

EFEK ANTINOCICEPTIF GABA AGONIS GABAPENTIN TERHADAP NYERI NEUROPATI PADA HEWAN COBA MENCIT

Bambang Subakti Zulkarnain¹⁾, Suharjono²⁾, Budi Suprapti³⁾³⁾

ABSTRACT

ANTINOCICEPTIVE EFFECT OF THE GABA AGONIST TOWARD NEUROPHATIC PAIN ON THE MICE

Aims: To evaluate the influence of GABA agonist gabapentin in reducing neuropathic pain in mice model.

Methods: Eight mice each group (total 9 groups) were classified into two major categories i.e. Sham (control) and Ligation. Mice-modelled neuropathic pain was induced using ligation of the *sciatic* nerve by procedure was described by Bennet and Xie. Seven groups of mice received intrathecal administration of gabapentin of 0.1, 1, 10 or 30 nmol whereas two groups received only normal saline for 7 days following surgical procedure. Three methods for measuring hyperalgesia i.e. Summer Stimulation, Tail Flick and Hot Plate Test was used to measure mice' response to thermal stimulus at day 0 (before operation), 1, 3, 5, and 7 respectively. Data were analysed using Bonferroni/Dunn Test.

Results: Neuropathic pain was successfully developed using procedure described by Bennet and Xie as it was shown by significantly different between Sham and Ligation group ($p < 0.0001$) as well as no significantly different among Sham groups. The administration of 10 nmol and 30 nmol gabapentin resulted in increasing response time to thermal stimulus compared with Sham group. However, the statistical analysis of both doses showed no significantly different and thus 10 nmol gabapentin may be considered as optimal dose for this experiment.

Conclusions: Gabapentin is effective in reducing neuropathic pain in mice. The partial effect treatment of the administration of gabapentin necessitates other strategies such as combination therapy.

Keywords: *gabapentin, neuropathic pain, mice*

PENDAHULUAN

Nyeri neuropati merupakan nyeri yang berasal dari rusak atau tidak berfungsinya sistem saraf pusat ataupun saraf tepi dimana nyeri ini dapat

³⁾ Bagian Ilmu Biomedik Farmasi – Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

disebabkan oleh penyakit tulang belakang degeneratif, diabetes, herpes zoster, AIDS, pembedahan, dan stroke. Kecenderungan peningkatan populasi lanjut usia (*aging population*) dan prevalensi penyakit degeneratif saat ini merupakan penyebab terjadinya peningkatan penderita nyeri neuropati. Terdapat banyak dampak dalam penanganan nyeri neuropati seperti dampak biaya kesehatan, gangguan aktivitas keseharian, kesehatan emosional sampai menurunnya produktivitas penderita (Harden, 2005; Raja, 2005).

Pemberian *simple analgesics* seperti nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ataupun parasetamol dan bahkan opioids ternyata kurang efektif dalam mengatasi nyeri neuropati sehingga alternatif terapi seperti *analgesic adjuvants* misalnya antikonvulsan yang bekerja pada sistem GABA-ergic berpotensi sebagai terobosan baru untuk menangani nyeri neuropati (Wiesenfeld-Hallin *et al.*, 2004; Harden, 2005; Raja, 2005). Lebih lanjut, *International Survey of Cancer Pain* menyebutkan dari 1000 pasien kanker, 72% mengalami nyeri kronik dimana pemberian opioid tidak memberikan hasil yang optimal (Caraceni and Portenoy, 1999). Selanjutnya Gilron *et al.*, (2005) menyatakan bahwa pemberian morfin (opioid) hanya mengurangi 63% rasa sakit pada nyeri kronik. Selain itu, terapi morfin dosis tinggi mengurangi hanya 36% rasa nyeri dan terapi dosis rendah mengurangi 21% dari rasa nyeri (Foley, 2003). Oleh karena itu diperlukan alternatif terapi untuk pengatasan nyeri neuropati yang merupakan nyeri kronik.

Antikonvulsan gabapentin merupakan analog dari GABA dan berperan dalam meningkatkan konsentrasi serta kecepatan sintesis dari GABA dalam otak. Meskipun efek analgesik gabapentin belum diketahui tapi diperkirakan gabapentin bekerja pada berbagai reseptor di daerah pusat (*multiple central sites*). Gabapentin bekerja dengan mengatur aliran kalsium dalam sel sehingga menurunkan *firing of the transmission cell* dan menurunkan pelepasan *monoamine neurotransmitter* (Harden, 2005). Peran gabapentin pada nyeri neuropati yaitu dalam mengembalikan sistem penghambatan endogen (*endogenous inhibitory systems*) yaitu senyawa yang berperan dalam jalur penghambatan *descending (descending or local inhibitory pathways)* (Chen H *et al.*, 2004). Dibandingkan senyawa opioids, keunggulan dari senyawa yang bekerja pada sistem GABA-ergic adalah pada penggunaan berulang/jangka panjang tidak menyebabkan toleransi (Gilron I dkk, 2005) ataupun ketergantungan (*addiction*). Mengingat nyeri neuropati merupakan penyakit yang bersifat kronik, maka penggunaan senyawa yang bekerja pada sistem GABA-ergic seperti gabapentin akan lebih menguntungkan.

Untuk meneliti efektifitas suatu senyawa terhadap rasa nyeri dapat digunakan model hewan coba dimana akan dapat dipelajari mekanisme nyeri beserta obat-obatan yang mengatasinya. Model hewan coba dapat digunakan sebagai model pengganti keadaan nyeri pada manusia dan memprediksi potensi serta efikasi farmakologi suatu obat (Eaton, 2003). Nyeri neuropati pada model hewan coba dapat dibuat dengan cara pengikatan saraf *sciatic*. Gejala nyeri neuropati dapat berupa hiperalgesia (nyeri hebat yang ditimbulkan oleh rangsangan nyeri lemah) dan alodinia (nyeri hebat yang ditimbulkan oleh

rangsangan yang secara normal tidak menimbulkan nyeri). Gejala ini dapat diobservasi dengan melihat reaksi hewan coba terhadap rangsangan panas (*Thermal Stimulus*) (Eaton, 2003). Pemberian senyawa yang memiliki efek analgesik akan meningkatkan waktu laten (*latency time*) terhadap kedua rangsangan tersebut.

Oleh karena potensi gabapentin sebagai agonis pada sistem GABA-ergic maka akan diteliti efek antinociceptif GABA agonis gabapentin dalam menurunkan rasa nyeri neuropati pada hewan coba mencit.

METODE PENELITIAN

Model Hewan Coba. Mencit jenis Balb-C berumur 8 minggu (Pusvetma, Surabaya). Mencit dibagi dalam 9 kelompok masing 8 ekor dengan perlakuan seperti Tabel 1. Mencit ditempatkan dalam kandang dengan temperatur ruangan $25 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Penerangan diatur dengan siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap (siklus terang dimulai 6:00 am - 18:00 pm). Selama penelitian kebutuhan makanan dan minuman dijaga dalam jumlah cukup.

Tabel 1. Pembagian Kelompok Untuk Hewan Coba

Kelompok	Sham (Kontrol)	Ligation
Tanpa obat	Kelompok 1	Kelompok 2
Gabapentin dosis 0,1 nmol	Kelompok 3	Kelompok 4
Gabapentin dosis 1 nmol	Kelompok 5	Kelompok 6
Gabapentin dosis 10 nmol	Kelompok 7	Kelompok 8
Gabapentin dosis 30 nmol	-	Kelompok 9

Prosedur operasi untuk model nyeri neuropati. Nyeri neuropati pada mencit dibuat dengan prosedur konstriksi dari saraf *sciatic* berdasarkan model dari Bennet dan Xie. Dengan bantuan anestesi natrium pentobarbital (70 mg/kg), saraf *sciatic* kanan dioperasi dengan cara pengikatan dengan benang silk. Pada hewan control (sham) dilakukan prosedur yang sama tanpa pengikatan saraf *sciatic*. Pengikatan hanya dilakukan pada 1/3 sampai 1/2 diameter syaraf *sciatic* dengan bantuan mikroskop (SD30, Olympus, Tokyo, Japan).

Pemberian gabapentin. Gabapentin dibuat larutan dan disuntikkan secara intratekal (i.t.). Injeksi Intrathecal (i.t.) senyawa agonis GABA Gabapentin dilakukan mengikuti prosedur Hylden and Wilcox (1980). Jarum disisipkan pada ruang antar tulang belakang diantara L5 and L6 dari spinal cord. Dosis untuk gabapentin dibuat masing-masing 0,1 nmol; 1 nmol; 10 nmol dan 30 nmol. Obat tersebut diinjeksikan setiap hari selama 7 hari. Evaluasi rasa nyeri dilakukan pada sebelum operasi, hari 1, 3, 5, 7, 14 hari sesudah operasi.

Evaluasi Nyeri. Evaluasi nyeri dilakukan dengan cara: Pengukuran hiperalgesia dengan rangsangan panas (*thermal stimulus*) dengan metode

Summer Stimulation, *Tail Flick Test* dan *Hot Plate Test*; (a) Hiperalgnesia diukur pada telapak kaki mencit dengan metode *Summer Stimulation* menggunakan alat thermal stimulus (model 33 Analgesia Meter; IITC Inc. Woodland Hills, CA, USA). Pada pengukuran hiperalgnesia, hewan di tempatkan pada silinder akrilik dan setelah hewan dalam keadaan tenang, rangsangan panas dikenakan pada telapak kaki (intensitas *thermal stimulus* diatur konstan dengan *withdrawal response* 8 – 10 detik pada mencit kontrol). Waktu 30 detik digunakan sebagai *cut off time* untuk setiap hewan coba. Gerakan penarikan kaki baik disertai jilatan ataupun tidak dinyatakan sebagai *withdrawal response*. Pengukuran hiperalgnesia dilakukan pada hari 0, 1, 3, 5, 7 dan 14 hari setelah operasi pengikatan; (b) Hiperalgnesia dengan metode *Tail Flick Test* dilakukan pada ekor mencit (Tail Flick Analgesia Meter Model MK300B, Muromachi Kikai Co. Ltd, Tokyo, Japan). Waktu 10 detik digunakan sebagai *cut off time* untuk setiap hewan coba. Pengukuran hiperalgnesia dilakukan pada hari 0, 1, 3, 5, 7 dan 14 hari setelah operasi pengikatan; (c) Hiperalgnesia dengan metode *Hot Plate Test* dilakukan dengan mengamati gerakan mencit terhadap panas yang diberikan pada telapak kaki (Modifikasi Alat Hot Plate) dengan suhu diatur konstan $51 \pm 0,5^{\circ}$ C. Waktu 30 detik digunakan sebagai *cut off time*. Pengukuran dilakukan pada hari 0, 1, 3, 5, 7 dan 14 hari setelah operasi pengikatan.

Analisis Data. Data yang diperoleh dianalisis dengan analisis varian dilanjutkan dengan tes Bonferroni/Dunn.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Nyeri neuropati merupakan nyeri yang bersifat kronis dan persisten didapatkan pada penderita dengan riwayat seperti diabetes, kanker, penyakit tulang belakang degeneratif (*degenerative spine disease*), HIV, dan herpes zooster. Dampak nyeri neuropati tidak hanya pada besarnya biaya pengobatan namun juga penderita nyeri neuropati mengalami gangguan kualitas hidup karena adanya gangguan aktivitas kegiatan sehari-hari (Gilron dkk, 2005; Harden, 2005; Raja, 2005).

Pada penelitian ini digunakan hewan coba mencit untuk mengamati efek antinociceptif pemberian GABA agonis gabapentin untuk mengatasi nyeri neuropati. Untuk menimbulkan nyeri neuropati pada mencit dilakukan metode pengikatan saraf *sciatic* dengan metode Bennet and Xie. Pengikatan dilakukan pada $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ saraf *sciatic* mencit dengan benang 8-0. Sebelum dilakukan prosedur operasi, terlebih dahulu dilakukan pengamatan waktu (detik) mencit bereaksi terhadap ketiga metode yaitu *Summer Stimulation*, *Tail Flick Test* dan *Hot Plate Test*. Data ini dipakai sebagai data dasar pengamatan hari ke-0. Kemudian mencit yang tergabung dalam kelompok ligation dioperasi sesuai prosedur Bennet dan Xie. Mencit pada group Sham dilakukan pula tindakan operasi namun tidak dilakukan pengikatan saraf *sciatic* hanya membuka kulit/tendon paha kanan atau kiri saja dan kemudian dijahit.

Pemberian gabapentin dilakukan pada hari ke-1 setelah operasi dan dilakukan selama 7 hari pertama setelah operasi. Gabapentin diberikan dengan

rute intratekal. Sebelum pemberian obat dilakukan pengukuran respon mencit pasca operasi terhadap ketiga metode tersebut diatas (hari ke-0). Pemberian obat dilakukan pada mencit dengan dosis 0,1 nmol; 1 nmol; 10 nmol dan 30 nmol (lihat Tabel). Data hasil pengukuran respon mencit dengan ketiga metode dapat dilihat pada Tabel 2, 3 dan 4.

Tabel 2. Lama Waktu Respon Mencit (detik) dengan Metode *Summer Stimulation*

Group Mencit	Hari Pengamatan Hari ke-						
	0	1	3	5	7	10	14
Sham-Sal	8,76	7,92	8,10	7,95	7,99	8,16	8,44
Lig-Sal	8,50	5,23	3,82	3,71	3,79	3,86	3,92
Sham-Gaba0.1	8,52	8,81	7,86	8,41	8,27	8,49	7,87
Liga-Gaba0.1	9,23	5,14	3,69	4,90	4,44	4,09	4,46
Sham-Gaba10	8,89	8,30	7,91	8,42	7,59	8,90	8,33
Lig-Gaba10	8,47	4,06	3,75	6,03	5,37	5,57	6,57
Lig-Gaba30	8,84	4,50	3,41	5,84	6,23	5,89	5,97

Tabel 3. Lama Waktu Respon Mencit (detik) Dengan Metode *Tail Flick Test*

Group Mencit	Hari Pengamatan ke-						
	0	1	3	5	7	10	14
Sham-Sal	9,10	8,58	9,10	8,75	8,35	8,65	8,93
Lig-Sal	8,40	3,80	4,46	4,84	4,50	4,30	4,66
Sham-Gaba0.1	8,25	8,73	8,55	8,60	8,65	8,65	8,50
Liga-Gaba0.1	9,00	4,00	4,70	4,86	4,96	5,02	4,68
Sham-Gaba10	8,60	8,27	8,50	8,73	8,40	8,47	8,87
Lig-Gaba10	8,86	3,86	6,28	6,64	6,96	6,86	7,26
Lig-Gaba30	8,32	3,32	7,16	7,48	7,56	7,46	8,00

Tabel 4. Lama Waktu Respon Mencit (detik) Dengan Metode *Hot Plate*

Group Mencit	Hari Pengamatan ke-					
	0	1	3	5	7	10
Sham-Sal	11,43	11,39	11,5	12,56	13,03	11,15
Lig-Sal	11,43	5,31	4,89	5,8	3,79	3,56
Sham-Gaba1	10,85	11,72	13,19	11,17	12,82	11,40
Lig-Gaba1	10,85	4,23	5,53	6,08	4,88	5,84
Sham-Gaba10	11,65	10,53	11,66	11,22	10,16	9,87
Lig-Gaba10	11,65	4,95	6,86	7,17	8,06	7,77

Hasil analisis statistik untuk mencit dengan metode *Summer Stimulation*, *Tail Flick Test* dan *Hot Plate Test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna diantara kelompok-kelompok perlakuan ($p < 0.001$). Selanjutnya dilakukan uji Bonferroni/Dunn untuk melihat adanya perbedaan respon mencit (detik) antar kelompok terhadap rangsangan panas (*thermal stimulus*) dengan ketiga metode tersebut di atas.

Dari tabel dapat dilihat bahwa pada awalnya mencit memberikan lama waktu respon terhadap rangsang panas yang relatif sama (sekitar 9 – 11 detik). Kemudian didapatkan bahwa pada mencit yang menjalani operasi pengikatan saraf *sciatic*, terjadi penurunan lama waktu respon mencit terhadap rangsangan panas (sekitar 4 – 5 detik) pada hari-hari pengamatan setelah operasi. Kelompok kontrol (Sham) tetap memberikan lama waktu respon yang sama dengan sebelum operasi. Lebih lanjut, pada penelitian ini didapatkan bahwa prosedur operasi dari Bennet dan Xie berhasil menginduksi terjadinya nyeri neuropati pada mencit. Hal ini ditunjukkan dengan adanya perbedaan bermakna antara kelompok Sham dan kelompok *Ligation* (Sham-Sal, Sham-Gaba0.1, Sham-Gaba1, Sham-Gaba10 dan Sham-Gaba30 vs. Lig-Sal, Lig-Gaba0.1, Lig-Gaba1, Lig-Gaba10 dan Lig-Gaba30) pada ketiga metode ($p < 0.001$). Hal ini ditunjang pula dengan tidak adanya perbedaan bermakna antara kelompok Sham-Sal, Sham-Gaba0.1, dan Sham-Gaba10 pada metode *Summer Stimulation* dan *Tail Flick Test*. Demikian juga dengan metode *Hot Plate Test*, tidak terdapat perbedaan bermakna antara Sham-Sal, Sham-Gaba1 dan Sham-Gaba10. Kelompok Sham dengan pemberian gabapentin (Sham-Gaba0.1, Sham-Gaba1, dan Sham-Gaba10) menunjukkan respon pada ketiga metode yang relatif sama dengan respon yang ditunjukkan mencit tanpa gabapentin (Sham-Sal). Seperti diketahui, mencit pada kelompok Sham mengalami tindakan operasi tanpa pengikatan saraf *sciatic* sehingga nyeri yang ditimbulkan pada mencit untuk mengukur respon terhadap ketiga metode tersebut diatas merupakan nyeri neuropati dan bukan nyeri karena operasi. Pengikatan $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ saraf *sciatic* dapat membuat perlukaan pada serabut saraf tepi dimana nyeri neuropati terjadi karena rusaknya atau disfungsi sebagian atau keseluruhan sistem saraf, baik sistem saraf tepi maupun sistem saraf pusat (Harden, 2005). Pemberian gabapentin pada kelompok Sham pada ketiga metode tersebut diatas menunjukkan tidak berpengaruhnya pemberian gabapentin pada nyeri selain nyeri neuropati yang diinduksi dengan metode Bennet and Xie.

Pada metode *Summer Stimulation* dan *Tail Flick Test* (Tabel 2, Tabel 3), pemberian gabapentin dosis 10 nmol dan 30 nmol pada kelompok mencit yang mengalami nyeri neuropati (Lig-Gaba10 dan Lig-Gaba30) memberikan peningkatan waktu respon (detik) terhadap rangsangan panas (*thermal stimulus*) dibandingkan dengan mencit yang tidak mendapatkan gabapentin (Lig-Sal) ($p < 0.001$). Sedangkan pemberian gabapentin dosis 0,1 nmol pada kelompok mencit *Ligation* tidak menunjukkan adanya perbedaan bermakna dengan kelompok Lig-Sal. Hasil analisis statistik lebih lanjut menunjukkan bahwa pemberian gabapentin pada kelompok *Ligation* dengan dosis 10 nmol dan 30 nmol tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Sehingga pemberian dosis

gabapentin 10 nmol dapat dianggap merupakan dosis optimum pada mencit yang mengalami nyeri neuropati.

Untuk pengamatan respon mencit dengan metode *Hot Plate Test* (Tabel 4) didapatkan bahwa pemberian dosis gabapentin 1 nmol dan 10 nmol pada kelompok mencit Ligation (Lig-Gaba1 dan Lig-Gaba10) tidak menunjukkan perbedaan bermakna dengan mencit tanpa gabapentin (Lig-Sal). Perlu disadari bahwa metode *Hot Plate Test* dilakukan dengan menempatkan hewan coba pada papan panas (*Hot Plate*) dengan temperatur konstan dan disertai pengamatan aktivitas mencit terhadap rangsangan panas berupa jilatan pada kaki (*paw licking*) atau lompatan/gerakan mengangkat tubuh (*jumping/lifting*) sebab gerakan-gerakan ini (*chaotic defensive movement*) sangat kompleks dan menyebabkan observasi dan identifikasi respon hewan coba lebih sulit serta merupakan tes yang kurang konsisten (Eaton, 2003). Namun pemberian gabapentin dosis 10 nmol dibandingkan dengan kelompok tanpa gabapentin (Lig-Sal) menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Selain itu nampak pada data penelitian ini, standar deviasi yang besar dimana hal ini dikarenakan kesulitan dalam pengamatan dengan metode *Hot Plate Test* sebagaimana alasan tersebut di atas.

Dari Tabel 2,3 dan 4 dapat dilihat bahwa pemberian gabapentin tidak dapat mengatasi nyeri neuropati secara keseluruhan (kecenderungan plateau setelah hari 3 – 5 setelah operasi). Pada ketiga grafik tersebut menunjukkan pemberian gabapentin pada dosis yang memberikan perbedaan bermakna dengan kelompok Lig-Sal (dosis 10 nmol dan 30 nmol) sampai hari ke-14 (hari ke-10 pada metode *Hot Plate Test*), masih menunjukkan respon mencit kelompok ini dibawah garis kelompok Sham (Sham-Sal, Sham-Gaba0.1, Sham-Gaba1 maupun Sham-Gaba10) terhadap rangsangan panas yang diberikan. Selain itu data analisis statistik hari ke-0 dan hari ke-14 (hari ke-10 pada metode *Hot Plate Test*) didapatkan perbedaan bermakna yang menunjukkan bahwa nyeri neuropati masih terjadi pada hari ke-14 meskipun dengan pemberian gabapentin ($p < 0.001$). Hal ini bisa dipahami mengingat gabapentin hanya bekerja pada reseptor GABA-A sehingga memberikan efektifitas parsial terhadap aktivitas anti nyeri gabapentin. Sebagaimana diketahui terdapat 4 mekanisme yang mendasari terjadinya nyeri neuropati yaitu mekanisme pusat (*central mechanism*), mekanisme perifer (*peripheral mechanism*), tidak terjadinya hambatan dari sistem *descending inhibitory (disinhibition)*, dan aktivasi simpatis (*sympathetic activation*). GABA agonis seperti gabapentin bekerja dengan cara mengembalikan *endogenous inhibitory system (disinhibition)* (Chen *et al.*, 2004).

Hal ini didukung pula dengan adanya data klinis yang menunjukkan bahwa pemberian gabapentin saja sampai pada dosis maksimum yang dapat ditoleransi manusia ternyata hanya dapat menurunkan nyeri sebesar 26% - 38% dimana hal ini dapat menyebabkan berkurangnya efikasi (*incomplete efficacy*) dan timbulnya efek samping yang terkait dosis (*dose-limiting adverse effects*) (Gilron dkk, 2005).

Pengaruh parsial pemberian gabapentin memberi arahan untuk pemberian terapi tambahan/kombinasi dalam pengatasan nyeri neuropati. Manajemen terapi untuk nyeri neuropati menganjurkan apabila nyeri neuropati yang terjadi tidak dapat diatasi dengan pemberian gabapentin saja maka sebaiknya ditambahkan obat kedua yang termasuk golongan opioid. Gabapentin dan opioid merupakan pilihan pertama pengobatan nyeri neuropati. Strategi kombinasi untuk mengatasi nyeri neuropati dianjurkan pada kasus-kasus dimana terjadi respon yang parsial pada pengobatan (*treatment parsial response*). Keunggulan dari kombinasi opioid dan gabapentin adalah adanya efek *additive*, meningkatkan efikasi dengan dosis yang lebih rendah dan berkurangnya efek samping. Selain itu kombinasi gabapentin dan opioid dapat mencegah terjadinya toleransi opioid (Gilron dkk, 2005; Raja *et al.*, 2005). Hasil uji klinis menunjukkan kombinasi kedua obat dapat menghasilkan efek analgesik yang lebih baik (Gilron dkk, 2005).

SIMPULAN

Dari penelitian ini, pemberian gabapentin dapat menurunkan nyeri neuropati yang terjadi pada mencit. Namun pemberian tunggal GABA agonis gabapentin untuk mengatasi nyeri neuropati kurang memberikan hasil yang optimal. Sehingga strategi terapi kombinasi dapat digunakan untuk pengatasan nyeri neuropati.

DAFTAR PUSTAKA

- Caraceni A, and Portenoy RK 1999, An International Survey of Cancer Pain Characteristics and Syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. International Association for the Study of Pain, Pain, Vol. 82 (3): 263 – 74
- Chen H, 2004, Contemporary Management of Neuropathic Pain for the Primary Care Physician, Mayo Clin Proc, Vol. 79: 1533-1545, [cited 2005 December 18], available at: www.mayoclinicproceedings.com/inside.asp?AID=795&UID
- Eaton, M., 2003, Common Animal Models for Spacity and Pain, J. Rehab. Res. Dev, Vol. 4., No.4.
- Foley KM, 2003, Opioids and Chronic Neuropathic Pain, N Engl J Med, Vol. 348 (13): 1279 - 81
- Gilron, I., 2005, Morphine, Gabapentin or Their Combination for Neuropathic Pain, N Engl J Med, Vol. 352., No. 13
- Harden, R.N., 2005, Chronic Neuropathic Pain – Mechanisms, Diagnosis, and Treatment, The Neurologist, Vol. 11., No. 2.
- Raja, S.N., 2005, Combination Therapy for Neuropathic Pain – Which Drugs, Which Combination, Which Pain, N Engl J Med, Vol. 352., No. 13
- Wiesenfeld-Hallin Z, Aldskogius H, Grant G, Hao JX, Hskfelt, Xu XJ, Central Inhibitory Dysfunction: Mechanism and Clinical Implications, [cited 2005 April 18], available at: <http://www.bbsonline.org/Preprints/OldArchive/bbs.neur5.wiesenfeld.html>