digunakan dalam tatalaksana nyeri adalah antidepresan.⁶ *Article review* ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas penggunaan *acetaminophen* dan antidepresan pada penanganan nyeri.

Menurut *International Association for The Study of Pain*, nyeri adalah pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan baik aktual maupun potensial atau digambarkan sebagai kerusakan tersebut.² Nyeri merupakan sensasi subjektif dan hanya dapat dideskripsikan secara akurat oleh individu yang merasakan nyeri tersebut. Nyeri secara umum dibagi berdasarkan penyebab dan berdasarkan durasi dirasakannya.³

Berdasarkan penyebabnya, *American Pain Society Pain Taxonomy* membagi nyeri menjadi beberapa tipe yaitu sebagai berikut.⁷

1. Nyeri Neuropatik
Nyeri disebabkan oleh lesi pada sistem saraf somatosensori pusat atau perifer. Nyeri dirasakan seperti terbakar dan menyengat serta sensasi *pins and needles*. Contoh: neuropati perifer diabetikum, neuralgia post-herpes.^{2,3}
2. Nyeri Muskuloskeletal
Nyeri timbul akibat lesi pada sistem muskuloskeletal yang dirasakan sebagai nyeri tajam dan tumpul yang dapat bertambah saat aktivitas. Nyeri bisa terlokalisir atau menyebar (difus). Contoh: nyeri tulang belakang aksial atau radikular dan penyakit sendi degeneratif.^{2,3}
3. Nyeri Inflamatorik
Penyebab nyeri adalah proses inflamasi yang secara umum berhubungan dengan infiltrasi sel-sel imun dan kerusakan jaringan. Nyeri dirasakan progresif, tajam dan dapat bertambah bila digerakkan atau diikuti gejala proses infeksi. Contoh: arthritis reumatoid dan infeksi sendi.^{2,3}

4. Nyeri Visceral
Nyeri timbul akibat lesi viscera pada daerah thoraks, abdomen atau pelvis. Contoh: dispepsia, *irritable bowel syndrome*, endometriosis dan nyeri dada non-kardiak.³

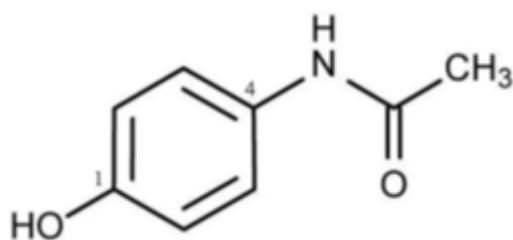
Nyeri berdasarkan durasi dirasakannya terdiri dari tiga tipe, yaitu nyeri akut, subakut dan kronik yang dijelaskan sebagai berikut.³

1. Akut
Nyeri tipe akut berlangsung dalam beberapa hari hingga satu bulan setelah cedera. Nyeri akut berasal dari aktivasi nosiseptor pada tempat terjadinya kerusakan jaringan. Contoh penyebab nyeri akut adalah luka bakar kimia dan termal, fraktur, kerusakan jaringan iskemik dan proses inflamasi.³
2. Subakut
Menurut *American Academy of Pain Management*, nyeri subakut merupakan fase transisi antar nyeri akut dan kronik yang biasanya bertahan selama 1-3 bulan setelah cedera. Hampir semua pasien yang mengalami nyeri subakut dapat mencapai kesembuhan total dan fungsi tubuh normal setelah tiga bulan. Manajemen nyeri pada tipe ini adalah dengan mengurangi stimulus nosiseptif pada tempat cedera seperti dengan melakukan imobilisasi pada daerah tersebut.³
3. Kronik
Nyeri yang dirasakan lebih dari waktu penyembuhan normal dikaitkan dengan perubahan patofisiologis di sistem saraf pusat yang berakibat terganggunya keadaan umum dan emosional individu. Nyeri dialami lebih dari tiga bulan dan disebut sebagai nyeri kronik. Keadaan yang termasuk nyeri kronik adalah *low back pain*, fibromyalgia dan arthritis.³
Nyeri dipicu oleh iritasi reseptor nyeri atau nosiseptor. Nosiseptor adaah ujung saraf bebas pada kulit, organ yang bergerak, kornea, gusi, meninges, pleura, peritoneum, dan dinding organ. Impuls dari nosiseptor berjalan ke *dorsal horn* spinalis, bersinaps pada *dorsal horn neurons* di substansia gelatinosa dan memasuki otak. Sensasi dasar nyeri terjadi di thalamus dan berlanjut ke sistem limbik dan korteks serebral di mana nyeri diterima dan diinterpretasikan.⁸

Nosiseptor memiliki dua jenis serat, tipe A δ dan C. Serat A δ memiliki ukuran yang lebih besar, memiliki myelin sehingga kecepatan penghantaran sangat cepat namun tidak memiliki reseptor opioid. Serta ini menghasilkan nyeri tajam yang biasa distimulasi oleh goresan, sambaran listrik, atau pukulan fisik. Sedangkan serat C menghantarkan sensasi nyeri atau terbakar yang tumpul oleh stimulus mekanik, thermal dan kimiawi. Serat C sangat tipis, mudah rusak dan tidak bermyelin namun memiliki reseptor opiois. Saat kerusakan jaringan terjadi, sitokin yang dihasilkan oleh sel-sel inflamasi seperti histamin, substansi P, bradikinin, asetilkolin, leukotrien dan prostaglandin, dikeluarkan ke jaringan ekstraseluler. Sitokin tersebut dapat mengiritasi ujung saraf dan mengaktifkan nosiseptor yang selanjutnya diinterpretasikan sebagai nyeri.⁸

Acetaminophen (N-Acetyl-4-Aminophenol) memiliki efektivitas baik sebagai antipiretik maupun analgesik yang banyak digunakan seluruh dunia.⁹ *Acetaminophen* merupakan penghambat sintesis dan pengeluaran prostaglandin E (PGE) di otak dengan melakukan blok pada *cyclooxygenase* 3. Selanjutnya inhibisi pirogen endogen di otak hingga efek analgetik dan antipiretik muncul.¹⁰

Efek analgesik *acetaminophen* setara dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan-sedang. Efek anti-inflamasi obat ini sangat lemah sehingga penggunaannya terbatas sebagai antireumatik. Efek iritasi, erosi dan perdarahan lambung sangat minimal serta harga yang murah membuat *acetaminophen* dipilih sebagai pengganti obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) untuk efek analgetik.^{11,12,13}



Gambar 1. Struktur *acetaminophen* (N-Acetyl-4-Aminophenol). Struktur fenol pada *acetaminophen* memiliki efek antioksidan.⁹

Penggunaan *acetaminophen* dapat diindikasikan pada pasien dengan nyeri akut, penanganan nyeri perioperatif, nyeri akibat

trauma mayor dan minor, luka bakar, *low back pain*, fibromialgia, neuropati perifer. Penggunaan *acetaminophen* pada nyeri kepala biasa dipakai pada *tension headache* serta kombinasi dengan salisilat dan kafein merupakan pilihan terapi pada pasien migrain.¹³

Absorpsi *acetaminophen* dimulai dari traktus digestivus dan mencapai kadar plasma puncak dalam 30-60 menit. Waktu paruh dicapai setelah 2-3 jam. Selanjutnya, obat ini mengalami metabolisme oleh enzim mikrosom hepar. Sebagian obat (80%) dikonjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Selain itu, obat ini mengalami hidrosilasi. Metabolit hasil hidrosilasi tersebut dapat menyebabkan methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit. Eksresi *acetaminophen* melalui ginjal dalam bentuk terkonjugasi.^{11,12}

Dosis konsumsi *acetaminophen* peroral atau rektal pada orang dewasa yaitu 500 mg – 1.000 mg per kali pemberian dengan jarak setiap 4-6 jam. Dosis maksimal harian *acetaminophen* tidak boleh melebihi 4.000 mg dan pada penggunaan dalam jangka waktu lama, dosis dikurangi menjadi 2.500mg/hari.^{12,14}

Acetaminophen memiliki efek samping ringan pada konsumsi dosis obat yang direkomendasikan. Pasien mungkin mengalami nyeri abdomen sampai diare yang akan hilang segera setelah penghentian konsumsi obat. *Acetaminophen* memiliki efek hepatotoksik dan nefrotoksik, sehingga perhatian khusus harus diberikan pada pasien dengan malnutrisi, pasien yang mengonsumsi alkohol atau pasien yang memiliki penyakit pada hepar sebelumnya.¹³ Efek konsumsi berlebihan langsung (*acute overdose*) dapat menyebabkan nekrosis hepar.¹²

Efektivitas *acetaminophen* dosis normal sebagai analgetik setara dengan OAINS, seperti 200mg celecoxib, 600-650mg aspirin, dan 200-220mg naproxen.¹⁵ Penelitian menunjukkan psaien post-operatif yang mendapatkan *acetaminophen*, konsumsi opioid berkurang hingga 30% pada 4 jam pertama dan 16% pada 6 jam selanjutnya dibandingkan dengan plasebo.¹⁰

Adapun efek farmakologi antidepresan dalam menjalankan fungsi sebagai analgesik, yaitu berikatan dengan reseptor atau *transporter* dari neurotransmitter hormon yaitu

noradrenalin, serotonin (5-HT) atau keduanya, sehingga *reuptake* dari neurotransmitter tersebut dihambat dan terjadi peningkatan kadar neurotransmitter di *synaptic cleft*.¹⁶ Noradrenalin dan serotonin bekerja melalui jalur *ascending* dan *descending* dari batang otak. Jalur *descending* yang menuju sumsum tulang berfungsi menekan input nosiseptif, sementara jalur *ascending* yang menuju otak berfungsi memediasi fungsi emosional.¹⁷ Efek samping yang mungkin terjadi selama terapi *antidepressants*, yaitu *dry mouth*, *dizziness*, mual, sakit kepala, konstipasi, palpitasi, keringat berlebih, dan rasa kantuk.¹⁸

Antidepresan diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu *older antidepressants* dan *newer antidepressants*. Adapun yang termasuk ke dalam *older antidepressants* adalah *Tricyclic antidepressants* (TCAs), sementara *Monoamine Oxidase Inhibitors* (MAOIs), *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRIs), dan *Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors* (SNRIs) termasuk ke dalam golongan *newer antidepressants*.¹⁹

Dosis dan efek samping antidepresan golongan *Tricyclic Antidepressants* (TCAs) disajikan dalam Tabel 1 sebagai berikut.¹⁷

Tabel 1. Dosis dan Efek Samping Antidepresan golongan TCAs

TCAs	Efek Samping		Aturan Titirasi			Dosis sebagai Analgesik (mg)
	Sistem Saraf Pusat		Kardiovaskular			
	<i>Anticholinergic</i>	Rasa kantuk	Insomnia atau Agitasi	Hipotensi Ortostatik	Aritmia	
<i>Tertiary Amines</i>						
Amitriptyline	++++	++++	0	++++	+++	75-150
Doxepine	+++	++++	0	++	++	40-300
Imipramine	+++	+++	+	++++	+++	25-350
<i>Secondary Amines</i>						
Desipramine	+	+	+	++	++	25-300

Keterangan: 0 tidak ada, ++ minimal, +++ sedang, ++++ berat

Tricyclic antidepressants (TCAs) adalah salah satu antidepresan yang sudah lama dimanfaatkan sebagai analgesik. *The European Federation of Neurological Societies* (EFNS), *The Canadian Pain Society* (CPS), dan *The International Association for The Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group* (NeuPSIG) merekomendasikan TCAs sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan *neuropathic pain*. Sementara *The Canadian and European Guidelines* merekomendasikan SNRIs sebagai terapi lini kedua karena efikasinya lebih rendah dibandingkan TCAs.¹⁹

Tricyclic antidepressants (TCAs) efektif sebagai analgesik dalam mengobati neuropati pada diabetes mellitus, neuralgia post herpetic, *tension headache*, dan migrain melalui penguatan saraf-saraf noradrenergik dan menghambat jalur serotonergik. Dosis TCAs yang digunakan sebagai analgesik lebih rendah dibandingkan sebagai antidepresan.²⁰ Penelitian mengenai efek amitriptilin sebagai analgesik pada 72 pasien berusia lebih dari 60 tahun dengan Neuralgia Post Herpetik (NPH) dengan dosis 75 mg setiap hari menunjukkan hasil pengurangan nyeri pada setengah pasien setelah sebulan terapi.²¹ Selain karena

efikasinya yang lebih tinggi dibandingkan *antidepressants* lainnya, TCAs juga banyak dipilih karena harganya yang terjangkau dan konsumsinya yang sederhana (administrasinya satu kali dalam sehari).^{18,22}

Kekurangan dari TCAs adalah efek samping yang sering muncul walau bersifat sementara. Patofisiologi TCAs dalam menimbulkan efek samping, yaitu memblokir reseptor histamin, reseptor kolinergik, dan reseptor alfa-1-adrenergik yang mengakibatkan munculnya gejala konstipasi, *dry mouth*, rasa kantuk, pusing, dan peningkatan berat badan. Efek samping berat yang mungkin muncul adalah hipotensi ortostatik dan *prolonged-QT-interval*.^{18,22}

Antidepresan golongan *Monoamine oxidase inhibitors* adalah golongan yang paling jarang digunakan, karena sering berinteraksi dengan enzim *tyramine* dan mengakibatkan *Pulmonary Arterial Hypertension* (PAH).¹⁸ Antidepresan golongan lain yang sering digunakan adalah SNRIs, berupa Duloxetine yang efektif untuk mengurangi nyeri neuropatik dan nosiseptif. *The United States Food and Drug Administration* menyetujui Duloxetine sebagai terapi fibromyalgia dan

neuropati diabetes dengan dosis 60 mg setiap hari.²⁰ Adapun efek samping yang bisa muncul akibat konsumsi Duloxetine, yaitu mual, muntah, konstipasi, *dry mouth*, dan insomnia. Sama halnya dengan TCAs, dosis SNRIs dan SSRIs sebagai analgesik juga lebih rendah dibandingkan dosisnya sebagai antidepresan.¹⁷ Penelitian menunjukkan bahwa pemberian SNRIs (Venlafaxine HCl 75 mg, satu kali sehari sebelum tidur) efektif dalam mengurangi nyeri pada pasien dengan *Painful Peripheral Diabetic Neuropathy* (PPDN) yang dievaluasi menggunakan *Visual Analog Score* (VAS), dimana efek maksimalnya terlihat pada minggu kedua terapi dan sangat jarang mengakibatkan efek samping.²³

Number needed to treat (NNT) adalah indeks yang digunakan untuk membandingkan efikasi medikasi. Semakin kecil nilai NNT mengindikasikan efikasi yang lebih besar.¹⁶ Penelitian yang dilakukan pertama kali dalam hal membandingkan efikasi beberapa jenis antidepresan menunjukkan hasil bahwa TCAs memiliki NNT terendah, yaitu sebesar 2. Sementara, *-dual-type-TCAs* (Amitriptilin, Imipramin, dan Klomipramin) memiliki NNT sebesar 2,1. *-Noradrenaline-reuptake-inhibitors* (*Nortriptyline*, *Despiramine*) memiliki NNT sebesar 2,5.²⁴ Kemudian penelitian kedua dilakukan untuk menguji efikasi obat golongan *newer* antidepresan, yaitu SNRI dan SSRI dan didapatkan NNT untuk SNRI sebesar 5 dan SSRI sebesar 6,8. Antidepresan yang menghambat noradrenalin dan serotonin mempunyai efek analgesik lebih besar dibandingkan dengan obat yang secara selektif menghambat satu jenis neurotransmitter.²⁵

Pemberian antidepresan sebagai analgesik juga dapat dikombinasikan dengan *anticonvulsants*. Penelitian menunjukkan pemberian kombinasi *antidepressants* dan *anticonvulsants* lebih efektif untuk manajemen *neuropathic pain* dibandingkan dengan terapi tunggal *antidepressants*.²⁶ Namun, kombinasi TCAs dan SSRI tidak disarankan karena berpotensi menginduksi sindrom serotonergik.²⁰

Ringkasan

Acetaminophen memiliki efektivitas baik sebagai antipiretik maupun analgesik yang banyak digunakan seluruh dunia. Penggunaan *acetaminophen* diindikasikan pada pasien dengan nyeri akut, penanganan nyeri perioperatif, nyeri akibat trauma mayor dan

minor, luka bakar, *low back pain*, fibromyalgia, neuropati perifer. Penggunaan *acetaminophen* pada nyeri kepala biasa dipakai pada *tension headache* serta kombinasi dengan salisilat dan kafein merupakan pilihan terapi pada pasien migrain. Dosis konsumsi *acetaminophen* peroral atau rektal pada orang dewasa yaitu 500 mg – 1.000 mg per kali pemberian dengan jarak setiap 4-6 jam.

Adapun antidepresan yang sering digunakan sebagai analgesik, yaitu *Tricyclic antidepressants* (TCAs). *Tricyclic antidepressants* (TCAs) efektif sebagai analgesik dalam mengobati neuropati pada diabetes mellitus, neuralgia post herpetic, *tension headache*, dan migrain melalui penguatan saraf-saraf noradrenergik dan menghambat jalur serotonergik. Selain karena efikasinya yang lebih tinggi dibandingkan *antidepressants* lainnya, TCAs juga banyak dipilih karena harganya yang terjangkau dan konsumsinya yang sederhana (administrasinya satu kali dalam sehari).

Kesimpulan

Acetaminophen efektif dalam manajemen nyeri akut, sedangkan antidepresan efektif dalam manajemen nyeri neuropati.

Daftar Pustaka

1. Meliala L, Suryamiharja A, Purba JS, Sadeli HA. Penatalaksanaan Nyeri Punggung Bawah. Kelompok Studi Nyeri PERDOSSI. 2005.
2. IASP. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Edisi ke-2. Washington DC: International Association for The Study of Pain; 2014.
3. Hooten M, Thorson D, Bianco J, Bonte B, Clavel Jr A, Hora J, dkk. Pain: Assessment, Non-Opioid Treatment Approaches and Opioid Management. Institute for Clinical Systems Improvement. 2017:1-160.
4. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, editor. Clinical anesthesiology. Edisi ke-5. New York: Lange Medical Books/Mc Graw Hill Medical Pub. Division;2006.
5. Candido KD, Kusper TM, Knezevic NN. New Cancer Pain Treatment Options. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(12):1-5.

6. Finnerup NB. Nonnarcotic methods of pain management. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:2440-8.
7. Cohen SP, Williams KA, Kurihara C. Multicenter, randomized, comparative cost-effectiveness study comparing 0, 1, and 2 diagnostic medial branch (dacet joint nerve) block treatment paradigms before lumbar facet radio frequency denervation. *Anesthesiology*. 2010; 113:395-405.
8. Swleboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med*. 2013; 1:2-7.
9. Blough ER, Wu M. Acetaminophen: beyond pain and fever-relieving. *Frontiers in Pharmacology*. 2011; 2(72):1-6.
10. Tompkins D. Non-narcotic pain management strategies in post-operative patients. Chicago: University of Illinois; 2016.
11. Gan S, Wilmana PF. Analgesik-antipiretik, analgesik anti-inflamasi nonsteroid dan obat gangguan sendi lainnya. Dalam: Gunawan SG, Setiabudi R, Nafrialdi, Elysbeth, editor. *Farmakologi dan terapi*. Edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FK UI; 2012:237-9.
12. Lynch ME, Watson CPN. The pharmacotherapy of chronic pain: a review. *Pain Res Manage*. 2009; 11(1):11-38.
13. Berry PH, Chapman CR, Covington EC, Dahl JL, Katz JA, Miaskowski C, dkk, editor. *Pain: current understanding of assessment, management, and treatments*. Washington DC: National Pharmaceutical Council; 2011.
14. Ropper AH. Nonnarcotic methods of pain management. *N Engl J Med*. 2019; 380:2440-8.
15. Blondell RD, Azadfard M, Wisniewski AM. Pharmacologic therapy for acute pain. *AAFP*. 2013; 87(11):766-72.
16. Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2483):1-12.
17. Wika HL, Habibah HN, Hardi ES. Depresi pada nyeri kronis [internet]. Indonesia: Universitas Sumatera Utara; 2016 [disitasi tanggal 24 Juli 2019]. Tersedia dari: http://repository.usu.ac.id/bitstream/handle/123456789/62818/5_698820805743608;jsessionid=0F81E6CC7412434C25B8BF2574421B81?sequence=1
18. Riediger C, Tibor S, Kristian B, Sarah M, Jorgen W, Timo S, dkk. Adverse effects of antidepressants for chronic pain: a systemic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 2017;8(307):1-23.
19. Kawsar S, Rashid A, Mahmudur RK, Khan ANMN. Anticonvulsants and antidepressants in chronic pain management. *Journal on Recent Advances in Pain*. 2016;2(3):90-3.
20. Holmes A, Nicholas C, Carolyn A. Depression and chronic pain. *MJA*. 2012;1(Suppl 4):17-20.
21. Philip A, Rajbala T. Post herpetic neuralgia. *Journal of Palliative Medicine*. 2011;14(6):765-73.
22. Baltenberger EP, Whitney MB, Shane M, Christopher JT. Review of antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Mental Health Clinician*. 2015;5(3):123-33.
23. Kardiroglu AK, Dede S, Hasan K, Alpaslan KT, Nebahat T, Muhammad EY, dkk. The effect of venlafaxine hcl on painful peripherall diabetic neuropathy patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2008. 22:241-5.
24. Dworkin RH, O'connor AB, Backonia M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, dkk. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based-recommendations. *Pain*. 2007;132:237-51.
25. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150:573-81.
26. Gilron I, Joan MB, Dongsheng T, Ronald RH, Alan CJ, Robyn LH, dkk. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet*. 2009;374:1252-61.