



Terapi Farmakologis pada Pasien Sub Acute Postherpetic Neuralgia

Alamsyah Irwan^{1,2*}, Andi Muhammad Takdir Musba³

1. Departemen Anestesiologi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Makassar, Makassar, Indonesia
2. Rumah Sakit Umum Labuang Baji, Makassar, Indonesia
3. Departemen Anestesiologi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestcricar.v4i12.278

ABSTRAK

Pendahuluan : Herpes zoster disebabkan oleh reaktivasi virus varicella zoster. *Post Herpetic Neuralgia* (PHN) ialah nyeri akibat zoster yang masih ada 1 bulan setelah perkembangan vesikel. Biasanya prognosinya baik, namun beberapa pasien tetap menderita nyeri jangka panjang. Tujuan terapi PHN adalah mengurangi nyeri dan meningkatkan kualitas hidup. Obat antiepilepsi dan antidepresan trisiklik adalah pilihan pertama.

Ilustrasi Kasus : Pada laporan kasus ini, dilakukan pengamatan pada pasien laki-laki berusia 32 tahun dengan nyeri kepala sebelah kiri menjalar seperti listrik hingga kelopak mata kiri selama $\pm$ 6 minggu, rasa tertusuk-tusuk paku secara tiba-tiba, terasa kebas/kram, terdapat nyeri saat disentuh (*allodynia*), dan hipoestesia. Riwayat penyakit sebelumnya ialah herpes zoster dan mendapatkan terapi acyclovir dan simpatomimik seperti parasetamol, asam mefenamat, dexamethasone, dan cetirizine. Pasien datang dengan Visual Analog Scale (VAS) 6-7/10 dan didiagnosis dengan *Sub Acute Post Herpetic Neuralgia*. Pasien mendapatkan terapi Lyrica (Pregabalin) 50 mg 2 kali sehari 1 tablet, Amitriptyline 10 mg sekali sehari 1 tablet, Ultracet (Tramadol 37,5 mg + parasetamol 375 mg) 3 kali sehari 1 tablet. Setelah hari ke-14 VAS pasien berkurang menjadi 2/10, namun timbul efek samping berupa bibir kering dan sering ngantuk dan pengobatan yang berlanjut hanya Amitriptyline 10 mg/hari.

Simpulan: Pemberian terapi yang cepat pada PHN memberikan pencegahan terjadinya nyeri yang refrakter, sehingga sulit memberikan terapi yang adekuat. Pemberian terapi lini pertama pada PHN subakut menggunakan agen amitriptyline, pregabalin, dan tramadol memberikan efek yang sangat baik dalam mengatasi nyeri pada *subacute* PHN, akan tetapi perlu adanya pemantauan tentang efek samping yang terjadi dikarenakan potensiasi pada ketiga obat tersebut.

Kata Kunci: amitriptyline, pregabalin, *subacute post herpetic neuralgia*, tramadol, *visual analog scale*.



Pharmacological Therapy in Sub-Acute Postherpetic Neuralgia Patients

Alamsyah Irwan^{1,2*}, Andi Muhammad Takdir Musba³

1. Departement of Anesthesiology, Intensive Care, and Pain Management, Faculty of Medicine, University of Muhammadiyah Makassar, Makassar, Indonesia
2. Labuang Baji General Hospital, Makassar, Indonesia
3. Departement of Anesthesiology, Intensive Care, and Pain Management, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, Makassar, Indonesia

*corresponding author

DOI: 10.55497/majanestcricar.v41i2.278

ABSTRACT

Introduction : Herpes zoster is caused by reactivation of the varicella zoster virus. Post Herpetic Neuralgia (PHN) is pain due to zoster that is still present 1 month after the development of vesicles. Usually the prognosis is good, but some patients continue to suffer from long-term pain. The goal of PHN therapy is to reduce pain and improve quality of life. Antiepileptic drugs and tricyclic antidepressants are the first choice.

Case Illustration: In this case report, an observation was made on a 32-year-old male patient with a headache on the left that radiated like electricity to the left eyelid for $\pm$ 6 weeks, a sudden stabbing feeling of nails, numbness/cramping, there is pain to the touch (allodynia), and hypoesthesia. His previous medical history was herpes zoster and received acyclovir and symptomatic therapy such as paracetamol, mefenamic acid, dexamethasone, and cetirizine. The patient came with Visual Analog Scale (VAS) 6-7/10 and was diagnosed with Sub Acute Post Herpetic Neuralgia. The patient received therapy with Lyrica (Pregabalin) 50 mg 2 times daily, Amitriptyline 10 mg once daily, Ultracet (Tramadol 37.5 mg + paracetamol 375 mg) 3 times daily. After the 14th day the patient's VAS was reduced to 2/10, but side effects occurred in the form of dry lips and frequent sleepiness and continued treatment with only Amitriptyline 10 mg once daily.

Conclusion: Rapid therapy for PHN provides prevention of refractory pain, making it difficult to provide adequate therapy. Giving first-line therapy in subacute PHN using amitriptyline, pregabalin, and tramadol agents has a very good effect in overcoming pain in subacute PHN, but it is necessary to monitor the side effects that occur due to potentiation of these three drugs.

Keywords: amitriptyline, pregabalin, subacute post herpetic neuralgia, tramadol, visual analog scale

PENDAHULUAN

Herpes zoster (HZ) disebabkan oleh reaktivasi virus varicella zoster (VZV, Varicella Zoster Virus), yang sudah pernah menyebabkan infeksi cacar air pada masa anak-anak. Kejadian infeksi herpes zoster ini didominasi oleh orang tua dengan imunitas yang melemah terhadap virus. Kejadian HZ pada Amerika Serikat sekitar 1 juta dalam setahun, dan 2%-3% dari pasien akan dirawat di rumah sakit dan dana setiap tahunnya yang digunakan dari \$1 juta – \$2 juta, insiden kejadian HZ sekitar 2 pasien dalam 1000 orang. Penelitian meta analisis menunjukkan insidens kejadian *Post Herpetic Neuralgia* (PHN) mencapai 42 kasus per 100.000 orang per tahun. Biasanya prognosinya baik, namun beberapa pasien tetap menderita nyeri jangka panjang, menjadi PHN yaitu suatu sindrom nyeri yang persisten dan sukar diobati. Nyeri merupakan tanda penting dari PHN, yang dapat mengganggu aktivitas seseorang hingga mengganggu tidur dan suasana mood. Pasien yang mengalami nyeri berat bahkan mengalami kecemasan dan depresi, sehingga menurunkan *quality of life* (QoL) ¹⁻³

Tidak ada konsensus tentang definisi PHN, namun umumnya diartikan sebagai nyeri akibat zoster yang masih ada 1 bulan setelah

perkembangan vesikel.³ Tujuan terapi PHN adalah mengurangi nyeri dan meningkatkan QoL. Obat antiepilepsi dan antidepresan trisiklik adalah pilihan pertama.¹⁻⁵

ILUSTRASI KASUS

Pada laporan ini kami menampilkan pasien laki-laki 32 tahun dengan diagnose *Post Herpetic Syndrome* (PHN).

Anamnesis

Pasien laki-laki berusia 32 tahun dengan keluhan nyeri pada kepala sebelah kiri menjalar mulai kepala sebelah kiri hingga daerah kelopak mata kiri, nyeri bersifat seperti ditusuk-tusuk oleh paku, serangan nyeri secara tiba-tiba, menjalar seperti listrik, perasaan kebas/kram ada, jika terjadi serangan terasa nyeri sekali dan dirasakan hilang timbul, jika disentuh terasa sangat nyeri (allodynia), hipoestesia ada, nyeri ini dirasakan selama $\pm$ 6 minggu, dan mengganggu pada saat kerja. Riwayat penyakit sebelumnya didiagnosa Herpes Zoster (HZ), riwayat pengobatan sebelumnya dengan acyclovir tablet dan salep, vitamin saraf, anti nyeri paracetamol 500 mg 3 kali sehari 1 tablet dan asam mefenamat 500 mg 3 kali sehari 1 tablet, dexamethasone 0,5 mg 2 kali sehari 1 tablet, cetirizine 10 mg 2 kali sehari 1 tablet.



Gambar 1. Foto klinis pasien

Pasien tampak sakit sedang, memiliki tinggi badan 170 cm dan berat badan 65 kg. Tanda vital menunjukkan tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 75x/menit, pernapasan 18x/menit, suhu 36,8°C, SpO₂ 99%, dan *Visual Analog Scale* (VAS) 6-7/10. Pada pemeriksaan lokalis regio kepala ditemukan nyeri pada kepala kiri menjalar mulai kepala sebelah kiri hingga daerah kelopak mata kiri, nyeri bersifat seperti ditusuk-tusuk oleh paku, menjalar seperti listrik, terdapat keluhan kebas, berkurangnya sensasi pada kulit, dan terdapat keluhan nyeri yang intens dan hebat dipicu oleh rangsang nyeri ringan.

Pasien didiagnosis dengan *Sub Acute Post Herpetic Neuralgia* dan mendapatkan terapi Lyrica (Pregabalin) 50 mg 2 kali sehari 1 tablet, Amitriptyline 10 mg sekali sehari 1 tablet, Ultracet (Tramadol 37,5 mg + paracetamol 375 mg) 3 kali sehari 1 tablet. Setelah mendapatkan perawatan selama seminggu terjadi penurunan skala nyeri pada pasien di wajah dengan VAS dari 6-7 menjadi 2-3 dan serangan nyerinya ikut berkurang, namun timbul efek samping berupa bibir kering dan sering ngantuk, sehingga Ultracet yang mengandung Tramadol dihentikan dan dosis Pregabalin diturunkan menjadi 50 mg/hari. Perawatan hari ke-14 menunjukkan nyeri hampir tidak dirasakan, tapi perasaan kebas pada daerah wajah masih dirasakan dengan VAS menurun menjadi 2/10 dan terapi saat ini hanya Amitriptyline 10 mg/hari.

PEMBAHASAN

Post Herpetic Neuralgia (PHN) merupakan nyeri kronik yang persisten, kebanyakan sering terjadi pada pasien lanjut usia. Menurut studi terbaru, nyeri yang berhubungan dengan herpes zoster terbagi dalam 3 fase yaitu *acute herpetic neuralgia* merupakan nyeri yang dirasakan selama timbulnya vesikel hingga 30 hari setelah dari penyembuhan, *subacute herpetic neuralgia* merupakan nyeri yang dirasakan 30 hari – 120 hari setelah penyembuhan, sedangkan PHN merupakan nyeri yang bertahan 120 hari setelah penyembuhan. Durasi dari PHN sangat bervariasi, sekitar 50% nyeri akan sembuh sendiri dalam 1 tahun.³ Pada pasien ini didapat dari anamnesis bahwa nyeri dirasakan sudah $\pm$ 6 minggu, oleh karena itu kami mendiagnosa pasien dengan *Subacute Herpetic Neuralgia*.

Nyeri PHN yang diakibatkan oleh HZV biasanya mengikuti pola tipikal dermatom dari timbulnya *rash*. Daerah unilateral thorakal dan dermatom dari nervus trigeminus (paling banyak pada cabang oftalmikus), nyeri dirasakan seperti sensasi tajam atau seperti tersengat listrik, seperti terbakar, bersamaan juga dapat dirasakan patchy allodynia, hyperesthesia, juga hypoesthesia.^{2,3,4,6,7} Pada pasien ini lesinya didapat pada dermatom oftalmikus sinistra dan sensasi nyeri yang didapatkan sensasi tajam, tersengat listrik, allodynia dan hyposthesia.

Selama infeksi primer, virus masuk ke dalam dasar ganglia dorsalis sensorik, kemudian akibat depresi imunitas yang dimediasi sel maka virus dapat aktif dan kembali bereplikasi serta bermigrasi ke saraf sensorik menyebabkan distribusi nyeri dermatomal. Peradangan pada saraf perifer menyebabkan demielinasi, degenerasi wallerian dan fibrosis. Sehingga terjadi aktivitas berlebihan afferen primer yang tidak mengalami mielinasi menyebabkan nyeri berkaitan dengan NPH. Nyeri dan hyperaesthesia pada pasien dikarenakan kerusakan hebat pada cabang saraf yang besar dan bermyelin di saraf tepi. Akibat dari tidak adanya penghambatan dari saraf besar bermyelin menyebabkan terjadinya nyeri dan atrofi dari *spinal cord dorsal horn*. Terjadi juga peningkatan aktivitas agonis α -adrenergik dan saraf simpatetik menyebabkan blok saraf perifer tidak bisa bekerja efektif. Penelitian telah menggambarkan sub tipe PHN berdasarkan tipe kerusakan neuron, sehingga protokol terapi yang tepat dapat diberikan.^{3,8}

Berdasarkan tipe nyeri PHN terbagi menjadi 3 kelompok yaitu (1) nyeri bersifat konstan tanpa disertai stimulus (seperti rasa panas, tertusuk atau berdenyut), (2) nyeri bersifat intermitten tanpa disertai stimulus (seperti tertusuk benda tajam, tertembak atau rasa tersengat listrik), dan (3) nyeri disertai dengan stimulus tapi stimulus yang di salah artikan (allodynia). Pada pasien ini, kami temukan masuk ke dalam tiga kelompok nyeri tersebut.

Terapi Farmakologi pada PHN

Terapi farmakologi pada kasus PHN sesuai rekomendasi NeuPSIG untuk lini pertama yang dianjurkan adalah modulator *Ca channel* yaitu Gabapentin dan Pregabalin yang secara selektif mengikat protein subunit $\alpha 2\delta$ dan menghambat pelepasan neurotransmitter, dan Antidepresan

trisiklik yaitu Amitriptyline, Nortriptyline, dan Desipramine.^{1,3,4,5}

Gabapentin

Gabapentin menurunkan influx kalsium ke dalam sel dan mengurangi produksi dan pelepasan transmitter eksitatori glutamat.^{3,4,5} Obat ini mampu menurunkan 41-43% nyeri pada pasien PHN. Dosis awal 300 mg/hari dan kemudian ditingkatkan menjadi 3600 mg/hari, setelah 1 minggu mampu menurunkan nyeri.⁵ Thomas *et al.* 2013 menunjukkan pemberian gabapentin 600 mg dibagi 2 dosis selama 3 hari dan ditingkatkan hingga 1200 mg/hari selama 4 hari menurunkan tingkat nyeri harian serta peningkatan kualitas tidur, suasana hati, dan kualitas hidup.^{1,3,10,11}

Pregabalin

Pregabalin memberikan efek modulasi gerbang ion, anti nyeri, anti konvulsan, dan efek anxiolytic, dengan onset yang lebih cepat. Diketahui obat ini berhasil menurunkan 50% nyeri dari pasien PHN. Dosis awal 100-150 mg/hari dibagi 2 dosis, ditingkatkan menjadi 300 mg/hari seminggu hingga 600 mg/hari 2-4 minggu jika belum berefek.^{5,9} Dosis disesuaikan berdasarkan penghilang rasa sakit dan fungsi ginjal dengan efek samping paling umum yaitu mengantuk, pusing, dan edema perifer.^{1,3,5,9}

Pada pasien ini, kami memilih menggunakan preparat pregabalin (Lyrica) 50 mg 2 kali 1 tablet untuk mendapatkan hasil yang cepat dengan dosis yang kecil, tetapi kami mendapatkan efek samping berupa somnolen dan pusing pada minggu kedua sehingga menurunkan dosis menjadi 50 mg sekali sehari.

Amitriptyline

David *et al.* menunjukkan kombinasi dosis minimal amitriptyline dan antiviral membantu pasien bebas nyeri selama 6 bulan. Dosis obat ini dimulai dengan dosis rendah yaitu 10-25 mg dosis tunggal, kemudian dititrasi perlahan untuk mengurangi efek samping terutama pasien usia lanjut dengan penyakit kardiovaskular.^{1,3,5,8,11,13}

Pada pasien ini kami menggunakan amitriptyline dosis kecil 10 mg tunggal pada malam hari, dimana mengalami efek samping berupa sedasi dan bibir kering mungkin ini dikarenakan oleh efek sinergis dikarenakan penggunaan tramadol dan pregabalin.

Nortriptyline

Dosis awal 10-25 mg/hari dalam 1 minggu,

dengan dosis pemeliharaan adalah 30-75 mg/hari dalam dosis terbagi atau tunggal malam hari. Obat ini efektif mengobati nyeri neuropatik dan lebih aman untuk pasien lanjut usia dengan minimal efek samping seperti gangguan jantung, kognitif, konstipasi, dan hipotensi ortostatik.⁵

Desipramine

Sebuah studi acak terkontrol, menunjukkan 67% pasien dengan amitriptyline menilai baik hingga sangat baik, dan 63% pasien dengan desipramine menilai sedang atau lebih baik. Dengan dosis awal 10-25 mg/hari dengan dosis maksimum 150 mg/hari.⁵

Sedangkan agen farmakologi lini kedua yaitu agen topikal seperti Capsaicin, lidokain, dan NSAID topikal yang memiliki potensi untuk mengurangi nyeri tanpa efek samping signifikan terutama pada dengan allodynia termal dan mekanik, dan Tramadol.^{1,3,5,11}

Capsaicin(trans-8-metil-N-vanillyl-6 nonenamide)

Mengaktivasi dari *transient receptor potential vanilloid1receptor(TRPV1)-expressingcutaneous nociceptors* dengan efek awal menghasilkan rasa panas dan eritema, kemudian nosiseptor kulit menjadi kurang sensitif disebut 'desensitisasi' yang bersifat reversibel setelah beberapa minggu. Terdapat beberapa sediaan capsaicin yaitu krim capsaicin 8%, 0,075%, dan 0,025%.³ Berdasarkan uji klinis terkontrol menunjukkan efektivitas aplikasi capsaicin 8% selama 60 menit mampu mengurangi nyeri selama 12 minggu.^{1,3} Bernstein JE *et al.* menemukan efektivitas capsaicin 0,075% selama 3-5 kali sehari pada PHN.³ Krim capsaicin dosis rendah 0,025% juga efektif, meskipun membutuhkan pengobatan yang lebih lama 2 minggu atau lebih dan rata-rata penurunan rasa sakit 15%.^{3,4,5,11}

Lidokain Topikal

Mekanisme penghambatan jalur Natrium pada daerah lesi terbukti menunjukkan perbaikan signifikan pada pasien PHN dengan allodynia pasca patch lidokain 5%, meskipun adanya efek samping ringan yaitu ruam dan eritema. Pemakaian maksimum tiga patch per hari selama maksimal 12 jam. Baron R *et al.* 2009 menemukan tingkat analgesia yang sama antara pemberian lidokain 5% dengan pregabalin pada pasien PHN dengan minimal efek samping. Karena efikasi dan keamanannya, terapi ini masih menjadi pengobatan lini pertama untuk nyeri neuropatik.

Patch lain (EMLA) yang mengandung lidocaine dan prilocaine juga dapat digunakan.^{1,3,5}

Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID Topikal)

Seperti Aspirin topikal, Skin Coolants yaitu etil klorida (*Chloroethane*) dan *fluori-methane*, dan preparat mengandung menthol. Dua uji acak terkontrol oleh Benedittis G *et al.* menunjukkan hasil sangat baik dalam mengurangi nyeri yaitu 65% dan 82% pada pasien PHN. Sedangkan *skin collants* bertujuan mendinginkan pembuluh darah di kulit, namun tidak dapat memberikan manfaat jangka panjang.³

Tramadol

Opioid yang bekerja menghambat reuptake

nonadrenaline dan stimulus pelepasan serotonin pada level spinal telah terbukti signifikan dalam mengurangi nyeri pada pasien PHN, dengan dosis 100-400 mg/hari atau dosis terbagi 50 mg setiap 4-6 jam.^{1,5,11}

Pada pasien ini kami menggunakan tramadol (Ultracet = Tramadol 37,5 mg + paracetamol 375 mg) selain memberikan efek analgesia juga memberikan efek samping sedasi dikarenakan potensiasi dengan penggunaan amitriptyline dan pregabalin. Dikarenakan karena tramadol dan amitriptilin bekerja sinergis dengan jalan *reuptake nonadrenaline* dan serotonin.

Untuk terapi lini ketiga yang direkomendasikan adalah opioid kuat pada pasien PHN dengan

Tabel 1. Obat-obat untuk terapi PHN³

Medication	Dosage	Adverse effects
Antiepileptics		
Gabapentin	100 to 300 mg orally at bedtime; increase dosage by 100 to 300 mg every three days until dosage is 300 to 900 mg three times daily or response is adequate	Mild peripheral edema, cognitive impairment, somnolence, fatigue, dizziness, ataxia
Pregabalin	75 mg twice daily, increase to 150 mg bd daily within one	Sleep disturbance, dizziness
Tricyclic antidepressants		
Amitriptyline	10 to 25 mg orally at bedtime; increase dosage by 25 mg every two to four weeks until response is adequate, or to a maximum dosage of 150 mg per day.	Sedation, dry mouth, constipation, sweating, xerostomia, confusion, dysrhythmias, weight gain, dizziness
Nortriptyline		
Imipramine		
Desipramine		
Opioids		
Oxycodone ER	10 – 40 mg every 12 hours, as titrated	Nausea, constipation, sedation, cognitive dysfunction, hormonal changes, skinirritation, vertigo
Morphine SR	5 – 50 mg every 12 hours, titrate as required	
Methadone	2.5 mg – 10 mg tds	
Transdermal buprenorphine	5 – 20 mcg / hour, changed every three days	
Transdermal fentanyl	25 mcg / hour – 100 mcg / hour	
Tramadol	50 mg / day, increased to a maximum 400 mg / day	
Topical agents		
Capsaicin cream 0.025%	Applied to affected area three to five times daily	Localized erythema and uncomfortable burning, stinging or itching.
Capsaicin cream 0.075%		
Capsaicin cream 8%		
	Single-application placed on the skin for 60 minutes after pretreatment with lidocaine cream; Up to four patches may be applied at one time, and repeated as often as every three months	
5% Lidocaine gel	Apply to affected area every four to twelve hours, as needed	Localized skin irritation
Transdermal 5% lidocaine	One-to-three patches worn for 12-hour intervals	
Eutectic mixture of local anesthetics (2.5% lignocaine, 2.5% prilocaine)	Apply to affected area every six to twelve hours, as needed.	

nyeri berat. Efek samping paling umum adalah sembelit, sedasi, potensi penyalahgunaan, dan mual. Pada pasien usia lanjut dapat terjadi gangguan kognitif dan mobilitas.^{1,3,5}

Morfin

Dosis awal 10 mg/hari dan ditingkatkan 2 kali dalam seminggu hingga dosis maksimal 200 mg/hari, sedangkan pemberian intravena dosis target 0,3 mg/kgBB dalam 1 jam dan maksimal 25 mg. Penelitian dengan morfin dititrasi dosis maksimum 240 mg/hari berkaitan dengan penurunan rasa sakit dan tidur. Pasien PHN dengan nyeri sangat mengganggu mengalami penurunan signifikan setelah pemberian morfin, dan penelitian terkait kombinasi gabapentin memberikan penurunan skor nyeri yang lebih baik.^{1,3,5}

Oxycodone

Tinjauan sistematis pada 254 pasien PHN dengan

nyeri hebat yang mendapatkan oxycodone dosis yang dititrasi perlahan hingga 60-120 mg/hari tidak menunjukkan efek yang menyakinkan. Akan tetapi dalam penelitian acak dengan oxycodone dengan dosis 10 mg/12 jam dan ditingkatkan hingga 60 mg/hari memberikan efek yang signifikan terhadap PHN dibandingkan placebo.^{1,3,5}

Methadone

Methadone merupakan opioid sintetik agonist dengan jalan efek *potent antagonist glutamate reseptor NMDA*. Penelitian terkait pemberian methadone menunjukan efek penurunan intensitas nyeri spontan yang signifikan bila diukur menggunakan skala verbal. Dosis awal 5mg/hari dan di tingkatkan hingga nyeri hilang. Obat ini juga baik untuk pasien gagal ginjal, karena sebagian besar di ekresi melalui feses.⁵

Meskipun opioid efektif, pemantauan intensif dan efek samping mendukung penggunaan

Tabel 2. Kombinasi terapi pada nyeri neuropatik¹⁴

Pregabalin/gabapentin combined with:	CDC rating of science evidence	RCTs testing the combination	Clinical practice experience concerning combinations
TCA's	I + A	Gilron et al ¹⁰ Holbech et al ¹¹	Combination well documented. Most with peripheral NeP. Useful combination for patients who do not tolerate either drug in larger doses, as well as sedative effect from TCS to improve sleep disturbance
SNRIs	VII + B/C	Tesfaye et al ¹² and Tannenberget al ¹³	Combination reasonably well documented. Used by some of the experts with good effect and fewer side effects than TCA
SSRIs	III + C	None	Insufficient evidence available. SSRIs not relevant in the treatment of NeP
Opioids ¹	1 + B	Gilron et al ¹⁶ , Hanna et al ¹⁷ , and Caraceni et al ¹⁸	Good evidence to support combination therapy. Frequently used in daily clinical practice
Other antiepileptics ^b (Na+channel blockers)	C	None	Insufficient evidence available. Combination could work in theory due to different mechanisms of action. Limited clinical experience
Cutaneous patches	I +A/C	Casale et al ¹⁹ , Meier et al ²⁰ and Irving et al ²¹	Mixed evidence and results for localized NeP. Patches add-on to oral therapy are used by some experts with good effect
Others	C	None	Insufficient evidence and clinical practice available

tramadol. Penggunaan tramadol dalam PHN dievaluasi oleh Boureau F *et al.* menunjukkan persentase penghilang rasa sakit selama 6 minggu secara signifikan lebih tinggi pada tramadol. Dengan demikian, sekarang digunakan sebagai obat tambahan untuk pengobatan PHN.³ Pada pasien ini kami menggunakan terapi kombinasi Pregabalin + Amitriptylin + Tramadol memberikan efek analgesia yang baik akan tetapi dapat menyebabkan berupa efek samping seperti bibir kering dan sedasi, sesuai dengan evidens yang kami dapatkan.

Terapi Sistemik Lainnya

Botulinum toxin

Botulinum toxin A (BTX-A) memainkan peran tambahan sebagai terapi PHN dengan khasiat dan keamanan yang terbukti. BTX-A memblok asetilkolin dengan cara membelah *synaptosomal-associated* protein 25 kDa (SNAP25), berperan dalam pembentukan kompleks reseptor protein pelekatan *soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion* (SNARE). Sehingga, injeksi BTX-A perifer lokal mengakibatkan efek anti-nosiseptif terkait penghambatan pelepasan glutamate dalam peradangan neurogenik. BTX-A dapat menginduksi antibodi antitoksin yang mungkin

dapat membatasi penggunaan berulang jangka panjang. Penggunaan Botulinum toxin hanya pada pasien refrakter.^{1,5}

N-methyl-D-aspartate Antagonist

Obat ini menghambat interaksi nosiseptif eksitatorik dengan reseptor NMDA pada spinal dorsal horn (sensitasi perifer). Obat ini mencegah terjadinya allodynia, nyeri menetap, dimana kemampuannya seperti opioid dalam sensitasi sentral. Salah satunya adalah ketamine yang sering digunakan melalui intravena mampu menurunkan angka nyeri bahkan menghilangkan nyeri pada PHN, biasanya disertai efek samping seperti kelelahan, pusing, gangguan mood, dan halusinansi. Namun pada penelitian ketamine oral memberikan hasil yang signifikan tanpa memberikan efek samping.^{3,8}

Lidokain intravena

Pada penelitian double-blind RCT yang membandingkan pemberian intravena lidokain dengan normal salin, memberikan hasil penurunan nyeri PHN dan allodynia pada kelompok lidokain dibandingkan kelompok salin. Pemberian subkutaneus lidokain memberikan anti nyeri sementara pada kasus nyeri hebat.^{3,8}

American Academy of Neurology

Tabel 3. Level evidens pada berbagai macam terapi untuk PHN¹⁵

Strong evidence supports

- Tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, Desipramine, and maprotiline), gabapentin, pregabalin, opioids, and topical lidocaine patches are effective and should be used in the treatment of post-herpetic neuralgia. (Level A, Classes I and II)
- In countries where preservative-free intrathecal methylprednisolone is available, it may be considered in the treatment of postherpetic neuralgia. (Level A, Classe I and II)

Good evidence supports

- There is limited evidence to support nortriptyline over amitriptyline, because of fewer side effects, (Level B, Class II single study) and the data are insufficient to recommend one opioid over another. Amitriptyline has significant cardiac effects in the elderly when compared to nortriptyline and Desipramine.
- Accupuncture, benzydamine cream, dextromethorphan, infomethacin, epidural methylprednisolone, epidural morphine sulfate, iontophoresis or vincristine, lorazepam, vitamin E, and zimelidine are NOT of benefit. (Level A, Classes II)

Weak evidence supports

- Aspirin in cream is possibly effective in the relief of pain in patients with post-herpetic neuralgia. (Level C, Class II and III). The magnitude of the benefit of aspirin in cream is low, as is seen with capsaicin. (Level A, Class I and II)

There is insufficient evidence to support or refute

- The effectiveness of carbamazepine, nifedipine, biperiden chlorprothixene, ketamine, He:Ne laser irradiation, intralesional triamcinolone, cryocautery, topical piroxicam, extract of *Ganoderma lucidum*, dorsal root entry zone lesions, and stellate ganglion block are unproven in the treatment of post-herpetic neuralgia. (Level U, Class IV studies)
- There is insufficient evidence at this time to make any recommendations on the long-term effects of these treatments.

merekomendasikan level evidens penggunaan terapi untuk pasien yang menderita PHN.³

Pencegahan PHN

Sekitar 40-50% pasien mengalami nyeri sangat hebat sehingga membutuhkan multiterapi,

sedangkan pengelompokan resiko tinggi (orang tua) dan terapi awal yang baik terhadap Herpes Zoster akan mengurangi terjadinya insiden PHN. Kerusakan saraf bisa terjadi sangat berat, sehingga harus dicegah dengan terapi antiviral,

Tabel 4. Pencegahan PHN³

Terapi	Obat/Tindakan	Evidens
Agen Antiviral (dengan onset gejala 72 jam)	Acyclovir Famciclovir Valacyclovir	A
TCA	Amitriptyline	B
Hanya Kortikosteroid pada kelompok risiko tinggi	Prednisolone	I
Blok Nervus	Blok nervus paravertebralis repetitive dengan anestesi local +/- Stereoid Blok simpatetik (simpatetik lumbar, blok ganglion stellate)	I

SIMPULAN

Post Herpetic Neuralgia (PHN) merupakan nyeri kronik yang persisten paling sering terjadi pada pasien lanjut usia. Fase nyeri yang dialami pasien dengan herpetic neuralgia ada 3 fase yaitu *acute herpetic neuralgia*, *subacute herpetic neuralgia*, PHN. Durasi nyeri dari PHN sangat bervariasi, sekitar 50% nyeri akan sembuh sendiri dalam 1 tahun. Dikarenakan kondisi ini sering menyerang pasien lanjut usia dan pasien imunokompromais, sangat penting untuk mengevaluasi pengobatan antinyeri yang sudah diberikan. Pemberian terapi yang cepat pada PHN memberikan pencegahan terjadinya nyeri yang refrakter, sehingga sulit memberikan terapi yang adekuat. Pemberian terapi lini pertama pada subakut PHN dengan menggunakan agen *amitriptyline*, pregabalin, dan tramadol memberikan efek yang sangat baik dalam mengatasi nyeri pada *subacute* PHN, akan tetapi perlu adanya pemantauan tentang efek samping yang terjadi dikarenakan potensiasi pada ketiga obat tersebut.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hanpaa ML, Rice ASC, Rowbotham MC. Treating herpes Zoster and postherpetic neuralgia. Pain clinical update. IASP. 2015;23(4):1-8.
2. Saguil A, Kane S, Mercado M, Lauters R. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: review article. Am Fam Phy. 2017;96(10):656-63.
3. Singh S, Gupta R, Kaur S, Kaur J. Post-herpetic neuralgia: A review of current management strategies. Indian J pain. 2013;27(1):12-21.
4. Panickar A, Serpell M. Guidelines for general practitioners on treatment of pain in post-herpetic neuralgia. SSS. 2015:1-4.
5. Hwa Young Jung, Hyun Jeong Park. Pain management of herpes zoster. 2016;4: 61-73.
6. Milana Votrubec, Ian Thong. Neuropathic pain a management update. Aust Fam Physician. 2013;42(1): 92-97.
7. Pavlos T, Muhibullah S.T, Nicholas M.B, Neurosurgeons armamentarium for the management of refractory post-herpetic neuralgia: A systematic literature review., Stereotact Funct Neurosurg. 2019;97: 55-65.

8. Graham H, Michael C. Postherpetic neuralgia: an update on management. *Mod Med S Afr*. 2003;10:19.
9. Theresa M.S, Brett S, Jeannine M.B, Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *J Multidiscip*. 2006;9:447-454.
10. Thomas BM, Farquhar-Smith P. Gabapentin enacarbil extended release for the treatment of postherpetic neuralgia in adults. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:469–75.
11. Rajesh G, Paul F.S. Post-herpetic neuralgia. *Anaesth. Crit. Care Pain Med*. 2012;12(4): 181-5.
12. Kumar V, Krone K, Mathieu A. Neuraxial and sympathetic blocks in H zoster and PHN: an appraisal of correct evidence. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29:454–61.
13. David B, The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J. Pain Symptom Manag*. 1997;13(6):327-31.
14. Holbech V J et al. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendation based on a Delphi process. *J Pain Res*. 2017;10:1467-75.
15. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami, Boutwell C, Ali H. Practice Parameter: Treatment of post-herpetic neuralgia: An evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;63:959-65.