



Peran *Channelopathy* pada Tatalaksana Nyeri

Lucas Meliala,¹ Rizaldy Taslim Pinzon,² Rosa De Lima Renita Sanyasi³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, ²Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta, ³RSAU dr. Efram Harsana, Magetan, Jawa Timur, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Tatalaksana nyeri yang efektif sampai saat ini masih belum memuaskan. Pemahaman *channelopathy* diharapkan dapat meningkatkan kualitas penanganan nyeri. **Tujuan:** Kajian peran *channelopathy* pada nyeri. **Pembahasan:** Kanal ion yang terlibat dalam *channelopathy* pada nyeri adalah kanal natrium, kalsium, kalium, dan *transient receptor potential* (TRP). *Channelopathy* beberapa subtype kanal TRP memicu penyakit FEPS tipe I dan berbagai gangguan sensitivitas nyeri. *Channelopathy* beberapa subtype kanal kalsium dan kalium menimbulkan berbagai gangguan sensitivitas nyeri. *Channelopathy* kanal klorida tidak memicu gangguan sensitivitas nyeri. Saat ini telah ditemukan berbagai obat yang bekerja sebagai penghambat kerja kanal, sehingga dapat digunakan untuk terapi nyeri. Penelitian masih terus dilakukan hingga saat ini.

Kata kunci: *Channelopathy*, nyeri, patofisiologi

ABSTRACT

Background: Treatment of pain remains challenging. Understanding channelopathy will hopefully improve pain treatment. **Objective:** To identify the role of channelopathy in pain mechanism. **Discussion:** Ion channels involved in channelopathy i.e: sodium channels, calcium channel, potassium channel, and transient receptor potential (TRP) channel. Channelopathy on some sodium channel subtypes lead to various diseases. Channelopathy on some TRP channels leads to FEPS type I and pain sensitivity disorder. Channelopathy on calcium and potassium channels lead to many pain sensitivity disorder. Channelopathy on chloride channels do not lead to pain sensitivity disorder. Many channels blocker drugs have been discovered. Knowledge of channelopathies will improve the quality of pain treatment. **Lucas Meliala, Rizaldy Taslim Pinzon, Rosa De Lima Renita Sanyasi. Role of Channelopathy in Pain.**

Keywords: Channelopathy, pain, pathophysiology

PENDAHULUAN

Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP) nyeri adalah pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan terkait kerusakan jaringan.^{8,9} Berdasarkan durasinya, nyeri dibedakan menjadi nyeri akut dan nyeri kronik.^{10,11} Berdasarkan patofisiologinya nyeri dapat dibedakan menjadi nyeri nosiseptif, nyeri inflamatori, dan nyeri patologis yang meliputi nyeri neuropatik dan nyeri disfungsi.^{12,13} Nyeri juga dapat diklasifikasikan berdasarkan struktur anatomi atau lokasi yang terlibat.^{14,15}

Nyeri merupakan alasan utama seseorang berobat ke rumah sakit.¹ Kurang lebih 30% pasien yang datang berobat ke dokter memiliki keluhan nyeri dan setengah di antaranya memperoleh obat analgetik.² Nyeri dapat terjadi pada siapapun tidak memandang jenis kelamin, usia, dan ras; wanita dan lansia lebih

rentan mengalami nyeri terutama nyeri kronik.³ Penelitian di Inggris menunjukkan prevalensi nyeri meningkat seiring pertambahan usia. Prevalensi nyeri kronik pada pasien dewasa mencapai 35% sampai 51,3%.⁴ Di Amerika terdapat sekitar 126 juta pasien dewasa yang mengalami setidaknya satu kali keluhan nyeri dalam 3 bulan dan 11,2% di antaranya telah mengalami nyeri kronik.⁵

Nyeri merupakan keluhan yang sering di Indonesia dan menjadi salah satu penyumbang dalam *years live with disability* (YLD). Pada tahun 2010, nyeri pinggang menduduki peringkat pertama penyebab YLD, sedangkan nyeri leher menduduki peringkat kelima.⁶ Nyeri menjadi penyebab utama disabilitas di berbagai negara pada tahun 2015.⁷ Meskipun demikian, terapi nyeri saat ini masih belum memuaskan.

Sinyal nyeri dihantarkan oleh serabut saraf sensoris yang melibatkan berbagai kanal ion menuju ke sistem saraf pusat.¹⁶ Mutasi gen yang mengkode kanal ion diketahui berdampak pada berbagai sistem organ dan menimbulkan berbagai penyakit, termasuk gangguan persepsi nyeri.¹⁷ Mutasi genetik tersebut dapat memperkuat ataupun menurunkan fungsi kanal.^{18,19} Diperlukan suatu terapi nyeri yang targetnya pada kanal ion tersebut guna meningkatkan kualitas penanganan nyeri.^{16,20} Pemahaman mengenai *channelopathy* diharapkan dapat meningkatkan kualitas penanganan nyeri.

CHANNELOPATHY

Definisi

Channelopathy adalah disfungsi kanal ion yang menimbulkan gangguan sistem organ tertentu.^{21,22} *Channelopathy* dapat bersifat genetik ataupun didapat.²³ *Channelopathy*



memiliki 3 karakteristik utama, yaitu: (i) gejala sering muncul sebagai serangan paroksismal, (ii) mayoritas *channelopathy* merupakan gangguan yang diturunkan secara autosomal dominan, dan (iii) mayoritas *channelopathy* melibatkan satu sistem organ.²⁵

Penyakit sistem saraf yang terkait *channelopathy* meliputi: epilepsi, ataksia, migrain, dan nyeri.²⁴

KANAL ION YANG TERLIBAT

1. Kanal Natrium/Sodium

Kanal Natrium (Na⁺) dibedakan menjadi 4 tipe, yaitu: *ungated Na⁺ channel*, *voltage-gated Na⁺ channel* (Na_v), *ligand gated Na⁺ channel*, dan *stretch activated Na⁺ channel*.²⁶ Na_v adalah tipe kanal Na⁺ yang paling banyak terlibat dalam *channelopathy*. Na_v terdiri dari 9 sub tipe, meliputi: Na_v1.1 sampai Na_v1.9.^{27,28} Na_v1.1 sampai Na_v1.3 terdapat di sistem saraf pusat, Na_v1.4 terdapat di otot skeletal, Na_v1.5 terdapat di otot jantung, Na_v1.6 terdapat di sistem saraf pusat ataupun perifer, sedangkan Na_v1.7 sampai Na_v1.9 hanya terdapat di sistem saraf perifer.²⁹

2. Kanal Kalsium

Kanal kalsium (Ca²⁺) memiliki 3 tipe, antara lain: *voltage-gated Ca²⁺ channel* (Ca_v), *ligand gated Ca²⁺ channel*, dan *stretch activated Ca²⁺ channel*.²⁶ Ca_v dapat dibedakan menjadi dua berdasarkan ambang voltasi yang dibutuhkan untuk aktivasi, yaitu: *high voltage activation* (HVA) dan *low voltage activation* (LVA).^{30,31} HVA membutuhkan depolarisasi membran yang besar untuk membuka, sedangkan LVA hanya membutuhkan voltasi kecil yang mendekati potensial membran istirahat untuk membuka. HVA meliputi kanal tipe L- (sub tipe Ca_v1.1, Ca_v1.2, Ca_v1.3, Ca_v1.4), N- (sub tipe Ca_v2.2), P/Q- (sub tipe Ca_v2.1), dan R- (sub tipe Ca_v2.3). LVA meliputi kanal kalsium tipe T (sub tipe Ca_v3.1, Ca_v3.2, Ca_v3.3).^{32,33}

3. Kanal Kalium/Potassium

Kanal kalium dapat dibedakan menjadi 3 tipe, yaitu: *ungated K⁺ channel*, *voltage-gated potassium channel* (K_v), dan *ligand gated K⁺ channel*.²⁶ *Two-pore K⁺ (K_{2p})* merupakan sub tipe dari *ungated K⁺ channel*.^{34,35} *Voltage-gated potassium channel* memiliki beberapa sub tipe, yaitu K_v1 sampai K_v12 dan *inward rectifiers* (K_{ir}) 1 sampai K_{ir}7.³⁶ Sub tipe *ligand gated K⁺ channel* adalah Ca²⁺-activated K⁺ (K_{CA}).²⁸

4. Kanal Klorida

Berdasarkan fungsinya, kanal klorida atau biasa disebut *chloride channels* (CICs)

dapat dibedakan menjadi dua: *voltage-gated chloride channel* dan *Cl⁻/H⁺exchanger*. Sedangkan berdasarkan molekulnya CIC dapat dikelompokkan menjadi 3 subfamili: (i) CIC -1, -2, -Ka/K1, -Kb/K2; (ii) CIC -3, -4, -5; dan (iii) CIC -6, -7. *Channelopathy* CIC terlibat pada penyakit di berbagai sistem organ, tetapi tidak pada gangguan persepsi nyeri.^{21,37,38}

5. Kanal Transient Receptor Potential (TRP)

Kanal TRP merupakan kanal kation non-selektif.^{39,40} Kanal TRP menjadi mediator dalam proses transduksi sensoris meliputi rangsang suhu, mekanik, dan pengecapan.^{41,42} Terdapat 6 sub tipe kanal TRP, yaitu: TRPA1, TRPC1 sampai TRPC7, TRPM1 sampai TRPM8, TRPML1 sampai TRPML3, TRPP1-TRPP3, TRPP5, dan TRPV1 sampai TRPV6.^{28,39,40}

IMPLIKASI KLINIS

1. Channelopathy Na_v1.1

Familial hemiplegic migraine (FHM) merupakan salah satu bentuk migren dengan aura berupa kelemahan motorik unilateral sepiintas. Terdapat 3 jenis FHM, yaitu FHM tipe 1, 2, dan 3. Gejala nyeri kepala pada FHM dapat bersifat bilateral ataupun unilateral. Kelemahan motorik yang dialami dapat terjadi ipsilateral ataupun kontralateral dari sisi nyeri kepala.⁴³ Hemiparese atau hemiplegi tersebut dapat disertai dengan hemianopia, parastesia unilateral, dan disfasia.²² FHM dapat dipicu oleh beberapa faktor, di antaranya tekanan psikologis atau trauma kepala.⁴⁴ *Channelopathy* pada Na_v1.1 akibat mutasi gen SCN1A akan menimbulkan kondisi FHM tipe 3.⁴⁵

Tabel 1. *Channelopathy* Na_v1.7

| Penyakit | Gejala |
|---------------|---|
| IEM | Nyeri atau sensasi terbakar dan muncul ruam merah pada telapak tangan dan kaki. Serangan biasanya simetris dan berawal dari kaki, tetapi juga dapat mengenai tangan, hidung, dan telinga. Nyeri yang dialami awalnya bersifat episodik yang dipicu oleh suhu hangat, aktivitas fisik, dan berdiri terlalu lama. Nyeri dapat membaik dengan suhu dingin. ⁴⁶⁻⁴⁸ |
| PEPD | Episode paroksismal nyeri pada perineum, rektal, okular, dan/atau submaksila. Nyeri yang timbul dapat disertai kejang tonik dengan henti jantung. Kejang tonik tersebut sering disalahartikan dengan epilepsi, tetapi hasil elektroensefalografi dalam batas normal. Pemicu dapat berupa stimulus fisik, seperti defekasi, stimulus area perianal, mengonsumsi makanan pedas, dan suhu dingin. ⁴⁹ |
| SFN | Timbul akibat kerusakan akson autonom dan/atau sensorik yang berdiameter kecil (saraf tipe Aδ dan tipe C). ⁵⁰ SFN ditandai dengan adanya nyeri pada kaki seperti rasa terbakar, disertai kesemutan, alodinia, dan hiperestesia pada ekstremitas bagian distal. ⁵¹ Hal yang membedakan dengan IEM adalah kondisi ini tidak memberat dengan suhu hangat dan tidak membaik dengan suhu dingin. |
| HSAN tipe IID | Pasien dengan HSAN akan mengalami gangguan sensoris dan autonom. Pasien tersebut tidak dapat merasakan nyeri, disertai hipohidrosis atau anhidrosis, ¹⁸ hipotonia, refluks gastroesofageal, reflaks kornea, dan refleks muntah menghilang. ⁵² |
| CIP | Tidak dapat merasakan nyeri pada berbagai rangsang nyeri nosiseptif. ^{53,54} |

IEM: *inherited erythromelalgia*, PEPD: *paroxysmal extreme pain disorder*, SFN: *small-fibre neuropathy*, CIP: *congenital insensitivity to pain. (the author)*, HSAN: *hereditary sensory and autonomic neuropathy*

Tabel 2. *Channelopathy* Ca_v

| Sub tipe Kanal | Gangguan yang Ditimbulkan |
|---------------------|---|
| Ca _v 2.1 | FHM tipe 1 akibat mutasi gen CACNA1A ^{45,56} |
| Ca _v 2.2 | Hiposensitivitas nyeri, khususnya nyeri neuropatik dan inflamatori ^{57,58} |
| Ca _v 2.3 | Hiposensitivitas pada nyeri ^{57,58} |
| Ca _v 3.1 | Penurunan respons nyeri pada rangsang suhu dan mekanik ⁵⁹ |
| Ca _v 3.2 | Hiposensitivitas pada nyeri nosiseptif ⁶⁷ |

Ca_v: *voltage-gated Ca²⁺ channel*

Tabel 3. *Channelopathy* K⁺

| Sub tipe Kanal | Gangguan yang Ditimbulkan |
|---|---|
| K _v 1.1, K _v 4.2, K _{2p} 2.1 | Peningkatan sensitivitas pada stimulus suhu panas dan mekanik ⁵⁹ |
| K _v 1.2, K _v 2.2 | Peningkatan sensitivitas pada stimulus suhu dingin dan mekanik ⁶⁰ |
| K _v 3.4, K _v 4.3, K _v 9.1 | Peningkatan sensitivitas pada stimulus mekanik ⁶⁰ |
| K _{ir} 3.2 | Penurunan toleransi nyeri akut, peningkatan intensitas nyeri kronik, khususnya nyeri punggung ⁶⁰ |
| K _{ir} 4.1 | Peningkatan nyeri pada area wajah ⁶⁰ |
| K _{2p} 3.1 | Peningkatan sensitivitas pada stimulus suhu panas ⁵⁹ |

K_v: *voltage-gated K²⁺ channel*, K_{ir}: *inward rectifiers*, K_{2p}: *two-pore K⁺*



2. *Channelopathy* Na_v1.7

SCN9A merupakan gen yang mengkode Na_v1.7. Mutasi gen tersebut akan menimbulkan *channelopathy* Na_v1. Berbagai penyakit yang terkait dengan mutasi tersebut antara lain: *inherited erythromelalgia* (IEM), *paroxysmal extreme pain disorder* (PEPD), *small-fibre neuropathy* (SFN), *congenital insensitivity to pain* (CIP). (the author), dan *hereditary sensory and autonomic neuropathy* (HSAN) tipe IID.

3. *Channelopathy* Na_v1.8 dan Na_v1.9

SCN10A merupakan gen yang mengkode Na_v1.8, sedangkan SCN11A mengkode Na_v1.9. Mutasi pada gen SCN10A akan menimbulkan *peripheral pain syndrome* dan SFN, sedangkan mutasi pada gen SCN11A akan menimbulkan CIP dan *familial episodic pain syndrome* (FEPS) tipe III. FEPS tipe III ditandai dengan nyeri pada bagian distal tubuh seperti tangan dan kaki. Nyeri biasanya muncul pada penghujung hari dan dipicu oleh kelelahan akibat aktivitas fisik.¹⁸

4. *Channelopathy* Na⁺/K⁺ ATPase

ATP1A2 merupakan salah satu gen yang mengkode kanal Na⁺/K⁺ ATPase. Mutasi pada gen tersebut menimbulkan penyakit FHM tipe 2.⁵⁵

5. *Channelopathy* Ca_v

Terdapat beberapa *channelopathy* Cav yang telah teridentifikasi. Berbagai sub tipe kanal yang terlibat dan gangguan yang ditimbulkan tampak pada tabel 2.

6. *Channelopathy* K⁺

Terdapat beberapa *channelopathy* K⁺ yang telah teridentifikasi. Berbagai sub tipe kanal yang terlibat dan gangguan yang ditimbulkan tampak pada tabel 3.

7. *Channelopathy* TRP

FEPS tipe 1 merupakan suatu gangguan yang terjadi akibat *channelopathy* pada kanal TRPA1.^{45,61} Gejala FEPS meliputi rasa nyeri pada tubuh bagian atas yang dipicu oleh stres fisik.⁴⁰ Beberapa penelitian pada mencit menunjukkan beberapa *channelopathy* kanal TRP lainnya. *Channelopathy* pada kanal TRPV1 akan menimbulkan hiperalgesia akibat suhu panas.⁴⁰ *Channelopathy* pada kanal TRPV4 akan menimbulkan hiperalgesia akibat suhu panas dan mekanik, sedangkan *channelopathy* pada kanal TRPM8 akan menimbulkan hiperalgesia akibat suhu dingin.⁵⁹

TERAPI POTENSIAL

Dua strategi yang memungkinkan untuk mengatasi nyeri adalah dengan menggunakan antagonis reseptor atau dengan menghambat

kanal ion.⁶² Terdapat beberapa obat yang bekerja pada kanal ion tertentu dan telah diketahui bermanfaat untuk mengatasi nyeri. Beberapa obat lainnya saat ini masih dalam uji klinis.

1. Penghambat Kanal Na⁺

■ *Lidocaine* merupakan *aminoethylamide* yang bekerja sebagai penghambat kanal Na⁺.⁶³ *Lidocaine* merupakan salah satu obat untuk mengatasi nyeri. Terdapat berbagai sediaan *lidocaine*. *Lidocaine* plaster 5% dapat digunakan untuk mengurangi nyeri khususnya nyeri neuropatik.⁶⁴ *Lidocaine* injeksi lokal 1%, *lidocaine* injeksi intravena 2%, *lidocaine* injeksi subkutan 2%, dan *lidocaine* infus terbukti efektif untuk menangani berbagai nyeri.⁶⁵ Dosis *lidocaine* infus yang biasa digunakan adalah 5 mg/kg dalam 30 menit.⁶⁶ *Lidocaine patch* dapat digunakan untuk mengatasi nyeri secara topikal.⁶⁷ Kadar *lidocaine patch* yang biasa digunakan adalah 5%.⁶⁸

■ *Metilixine* merupakan salah satu jenis obat yang bekerja dengan menghambat kanal natrium. Penelitian *in vitro* oleh Cregg, *et al*, (2014) menunjukkan *metilixin* dapat dijadikan pilihan terapi dalam menangani kasus IEM.⁶⁹ Selain sebagai anti-konvulsan, *carbamazepin* dapat digunakan untuk menangani beberapa jenis nyeri, seperti IEM,⁷⁰ neuropati diabetikum, neuralgia trigeminal, dan nyeri sentral pasca-stroke.⁷¹

2. Penghambat Kanal Ca²⁺

■ Gabapentin dan pregabalin merupakan gabapentinoid.⁷² Telah diketahui bahwa gabapentin dan pregabalin berinteraksi pada kanal Ca_v subunit $\alpha 2\delta$ -1, sehingga dapat berperan dalam pengobatan nyeri.⁷³⁻⁷⁵ Pregabalin terbukti efektif untuk mengatasi berbagai macam nyeri, terutama nyeri neuropatik.⁷⁶ Pregabalin dapat diberikan dengan dosis inisial 75 mg per hari dan dapat ditingkatkan bertahap.⁷⁷ Semel, *et al*, (2010) menyatakan pregabalin dengan dosis 150-600 mg/hari signifikan untuk menurunkan nyeri dan aman untuk diberikan pada usia ≥ 65 tahun.⁷⁸

■ Penghambat Ca_v2.2, yaitu *ziconotide* intratekal, berguna dalam pengobatan nyeri kronik.^{79,80} Penelitian oleh Deer, *et al*, (2009) menyatakan *ziconotide* intratekal yang dikombinasi dengan terapi opioid dapat dijadikan pilihan terapi bagi pasien dengan nyeri kronik refrakter.⁸¹ *Ziconotide* diberikan secara intratekal oleh karena masa terapeutik yang singkat.⁸² Dosis awal *ziconotide* yang

dapat diberikan adalah 0,5 sampai 1,2 mcg/hari diikuti dengan dosis titrasi $\leq 0,5$ mcg/hari.⁸³ *Leconotide* juga merupakan penghambat Ca_v2.2 dapat diberikan secara intravena dengan efek samping minimal jika dibandingkan *ziconotide*.⁸² TROX-1 juga tergolong dalam penghambat Ca_v2.2 dapat diberikan secara oral dengan dosis 10 mg/kgBB untuk mengurangi nyeri inflamatori dan neuropatik.^{82,84} Mibefradil dan *ethosuximide* bekerja sebagai penghambat kanal Cav tipe T, dan saat ini masih dilakukan berbagai percobaan untuk digunakan sebagai terapi nyeri. Saat ini tengah dilakukan juga penelitian untuk menemukan analgetik yang bekerja sebagai penghambat kanal Cav tipe T selektif berdasar pada kinerja mibefradil dan *ethosuximide*.⁸²

■ GABA_B reseptor diketahui dapat menghambat kinerja Ca_v2.2.⁵⁸ GABA_B agonis, seperti baklofen, bermanfaat dalam menangani nyeri.⁸⁵ Baklofen dapat diberikan secara intratekal ataupun oral. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam mengurangi nyeri antara pemberian baklofen intratekal dan oral.⁸⁶

3. Penghambat Kanal K⁺

■ *Retigabine* dan *flupirtine* merupakan *triaminopyridine* yang mengaktifkan semua jenis kanal Kv7, kecuali Kv7.1. *Retigabine* biasa digunakan sebagai obat anti-epilepsi, tetapi juga dapat digunakan untuk mengatasi nyeri. Pemberian *retigabine* dapat berguna sebagai analgetik tanpa efek samping di sistem saraf pusat.⁸⁷ *Retigabine* dapat ditoleransi dengan baik pada pemberian dosis 600 sampai 1200 mg/hari.⁸⁸ Sedangkan *flupirtine* telah digunakan sebagai analgetik non-opioid.⁸⁹

4. Agonis dan Antagonis Kanal TRP

■ Agonis TRPV1, yaitu *capsaicin*, telah banyak digunakan untuk mengatasi nyeri.^{90,91} *Capsaicin* dalam bentuk topikal lebih dipilih karena dapat diabsorpsi melalui kulit dengan baik.⁹⁰ *Capsaicin* topikal yang biasa digunakan tersedia dalam bentuk *patch* dan krim. Krim *capsaicin* yang biasa digunakan memiliki konsentrasi 0,025% sampai 0,075%.⁷² Penggunaan krim *capsaicin* 0,075% terbukti efektif untuk menangani berbagai jenis nyeri.⁹² *Capsaicin patch* yang biasa digunakan memiliki konsentrasi 8%. Penggunaan *capsaicin patch* selama 60 menit dapat meredakan nyeri neuropatik hingga 12 minggu.^{93,94} Saat ini tengah dikembangkan *capsaicin* dalam bentuk cair dengan kadar yang lebih tinggi, yaitu 10% dan 20%.⁹⁵



Agonis TRPV1 lain, yaitu *resiniferatoxin* (RTX), juga telah dikenal sebagai salah satu analgetik kuat.^{95,96} RTX dapat diberikan secara sentral, yaitu melalui intratekal dan intraganglion, ataupun topikal.⁹⁷ Berbagai penelitian pada binatang telah dilakukan untuk mengetahui efikasi pemberian RTX.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Saat ini RTX masih dalam uji klinis untuk menangani nyeri refrakter pada pasien kanker.¹⁰¹ Agonis

TRPV1 lainnya, yaitu *zucapsaicin*, untuk penanganan nyeri kepala *cluster*¹⁰² dan nyeri pada osteoarthritis.¹⁰³ Saat ini tengah dilakukan uji klinis pada berbagai obat antagonis TRPV1, antagonis TRPV3, dan antagonis TRPA1.^{102,104}

SIMPULAN

Berbagai jenis *channelopathy* beserta penyakit yang ditimbulkan telah teridentifikasi.

Sebagian *channelopathy* meningkatkan sensitivitas nyeri dan sebagian menurunkan sensitivitas nyeri. Pengetahuan mengenai *channelopathy* dapat menjadi dasar untuk pengembangan obat analgetik, sehingga diharapkan dapat meningkatkan kualitas terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Purwata TE, Sadeli HA, Yudyanta, Anwar Y, Amir D, Asnawi C, et al. Characteristics of neuropathic pain in Indonesia: A hospital based national clinical survey. *Neurol Asia* 2015;20(4):389-94.
2. Hasselstrom J, Palmgren JL, Wraak GR. Prevalence of pain in general practice. *EJP*. 2002;6(5):375-85.
3. Gereau IV RW, Sluka KA, Maixner W, Savage SR, Price TJ, Murinson BB, et al. A pain research agenda for the 21st century. *J Pain* 2014;15(12):1203-14.
4. 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;6:e010364.
5. Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain* 2015;16(8):769-80.
6. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD profile: Indonesia [Internet]. [cited 2017 Aug 31]. Available from: www.healthmetricsandevaluation.org
7. GBD 2015, Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: A systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet* 2016;388:1545-602.
8. Kumar KH, Elavarasi P. Definition of pain and classification of pain disorders. *Journal of Advanced Clinical & Research Insights* 2016;3:87-90.
9. Vaajoki A. We have to take pain definition, pain management, and the results of non-pharmacological studies seriously. *Altern Integ Med*. 2013;2(7):134.
10. Republic of Rwanda Ministry of Health. Pain management guidelines. Kigali 2012;13:19.
11. Berry PH, Chapman CR, Covington EC, Dahl JL, Katz JA, Miskowski C, et al. Pain: Current understanding of assessment, management, and treatments. United States: NPC. 2001. p. 4.
12. Visser EJ, Davies S. What is pain? I: Terms, definitions, classification and basic concepts. *Austral Anaesthes*. 2009: 29-33.
13. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 2010;120(11):3742-4.
14. Swieboda P, Filip RS, Drozd M, Prystupa A. Assessment of pain: Types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med*. 2013;1:2-7.
15. Cole BE. Pain management: Classifying, understanding, and treating pain hospital physician. *Pain Management* 2002; 23-30.
16. Mathie A. Ion channels as novel therapeutic targets in the treatment of pain. *JPP*. 2010; 62:1089-95.
17. Kullman DM, Waxman SG. Neurological channelopathies: New insights into disease mechanisms and ion channel function. *J Physiol*. 2010;588(11):1823-7.
18. Bennet DLH, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Neurology* 2014;13:587-99.
19. Hubner CA, Jentsch TJ. Ion channel diseases. *Human Molecular Genetics* 2002;11(20):2435-45.
20. Markovic D, Jankovic R, Veselinovic I. Mutations in sodium channel gene SCN9A and the pain perception disorders. *Adv in Anesth*. 2015. DOI: 10.1155/2015/562378.
21. Cases RP, Jentsch TJ. Chloride channelopathies. *Biochim et Biophys Acta* 2009;1792:173-89.
22. Li M, Lester HA. Ion channel diseases of the central nervous system. *CNS Drug Reviews* 2001;7(2):214-40.
23. Abriel H, Zaklyazminskaya EV. Cardiac channelopathies: Genetic and molecular mechanisms. *Gene* 2013;517:1-11.
24. Kim JB. Channelopathies. *Korean J Pediatr*. 2014;57(1):1-18.
25. Tang W, Yu S. Are all types of migraine channelopathies? *Edorium J Neurol*. 2015;2:18-23.
26. Nadeem A, Hussain MM. Ion channels and channelopathies. *Pak J Physiol*. 2010;6(1):54-7.
27. Bagal SK, Chapman ML, Marron BE, Prime R, Storer RI, Swain NA. Recent progress in sodium channel modulators for pain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2014;24:3690-9.
28. Somnier FE. Channelopathies receptor and solute carrier disorders in neurology autoantibodies and biomarkers of neurological disorders. Denmark: Statens Serum Institut; 2014 .p. 14,143,200.
29. de Lera Ruiz M, Kraus RL. Voltage-gated sodium channels: Structure, function, pharmacology, and clinical indications. *J Med Chem*. 2015;58:7093-118.
30. Belardetti F, Zamponi GW. Calcium channels as therapeutic targets. *WIREs Membr Transp Signal*. 2012;1:433-51.
31. Adams PJ, Snutch TP. Calcium channelopathies: Voltage-gated calcium channels, calcium signalling, and disease. USA: Springer; 2007.p. 215-51.
32. Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, Trang T, Salter MW, Zamponi. Calcium-permeable ion channels in pain signaling. *Physiol Rev*. 2014;94:81-140.
33. Bidaud I, Mezghrani A, Swayne LA, Monteil A, Lory P. Voltage-gated calcium channels in genetic disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 2006;1763:1169-74.
34. Enyedi P, Czirjak G. Molecular background of leak K currents: Two-pore domain potassium channels. *Physiol Rev*. 2010;90:559-605.
35. Braun AP. Two-pore domain potassium channels variation on a structural theme. 2012;6(3):139-40.
36. Sandhiya S, Dkhar SA. Potassium channels in health, disease & development of channel. Modulators. *Indian J Med Res*. 2009;129:223-32.
37. Bi MM, Hong S, Zhou HY, Wang HW, Wang LN, Zheng YJ. Chloride channelopathies of CIC-2. *Int J Mol Sci*. 2014;15:218-49.
38. Lueck JD, Lungu C, Mankodi A, Osborne RJ, Welle SL, Dirksen RT, et al. Chloride channelopathy in myotonic dystrophy resulting from loss of posttranscriptional regulation for CLCN1. *AJP-Cell Physiol*. 2007;292:1291-7.



39. Ramsey S, Delling M, Clapham DE. An introduction to TRP channels. *Ann Rev Physiol.* 2006;68:619–47.
40. Nilius B, Owsianik G, Voets T, Peters JA. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol Rev.* 2007;87:165–217.
41. Boukalova S, Touska F, Marsakova L, Hynkova A, Sura, Chvojka S, et al. Gain-of-function mutations in the transient receptor potential channels TRPV1 and TRPA1: How painful? *Physiol Res.* 2014;63(Suppl. 1):205-13.
42. Moran MM, Xu H, Clapham DE. TRP ion channels in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol.* 2004;14:362–9.
43. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: Pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2011;10:457-70.
44. Graves TD, Hanna MG. Neurological channelopathies. *Postgrad Med J.* 2005;81:20-32.
45. Raouf R, Quick K, Wood JN. Pain as a channelopathy. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3745-52.
46. Drenth JPH, Waxman SG. Mutations in sodium-channel gene SCN9A cause a spectrum of human genetic pain disorders. *J Clin Invest.* 2007;117(12): 3603-9.
47. Fischer TZ, Waxman SG. Familial pain syndromes from mutations of the Na_v1.7 sodium channel. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:196-207. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05110.x.
48. Al-Minshawy SM, El-Mazary AAM. An Egyptian child with erythromelalgia responding to a new line of treatment: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2014;8:69.
49. Lampert A, O'Reilly AO, Reeh P, Leffler A. Sodium channelopathies and pain. *Eur J Physiol.* 2009. DOI: 10.1007/s00424-009-0779-3.
50. Themistocleous AC, Ramirez JD, Serra J, Bennett DLH. The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol.* 2014;14:368-79.
51. Cannon A, Kurklinsky S, Guthrie KJ, Johnson DLR. Advanced genetic testing comes to the pain clinic to make a diagnosis of paroxysmal extreme pain disorder. *Case Report in Neuro Med.* 2016;2016:9212369. DOI: 10.1155/2016/9212369.
52. Axelrod FB, Simson GG. Hereditary sensory and autonomic neuropathies: Types II, III, and IV. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:39.
53. Catterall WA, Dib-Hajj S, Meisler MH, Pietrobon D. Inherited neuronal ion channelopathies: New windows on complex neurological disease. *J Neurosci.* 2008;28(46):11768-77.
54. Galimberti ES, Gollob MH, Darbar D. Voltage-gated sodium channels: Biophysics, pharmacology, and related channelopathies. *Front Pharmacol.* 2012;3:124.
55. Spillane J, Kullman DM, Hanna MG. Genetic neurological channelopathies: Molecular genetic and clinical phenotypes. *Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2016;87: 37-48.
56. Tyson JR, Snutch TP. Molecular nature of voltage-gated calcium channels: Structure and species comparison. *WIREs Membr Transp Signal* 2013;2:181–206.
57. Simms BA, Zamponi GW. Neuronal voltage-gated calcium channels: Structure, function, and dysfunction. *Neuron* 2014;82:24-45.
58. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, Dolphin AC. The physiology, pathology, and pharmacology of voltage-gated calcium channels and their future therapeutic potential. *Pharmacol Rev.* 2015;67:821–70.
59. Cregg R, Momin A, Rugiero F, Wood JN, Zhao J. Pain channelopathies. *J Physiol.* 2010;588(11):1897-904.
60. Tsantoulas C, McMahon SB. Opening paths to novel analgesics: The role of potassium channels in chronic pain. *Trends in Neurosci.* 2014;37(3):146-58.
61. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, Momin A, Rugiero F, Marsh S, et al. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron* 210;66:671-80.
62. Holzer P, Izzo AA. The pharmacology of TRP channels. *Br J Pharmacol.* 2014;2469(171):2469–73.
63. Fitzpatrick BM, Mullins ME. Intravenous lidocaine for the treatment of acute pain in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med.* 2016;3(2):105-8.
64. Nicolau A, Nicholson B, Hans G, Brasseur L. Outcome predictors for treatment success with 5% lidocaine medicated plaster in low back pain with neuropathic components and neuropathic pain after surgical and nonsurgical trauma. *J Pain Res.* 2011;4:25–38.
65. Golzari AE, Soleimanpour H, Mahmoodpoor A, Safari S, Ala A. Lidocaine and pain management in the emergency department: A review. *Article Anesth Pain Med.* 2014; 4(1): e15444.
66. de Souza MF, Kraychete DC. The analgesic effect of intravenous lidocaine in the treatment of chronic pain: A literature review. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(5):386–92.
67. Lokhandwala J, Bartholomew JR. Environmental and hereditary vascular disorder on vascular disease, diagnostic and therapeutic approaches. USA: Cardiotext Publishing; 2011 .p. 547-50.
68. McKernan S. The pharmacological management of neuropathic pain in adults. NHS [Internet]. 2015: 3. Available from: [http://www.lancsmmg.nhs.uk/download/guidelines/Neuropathic%20Pain%20Guidance%20\(Version%201.2\).pdf](http://www.lancsmmg.nhs.uk/download/guidelines/Neuropathic%20Pain%20Guidance%20(Version%201.2).pdf)
69. Cregg R, Cox JJ, Bennett DLH, Wood JN, Werdehausen. Mexiletine as a treatment for primary erythromelalgia: Normalization of biophysical properties of mutant L858F Nav1.7 sodium channels. *Br J Pharmacol.* 2014;171:4455–63.
70. Tang Z, Chen Z, Tang B, Jiang H. Primary erythromelalgia: A review. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:127.
71. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). *Cochrane Database of Sys Rev.* 2014;4: CD005451. DOI: 10.1002/14651858.CD005451.pub3.
72. Uceyler N, Sommer S. High-dose capsaicin for the treatment of neuropathic pain: What we know and what we need to know. *Pain Ther.* 2014;3:73–84.
73. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel $\alpha_2\delta$ subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* 2007;73:137—50.
74. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin – Calcium channel $\alpha_2\text{-}\delta$ [Cav $\alpha_2\text{-}\delta$] ligands. *PAIN.* 2009;142:13–6.
75. Yilmaz B, Yasar E, Omac OK, Goktepe AS, Tan AK. Gabapentin vs. pregabalin for the treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: A crossover study. *Turk J Phys Med Rehab.* 2014; 61:1-5.
76. Wang D, Bao JB, Zhang K, Ju LF, Yu LZ. Pregabalin for the treatment of neuropathic pain in adults: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med.* 2017;10(1):16-29.
77. Toth C. Pregabalin: Latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(1):38 –56.
78. Semel D, Murphy K, Zlateva G, Cheung R, Emir B. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: Results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Family Practice* 2010;11:85.



79. NHS England Specialised Services Clinical References. Clinical commissioning policy: Ziconotide (intrathecal drug delivery) for chronic cancer pain. UK: NHS. 2016; 8.
80. McGivern JG. Ziconotide: A review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsych Dis Treat.* 2007;3(1):69–85.
81. Deer T, Kim C, Bowman R, Tolentino D, Stewart C, Tolentino W. Intrathecal ziconotide and opioid combination therapy for noncancer pain: An observational study. *Pain Physician* 2009;12:291-6.
82. Lee S. Pharmacological inhibition of voltage-gated Ca²⁺ channels for chronic pain relief. *Curr Neuropharmacol.* 2013;11(6):606-20.
83. McDowell II GC, Pope JE. Intrathecal ziconotide: Dosing and administration strategies in patients with refractory chronic pain. *Neuromodulation* 2016;19:522–32.
84. Patel R, Bordas CM, Dickenson AH. Calcium channel modulation as a target in chronic pain control. *British J of Pharmacol.* 2017. DOI:10.1111/bph.13789.
85. Diaz RCR, Lotero MAA, Escobar DC. Intrathecal baclofen for the treatment of spasticity. Case report with thematic review. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2013;41(3):229–35.
86. McCormick ZL, Chu SK, Binler D, Neudorf D, Mathur SN, Lee J, et al. Intrathecal versus oral baclofen: A matched cohort study of spasticity, pain, sleep, fatigue, and quality of life. *PMR.* 2016; 8:553-62.
87. Hayashi H, Iwata M, Tsuchimori N, Matsumoto T. Activation of peripheral KCNQ channels attenuates inflammatory pain. *Molecular Pain* 2014;10:15.
88. Munro GB, Brown WD, Mirza NR, Mikkelsen JD, Munro REB. Retigabine: Chemical synthesis to clinical application. *CNS Drug Rev.* 2005;11(1):1–20.
89. Du X, Gamper N. Potassium channels in peripheral pain pathways: Expression, function and therapeutic potential. *Curr Neuropharmacol.* 2013;11(6):621-40.
90. O’Niel J, Brock C, Olesen AE, Andresen T, Nilsson M, Dickenson AH. Unravelling the mystery of capsaicin: A tool to understand and treat pain. *Pharmacol Rev.* 2012;64(4):939-71.
91. Harteneck C, Leuner K. TRP channels in neuronal and glial signal transduction. *Neurochemistry [Internet].* 2014:37-58. Available from: <https://www.intechopen.com/books/neurochemistry/trp-channels-in-neuronal-and-glial-signal-transduction>
92. Goswami A. Capsaicin. *J Pain & Palliative Care Pharmacol.* 2012;26:373–5.
93. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: Therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth.* 2011;107(4):490–502.
94. Haanpaa M, Treede RD. Capsaicin for neuropathic pain: Linking traditional medicine and molecular biology. *Eur Neurol.* 2012;68:264–75.
95. Peppin JF, Pappagallo M. Capsaicinoids in the treatment of neuropathic pain: A review. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014;7(1):22 –32.
96. Huang S, Szallasi A. Transient receptor potential (TRP) channels in drug discovery: Old concepts & new thoughts. *Pharmaceuticals* 2017;10:64.
97. Iadarola MJ, Gonnella GL. Resiniferatoxin for pain treatment: An interventional approach to personalized pain medicine. *The Open Pain J.* 2012;5:132-44.
98. Brown DC. Resiniferatoxin: The evolution of the “molecular scalpel” for chronic pain relief. *Pharmaceuticals* 2016;9:47.
99. Leo M, Schulte M, Schmitt LI, Schafers M, Kleinschnitz C, Hagenacker T. Intrathecal resiniferatoxin modulates TRPV1 in DRG neurons and reduces TNF-induced pain-related behavior mediators of inflammation. 2017. DOI: 10.1155/2017/2786427.
100. Kim Y, Kim E, Lee KS, Lee K, Park SH, Na SH, et al. The effects of intra-articular resiniferatoxin on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain in rats. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2016;20(1):129-36.
101. Heiss J, Iadarola M, Cantor F, Oughourli A, Smith R, Mannes A. A phase I study of the intrathecal administration of resiniferatoxin for treating severe refractory pain associated with advanced cancer. *J Pain* 2014;15(4):67. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.01.275
102. Kaneko Y, Szallasi A. Transient receptor potential (TRP) channels: A clinical perspective. *Br J Pharmacol.* 2014;171:2474–507.
103. Goodman R. Zucacta. *The Geri J.* 2012;7(8).
104. Moran MM, McAlexander MA, Biro T, Szallasi A. Transient receptor potential channels as therapeutic targets. *Nature Rev.* 2011;10:601-19.