

ETIOLOGI, PREVALENSI, BIAYA DAN KUALITAS HIDUP PENDERITA NYERI NEUROPATIK: KAJIAN SISTEMATIK

*ETIOLOGY, PREVALENCE, COST AND QUALITY OF LIFE OF NEUROPATHIC PAIN PATIENT: A
SYSTEMATIC REVIEW*

Yedy Purwandi Sukmawan^{1,2}, Lia Amalia¹, I Ketut Adnyana¹, Kusnandar Anggadiredja^{1*}

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung, Bandung,
Jawa Barat, Indonesia

²Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Program Studi S-1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu
Kesehatan Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Jawa Barat, Indonesia

Jalan Ganesha No. 10, Kota Bandung, Jawa Barat, Indonesia

E-mail korespondensi: kusnandar@fa.itb.ac.id

ABSTRACT

Neuropathic pain is a condition that caused by a lesion or somatosensory system disease. This condition affects to the general health of the human. However, the systematic review of the worldwide or the global burden of neuropathic pain is not available. The objective of the study was to review the neuropathic pain global burden including causes, prevalence, sex influence, cost, and the quality of life. We conducted a systematic review search in PubMed and Cochrane according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guideline (PRISMA). We identified 60 eligible articles for a qualitative study. From these articles, we didn't find a neuropathic pain burden in Indonesia. Post Herpetic Neuralgia related to the Herpes Zoster study was the most researched of the neuropathic pain study. The global prevalence of neuropathic pain reached 2.6-11%. Female was the most prevalent than males, and increase with age. Diabetes, Diabetic Neuropathy, Cancer, post-Herpetic Neuralgia related to Herpes Zoster, HIV, and spinal injury is the common risk factors with the prevalence reached 10-20%, 40-50%, 16.8%, 4.3-30%, 11%. 26-34.2%, respectively. The worldwide total cost to treat this condition reached \$600 billion or about 8000 trillion rupiah per year. Moreover, this condition decreases all the quality of life components including health status, mental status, activity, sleep, and productivity than other's severe chronic pain.

Keywords: *Epidemiology, Neuropathic Pain, Systematic Review*

Diterima: Oktober 2021

Direview: Januari 2022

Diterbitkan: Februari 2022

ABSTRAK

Nyeri neuropatik merupakan suatu kondisi yang diakibatkan lesi atau penyakit pada sistem somatosensori. Kondisi ini berdampak pada kondisi kesehatan secara umum pada manusia. Akan tetapi sampai saat ini kajian sistematis mengenai beban global nyeri neuropatik masih belum tersedia. Tujuan penelitian ini untuk melakukan kajian beban global yang diakibatkan nyeri neuropatik yang meliputi penyebab, prevalensi, pengaruh jenis kelamin, biaya, serta dampak terhadap kualitas hidup secara global. Kami melakukan kajian sistematis berdasarkan pada panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). PubMed dan Cochrane merupakan

database yang digunakan dalam pencarian artikel. Berdasarkan hasil pencarian data melalui database PubMed dan Cochrane diperoleh 60 artikel yang layak untuk masuk terhadap kajian kualitatif. Dari hasil pencarian tersebut tidak ditemukan data beban nyeri neuropatik di Indonesia. Kajian mengenai Herpes Zoster yang dihubungkan dengan nyeri neuropatik (*Post Herpetic Neuralgia*) memberikan hasil dengan studi terbanyak mengenai nyeri neuropatik. Prevalensi global nyeri neuropatik berkisar 2,6-11%. Prevalensi lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan laki-laki. Selain itu, keadaan ini meningkat berdasarkan usia. Prevalensi nyeri neuropatik secara global pada pasien diabetes, diabetik neuropati, kanker, PHN yang diakibatkan Herpes Zoster, HIV, dan *spinal injury* yang diakibatkan pembedahan mencapai 10-20%, 40-50%, 16,8%, 4,3-30%, 11%. 26-34,2%. Total biaya yang dihabiskan secara global untuk penatalaksanaan nyeri neuropatik mencapai \$600 miliar atau sekitar 8000 triliun rupiah per tahun. Selain itu, nyeri neuropatik ini mengakibatkan penurunan semua komponen kualitas hidup seperti status kesehatan, kesehatan mental (kecemasan, depresi), aktifitas, tidur, dan produktivitas bekerja bila dibandingkan dengan penyakit parah kronik lainnya.

Kata kunci: Epidemiologi, Nyeri Neuropatik, Kajian Sistematis

PENDAHULUAN

Nyeri neuropatik merupakan suatu kondisi yang diakibatkan lesi atau penyakit pada sistem somatosensory (International Association for the Study of Pain, 2019). Sistem somatosensori terdiri dari sistem syaraf perifer dan sistem syaraf pusat yang mampu merasakan sensasi sentuhan, tekanan, nyeri, temperatur, posisi, pergerakan dan getaran (Arezzo dkk, 1982). Selain itu, fungsi somatosensori juga sangat penting dalam adaptasi dan pengambilan suatu keputusan (Pleger dan Villringer, 2013). Berbagai macam patofisiologi terlibat dalam berkembangnya kondisi nyeri neuropatik yang bergantung pada etiologinya (Schug dkk, 2011). Kajian sistematik beban global di seluruh dunia terhadap kondisi nyeri neuropatik masih belum tersedia. Berdasarkan hal tersebut maka penulis melakukan kajian beban global meliputi penyebab, prevalensi, pengaruh jenis kelamin, biaya, serta dampak terhadap kualitas hidup.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan adalah kajian sistematik (*systematic review*) yang berdasarkan pada panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Moher dkk, 2009). PubMed dan Cochrane merupakan database yang digunakan dalam pencarian artikel dengan menggunakan kata kunci *neuropathic pain, burden, prevalence, quality of life, cost*. Kriteria inklusi yang digunakan meliputi semua jenis artikel, kurun waktu dari Januari 2010-Februari 2021, serta membahas mengenai penyebab, kualitas hidup, biaya, dan prevalensi nyeri neuropatik. Pengambilan artikel dilakukan sampai pada tanggal 28 Februari 2021. Semua

artikel yang diperoleh dari pencarian kemudian dilakukan skrining duplikasi, kesesuaian dengan kriteria inklusi melalui telaah terhadap judul dan abstrak, kemudian dilakukan telaah artikel secara lengkap (*full article review*) dan pada akhirnya diperoleh artikel yang layak untuk dilakukan kajian kualitatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

Alur dan Hasil Pencarian Artikel

Berdasarkan hasil pencarian data melalui database PubMed dan Cochrane diperoleh 60 artikel yang layak untuk masuk terhadap kajian kualitatif yang terdiri dari 45 artikel merupakan artikel observasional studi dan 15 artikel merupakan artikel review (1 *systematic review and meta-analysis*, 5 *systematic review*, dan 9 review) (Gambar 1). Berdasarkan dari 45 artikel observasional studi, 13 artikel membahas mengenai nyeri neuropatik secara umum (*All cause*), 4 artikel membahas nyeri neuropatik yang diakibatkan kanker dan kemoterapi, 1 artikel membahas nyeri neuropatik yang diakibatkan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), 3 artikel membahas nyeri neuropatik yang diakibatkan *spinal injury*, 2 artikel membahas nyeri neuropatik yang diakibatkan diabetes, dan 22 artikel membahas nyeri neuropatik yang diakibatkan *Post Herpetic Neuralgia* (PHN) (Herpes Zoster). Sedangkan pada 15 artikel review, 9 artikel membahas mengenai nyeri neuropatik secara umum (*All cause*), 1 artikel membahas nyeri neuropatik yang diakibatkan diabetes, 1 artikel membahas nyeri neuropatik yang diakibatkan kanker, dan 4 artikel membahas nyeri neuropatik yang

diakibatkan PHN. Data beban global ini diperoleh dari hasil penelitian berbagai negara seperti Inggris, Amerika, Perancis, Brazil, Belgia, Italia, Jerman, Spanyol, Swedia, Swiss, Polandia, Kanada, Hungaria Australia, Korea Selatan, Jepang, Taiwan, Thailand, Hongkong, China, Selandia Baru, Afrika. Akan tetapi dari hasil pencarian tersebut tidak ditemukan data prevalensi nyeri neuropatik di Indonesia. Ringkasan alur pencarian artikel disajikan pada gambar 1.

Etiologi, Prevalensi, Biaya dan Kualitas Hidup

Nyeri neuropatik merupakan salah satu beban global di seluruh dunia (Colloca dkk, 2017; Hicks dan Selvin, 2019). Nyeri neuropatik diakibatkan berbagai macam penyebab seperti diabetes, herpes, trigeminal neuralgia, *multiple sclerosis*, stroke, *spinal cord injury*, HIV, kanker, dan nyeri tulang belakang (McCarberg dkk, 2017). Nyeri neuropatik yang diakibatkan dari nyeri tulang belakang menunjukkan rasa nyeri yang lebih parah dibandingkan nyeri neuropati yang diakibatkan penyebab lainnya (McCarberg dkk, 2017). Dari hasil penelusuran literatur/ artikel menunjukkan data penelitian mengenai nyeri neuropatik/PHN yang diakibatkan oleh Herpes Zoster lebih banyak dibandingkan penyebab lainnya.

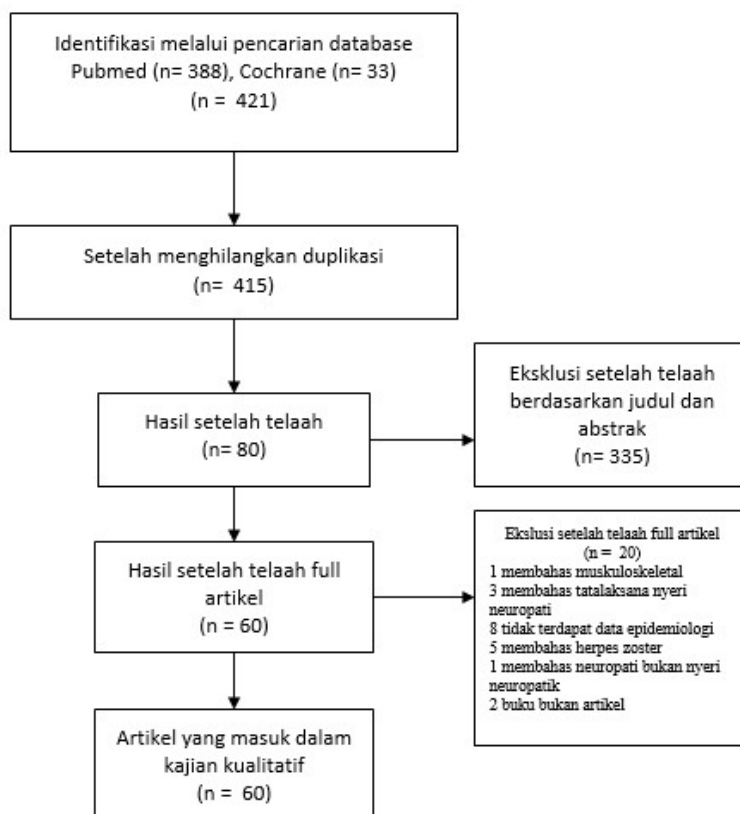
Prevalensi nyeri neuropatik secara global berkisar 2,6-11% (Adoukonou dkk, 2014; Laurent dkk, 2014; Fayaz dkk, 2016; Jiao dkk, 2016; Colloca dkk, 2017; Inoue dkk, 2017). Prevalensi lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan prevalensi (Sicras-Mainar dkk, 2012; Adoukonou dkk, 2014; Schaefer dkk, 2014; Fayaz dkk, 2016; Alicino dkk, 2017; Colloca dkk, 2017; Lu dkk, 2018; Muñoz dkk, 2018; Bang dkk, 2020).

Akan tetapi, pada usia >60 tahun prevalensi nyeri neuropatik *Post Herpetic Neuralgia* menunjukkan bahwa prevalensi laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan (Sato dkk, 2017). Selain itu, pada penelitian di Korea, tidak ditemukan perbedaan prevalensi antara laki-laki atau perempuan pada kondisi nyeri neuropatik yang diakibatkan Diabetes (Bang dkk, 2020). Nyeri neuropatik ini juga meningkat berdasarkan peningkatan usia (Cebrián-Cuenca dkk, 2011; Albrecht dkk, 2015; Fayaz dkk, 2016; Colloca dkk, 2017). Prevalensi nyeri neuropatik pada pasien diabetes, diabetik neuropati, kanker, PHN yang diakibatkan Herpes Zoster, HIV, dan *spinal injury* yang diakibatkan pembedahan mencapai 10-20%, 40-50%, 16,8%, 4,3-30%, 11%. 26-34,2% (Aunhachoke dkk, 2011; Cebrián-Cuenca dkk, 2011; Gore dkk, 2012; Sicras-Mainar dkk, 2012; Rayment dkk, 2013; Ultsch dkk, 2013; Bricout dkk, 2014; Cho dkk, 2014; Didangelos dkk, 2014; Kawai dkk, 2014; Laurent dkk, 2014; Levi dkk, 2015; Jiao dkk, 2016; Alicino dkk, 2017; Sato dkk, 2017; Van Wijck dkk, 2017; Curran dkk, 2018; Lu dkk, 2018; Mizukami dkk, 2018; Muñoz dkk, 2018; Schmidt-Ott dkk, 2018; Matthews dkk, 2020).

Total biaya yang dihabiskan secara global untuk penatalaksanaan nyeri neuropatik mencapai \$600 miliar atau sekitar 8000 triliun rupiah per-tahun (Gutierrez dkk, 2014). Sedangkan untuk total biaya per kasus per pasien per tahun berkisar 2 juta – 40 jutaan (Sicras-Mainar dkk, 2012; Ultsch dkk, 2013; Cheong dkk, 2014; Gater dkk, 2015; Nilsson dkk, 2015; Salleras dkk, 2016; Muñoz dkk, 2018). Pada aspek kualitas hidup, nyeri neuropatik mengakibatkan

penurunan semua komponen kualitas hidup seperti status kesehatan, kesehatan mental (kecemasan, depresi), aktifitas, tidur, dan produktivitas bekerja bila dibandingkan dengan penyakit parah kronik lainnya (O'Connor, 2009; Langley dkk, 2013; Mann dkk, 2013; Adoukonou dkk, 2014; Andrew

dkk, 2014; Schaefer dkk, 2014; Schaefer dkk, 2014; Inoue dkk, 2017). Ringkasan hasil artikel mengenai etiologi, prevalensi, biaya dan kualitas hidup penderita nyeri neuropatik disajikan pada tabel 1.



Gambar 1. Alur Pencarian Artikel

Tabel 1. Hasil Pencarian Artikel

| Penulis | Rancangan Studi | Kajian Studi | Hasil Studi |
|-------------------------------------|-----------------|------------------|---|
| Nyeri neuropatik (All-cause) | | | |
| Colloca dkk, 2017 | Review | Nyeri neuropatik | Penelitian epidemiologi yang dilakukan di beberapa negara seperti Inggris, Amerika Serikat, Perancis dan Brazil menunjukkan prevalensi nyeri neuropatik berkisar 7-10%. Keadaan ini terjadi lebih banyak pada wanita dibandingkan laki-laki dengan prevalensi 8% vs 5,7%, |

| | | | |
|---------------------------|-------------------------------------|---|---|
| | | | secara berturut-turut. Selain itu, keadaan ini meningkat berdasarkan usia (< 49 tahun berkisar 5,6% dan > 50 tahun berkisar 8,9%). |
| Fayaz dkk, 2016 | Systematic Review dan Meta-Analysis | Prevalensi nyeri kronik di UK | Prevalensi nyeri neuropatik di UK (Inggris) berkisar diantara 8,2%-8,9%. Prevalensi perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki berkisar (9,2-10,2% dan 6,7-7,9%). Selain itu, keadaan ini meningkat berdasarkan usia yaitu 18-39 tahun yaitu 6,3%, 40-59 tahun yaitu 9,7%, dan >60 tahun yaitu 10,4%. |
| Hicks and Selvin, 2019 | Review | Epidemiologi periferal neuropatik | Prevalensi diabetik neuropati di Amerika dan Eropa berkisar pada berkisar antara 6-51% pada orang dewasa dengan diabetes. Pada diabetes mellitus tipe 1 menunjukkan prevelensi diabetik neuropati yaitu 6% sebagai <i>baseline</i> dan meningkat menjadi 30% setelah diikuti selama 13-14 tahun. Sedangkan pada pasien diabetes melitus tipe 2 menunjukkan prevalensi sebesar 42%. |
| McCarberg dkk., 2017 | Review | Nyeri neuropatik | Nyeri neuropatik disebabkan berbagai kondisi penyakit seperti diabetes, herpes, trigeminal neuralgia, <i>multiple sclerosis</i> , stroke, <i>spinal cord injury</i> , trauma, <i>phantom limb</i> , HIV, kanker, <i>cervical radiculopathy</i> , nyeri tulang belakang, dan sindrom karpal tunel. Intensitas nyeri pada kondisi nyeri neuropatik tersebut bervariasi meliputi 80% untuk diabetik periferal neuropati (51% moderat; 29% parah) 42, 59% untuk PHN, 78% untuk <i>spinal cord injury</i> (52% moderat; 26% parah) 44, 83% untuk trauma/pembedahan (48% moderat; 35% parah), 76% untuk HIV(40% moderat; 36% parah), dan 93% untuk nyeri tulang belakang kronis (52% moderat; 41% parah). |
| Kerstman dkk.,2017 | Review | Nyeri neuropatik | Nyeri neuropatik berdampak pada individu atau masyarakat secara umum, terlebih pada sumber daya, biaya, and produktivitas. |
| Andrew dkk., 2014 | Systematic Review | Biaya nyeri neuropatik pada pasien non kanker | Total 20% prevalensi nyeri kronik, sekitar 7% termasuk nyeri neuropatik. Keadaan ini secara signifikan mempengaruhi kehidupan sehari-hari, efisiensi kerja, dan penurunan kualitas hidup secara keseluruhan. |
| Smith and Torrance., 2012 | Review | Epidemiologi nyeri neuropatik | Nyeri neuropatik dihubungkan dengan rendahnya kesehatan secara |

| | | | |
|------------------------------------|-------------------|--|--|
| O connor dkk., 2009 | Review | Dampak kualitas hidup penderita nyeri neuropatik | umum, dibandingkan dengan penyakit kronik parah lainnya. Pasien dengan nyeri neuropatik mengakibatkan penurunan semua komponen kualitas hidup, termasuk pekerjaan dan mobilitas. |
| Gutierrez dkk., 2015 | Review | Sindrom Nyeri Neuropatik | Nyeri neuropatik mengakibatkan gangguan pada jutaan pasien di seluruh dunia dengan biaya yang dihabiskan mencapai \$600 miliar atau sekitar 8000 triliun rupiah. |
| Nyeri neuropatik (Diabetes) | | | |
| Didangelos dkk., 2014 | Review | Nyeri neuropatik pada pasien diabetes | Prevalensi nyeri neuropatik yang diakibatkan diabetes mencapai 10-20% dari populasi pasien diabetes, dan 40-50% dari populasi pasien neuropati diabetes. |
| Nyeri neuropatik (Kanker) | | | |
| Rayment dkk.,2013 | Review | Nyeri Neuropatik pada pasien kanker | Penderita nyeri neuropatik yang diakibatkan kanker yaitu sebesar 16,8% dan berdampak pada penurunan kehidupan sehari-hari pasien meliputi aktivitas, kognitif dan fungsi sosial. |
| Nyeri neuropatik (PHN) | | | |
| Harvey dkk., 2020 | Systematic Review | Beban ekonomi Herpes Zoster dan PHN di Amerika Serikat | 1,1 juta penderita herpes zoster di Amerika 114.000 diantaranya mengalami PHN. Kondisi ini menghabiskan biaya \$2,4 juta atau sekitar 33,6 miliar rupiah dan mengakibatkan kehilangan produktivitas |
| Kawai dkk., 2014 | Systematic Review | Insiden Herpes Zoster dan PHN global | Studi menunjukkan bahwa 3-5/1000 populasi mengalami Herpes Zoster di Amerika Utara, Eropa dan Asia pasifik, dimana 5-30% dapat berkembang menjadi PHN. Selain itu hospitalisasi dapat terjadi pada 2-25/100.000 populasi, terutama pada populasi lanjut usia. |
| Gater dkk., 2015 | Systematic Review | Beban ekonomi Herpes Zoster dan PHN di eropa | Berdasarkan Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa biaya yang dihabiskan per kasus di Eropa meliputi Belgia € 329.22-2037.86 atau sekitar 5,6-34 juta rupiah, Perancis € 672.76 atau sekitar 11,5 juta rupiah, Jerman € 1002 – 1917 atau sekitar 17,2-33 juta, Itali € 166.65 atau sekitar 2,8 juta rupiah, Spanyol € 647.82- 968.78 atau sekitar 11-17 juta rupiah, Swedia € 902.88 atau sekitar 15 juta rupiah, dan Swiss € 381.15- 2442.99 atau sekitar 6- 43 juta rupiah.. Pada penelitian ini tidak ditemukan biaya yang dihabiskan di Negara Inggris. Selain itu, pada penelitian ini juga dilakukan studi mengenai efek PHN |

| | | | |
|---|-------------------|--|--|
| Chen dkk., 2017 | Systematic Review | Herpes Zoster dan PHN di Asia Pasifik | terhadap tujuh domain status kesehatan meliputi aktivitas umum, mood, kemampuan berjalan, hubungan sosial, tidur dan menikmati hidup. Pada ketujuh domain ini, tidur merupakan domain yang paling berdampak akibat nyeri yang dirasakan, sedangkan yang paling sedikit terdampak akibat PHN adalah kemampuan berjalan. PHN merupakan komplikasi yang diakibatkan oleh Herpes Zoster dan lebih dari setengah pasien Herpes Zoster yang dirawat di Rumah Sakit memiliki PHN |
| Nyeri neuropatik (<i>All cause</i>) Bang dkk., 2020 | Observasional | Prevalensi penyebab paling sering nyeri neuropatik di Korea Selatan | Prevalensi 4 penyakit penyebab paling sering yang mengakibatkan neuropathic pain di Korea Selatan yaitu <i>complex regional pain syndrome</i> (CRPS), <i>post-herpetic neuralgia</i> (PHN), <i>trigeminal neuralgia</i> (TN), dan <i>diabetic neuropathy</i> (DN). Prevalensi CRPS berkisar antara 26.3-32.8%, PHN berkisar antara 0,16%-0,22%, TN berkisar antara 0,076%-0,081%, dan DN 0,08%-0,12%. Pada penyakit CRPS, PHN and TN perempuan lebih banyak terkena dibandingkan laki-laki. Akan tetapi pada DN tidak terdapat perbedaan pada perempuan dan laki-laki. |
| Inoue dkk., 2017 | Observasional | Prevalensi dan dampak nyeri neuropatik di Jepang | Prevalensi penderita nyeri neuropatik di Jepang sebesar 3.2%. Penderita nyeri neuropatik menunjukkan penurunan kualitas hidup secara signifikan ($p < 0,001$), peningkatan tekanan psikologis ($p < 0,001$), menurunnya kualitas tidur ($p < 0,001$), dan peningkatan kehilangan waktu kerja dibandingkan yang tidak menderita nyeri neuropatik. Berdasarkan penelitian ini ditemukan bahwa penurunan Kualitas hidup berhubungan secara signifikan dengan rasa nyeri (hiperalgesia termal dan nyeri yang diinduksi tekanan). |
| Adoukonou dkk., 2014 | Observasional | Prevalensi dan karakteristik nyeri kronik dengan komponen neuropatik di Parakou, Benin | Studi di sub-Sahara Afrika menunjukkan prevalensi nyeri neuropatik sebesar 6,3%, dengan faktor penyebab paling sering yaitu umur, matrimonial status, pekerjaan, indeks masa tubuh, diabetes, riwayat penyakit herpes zoster, riwayat pembedahan, trauma otak. Gejala yang dirasakan pada penderita NeP |

| | | | |
|--------------------------|---------------|---|---|
| Schaefer dkk., 2014 | Observasional | Beban nyeri neuropatik perifer dan pusat di Amerika Serikat | meliputi panas (87.6%), serasa ditusuk-tusuk (82.8%), kaku (66.9%), perasaan geli (63.4%), and perasaan tertetrum (48.3%). Prevalensi perempuan lebih sering terkena dibandingkan pada laki-laki. Nyeri neuropatik mengakibatkan perburukan atau penurunan pada kualitas hidup pasien seperti status kesehatan, kesehatan mental (kecemasan, depresi), aktifitas, dan tidur. |
| Langley dkk., 2013 | Observasional | Beban nyeri neuropatik di Eropa Barat | Berdasarkan data dari Inggris, Perancis, Spanyol, Jerman, dan Italia menunjukkan bahwa pasien dengan nyeri neuropatik melaporkan prevalensi yang lebih tinggi terhadap rasa nyeri yang parah dalam keseharian (38.12% vs 12.67%, $p < 0.05$), tidak masuk bekerja (39.68% vs 55.56%; $p < 0.05$), tidur yang terganggu (59.14% vs 46.73%; $p < 0.05$), insomnia (45.61% vs 29.78%; $p < 0.05$), kecemasan (42.42% vs 31.99%; $p < 0.05$), dan depresi (35.25% vs 24.03%; $p < 0.05$). Penderita nyeri neuropatik juga mengakibatkan peningkatan resiko tidak dapat masuk kerja (39.78% vs 21.47%; $p < 0.05$) dan kehadiran dalam bekerja (86.48% vs. 66.70%; $p < 0.050$). |
| Attal dkk., 2011 | Observasional | Beban Nyeri Neuropatik di Perancis | Hasil penilaian kualitas hidup menunjukkan bahwa penderita nyeri neuropatik mengalami penurunan secara signifikan, termasuk pada skor fisik dan mental ($p < 0.0005$). |
| Toftthagen dkk., 2019 | Observasional | Kualitas hidup penderita nyeri neuropatik | Sebesar 40% penderita kanker menunjukkan gejala nyeri neuropatik. Selain itu, pasien tersebut juga melaporkan terjadinya penurunan kualitas hidup dan peningkatan skor emosional distress. |
| VanDenKerkhof dkk., 2016 | Observasional | Epidemiologi nyeri neuropatik di Kanada | Nyeri neuropatik menunjukkan hasil sebagai prediktor utama dalam perburukan kualitas hidup dan menurunkan tingkat kesejahteraan secara keseluruhan. Etiologi atau penyebab nyeri neuropatik tidak mempengaruhi hasil dampaknya terhadap kualitas hidup pasien . |
| Poliakov and Toth., 2011 | Observasional | Dampak nyeri neuropatik pada pasien polineuropati | Nyeri neuropatik menunjukkan hasil sebagai prediktor utama dalam perburukan kualitas hidup dan menurunkan tingkat kesejahteraan secara keseluruhan. Etiologi atau penyebab nyeri neuropatik tidak mempengaruhi hasil dampaknya terhadap kualitas hidup pasien. |

| | | | |
|--|---------------|---|---|
| Pérez dkk. 2017 | Observasional | Dampak nyeri neuropatik terhadap kualitas hidup | Semua pasien nyeri neuropatik menunjukkan nilai kualiyas hidup yang sangat rendah. Hasil EQ-5D pada pasien nyeri neuropatik menunjukkan nilai 0.36. |
| Brodzsky dkk., 2015 | Observasional | Kualitas hidup pasien penderita nyeri neuroaptik non diabetik di Hungaria | Diantara 111 pasien yang teridentifikasi nyeri neuropatik non-diabetes memiliki rataaan usia 62 tahun, dimana 69% merupakan perempuan. Hasil pengujian EQ-5D menghasilkan nilai yang lebih rendah 44% dibandingkan orang normal. |
| Schaefer dkk., 2014 | Observasional | Kualitas hidup dan biaya nyeri neuropatik perifer di Amerika Serikat | Hasil studi di Amerika menunjukkan perempuan lebih sering terkena nyer neuropati (53%) dibandingkan laki-laki, dimana 76% penderita ini memiliki nyeri moderat sampai parah. Nyeri neuropatik yang terjadi mengakibatkan gangguan tidur (37.0%), kecemasan (34.0%), dan depresi (33.0%). Biaya langsung dan tidak langsung per subjek dalam penanganan nyeri neuropatik \$8055 dan \$13,733 atau sekitar 112 juta rupiah dan 192 ribu rupiah per tahun. |
| Muñoz dkk., 2018 | Observasional | Evaluasi kualitas hidup pasien penderita nyeri neuropatik | Rataan biaya per pasien setiap bulan untuk penatalaksanaan nyeri neuropatik mencapai \$679 atau sekitar 9.506.000 rupiah |
| Nyeri neuropatik (Kanker dan Kemoterapi) | | | |
| Pereira dkk., 2017 | Observasional | Nyeri neuropatik setelah tatalaksana kanker payudara | Sebanyak 30,8% pasien kanker payudara menderita nyeri neuropatik. Stage kanker dan mastektomi merupakan faktor resiko tertinggi yang dapat mengakibatkan nyeri neuropatik. |
| Paredes dkk., 2011 | Observasional | Nyeri neuropatik pada pasien-pasien kanker | Sebanyak 30% dari 8615 pasien kanker merasakan nyeri, dan 19% nya dihuungkan dengan nyeri neuropatik. |
| Kautio dkk., 2011 | Observasional | Beban kemoterapi menginduksi nyeri neuropatik | Sebanyak 59% pasien kanker yang dilakukan kemoterapi (90 orang) mengalami gejala nyeri neuropatik meliputi perasaan geli (71%), kekakuan (58%), gangguan fungsi sensori (46%) dan nyeri pada tangan serta kaki (40%). |
| Pereira dkk., 2015 | Observasional | Komplikasi neurologis pada pasien kanker payudara | Insiden komplikasi neurologi yang paling sering terjadi di tahun pertama selama pengobatan kanker payudara adalah nyeri neuropatik yang mencapai 30,8%. |
| Nyeri neuropatik (HIV) | | | |
| Jiao dkk., 2016 | Observasional | Gangguan nyeri neuropatik pada pasien HIV | Nyeri neuropatik merupakan kedua terbanyak jenis nyeri yang dirasakan pasien HIV yang mencapai 11%. |
| Nyeri neuropatik (Spinal Injury) | | | |

| | | | |
|--|---------------|--|---|
| Mann dkk., 2013 | Observasional | Beban <i>injury</i> pada tulang belakang yang dihubungkan dengan nyeri neuropatik di Amerika Serikat | <i>Spinal cord injury</i> merupakan salah satu faktor resiko terjadinya nyeri neuropatik. Hasil analisis pada penderita ini menunjukkan insomnia (28,2%), depresi (25,2%), ansietas (23,3%), nyeri (moderate to severe 77,7%), dan gangguan terhadap pekerjaan (38%). Selain itu, biaya yang dihabiskan per pasien untuk penatalaksanaannya mencapai \$ 26.270 atau sebesar 369 juta. |
| Gore dkk., 2012 | Observasional | Beban nyeri tulang belakang | Total 101,294 populasi penderita yang dilakukan studi di New York (watertown) menunjukkan bahwa 34,2% terdeteksi sebagai nyeri neuropatik, dengan total biaya yang dihabiskan mencapai \$1572 per tahun atau sekitar 22.105.000 rupiah per kasus. |
| Cho dkk., 2014 | Observasional | Prevalensi nyeri neuropatik pada pasien pembedahan lumbar spinal | Berdasarkan Studi di Korea menyatakan bahwa 1.109 pasien yang pernah melakukan pembedahan tulang belakang, sebanyak 36%-nya mengalami nyeri neuropatik. Pada pasien yang mengalami nyeri neuropatik menunjukkan penurunan kualitas hidup dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami nyeri neuropatik (0,49 vs 0,53). |
| Nyeri neuropatik (Neuropati Diabetik) | | | |
| Maiga dkk., 2020 | Observasional | Nyeri neuropatik akibat diabetes di Mali, Afrika Barat | Studi dari Mali (Afrika Barat) menunjukkan 86,9% dari total 252 pasien diabetes mengalami nyeri neuropatik. |
| Sasaki dkk., 2021 | Observasional | Survei terhadap pasien Diabetik Neuropati di Jepang | Penelitian di Jepang menunjukkan bahwa 22,8% pasien dengan diabetes memiliki nyeri neuropatik perifer (<i>Bilateral foot pain</i>). |
| Nyeri neuropatik (PHN) | | | |
| Bricout dkk., 2014 | Observasional | Beban herpes zoster yang dihubungkan dengan nyeri neuropatik pada pasien usia >50 tahun di Italia | Berdasarkan hasil Studi dari Italia yang melibatkan pasien HZ dengan usia >50 tahun menyatakan bahwa dari 413 pasien Herpes Zoster (HZ) 20,6%-nya dihubungkan dengan nyeri neuropatik. Pada pasien ini terjadi penurunan kualitas hidup dibandingkan orang dengan keadaan normal. |
| Laurent dkk., 2014 | Observasional | Prevalensi dan Kualitas hidup penderita PHN di Perancis | Studi yang dilakukan di Perancis terhadap pasien yang menderita nyeri kronik yang melibatkan 4518 pasien menunjukkan 2,6% menderita PHN. |
| Matthews dkk., 2020 | Observasional | Beban penyakit PHN pada pasien usia >80 tahun di UK | Studi di UK yang melibatkan pasien dengan usia >80 tahun menunjukkan 8,43% pasien mengalami PHN dari |

| | | | |
|------------------------------|---------------|--|--|
| Van Wijck and Aerssens.,2017 | Observasional | Kualitas hidup penderita PHN akibat Herpes Zoster | pasien yang mengalami Herpes Zoster. Hasil studi dari 661 pasien yang menderita Herpes Zoster menunjukkan bahwa 18,8%-nya mengalami PHN dan mengakibatkan penurunan kualitas hidup. |
| Cheong and Lee., 2014 | Observasional | Prevalensi penderita PHN di Korea Selatan | Prevalensi PHN di Korea mencapai 2,88 per 1000 person dengan total biaya yang dihabiskan per pasien mencapai 161-240 USD atau setara dengan 2.270.000- 3.384.000 rupiah. |
| Lu dkk.,2018 | Observasional | Beban PHN di Beijing China | Studi di Beijing Cina menunjukkan bahwa dari total 217 pasien yang menderita Herpes Zoster, 4,3% diantaranya menunjukkan PHN, dimana perempuan lebih rentan terkena dibandingkan laki-laki. |
| Nilsson dkk., 2015 | Observasional | Beban PHN di Swedia | Biaya yang dihabiskan untuk penatalaksanaan pasien Herpes Zoster yang berkembang menjadi PHN di Swedia mencapai €870 atau sekitar 14.958.000 rupiah. |
| Sato dkk., 2017 | Observasional | Beban PHN pada usia > 60 tahun di Jepang | Penelitian di jepang pada pasien Herpes Zoster dengan usia >60 tahun sekitar 9,2% berkembang menjadi PHN, dimana laki-laki lebih rentan dibandingkan perempuan. |
| Albrecht dkk., 2015 | Observasional | Beban PHN di Polandia | Insiden Herpes Zoster sebagai faktor resiko nyeri neuropati di polandia mencapai 338,8/100,000. Insiden ini meningkat seiring peningkatan usia. |
| Aunhachoke dkk., 2011 | Observasional | Dampak PHN terhadap kualitas hidup dan biaya di Thailand | Sebanyak 35 pasien atau sekitar 19,4% dari 180 pasien Herpes Zoster mengalami PHN di thailand. Keparahan nyeri yang dirasakan berkorelasi dengan kuat terhadap kehidupan sehari-hari. |
| Muñoz-Quiles dkk., 2018 | Observasional | Dampak PHN pada usia > 50 tahun | Sebanyak 87,086 kasus Herpes Zoster yang terjadi di Spanyol, 13,658 (15,7%) diantaranya berkembang menjadi PHN, dimana perempuan menunjukkan prevalensi lebih tinggi dibandingkan laki-laki. |
| Salleras dkk., 2015 | Observasional | PHN di Spanyol | Rataan biaya pengobatan yang dihabiskan pasien Herpes Zoster yang disertai PHN lebih besar dbandingkan hanya menderita Herpes Zoster saja (916,66 vs 301.52 euros) . |
| Levi dkk., 2015 | Observasional | Beban PHN di Tuscany Italia | Komplikasi yang paling umum terjadi pada pasien Herpes Zoster di Tuscany Italia yaitu nyeri neuropatik yang mencapai 24,2%. |
| Hong dkk., 2016 | Observasional | Epidemiologi PHN di Korea | Hasil temuan di korea menunjukkan bahwa insiden PHN di Korea mencapai 2,5 per 1000 orang/ tahun. |

| | | | |
|---------------------------|---------------|--|--|
| Ultsch dkk., 2013 | Observasional | Epidemiologi dan beban biaya PHN di Jerman | Rasa nyeri yang dirasakan pada pasien ini berdampak pada penurunan kualitas hidup. Berdasarkan penelitian di Jerman menyatakan bahwa 5% dari pasien yang menderita Herpes Zoster berkembang menjadi <i>Post Herpetic Neuralgia</i> . Biaya penatalaksanaan kondisi ini mencapai 1.123 euros atau sekitar 19.250.000 rupiah per subjek. |
| Alicino dkk., 2017 | Observasional | Insiden PHN di Italia | Hasil penelitian di Italia menunjukkan bahwa 22,7% dari penderita Herpes Zoster akan berkembang mengalami PHN, dengan prevalensi perempuan jauh lebih tinggi dibandingkan laki-laki dan kejadian ini meningkat seiring dengan meningkatnya usia. |
| Serpell dkk., 2014 | Observasional | Beban PHN pada pasien usia >50 tahun di UK | Berdasarkan hasil studi mengenai kualitas hidup di UK (Inggris) menunjukkan penurunan secara signifikan kualitas hidup pasien dibandingkan dengan populasi normal. Selain itu juga ditemukan bahwa pasien-pasien ini tidak merasa puas terhadap pengobatan yang diberikan pada kondisi PHN. |
| Cebrián-Cuenca dkk., 2011 | Observasional | Epidemiologi dan beban biaya PHN di Valencia Spanyol | Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan di Valencia Spanyol menunjukkan bahwa terjadi PHN meningkat dengan peningkatan usia dari 21,9% dengan usia < 50 tahun menjadi 59,2% pada pasien dengan usia >70 tahun. |
| Sicras-mainar dkk., 2012 | Observasional | Insiden dan biaya PHN | Berdasarkan rekrutmen sebanyak 1506 pasien dengan Herpes Zoster menunjukkan bahwa 15,1% diantaranya terdeteksi memiliki PHN, dimana 59,2% pasien tersebut adalah perempuan. Total biaya yang dihabiskan adalah 1827,1 euros atau sekitar 31.400.000 rupiah. |
| Curran dkk., 2018 | Observasional | Dampak PHN pada penderita usia > 50 tahun di Jerman | Sebanyak 61 pasien atau sekitar 11,9% pasien dari total 513 pasien Herpes Zoster dengan usia > 50 tahun di Jerman berkembang menjadi PHN. Selain itu, terjadi penurunan kualitas hidup pada pasien tersebut. |
| Mizukami dkk., 2018 | Observasional | Dampak PHN pada penderita usia > 60 tahun di Jepang | Hasil studi di Jepang dengan melibatkan 412 orang dewasa dengan usia >60 tahun yang menderita Herpes Zoster menunjukkan 38 orang (9,2%) tersebut berkembang menjadi PHN. |
| Schmidt-Ott dkk., 2018 | Observasional | Insiden dan biaya PHN pada penderita >50 tahun di Jerman | Total 513 pasien usia > 80 tahun dengan Herpes Zoster di Jerman, 11,9% diantaranya berkembang mengalami PHN |

PEMBAHASAN

Nyeri neuropatik merupakan suatu kondisi yang diakibatkan lesi atau penyakit pada sistem somatosensory (International Association for the Study of Pain, 2019). Lesi yang terjadi dapat berasal dari sistem syaraf perifer atau pusat (Zhuo dkk, 2011)⁶⁶. Kondisi ini dikarakterisasi dengan adanya gejala hiperalgesia dan allodinia⁶⁷. Hiperalgesia merupakan keadaan peningkatan sensitivitas terhadap nyeri, sedangkan allodinia merupakan respon nosiseptif terhadap rangsangan yang tidak berbahaya (Cavalli dkk, 2019). Lesi syaraf atau kerusakan syaraf yang terjadi berdampak terhadap plastisitas dan neuropeptida yang dapat menghasilkan pembentukan potensial aksi ektopik dan menghasilkan rasa nyeri (Latremoliere dan Woolf, 2009). *Glutamate*, *Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)*, *Substances P* dan *Brain-Derived Neuropathic Factor (BDNF)* merupakan neuropeptida yang terdampak (Latremoliere dan Woolf, 2009; Ahlawat, 2017). Kondisi atau rasa nyeri yang dirasakan akibat kerusakan pada syaraf inilah yang mengakibatkan penurunan kualitas hidup penderita dengan *range* nyeri dari moderat ke parah (McCarberg dkk, 2017).

Berbagai macam etiologi dapat mengakibatkan kondisi nyeri neuropatik yaitu Diabetes Melitus, *Stroke*, PHN yang dihubungkan Herpes zoster, HIV, dan Kemoterapi (McCarberg dkk, 2017). Kondisi hiperglikemia pada pasien diabetes melitus mengakibatkan aktivasi berbagai macam jalur yang mampu mengakibatkan kerusakan terhadap syaraf seperti *Polyol Pathway*,

Hexosamine Pathway, *Protein Kinase-Cs (PKC) Signaling*, *Oxidative Stress*, *Advanced Glycation End Products Pathway (AGE)*, *Poly ADP Ribose Polymerase (PAPR) Pathway*, *Mitogen-Activated Upregulation Protein Kinase pathway*, *NF-κB Signaling*, *Hedgehog Pathways*, *TNF-α Signaling*, *Cyclooxygenase Pathway*, *Interleukins*, *Lipoxygenase Pathway*, *Nerve Growth Factor*, *Wnt Pathway*, *Autophagy*, dan *Glycogen Synthase Kinase 3 signaling* (Yagihashi dkk, 2011; Dewanjeea dkk, 2018). Pada kondisi stroke diketahui bahwa reseptor opioid, lysophosphatidic acid receptor-1 (LPA1) dan lysophosphatidic acid receptor-3 memiliki peranan yang sangat penting dalam terjadinya kerusakan pada syaraf (Ueda dkk, 2018). Sedangkan pada kondisi PHN dan HIV, virus memegang peranan penting dalam terjadinya kerusakan syaraf secara langsung ataupun secara tidak langsung akibat inflamasi yang dihasilkan melalui sekresi *Interferon* dan atau TNF-alpha (Bennett dan Watson, 2009; Schütz SG dan Robinson-Papp, 2013; Wang dkk, 2014; Rosato dan Leib, 2015). Akan tetapi pada kondisi kemoterapi, nyeri neuropatik diakibatkan oleh pengobatan itu sendiri yaitu obat-obatan yang digunakan untuk penatalaksanaan penyakit kanker melalui berbagai macam mekanisme mengikuti mekanisme kerja obat kanker yang digunakan meliputi rusaknya transport pada axon, perubahan kanal-ion dan aktivitas reseptor, stres oksidatif dan kerusakan pada mitokondria (Sisignano dkk, 2014). *taxane*, *platinum*, *vinka alkaloid*, *talidomide*, *bortezomib* dan *interferon* merupakan obat-

obatan kemoterapi yang mengakibatkan kerusakan syaraf (Staff dkk, 2017).

KESIMPULAN

Nyeri neuropatik disebabkan berbagai macam penyebab seperti diabetes, herpes, trigeminal neuralgia, *multiple sclerosis*, stroke, *spinal cord injury*, HIV, kanker, dan nyeri tulang belakang. Prevalensi perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki dan meningkat seiring meningkatnya usia. Kondisi ini memberikan beban global yang berdampak pada biaya dan penurunan kualitas hidup seperti status kesehatan, kesehatan mental (kecemasan, depresi), aktifitas, tidur, dan produktivitas bekerja bila dibandingkan dengan penyakit parah kronik lainnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung, Program Studi S-1 Farmasi STIKes Bakti Tunas Husada, dan Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) Kementerian Keuangan atas dorongan yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA / REFERENCE

1. International Association for the Study of Pain. Epidemiology of neuropathic pain: how common is neuropathic pain, and what is its impact? Washington: IASP. Tersedia di https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/neuropathic-pain/?ItemNumber=3934%22%20t%20%22_blank%22. (Diakses pada 25 Agustus, 2020).
2. Arezzo JC, Schaumburg HH, Spencer PS. Structure and function of the somatosensory system: a neurotoxicological perspective. *Environ Health Perspect*. 1982; 44: 23-30.
3. Pleger B, Villringer A. The human somatosensory system: from perception to decision making. *Prog Neurobiol*. 2013; 103: 76-97.
4. Schug SA, Daly HCS, Stannard KJD. Pathophysiology of Pain. In: Fitridge R, Thompson M, editors. *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. 20. Tersedia di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534269>.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7): e1000097.
6. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17002.
7. Fayaz A, Croft P, Langford RM, Donaldson LJ, Jones GT. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open*. 2016 Jun 20; 6(6): e010364.
8. Hicks CW and Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019; 19(10): 86.
9. McCarberg B, D'Arcy Y, Parsons B, Sadosky A, Thorpe A, Behar R. Neuropathic pain: a narrative review of etiology, assessment, diagnosis, and treatment for primary care providers. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33(8): 1361-9.
10. Kerstman E, Ahn S, Battu S, Tariq S, Grabois M. Neuropathic pain. *Handb Clin Neurol*. 2013; 110: 175-87.
11. Andrew R, Derry S, Taylor RS, Straube S, Phillips CJ. The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain. *Pain Pract*. 2014; 14(1): 79-94.
12. Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Headache Rep*. 2012; 16(3): 191-8.
13. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(2): 95-112.
14. Gutierrez J, Raju S, Riley JP, Boulis NM. Introduction to neuropathic pain syndromes. *Neurosurg Clin N Am*. 2014; 25(4): 639-62.
15. Didangelos T, Doupis J, Veves A. Painful diabetic neuropathy: clinical aspects. *Handb Clin Neurol*. 2014; 126: 53-61.
16. Rayment C, Hjermstad MJ, Aass N, Kaasa S, Caraceni A, Strasser F, Heitzer E, Fainsinger R, Bennett MI; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Neuropathic cancer pain: prevalence, severity, analgesics and

- impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med.* 2013; 27(8): 714-21.
17. Harvey M, Prosser LA, Rose AM, Ortega-Sanchez IR, Harpaz R. Aggregate health and economic burden of herpes zoster in the United States: illustrative example of a pain condition. *Pain.* 2020; 161(2): 361-8.
 18. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open.* 2014; 4(6): e004833.
 19. Gater A, Uhart M, McCool R, Préaud E. The humanistic, economic and societal burden of herpes zoster in Europe: a critical review. *BMC Public Health.* 2015; 15: 193.
 20. Chen LK, Arai H, Chen LY. Looking back to move forward: a twenty-year audit of herpes zoster in Asia-Pacific. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1): 213.
 21. Bang S, Kim YS, Lee S, Park U, Kim TK, Choi Y. Prevalence of common causes of neuropathic pain in Korea: population-based observational study. *J Int Med Res.* 2020 ;48(7): 300060519888102.
 22. Inoue S, Taguchi T, Yamashita T, Nakamura M, Ushida T. The prevalence and impact of chronic neuropathic pain on daily and social life: A nationwide study in a Japanese population. *Eur J Pain.* 2017; 21(4): 727-37.
 23. Adoukonou T, Gnonlonfoun D, Kpozehouen A, Adjien C, Tchaou B, Tognon-Tcheignonsi F, Adechina H, Covi R, Houinato D. Prévalence et caractéristiques des douleurs chroniques avec caractère neuropathique en population générale à Parakou au nord du Bénin en 2012 [Prevalence and characteristics of chronic pain with neuropathic component at Parakou in northern Benin in 2012]. *Rev Neurol (Paris).* 2014; 170(11): 703-11.
 24. Schaefer C, Mann R, Sadosky A, Daniel S, Parsons B, Nieshoff E, Tuchman M, Nalamachu S, Anshel A, Stacey BR. Burden of illness associated with peripheral and central neuropathic pain among adults seeking treatment in the United States: a patient-centered evaluation. *Pain Med.* 2014; 15(12): 2105-19.
 25. Langlely PC, Van Litsenburg C, Cappelleri JC, Carroll D. The burden associated with neuropathic pain in Western Europe. *J Med Econ.* 2013; 16(1): 85-95.
 26. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain.* 2011; 152(12): 2836-43.
 27. Tofthagen C, Visovsky C, Dominic S, McMillan S. Neuropathic symptoms, physical and emotional well-being, and quality of life at the end of life. *Support Care Cancer.* 2019; 27(9):3357-3364.
 28. VanDenKerkhof EG, Mann EG, Torrance N, Smith BH, Johnson A, Gilron I. An Epidemiological Study of Neuropathic Pain Symptoms in Canadian Adults. *Pain Res Manag.* 2016; 2016: 9815750.
 29. Poliakov I, Toth C. The impact of pain in patients with polyneuropathy. *Eur J Pain.* 2011; 15(10): 1015-22.
 30. Pérez C, Margarit C, Sánchez-Magro I, de Antonio A, Villoria J. Chronic Pain Features Relate to Quality of Life More than Physiopathology: A Cross-Sectional Evaluation in Pain Clinics. *Pain Pract.* 2017; 17(7): 866-78.
 31. Brodzsky V, Péntek M, Komoly S, Bereczki D, Embey-Isztin D, Torzsa P, Gulácsi L. Quality Of Life Of Patients With Non-Diabetic Peripheral Neuropathic Pain; Results From A Cross-Sectional Survey In General Practices In Hungary. *Ideggyogy Sz.* 2015; 68(9-10): 325-30.
 32. Schaefer C, Mann R, Sadosky A, Daniel S, Parsons B, Nalamachu S, Stacey BR, Tuchman M, Anshel A, Nieshoff E. Health status, function, productivity, and costs among individuals with idiopathic painful peripheral neuropathy with small fiber involvement in the United States: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *J Med Econ.* 2014; 17(6): 394-407.
 33. Muñoz MMC, Villegas Estévez F, Jiménez López AJ, Cabezón Álvarez A, Soler López B. Evaluation of Quality of Life and Satisfaction of Patients with Neuropathic Pain and Breakthrough Pain: Economic Impact Based on Quality of Life. *Pain Res Treat.* 2018; 2018: 5394021.
 34. Pereira S, Fontes F, Sonin T, Dias T, Fragoso M, Castro-Lopes J, Lunet N. Neuropathic Pain After Breast Cancer Treatment: Characterization and Risk Factors. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 54(6): 877-88.
 35. Paredes GML, Del Moral González F, Martínez Del Prado P, Martí Ciriquián JL, Enrech Francés S, Cobo Dols M, Esteban González E, Ortega Granados AL, Majem Tarruella M, Cumplido Burón JD, Gascó Hernández A, López Miranda E, Ciria Santos JP, de Castro Carpeño FJ. First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. Results of the On study. *Ann Oncol.* 2011; 22(4): 924-30.
 36. Kautio AL, Haanpää M, Kautiainen H, Kalso E, Saarto T. Burden of chemotherapy-induced neuropathy--a cross-sectional study. *Support Care Cancer.* 2011; 19(12): 1991-6.

37. Pereira S, Fontes F, Sonin T, Dias T, Fragoso M, Castro-Lopes JM, Lunet N. Neurological complications of breast cancer: A prospective cohort study. *Breast*. 2015; 24(5): 582-7.
38. Jiao JM, So E, Jebakumar J, George MC, Simpson DM, Robinson-Papp J. Chronic pain disorders in HIV primary care: clinical characteristics and association with healthcare utilization. *Pain*. 2016; 157(4): 931-37.
39. Mann R, Schaefer C, Sadosky A, Bergstrom F, Baik R, Parsons B, Nalamachu S, Stacey BR, Tuchman M, Ansel A, Nieshoff EC. Burden of spinal cord injury-related neuropathic pain in the United States: retrospective chart review and cross-sectional survey. *Spinal Cord*. 2013; 51(7): 564-70.
40. Gore M, Sadosky A, Stacey BR, Tai KS, Leslie D. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012; 37(11): E668-77.
41. Cho YE, Moon SH, Whang CJ, Kim HJ. Prevalence of Neuropathic Pain and Its Disease Burden In Korea Patients With Lumbar Spine Surgery. *Value Health*. 2014; 17(7): A535-6.
42. Maiga Y, Diallo S, Konipo FDN, Sangho O, Sangaré M, Diallo SH, Mahamadou S, Péréon Y, Giumelli B, Coulibaly A, Daou M, Traoré Z, Sow Sylla D, Albakaye M, Guinto CO, Ouologuem M, Sissoko AS, Traoré HA, Coulibaly SP, Damier P, Attal N, Nizard J. Diabetic polyneuropathy with/out neuropathic pain in Mali: A cross-sectional study in two reference diabetes treatment centers in Bamako (Mali), Western Africa. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0241387.
43. Sasaki H, Takatsuna H, Inoue T, Matsui D, Sakoda H, Yokoyama M, Shiosakai K, Seki H, Uetake Y, Koizumi K. A Cross-sectional Survey of Patients with Suspected Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in Japan. *Intern Med*. 2021; 60(3): 357-65.
44. Bricout H, Perinetti E, Marchettini P, Ragni P, Zotti CM, Gabutti G, Volpi A, Franco E. Burden of herpes zoster-associated chronic pain in Italian patients aged 50 years and over (2009-2010): a GP-based prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 637.
45. Laurent B, Vicaut E, Leplège A, Bloch K, Leutenegger E. Prevalence and impact on quality of life of post-herpetic neuralgia in French medical centers specialized in chronic pain management: the ZOCAD study. *Med Mal Infect*. 2014; 44(11-12): 515-24.
46. Matthews I, Duong M, Parsons VL, Nozad B, Qizilbash N, Patel Y, Guimicheva B. Burden of disease from shingles and post-herpetic neuralgia in the over 80 year olds in the UK. *PLoS One*. 2020; 15(2): e0229224.
47. Van Wijck AJM, Aerssens YR. Pain, Itch, Quality of Life, and Costs after Herpes Zoster. *Pain Pract*. 2017; 17(6): 738-46.
48. Cheong C, Lee TJ. Prevalence and healthcare utilization of herpes zoster and postherpetic neuralgia in South Korea: disparity among patients with different immune statuses. *Epidemiol Health*. 2014; 36: e2014012.
49. Lu L, Suo L, Li J, Pang X. A retrospective survey on herpes zoster disease burden and characteristics in Beijing, China. *Hum Vaccin Immunother*. 2018; 14(11): 2632-5.
50. Nilsson J, Cassel T, Lindquist L. Burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Sweden. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 215.
51. Sato K, Adachi K, Nakamura H, Asano K, Watanabe A, Adachi R, Kiuchi M, Kobayashi K, Matsuki T, Kaise T, Gopala K, Holl K. Burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Japanese adults 60 years of age or older: Results from an observational, prospective, physician practice-based cohort study. *J Dermatol*. 2017; 44(4): 414-22.
52. Albrecht P, Patrzalek M, Goryński P. The burden of Herpes Zoster and its complications in Poland in according to the age. *Przegl Epidemiol*. 2015; 69(4):693-7.
53. Aunhachoke K, Bussaratid V, Chirachanakul P, Chua-Intra B, Dhitavat J, Jaisathaporn K, Kaewkungwal J, Kampirapap K, Khuhaprema T, Pairayayutakul K, Pitisuttithum P, Sindhvananda J, Thaipisuttikul Y; Thai Herpes Zoster Study Group. Measuring herpes zoster, zoster-associated pain, post-herpetic neuralgia-associated loss of quality of life, and healthcare utilization and costs in Thailand. *Int J Dermatol*. 2011; 50(4): 428-35.
54. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Orrico-Sánchez A, Díez-Domingo J. Impact of postherpetic neuralgia: A six year population-based analysis on people aged 50 years or older. *J Infect*. 2018; 77(2): 131-6.
55. Salleras L, Salleras M, Salvador P, Soldevila N, Prat A, Garrido P, Domínguez A. Herpes zoster and postherpetic neuralgia in Catalonia (Spain). *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(1): 178-4.
56. Levi M, Bellini I, Capecchi L, Pieri L, Bechini A, Boccalini S, Callaioli S, Gasparini R, Panatto D, Tiscione E, Bonanni P. The burden of disease of Herpes Zoster in Tuscany. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(1): 185-91.
57. Hong MJ, Kim YD, Cheong YK, Park SJ, Choi SW, Hong HJ. Epidemiology of Postherpetic Neuralgia in Korea: An Electronic Population Health Insurance System Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(14): e3304.
58. Ultsch B, Köster I, Reinhold T, Siedler A, Krause G, Icks A, Schubert I, Wichmann O. Epidemiology and cost of herpes zoster and

- postherpetic neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ.* 2013; 14(6): 1015-26.
59. Alicino C, Trucchi C, Paganino C, Barberis I, Boccalini S, Martinelli D, Pellizzari B, Bechini A, Orsi A, Bonanni P, Prato R, Iannazzo S, Icardi G. Incidence of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Italy: Results from a 3-years population-based study. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13(2): 399-404.
60. Serpell M, Gater A, Carroll S, Abetz-Webb L, Mannan A, Johnson R. Burden of post-herpetic neuralgia in a sample of UK residents aged 50 years or older: findings from the Zoster Quality of Life (ZQOL) study. *Health Qual Life Outcomes.* 2014 Jun 11;12:92.
61. Cebrián-Cuenca AM, Díez-Domingo J, San-Martín-Rodríguez AM, Puig-Barberá J, Navarro-Pérez J; Herpes Zoster Research Group of the Valencian Community. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia among patients treated in primary care centres in the Valencian community of Spain. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 302.
62. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J, Pérez-Ronco J. Incidencia, uso de recursos y costes asociados a la neuralgia postherpética: estudio retrospectivo de base poblacional [Incidence, resource use and costs associated with postherpetic neuralgia: a population-based retrospective study]. *Rev Neurol.* 2012; 55(8): 449-61.
63. Curran D, Schmidt-Ott R, Schutter U, Simon J, Anastassopoulou A, Matthews S. Impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on the quality of life of Germans aged 50 or above. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):496.
64. Mizukami A, Sato K, Adachi K, Matthews S, Holl K, Matsuki T, Kaise T, Curran D. Impact of Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia on Health-Related Quality of Life in Japanese Adults Aged 60 Years or Older: Results from a Prospective, Observational Cohort Study. *Clin Drug Investig.* 2018; 38(1): 29-37.
65. Schmidt-Ott R, Schutter U, Simon J, Nautrup BP, von Krempelhuber A, Gopala K, Anastassopoulou A, Guignard A, Curran D, Matthews S, Espié E. Incidence and costs of herpes zoster and postherpetic neuralgia in German adults aged ≥ 50 years: A prospective study. *J Infect.* 2018; 76(5): 475-82.
66. Zhuo M, Wu G, Wu LJ. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Molecular brain.* 2011; 4 (31): 1-12.
67. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019; 33: 2058738419838383.
68. Latremoliere A, and Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain.* 2009; 10(9): 895– 926.
69. Ahlawat, A., 2017. Comprehensive review on molecular mechanisms of neuropathic pain. *JIPBS, Vol 4 (3), 87-96.*
70. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Investig.* 2011; 2(1): 18–32.
71. Dewanjeea S, Dasa S, Dasb AK, Bhattacharjeea N, Dihingia A, Duaa TK, Kalitac J, Mannac P. Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *European Journal of Pharmacology.* 2018; 833: 472–523.
72. Ueda H, Neyama H, Sasaki K, Miyama C, Iwamoto R. Lysophosphatidic acid LPA₁ and LPA₃ receptors play roles in the maintenance of late tissue plasminogen activator-induced central poststroke pain in mice. *Neurobiol Pain.* 2018; 5: 100020.
73. Bennett GJ, Watson CP. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: past, present and future. *Pain Res Manag.* 2009; 14(4): 275-82.
74. Rosato PC, Leib DA. Neurons versus herpes simplex virus: the innate immune interactions that contribute to a host-pathogen standoff. *Future Virol.* 2015; 10(6): 699-714.
75. Schütz SG, Robinson-Papp J. HIV-related neuropathy: current perspectives. *HIV AIDS (Auckl).* 2013; 5: 243-51.
76. Wang SX, Ho EL, Grill M, et al. Peripheral neuropathy in primary HIV infection associates with systemic and central nervous system immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 66(3): 303-10.
77. Sisignano, M., Baron, R., Scholich, K., Geisslinger, G., 2014. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Nature Reviews Neurology.* 2014; 10: 694–707.
78. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol.* 2017; 81(6): 772-81.