

ARTIKEL TINJAUAN PUSTAKA

IDENTIFIKASI DAN MANAJEMEN PADA
NYERI SENTRAL PASCASTROKE

*IDENTIFICATION AND MANAGEMENT
OF CENTRAL POST-STROKE PAIN*

Felicia*, Michael Jaya

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No. 2, Jakarta, 14440

* **Korespondensi:** felicia-tjandra@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: *Central post-stroke pain (CPSP) is a central neuropathic pain that emerges after a stroke. This condition is found in 1-12% of stroke patients and generally occurs within the first 6 months after a stroke. Pain due to CPSP could affect the quality of life, which may hinder rehabilitation and disrupt daily activities and social life.*

Objective: *As a learning material that elaborates CPSP, from the definition, clinical manifestation, and pathophysiology to management.*

Methods: *This article used the narrative review method for a literature study.*

Discussion: *Patients with CPSP present with sensory impairment such as burning, stabbing, and electric shock-like sensations. Allodynia, dysesthesia, and hyperalgesia are the most common manifestations of CPSP. The pathophysiology of CPSP is not fully understood, but it is proposed that disinhibition, central sensitization, and impairment of the spinothalamic pathway and thalamus may be involved in CPSP. Management of CPSP can be divided into pharmacological and non-pharmacological approaches. Anticonvulsants such as gabapentin and pregabalin, and antidepressants such as amitriptyline are suggested as first-line treatments. At the same time, non-pharmacological treatments such as deep brain stimulation and motor cortex stimulation can be helpful in refractory CPSP. Several case series reported that peripheral nerve block shows promising results, but the number of the study is limited, and further research is needed.*

Key Words: *central pain, central post-stroke pain, neuropathic pain, stroke.*

ABSTRAK

Pendahuluan: Nyeri sentral pascastroke (NSPS) merupakan nyeri neuropatik sentral yang timbul setelah terjadinya stroke. Kondisi ini ditemukan pada 1-12% dari penderita stroke dan umumnya terjadi dalam 6 bulan pertama setelah terjadinya stroke. Nyeri yang ditimbulkan pada NSPS dapat mengakibatkan penurunan kualitas hidup, menghambat proses rehabilitasi, serta menimbulkan keterbatasan aktivitas dan interaksi sosial.

Tujuan: Sebagai bahan pembelajaran yang membahas mengenai diagnosis, manifestasi klinis, patofisiologi hingga tatalaksana dari NSPS.

Metode: Penulisan artikel ini menggunakan metode tinjauan naratif sebagai bagian dari studi literatur.

Diskusi: Pasien dengan NSPS datang dengan gejala sensoris yang bervariasi mulai dari sensasi terbakar, tertikam, hingga tersengat listrik. Adanya alodinia, disestesia dan hiperalgesia merupakan manifestasi tersering yang ditemukan pada penderita NSPS. Patofisiologi dari NSPS masih belum diketahui secara pasti, namun dikatakan adanya disinhibisi, sensitisasi sentral dan kerusakan pada jalur spinotalamik dan talamus turut berperan dalam NSPS. Pendekatan tatalaksana pada NSPS dapat berupa terapi farmakologis maupun non farmakologis. Golongan antikonvulsan seperti gabapentin dan pregabalin, serta antidepresan seperti amitriptilin saat ini masih direkomendasikan sebagai terapi lini pertama. Sedangkan pada kasus NSPS yang refrakter, dapat digunakan terapi non farmakologis seperti *deep brain stimulation* dan *motor cortex stimulation (MCS)*. *Peripheral nerve block* dalam beberapa laporan kasus juga memperlihatkan hasil yang menjanjikan, namun hal ini perlu ditelusuri lebih lanjut.

Kata Kunci: nyeri neuropatik, nyeri sentral, nyeri sentral pascastroke, stroke.

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyebab kematian kedua tertinggi dan merupakan penyebab ketiga dari gabungan kematian dan disabilitas di dunia berdasarkan *Global Burden of Disease* (GBD) 2019.¹ Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi stroke di Indonesia masih cukup tinggi, yaitu sebesar 10,9 per mil dengan prevalensi tertinggi berada di provinsi Kalimantan Timur (14,7 per mil).² Salah satu komplikasi yang sering ditemukan pada pasien pascastroke adalah timbulnya nyeri yang dialami oleh 11-55% dari penyintas stroke.³ Penyebab nyeri pascastroke dapat timbul dari berbagai sumber, mulai dari masalah muskuloskeletal hingga sistem saraf tepi maupun sistem saraf pusat. Nyeri pada bahu yang mengalami hemiplegi, nyeri akibat adanya spasme atau spastisitas, nyeri kepala pascastroke, dan nyeri sentral pascastroke (NSPS) merupakan berbagai bentuk nyeri yang dapat ditemukan pada pasien pascastroke.³⁻⁵

Berdasarkan *International Association for the Study of Pain (IASP)*, nyeri sentral pascastroke (NSPS) merupakan nyeri neuropatik sentral yang timbul, sebagai akibat dari lesi langsung serebrovaskuler pada sistem somatosensorik saraf pusat. Nyeri sentral pascastroke merupakan komplikasi pascastroke yang tidak jarang terjadi. Prevalensi NSPS sendiri bervariasi antar tiap studi, dengan angka kejadian berkisar antara 1% hingga 12%.³ Studi dengan sampel 15.574 partisipan dengan stroke iskemik menunjukkan bahwa 2,7% di antaranya, mengalami

NSPS dalam kurun waktu setahun setelah terjadinya stroke.⁶ Mayoritas pasien mengalami gejala NSPS dalam 3-6 bulan pertama setelah terjadinya stroke, namun terdapat kasus NSPS baru muncul setelah 16 bulan hingga 10 tahun setelah terjadinya stroke.⁷⁻⁹ Berdasarkan data tersebut, terlihat bahwa waktu timbulnya NSPS dapat bervariasi.^{3,7,8} Beberapa faktor risiko yang dipercaya berpengaruh terhadap kejadian NSPS adalah usia muda, kebiasaan merokok, adanya riwayat depresi, dan beratnya derajat stroke.^{3,10} Studi *Helsinki Stroke* memperlihatkan bahwa penderita stroke dengan usia muda memiliki resiko dua kali lipat untuk mengalami NSPS.^{10,11}

Nyeri yang ditimbulkan pada NSPS dapat memengaruhi kualitas hidup, menghambat proses rehabilitasi, menyebabkan keterbatasan aktivitas dan interaksi sosial, menurunkan kualitas tidur, hingga menyebabkan terganggunya mood.^{3,5,7,12,13} Dikatakan bahwa seiring berjalannya waktu, hanya sebagian kecil pasien NSPS yang mengalami perbaikan, sebagian diantaranya akan mengalami nyeri kronik yang akan berubah menjadi nyeri konstan seumur hidupnya. Dalam praktik klinis, banyak pasien NSPS yang belum tertangani secara adekuat atau bahkan belum terdiagnosis.^{7,14} Hal ini dapat disebabkan oleh adanya keterbatasan dalam berkomunikasi pada pasien pascastroke serta pengungkapan sensasi nyeri yang bersifat subjektif.¹³ Oleh karena itu, diperlukan pendekatan individu bagi setiap pasien dan penting bagi klinisi untuk meningkatkan kepekaan terhadap NSPS sehingga penegakan diagnosis dan

pemberian terapi tidak tertunda.¹⁴ Artikel ini bertujuan untuk merangkum mengenai definisi, manifestasi klinis, diagnosis, hingga terapi pada NSPS yang diharapkan dapat membantu mengidentifikasi dan manajemen NSPS dalam praktik klinis.

NYERI SENTRAL PASCACASTROKE

Nyeri sentral pascastroke pertama kali dijelaskan oleh ahli saraf Dejerine dan Roussy pada tahun 1906 dalam papernya *Le syndrome thalamique*. Dalam tulisannya, dijelaskan bahwa terdapat korelasi antara temuan klinis dan anatomis pada stroke talamus, yang menampilkan kumpulan gejala berupa nyeri yang intens, perubahan pada persepsi sensori, hemiparesis ringan, gerakan *choreathetoid*, *astereognosis*, dan *hemiataxia*. Studi ini dihubungkan dengan kejadian stroke di talamus, terutama pada bagian pulvinar, nukleus ventral posteromedial, dan nukleus posterolateral.⁷ Oleh karena itu sindrom ini disebut Sindrom Dejerine Roussy atau *Thalamic Pain Syndrome*.^{3,7} Walaupun kondisi ini umumnya muncul pada stroke yang terjadi di bagian yang melibatkan jalur spinotalamik dan proyeksinya ke korteks (*spinothalamic pathway*), namun kejadian ini juga dilaporkan dapat terjadi pada perdarahan kapsula interna, pons, infark kortikal pada daerah insula dan operkulum serta infark pada bagian lateral medula oblongata. Hal ini menunjukkan bahwa lesi vaskular ekstratalamik juga dapat mencetuskan nyeri sehingga selanjutnya istilah nyeri sentral pascastroke lebih dipakai.^{7,10,15}

Manifestasi Klinis

Nyeri sentral pada NSPS dapat terjadi secara spontan maupun karena terpicu (*evoked pain*).^{3,16} Nyeri terpicu dideskripsikan sebagai peningkatan sensitivitas terhadap stimulasi atau hiperestesia, yang selanjutnya dapat dibagi menjadi nyeri yang terpicu oleh stimulus non-nosiseptif (alodinia) dan nyeri akibat peningkatan sensitivitas terhadap stimulus nosiseptif (hiperalgesia).¹⁶ Nyeri terpicu juga dapat disebabkan oleh faktor stimulus internal seperti stres dan emosi.³ Sebaliknya, nyeri spontan merupakan nyeri yang tidak dipengaruhi oleh stimulus dan dapat terjadi secara kontinu maupun paroksismal. Nyeri pada NSPS terkadang sulit untuk dikenali, karena umumnya pasien NSPS akan mendeskripsikan rasa nyerinya secara subjektif.^{13,16} Sensasi yang umumnya dideskripsikan oleh pasien NSPS dapat bervariasi, mulai dari nyeri tumpul, sensasi terbakar, tertusuk, tertikam, terpijit, terkoyak, hingga tersengat listrik.^{3,13,16,17}

Nyeri pada NSPS akan terjadi pada area tubuh yang melibatkan lokasi anatomis yang sesuai dengan lesi SSP yang terdampak. Sebagai contoh, pada lesi *area lenticulo-capsular*, prevalensi lokasi nyeri lebih tinggi pada tungkai ekstremitas bawah, dibandingkan wajah atau ekstremitas atas. Pada lesi talamus, manifestasi nyeri paling sering ditemukan di setengah tubuh sisi kontralateral. Sedangkan pada kerusakan medula oblongata, tanda dan gejala bergantung pada letak lesi, apakah lesi terletak di medial atau lateral. Jika lesi terletak di lateral, maka kelainan dapat terjadi pada sisi wajah ipsilateral disertai dengan kelainan

pada sisi tubuh kontralateral, kelainan ini umumnya berupa nyeri yang dideskripsikan sebagai sensasi terbakar atau dingin. Sedangkan pada lesi medial, keluhan sering dirasakan pada batang tubuh dan ekstremitas dengan deskripsi keluhan berupa baal dan/atau kesemutan.⁷

Temuan yang penting pada NSPS adalah timbulnya tanda serta gejala negatif dan/atau positif pada regio tubuh yang sama yang tentunya memiliki korelasi anatomis terkait struktur SSP yang terdampak.¹⁴ Sebagai contoh, dapat terjadi penurunan sensitivitas terhadap satu modalitas sensori yang disertai dengan hipersensitivitas modalitas sensori lainnya seperti adanya penurunan atau hilangnya sensitivitas terhadap panas yang disertai dengan hipersensitivitas terhadap sentuhan.^{3,10} Hiperalgnesia, disestesia dan alodinia merupakan temuan yang sering ditemukan pada pasien NSPS, sedangkan karakteristik nyeri yang paling sering diungkapkan pada NSPS adalah sensasi terbakar atau sensasi seperti terpijit.^{3,7,9,10} Jika gejala tersebut ditemukan pada pasien stroke maka perlu dipikirkan adanya keterlibatan lesi pada jalur somatosensori.¹⁴

Diagnosis

Diagnosis nyeri neuropatik, menurut *guideline* dari IASP, perlu meliputi riwayat klinis akibat kerusakan neurologi, terdapat somatotopi, tanda, serta gejala yang sesuai dengan dampak kerusakan yang terjadi pada SSP.^{3,7} Selain itu, diagnosis perlu disertai riwayat dan evaluasi klinis, yang ditunjang

dengan data dari gambar pencitraan otak untuk meningkatkan ketepatan diagnosis. Evaluasi dari fungsi sensoris dapat digunakan untuk membantu sebagai prediktor timbulnya NSPS. Adanya disestesia, alodinia, dan hiperalgnesia pascastroke berhubungan dengan meningkatnya risiko kejadian NSPS dalam kurun 6 bulan setelah kejadian vaskular hingga 4,6x lipat.⁷ Klit, *et al.* dan Hansel, *et al.* mengeluarkan kriteria diagnosis yang dapat digunakan untuk membantu menilai pasien dengan NSPS. Klit, *et al.* membagi kriteria diagnosis NSPS menjadi 1) *Possible CPSP* yaitu jika penyebab lain dari nyeri telah dieksklusi, nyeri yang dirasakan sesuai dengan distribusi lesi neuroanatomi, dan adanya riwayat yang mengarah ke stroke, 2) *Probable CPSP* jika kriteria di atas terpenuhi dan disertai salah satu dari kriteria berikut: nyeri sudah terkonfirmasi melalui pemeriksaan klinis neurologis atau didapatkan lesi vaskuler yang relevan pada *imaging*, 3) *Definite CPSP* jika seluruh lima poin di atas sudah terpenuhi.³ Sementara itu Hansel, *et al.* pada tahun 2012 menyatakan kriteria yang lebih sederhana seperti timbulnya nyeri pada saat stroke atau pascastroke, nyeri terletak pada sisi tubuh yang berkaitan dengan lokasi stroke dan tidak ada penyebab nyeri lain seperti nyeri yang terisolasi pada sendi bahu dan sekitarnya.^{3,7,10} Salah satu penyebab tantangan pada penegakan diagnosis NSPS adalah nyeri yang dikeluhkan bersifat subjektif dan sangat bervariasi sehingga sulit untuk membedakan nyeri tersebut merupakan nyeri neuropatik atau bukan. Selain itu dapat dijumpai afasia dan depresi yang berat yang

menyertai pasien, sehingga menyebabkan penilaian nyeri semakin sulit dilakukan dan menimbulkan hambatan penegakan diagnosis dan pemberian terapi.¹³

Perlu dilakukan langkah-langkah yang sistematis dalam menilai nyeri neuropatik seperti 1) menggali riwayat medis dari nyeri termasuk lokasi, distribusi, intensitas, kualitas, dan bersifat stimulus dependen atau tidak, 2) melakukan pemeriksaan klinis sensori dengan uji *pinprick*, sentuhan, tekanan, dingin, panas dan getaran, lalu dinilai ada atau tidaknya gejala sensori “negatif” atau “positif”, 3) uji farmakologis (terkadang perlu dilakukan proses *trial and error* untuk mencapai terapi yang maksimal).¹⁴ Penilaian nyeri serta peninjauan dan evaluasi dari terapi yang diberikan, dapat digunakan berbagai alat ukur seperti *pain detect question (PD-Q)*, *the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS)*, *douleur neuropathic en 4 questions (DN4)*, *visual analogue scale (VAS score)*, *brief pain inventory (BPI)*, *neuropathic pain symptoms inventory (NPSI)*, and *neuropathic pain scale (NPS)*.^{10,14}

Patofisiologi

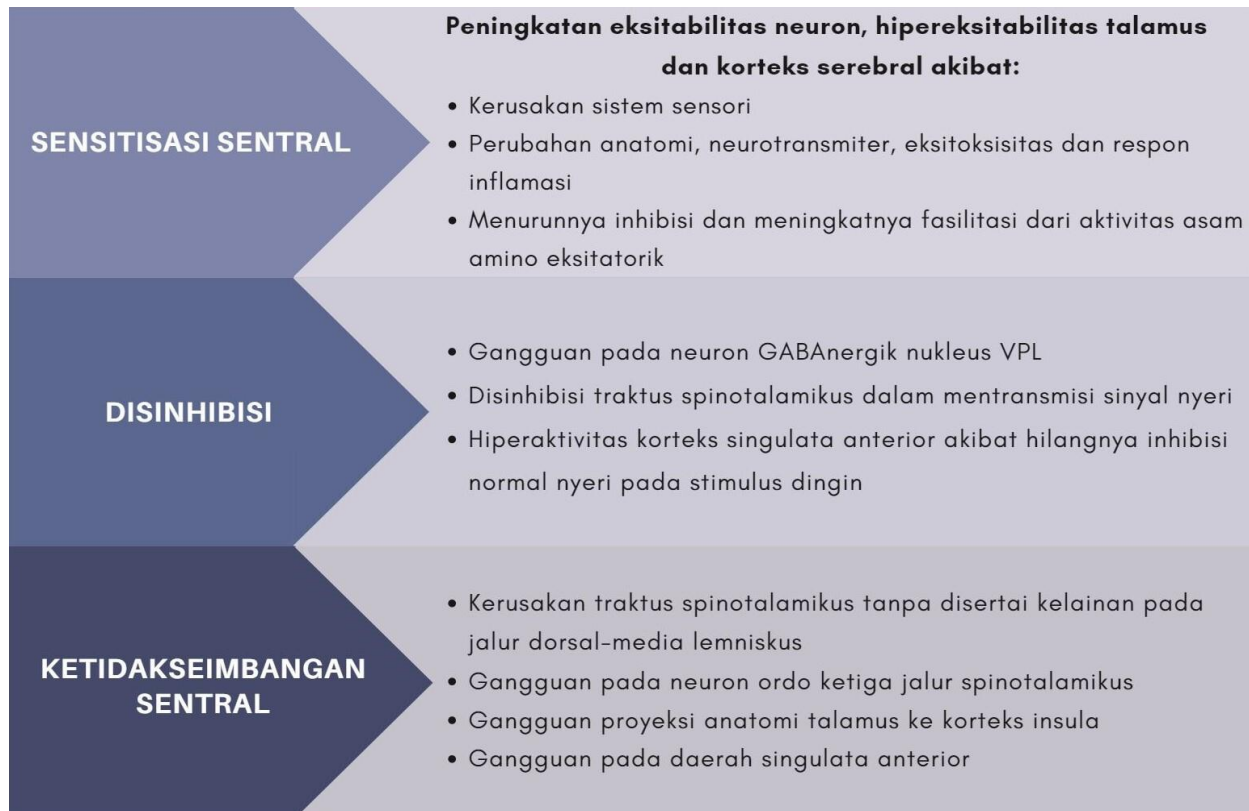
Patofisiologi pasti dari NSPS masih belum jelas, namun terdapat beberapa teori yang dipercaya berperan dalam terjadinya NSPS seperti teori disinhibisi, sensitisasi sentral dan ketidakseimbangan sentral akibat perubahan atau kerusakan pada fungsi spinotalamikus dan talamus.^{4,11,16,18} Ketiga teori dari patofisiologi ini dapat dilihat pada Gambar 1. Head dan Holmes mengemukakan teori disinhibisi yang mengatakan bahwa lesi

pada talamus lateral akan menyebabkan disinhibisi pada traktus spinotalamikus bagian medial dalam mentransmisi sinyal nyeri, sehingga menyebabkan NSPS.^{10,17,18} Teori tersebut diperbaharui oleh Craig, *et al.* yang mengatakan bahwa nyeri yang diakibatkan oleh kerusakan pada jalur spinotalamokortikal berkaitan dengan hilangnya inhibisi normal pada sistem nyeri yang muncul pada stimulus dingin.¹⁹ Dikatakan bahwa hilangnya input stimulus dingin pada korteks insula dapat mengganggu homeostasis termoregulator yang akan mengakibatkan hiperaktivitas dari korteks singulata anterior sehingga terjadi NSPS.^{7,10} Hal ini sesuai dengan telaah sistematis yang dilakukan oleh Ramger, *et al.* yang mengatakan bahwa alodinia dingin banyak ditemukan pada penderita NSPS, selain itu dingin seringkali digambarkan sebagai faktor yang memperburuk nyeri pada NSPS.⁹

Pemahaman mengenai teori sensitisasi sentral menyatakan bahwa adanya kerusakan pada sistem sensori akan disertai dengan perubahan anatomi, neurotransmitter, eksitabilitas dan respon inflamasi yang dapat mencetuskan terjadinya peningkatan eksitabilitas neuron pada lesi otak. Menurunnya inhibisi dan meningkatnya fasilitasi dari aktivitas asam amino eksitatorik dapat mengaktivasi reseptor *N-methyl-d-aspartate (NMDA)* yang akan menyebabkan hipereksitabilitas pada talamus maupun korteks serebral.^{8,10,18} Hal ini sesuai dengan penelitian yang menunjukkan bahwa obat seperti NMDA antagonis dan GABA agonis dapat digunakan untuk memperbaiki nyeri pada NSPS.^{8,19} Nyeri

spontan atau alodinia dapat timbul akibat adanya kerusakan pada jalur sensoris yang menyebabkan kompensasi pada talamus sehingga terjadi overaktivasi atau hipereksitabilitas talamus.^{10,16} Teori mengenai NSPS ini, selanjutnya dibuktikan dengan studi

menggunakan *single photon emission computerized tomography (SPECT)* yang menemukan bahwa pada dua pasien NSPS dengan *hyperpathia* ditemukan adanya hiperaktivitas talamus kontralateral ketika nyeri dibangkitkan pada sisi hemiparesis.¹⁶



Gambar 1. Patofisiologi Nyeri Sentral Pascastroke

Traktus spinotalamikus berfungsi untuk menghantarkan modalitas nyeri dan suhu pada sisi tubuh kontralateral serta sentuhan ringan dan tekanan pada sisi tubuh ipsilateral. Pada tahun 1989, Bovie, *et al.* menemukan bahwa adanya kerusakan pada semua level dari jaras ini berpotensi menyebabkan NSPS.⁷ Pada stroke, adanya kerusakan pada traktus spinotalamikus tanpa disertai adanya kelainan pada fungsi jalur dorsal-media lemniskus dapat menyebabkan timbulnya ketidakseimbangan sentral antara nosisepsi dan sensasi

suhu yang abnormal. Selain itu, ketidakseimbangan sentral juga dapat berasal dari neuron ordo ketiga dari jalur spinotalamikus, proyeksi anatomi talamus ke korteks insula, maupun dari daerah singulata anterior.⁵ Terlihat pada studi pasien stroke talamus (dengan atau tanpa NSPS) menggunakan *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* dan *digital radiographic atlases* bahwa pada kelompok dengan NSPS, mayoritas ditemukan lesi yang melibatkan nukleus ventral posterolateral (VPL) dengan sebagian temuan

yang juga memperlihatkan adanya keterlibatan nukleus ventral posteromedial. Secara spesifik, lesi pada nukleus posterolateral dan inferior dari VPL merupakan daerah yang paling berhubungan dengan kejadian NSPS.^{5,16} Selain jalur spinotalamik, lesi pada jaras trigeminotalamik dan lemniskus juga dapat menyebabkan gejala NSPS baik pada tubuh maupun wajah. Sindrom medula oblongata lateral (*Wallenberg Syndrome*) memiliki gejala nyeri wajah dan baal pada sisi ipsilateral lesi disertai baal pada tubuh dan ekstremitas sisi kontralateral. Bentuk paling umum dari nyeri yang dirasakan adalah nyeri konstan berupa sensasi terbakar dan sensasi tertikam yang disertai dengan alodinia. Hubungan antara NSPS pada wajah dengan tubuh berkaitan dengan dekatnya lokasi nukleus trigeminal spinal dan serabut traktus spinotalamik yang terletak pada bagian lateral dari batang otak.¹⁶

TATALAKSANA FARMAKOTERAPI

Selama 20 tahun terakhir penggunaan farmakoterapi masih menjadi lini pertama dalam manajemen NSPS. Golongan medikamentosa yang direkomendasikan untuk NSPS adalah antikonvulsan, antidepresan, opioid, dan analgetik. Namun pada tahun 2015, IASP mengeluarkan rekomendasi terapi yang menyatakan bahwa antidepresan trisiklik, gabapentin, pregabalin, dan *serotonin noradrenalin reuptake inhibitor* (SNRI) tetap direkomendasikan sebagai lini pertama medikamentosa pada NSPS, sedangkan penggunaan opioid dianjurkan sebagai lini ke tiga.^{3,20}

Antidepresan dan antikonvulsan meru-

pakan golongan yang paling sering digunakan dalam terapi NSPS. Mekanisme kerja kedua obat di atas adalah dengan memodulasi beberapa neurotransmiter antara lain adrenalin, *5-hydroxytryptamine*, *aminobutyric acid*, dan glutamat sehingga dapat mengendalikan episode NSPS. Dari pedoman tatalaksana nyeri neuropatik yang dibentuk oleh *European Union of Neuropathic Associations* dikatakan bahwa pada terapi nyeri neuropatik sentral, penggunaan gabapentin dan pregabalin direkomendasikan sebagai lini pertama.^{3,8} Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Chen, *et al.*, yang membandingkan efektivitas antara obat antikonvulsan (pregabalin, lamotrigin, gabapentin, dan karbamazepin), antidepresan (amitriptilin, serqulin, fluoxetine, dan duloxetine) dan vitamin B. Dari hasil penelitiannya, dikatakan bahwa pregabalin merupakan golongan yang paling baik dalam menurunkan nyeri pada pasien NSPS (penilaian nyeri menggunakan *Numerical Rating Scale (NRS)* dan *Hamilton Depression Scale (HAMD)*).

Pregabalin merupakan struktur analog dari neurotransmiter inhibitor GABA, yang tidak berikatan secara langsung dengan reseptor GABA. Pregabalin bekerja dengan menginhibisi subunit protein dari *voltage-dependent calcium channel (VGCC)* di SSP dan menurunkan pelepasan neurotransmiter dan influks ion kalsium. Akibatnya, terjadi penurunan pelepasan neurotransmiter seperti glutamat, norepinefrin dan substansi P sehingga dapat mengontrol nyeri neuropatik.⁸ Efek samping dari pregabalin yang sering ditemukan antara lain *dizziness*, peningkatan

berat badan, somnolen, dan edema.^{5,6,20,21} Dalam tinjauan pustaka oleh Treister, *et al.*, terdapat penelitian yang meninjau penggunaan pregabalina selama 52 minggu. Dalam penelitian tersebut, 50% dari pasien NSPS dengan total sampel 60 orang mengalami perbaikan intensitas nyeri $\geq 30\%$ dibandingkan sebelumnya. Sedangkan 78% di antaranya berhasil menyelesaikan pengobatan sehingga dapat disimpulkan bahwa tolerabilitas pada penggunaan pregabalina cukup baik meskipun insidensi efek samping yang ditimbulkan tinggi.¹⁶

Mekanisme aksi gabapentin dikatakan masih belum jelas, namun beberapa studi mengatakan bahwa gabapentin dapat memperbaiki nyeri dengan meningkatkan level GABA pada beberapa bagian otak termasuk talamus, dan menginduksi sel glia untuk melepaskan GABA. Selain itu, dikatakan bahwa ikatan gabapentin pada subunit $\alpha 2\delta$ dari VGCC akan menghambat masuknya ion kalsium ke dalam sel saraf, sehingga menyebabkan terjadinya penurunan pelepasan neurotransmitter di daerah pre-sinaps yang akan mengurangi hipereksitabilitas. Gabapentin telah terbukti efektif dan memiliki toleransi yang baik sebagai terapi pada pasien dengan NSPS.^{8,21} Hal ini dibuktikan dengan studi Hesami, *et al.* yang menilai efektivitas gabapentin dengan dosis 600 mg/hari selama 30 hari. Dari penelitiannya didapatkan bahwa lebih dari 50% pasien mengalami perbaikan nyeri dengan penurunan skor NRS ≥ 3 setelah penggunaan gabapentin selama 30 hari. Dari penelitian ini, dikatakan bahwa pemberian gabapentin dosis

rendah (600 mg/hari) cukup aman karena dapat memperbaiki nyeri secara signifikan ($p=0.002$) tanpa menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan.²¹

Antikonvulsan lain yang dapat digunakan untuk menangani nyeri pada NSPS adalah karbamazepin yang memiliki mekanisme aksi berupa modulasi kanal natrium. Karbamazepin saat ini dianggap sebagai terapi lini kedua dalam pengobatan NSPS, namun obat ini juga dikenal dengan efek sampingnya yang dapat menyebabkan *Stevens-Johnson syndrome* dan anemia aplastik. Namun, jika dibandingkan dengan amitriptilin, pemberian karbamazepin dalam NSPS menunjukkan efikasi yang lebih rendah dengan potensi efek samping yang lebih tinggi. Karbamazepin juga dilaporkan tidak berhasil dalam menurunkan nyeri secara signifikan ($p=0.12$) jika dibandingkan dengan plasebo.¹⁶ Telaah sistematis dari Liampas, *et al.*, mendukung pernyataan di atas dengan mengatakan bahwa baik karbamazepin maupun levetiracetam tidak efektif dalam memperbaiki NSPS.^{16,22} Harrison dan Field dalam tinjauan pustakanya juga menemukan bahwa terdapat 2 studi yang menyatakan bahwa levetiracetam terbukti tidak efektif sebagai terapi nyeri pada NSPS.¹¹ Lamotrigin merupakan obat antikonvulsan dengan aktivitas anti glutamatergik non-NMDA yang merupakan alternatif dari antidepresan trisiklik sebagai tatalaksana NSPS. Kemampuan analgesik dari lamotrigin terbukti efektif dalam menurunkan nyeri, baik nyeri spontan maupun nyeri terpicu.^{21,22} Di antara obat-obat lainnya, lamotrigin dikatakan sebagai salah satu antikonvulsan yang paling

efektif sebagai terapi NSPS. Hal ini dibuktikan dengan salah satu *randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study* yang menilai efektivitas terapi lamotrigin 200 mg/hari selama 8 minggu dengan periode *wash-out* selama 2 minggu yang menunjukkan bahwa terdapat penurunan nyeri yang signifikan pada pemberian terapi lamotrigin 200mg/hari jika dibandingkan dengan plasebo ($p=0.01$). Sedangkan pada *randomized controlled trial* (RCT) dengan 30 partisipan NSPS memperlihatkan bahwa lamotrigin memiliki efektivitas yang serupa dengan pregabalina dalam memperbaiki nyeri.⁵ Mendukung pernyataan di atas, Liampas, *et al.* pada studi meta analisisnya menyimpulkan bahwa lamotrigin efektif dalam memperbaiki nyeri pada NSPS (*level 2 of evidence*).²²

Berdasarkan pengalaman klinis, amitriptilin dapat dianggap sebagai salah satu obat pilihan yang terbukti efektif sebagai terapi NSPS, selain itu amitriptilin dapat digunakan pada pasien dengan komorbid depresi.^{14,21,23} Potensi efek samping yang dapat ditimbulkan oleh amitriptilin seperti kelelahan, mulut kering, retensi urin, hipotensi ortostatik hingga aritmia jantung, mengakibatkan timbulnya keterbatasan dalam penggunaan amitriptilin.^{10,14} Berbeda dengan pernyataan di atas, studi meta analisis oleh Bo, *et al.* mengatakan bahwa amitriptilin tidak efektif jika dibandingkan dengan plasebo, dan jika dibandingkan dengan antikonvulsan seperti lamotrigin dan levetiracetam, efektivitas dari amitriptilin dikatakan masih lebih rendah. Oleh karena itu, Bo, *et al.* menganjurkan perlunya evaluasi ulang dalam penggunaan amitriptilin sebagai rekomendasi

terapi pada penanganan NSPS.²⁰ Salah satu studi observasional yang dibahas dalam meta analisis oleh Liampas, *et al.* melaporkan bahwa pemberian *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) selama 4 minggu dikatakan terbukti efektif pada NSPS. Namun, perbaikan nyeri yang signifikan ($p=0.031$) hanya terlihat pada kelompok yang mendapat terapi dalam 1 tahun pertama setelah terjadinya NSPS. Pemberian *serotonine-norepinephrine reuptake inhibitor* (SNRI) sebagai terapi tambahan pada pasien NSPS juga dikatakan dapat memperbaiki nyeri.²² Dalam satu studi dengan 37 partisipan NSPS terlihat bahwa pemberian duloxetine terbukti dapat mengurangi intensitas nyeri secara signifikan ($p<0,001$). Selain itu, setelah tiga minggu dikatakan bahwa 26 pasien di antaranya (70,3%) mengalami penurunan nyeri hingga lebih dari 30% (penilaian nyeri menggunakan NRS). Namun, dalam studi ini terdapat beberapa efek samping yang timbul akibat penggunaan duloxetine seperti mual, agitasi, dan somnolen.⁵ Berbeda dengan kedua pernyataan di atas, beberapa studi mengatakan bahwa bila dibandingkan dengan amitriptilin, baik SSRI maupun SNRI kurang efektif dalam memperbaiki nyeri pada NSPS.^{11,14}

Opioid merupakan salah satu farmakoterapi yang penting dalam tatalaksana pasien dengan nyeri. Namun dalam hubungannya dengan NSPS, penggunaan opioid masih bersifat kontroversial. Hal ini dikarenakan adanya potensi adiksi, morbiditas hingga mortalitas yang dapat terjadi akibat penggunaan opioid sehingga penggunaan

opiod dianjurkan untuk digunakan sebagai terapi lini kedua atau ketiga dalam terapi NSPS.⁵ Beberapa efek samping yang dapat ditimbulkan dari penggunaan opiod adalah mual, muntah, konstipasi, nyeri kepala, somnolen, dan gangguan berkemih.²⁴ Namun, pada perencanaan terapi yang singkat, misalnya pada episode NSPS yang berat dan resisten terhadap golongan lain, opoid intravena dikatakan masih berguna dan dapat digunakan.²¹ Berbeda dengan pernyataan di atas, terdapat studi yang menyatakan bahwa dibandingkan plasebo, penggunaan opiod tidak memberikan perbedaan yang signifikan ($p=0.88$) baik pada nyeri terpicu maupun yang spontan. Pada NSPS, terdapat penurunan ikatan reseptor opiod pada otak, terutama pada talamus bagian medial, insula, korteks temporal dan prefrontal, yang terletak kontralateral dari sisi yang mengalami nyeri. Sedangkan pada nyeri neuropatik perifer, tidak terlihat adanya lateralisasi dalam penurunan ikatan reseptor opiod. Perbedaan mekanisme inilah yang mendasari alasan mengapa pada nyeri neuropatik sentral respon terhadap opiod tidak sebaik respon yang ditemukan pada nyeri neuropatik perifer.²¹

Studi meta analisis oleh Bo, *et al.* yang meliputi 13 *randomized controlled trial* (RCT) menemukan bahwa selain antikonvulsan, penggunaan pamidronate, prednison, dan etanercept cukup efektif dalam kasus NSPS. Etanercept merupakan agen *anti-inflammatory tumor necrosis factor inhibitors* (anti-TNF) sedangkan pamidronate umumnya digunakan pada terapi hiperkalsemia dan kelainan tulang.

Studi RCT yang menilai efektivitas dari pamidronate maupun etanercept ini merupakan studi jangka pendek sehingga bukti efektivitas dalam jangka waktu yang lebih panjang (>3 bulan) masih tidak diketahui, sehingga timbul pertanyaan mengenai keamanan dan toleransi obat tersebut sebagai terapi jangka panjang dalam penggunaannya pada NSPS. Oleh karena itu diperlukan studi dan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme kedua obat di atas.²⁰

TATALAKSANA NON FARMAKOLOGI

Tatalaksana Invasif

Keterlibatan dari traktus spinotalamik, korteks somatosensory, dan beberapa area pada korteks serebral ditemukan pada NSPS. Tatalaksana non-farmakologis yang dapat bekerja pada area tersebut secara langsung adalah melalui stimulasi otak, yang biasanya dilakukan pada NSPS yang refrakter. Stimulasi otak dapat dilakukan dengan cara menempelkan magnet atau elektroda ke permukaan kulit kepala atau dengan melakukan implantasi elektroda dengan prosedur bedah. Dikatakan bahwa implantasi elektroda dengan prosedur bedah, termasuk *Motor Cortex* (M1) *Stimulation* (MCS) dan *Deep Brain Stimulation* (DBS) dapat memperbaiki intensitas nyeri untuk jangka pendek.⁹

Deep Brain Stimulation (DBS) merupakan prosedur yang melibatkan implantasi elektroda ke otak yang akan mengirimkan sinyal kepada struktur neural yang dituju. Cara ini terbukti efektif dalam manajemen penyakit parkinson yang refrakter, depresi dan sindrom nyeri kronik.¹⁶ Beberapa studi mengatakan

bahwa peran DBS dalam NSPS masih belum terbukti efektif sehingga perlu penelitian lebih lanjut.^{3,11,14} Namun, studi meta analisis yang melibatkan 45 pasien dengan NSPS mengatakan bahwa 53% di antaranya mendapatkan terapi DBS dan dari 58% pasien yang menjalani DBS ditemukan perbaikan nyeri jangka panjang.¹⁶ Target struktur yang dikatakan paling efektif dalam prosedur DBS pada NSPS adalah VPL dari talamus, *periventricular gray matter* (PVG), dan *periaqueductal gray matter* (PAG).^{9,10,16,25} Pada prosedur DBS PAG/PVG, elektroda akan diimplantasi secara unilateral pada sisi hemisfer ipsilesi. Stimulasi elektrik dari nukleus VPL ini dianggap dapat menekan timbulnya eksitasi yang tidak normal pada talamus.²⁵

Beberapa studi mengatakan bahwa MCS efektif dalam memperbaiki nyeri pada kasus NSPS refrakter.^{13,25} *Motor Cortex* (M1) *Stimulation* dikatakan tidak hanya merubah aktivitas pada talamus namun juga pada korteks singulata anterior dan insula anterior yang berperan dalam fungsi emosi, sehingga MCS akan memodulasi nyeri yang berkaitan dengan mood dan emosi.¹⁰ Katayama, *et al.* mengatakan bahwa pada pasien NSPS dengan fungsi motor yang lebih baik akan ditemukan hasil MCS yang lebih efektif. Penemuan ini menunjukkan bahwa pada MCS, untuk mengontrol nyeri secara signifikan ($p < 0.001$), diperlukan adanya sirkuit neuron yang masih bertahan di traktus kortikospinal. Oleh karena itu, MCS tidak menimbulkan hasil yang bermakna pada pasien dengan kelemahan motorik sedang hingga berat.^{10,22,25}

Pada nyeri kronik, seperti pada kondisi

yang diakibatkan oleh nyeri kanker atau nyeri pasca operasi, penggunaan anestesi regional seperti *peripheral nerve block* (PNB) dan *neuraxial analgesia* dapat dipertimbangkan sebagai salah satu alternatif terapi.^{23,26} Namun penggunaan prosedur ini dalam kasus NSPS masih jarang dilakukan walaupun sudah terdapat beberapa studi kasus yang menggunakan PNB sebagai terapi pada pasien NPSP dengan nyeri hebat maupun nyeri yang refrakter. Liu Q, *et al.* dalam laporan kasusnya melakukan intervensi blok ganglion stelatum pada pasien dengan NSPS akibat stroke hemoragik pada talamus kiri dan lobus medial temporal. Pada pasien tersebut ditemukan hemiparese pada sisi kanan tubuh disertai peningkatan produksi keringat dan kelainan sensasi suhu terutama terhadap stimulus dingin pada sisi yang sama. Intervensi ini dilakukan setiap hari dengan menggunakan 2 mL lidokain 2%, dikatakan bahwa nyeri sangat berkurang baik dalam intensitas maupun frekuensi dan pada hari ke 7 sudah tidak ditemukan episode nyeri maupun kelainan sensasi suhu. Pada peninjauan terakhir pada bulan ke 9, pasien sudah bebas nyeri tanpa pemakaian obat rutin dan gabapentin dosis kecil hanya dikonsumsi ketika diperlukan.²⁷ Hasil serupa ditemukan pada studi Haroutounian, *et al.*, yang melakukan intervensi blok saraf menggunakan lidokain untuk menghambat nyeri dari input sensori aferen. Penelitian ini dilakukan pada 8 pasien yang sudah terdiagnosis sebagai NSPS definit. Dari intervensi tersebut didapatkan bahwa tujuh dari delapan pasien, merasakan adanya eliminasi total dari nyeri yang dikeluarkan

dengan onset 30 menit setelah intervensi. Sedangkan subyek sisanya mengatakan terdapat perbaikan pada nyeri hingga 50%.²⁸

Tatalaksana Non Invasif

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) dan *Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)* merupakan teknik stimulasi otak yang tidak memerlukan operasi sehingga dianggap non invasif.⁹ Dari meta analisis didapatkan bahwa pada nyeri neuropatik termasuk NSPS, terdapat perubahan rTMS pada M1. Hingga saat ini, penelitian menggunakan rTMS dan tDCS menunjukkan efek yang positif dalam memperbaiki nyeri, termasuk pada kondisi cedera medula spinalis, hiperalgesia dan pemulihan motorik pascastroke. Namun, bukti terbaru menunjukkan bahwa rTMS dan tDCS ternyata juga memiliki efek yang menjanjikan dalam memperbaiki nyeri pada NSPS.²⁹ Harrison dan Thalia dalam studinya mengatakan bahwa rTMS dengan stimulasi repetitif yang dilakukan setiap hari pada korteks motorik dapat memperbaiki nyeri NSPS secara efektif.¹¹ Sesuai dengan studi di atas, RCT yang melibatkan 40 pasien dengan nyeri post stroke thalamus menunjukkan bahwa terdapat perbaikan intensitas nyeri yang signifikan pada grup yang mendapatkan terapi rTMS selama 3 minggu dibandingkan grup yang tidak mendapatkan terapi. Perbaikan intensitas nyeri ini terlihat pada hari ke 7 terapi ($p < 0.001$) dengan efek yang menetap hingga minggu ke 3 ($p < 0.01$). Selain itu, serum *brain derived neurotrophic factor (BDNF)* yang merupakan modulator neuronal

yang berpengaruh dalam plastisitas neuron juga terlihat lebih tinggi pada kelompok yang mendapatkan terapi rTMS ($p < 0.05$).⁵ Telaah sistematis dari Ramger,, *et al.* dari empat studi juga menemukan bahwa terdapat penurunan VAS yang signifikan setelah dilakukannya percobaan ($p < 0.05$) rTMS atau tDCS pada korteks motorik dengan satu studi diantaranya menunjukkan adanya penurunan VAS yang signifikan hingga lebih dari 12 minggu.⁹ Sesuai dengan temuan tersebut, terlihat pada satu studi kecil dengan 14 partisipan NSPS yang dibagi menjadi 2 kelompok bahwa kelompok yang mendapatkan terapi tDCS mengalami penurunan nyeri dan hipersensitivitas terhadap suhu yang signifikan ($p < 0.05$) bila dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan terapi tDCS ($p > 0.05$). Pada studi ini, intervensi tDCS diberikan sebanyak 3 sesi dalam seminggu selama tiga minggu berturut-turut dengan lokasi elektroda yang diletakkan di atas korteks motorik primer.⁵

Terapi cermin atau *Mirror Therapy (MT)* merupakan terapi yang menerapkan penggunaan refleksi cermin pada ekstremitas yang sehat, sehingga dapat menimbulkan persepsi bahwa ekstremitas yang sakit menjadi sehat. *Mirror Therapy* dapat memperbaiki persepsi nyeri dengan cara memaksimalkan keseimbangan antara aktivasi sensori motor sisi ipsilateral dan kontralateral, yang mengalami perubahan akibat reorganisasi maladaptif pada korteks somatosensori.³⁰ Selain itu MT dapat menekan input proprioseptif yang salah, dengan menginduksi plastisitas neuron

sensorimotor dan informasi visual.¹⁰ Terapi lain yang dapat dilakukan untuk NSPS adalah *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* (TENS) dan akupuntur. Xu, *et al.*, dalam telaah sistematiknya membahas mengenai penelitian *cross-sectional trial* yang bertujuan untuk menilai akupuntur sebagai terapi NSPS. Penelitian ini dilakukan dengan membandingkan pemberian terapi antara terapi akupuntur atau pemberian karbamazepin yang menunjukkan bahwa kedua terapi memiliki manfaat yang sebanding dalam menurunkan NSPS pada stroke talamus. Selain itu, terapi akupuntur dikatakan memiliki efek analgesik yang mungkin lebih superior dibandingkan pemberian karbamazepin (95% CI -1.00-1.44, p=0.72).¹³

SIMPULAN

Nyeri sentral pascastroke (NSPS) merupakan nyeri sentral yang dapat terjadi dalam 3-6 bulan setelah terjadinya stroke. Nyeri ini dapat timbul sebagai nyeri tumpul, sensasi terbakar, terpijit, tertikam, tersengat listrik, dan terkoyak. Dampak buruk dari nyeri yang ditimbulkan pada NSPS dapat mempengaruhi kualitas hidup penderita, menurunkan kualitas tidur, membatasi aktivitas dan interaksi sosial, menghambat proses rehabilitasi hingga meningkatkan risiko bunuh diri. Pada praktik klinis, penderita NSPS seringkali belum mendapatkan terapi yang adekuat atau bahkan belum terdeteksi. Oleh karena itu, diperlukan langkah-langkah yang sistematis dan komprehensif dalam mengidentifikasi dan menangani NSPS.

Penegakan diagnosis dapat dilakukan jika ditemukan tiga hal berikut: nyeri terjadi sesaat atau setelah terjadinya stroke, nyeri timbul pada area yang sesuai dengan lokasi anatomis yang berhubungan dengan lesi serebrovaskuler, dan tidak ditemukannya sumber nyeri yang lain. Selain itu perlu dilakukan evaluasi klinis, pemeriksaan neurologis serta pemantauan terapi sehingga nyeri dapat ditangani secara maksimal. Hiperalgnesia dan alodinia merupakan temuan penting yang cukup sering ditemukan pada pemeriksaan fisik pasien NSPS. Terapi farmakologis masih merupakan terapi terpilih pada NPSP. Antikonvulsan seperti gabapentin dan pregabalin, antidepresan trisiklik seperti amitriptilin, dan SNRI direkomendasikan sebagai terapi lini pertama NSPS. Namun perlu diperhatikan dalam penggunaannya mengingat potensi efek samping yang dapat ditimbulkan. Karbamazepin dan opioid dapat digunakan sebagai lini kedua, ketiga atau sebagai tambahan terapi pada NSPS. Pamidronate dan etanercept dalam satu studi dikatakan efektif dalam perbaikan nyeri pada NSPS, namun studi yang menunjang data ini masih terbatas sehingga perlu penelitian lebih lanjut. Terapi non farmakologis yang bersifat invasif seperti DBS dan MSC dapat dilakukan pada kasus NSPS yang refrakter. *Peripheral Nerve Block* dan *neuroaxial analgesia* pada beberapa laporan kasus terbukti efektif dalam NSPS dan mungkin dapat dipertimbangkan sebagai alternatif terapi pada NSPS refrakter, tetapi masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait efektivitasnya dalam NPSP. Terapi non invasif seperti rTMS dan tDCS serta *mirror*

therapy, akupuntur, dan TENS dapat dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan dalam kasus NSPS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795.
2. Kementerian Kesehatan RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI. 2019;204.
3. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Diagnosis, prevalence, characteristics, and treatment of central poststroke pain. *Pain Clin. Update* 2015;23:1-7.
4. Sarkar MSR, Hasan M, Alam MB, Habib M. Relationship of central post-stroke pain with location and type of lesions in brain among thalamic stroke patients. *Journal of National Institute of Neurosciences Bangladesh.* 2022;8(1):9–13.
5. Ri S. The management of poststroke thalamic pain: Update in clinical practice. *Diagnostics* 2022, Vol 12, Page 1439. 2022 Jun 10;12(6):1439.
6. Mulla SM, Wang L, Khokhar R, Izhar Z, Agarwal A, Couban R, et al. Management of central poststroke pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Stroke.* 2015;46(10):2853–60.
7. Betancur DFA, Tarragó M da GL, Torres IL da S, Fregni F, Caumo W. Central post-stroke pain: An integrative review of somatotopic damage, clinical symptoms, and neurophysiological measures. *Front Neurol.* 2021 Aug 18;12:678198.
8. Chen KY, Li RY. Efficacy and safety of different antidepressants and anticonvulsants in central poststroke pain: A network meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2022;17(10):e0276012.
9. Ramger BC, Bader KA, Davies SP, Stewart DA, Ledbetter LS, Simon CB, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on clinical pain intensity and experimental pain sensitivity among individuals with central post-stroke pain: A systematic review. *Vol. 12, Journal of Pain Research.* Dove Medical Press Ltd.; 2019. p. 3319–29.
10. Widyadharna IPE, Tertia C, Wijayanti IAS, Barus JFA. Central post stroke pain: What are the new insights? *Ro J Neurol.* 2021;20(1)
11. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39(3-4):190-201.
12. Osama A, Abo Hagar A, Elkholly S, Negm M, Abd El-Razek R, Orabi M. Central post-stroke pain: predictors and relationship with magnetic resonance imaging and somatosensory evoked potentials. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery.* 2018 Dec 1;54(1).
13. Xu XM, Luo H, Rong BB, Zheng XM, Wang FT, Zhang SJ, et al. Nonpharmacological therapies for central poststroke pain: A systematic review. *Vol. 99, Medicine (United States).* Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. E22611.
14. Sciupokas A. Central post stroke pain: The clinical-anatomical correlations from pain clinic stories. *Biomed J Sci Tech Res.* 2018 Dec 3;11(4).
15. Chen JM, Chen QF, Wang ZY, Ni GX. Quantitative and fiber-selective evaluation for central poststroke pain. *Neural Plasticity*, vol. 2022, Article ID 1507291, 11 pages.
16. Treister AK, Hatch MN, Cramer SC, Chang EY. Demystifying post-stroke pain: from etiology to treatment. *PM R.* 2017 Jan 1;9(1):63.
17. Jang SH, Lee J, Yeo SS. Central post-stroke pain due to injury of the spinothalamic tract in patients with cerebral infarction: a diffusion tensor tractography imaging study. *Neural Regen Res.* 2017 Dec;12(12):2021-2024.
18. Park JG, Hong BY, Park HY, Yoo YJ, Yoon MJ, Kim JS, et al. Alteration of white matter in patients with central post-stroke pain. *J Pers Med.* 2021 May 1;11(5):417.
19. Li SJ, Zhang YF, Ma SH, Yi Y, Yu HY, Pei L, Feng D. The role of NLRP3 inflammasome in stroke and central poststroke pain. *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(33):e11861.
20. Bo Z, Jian Y, Yan L, Gangfeng G, Xiaojing L, Xiaolan L, Zhao C, Ke H, Yang F, Maoxia L, Jian W. Pharmacotherapies for central post-stroke pain: A systematic review and network meta-analysis.

- Oxid Med Cell Longev. 2022 Aug 18;2022:3511385.
21. Hesami O, Gharagozli K, Beladimoghadam N, Assarzaghan F, Mansouri B, Sistanizad M. The efficacy of gabapentin in patients with central post-stroke pain. *Iran J Pharm Res.* 2015 Winter;14(Suppl):95-101.
 22. Liampas A, Velidakis N, Georgiou T, Vadalouca A, Varrassi G, Hadjigeorgiou G, et al. Prevalence and management challenges in central post-stroke neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2020 Jul;37(7):3278–91.
 23. Staudt MD, Clark AJ, Gordon AS, Lynch ME, Morley-Forster PK, Nathan H, Smyth C, Stitt LW, Toth C, Ware MA, Moulin DE. Long-term outcomes in the management of central neuropathic pain syndromes: A prospective observational cohort study. *Can J Neurol Sci.* 2018 Sep;45(5):545-552.
 24. Scuteri D, Mantovani E, Tamburin S, Sandrini G, Corasaniti MT, Bagetta G, et al. Opioids in post-stroke pain: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2020 Nov 27;11.
 25. Morishita T, Inoue T. Brain stimulation therapy for central post-stroke pain from a perspective of interhemispheric neural network remodeling. *Front Hum Neurosci.* 2016 Apr 21;10(APR2016):1–8.
 26. Geil D, Thomas C, Zimmer A, Meißner W. Chronified pain following operative procedures: The place of locoregional and systemic local anesthetics. *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Apr 12;116(15):261.
 27. Liu Q, Zhong Q, Tang G, Ye L. Ultrasound-guided stellate ganglion block for central post-stroke pain: A case report and review. *J Pain Res.* 2020 Feb 26;13:461–4.
 28. Haroutounian S, Ford AL, Frey K, Nikolajsen L, Finnerup NB, Neiner A, et al. How central is central poststroke pain? The role of afferent input in poststroke neuropathic pain: A prospective, open-label pilot study. *Pain.* 2018 Jul 1;159(7):1317–24.
 29. Tang SC, Lee LJH, Jeng JS, Hsieh ST, Chiang MC, Yeh SJ, et al. Pathophysiology of central poststroke pain motor cortex disinhibition and its clinical and sensory correlates. *Stroke.* 2019 Oct 1;50(10):2851–7.
 30. Corbetta D, Sarasso E, Agosta F, Filippi M, Gatti R. Mirror therapy for an adult with central post-stroke pain: a case report. *Arch Physiother.* 2018 Dec 1;8(1).