Antidepressant on diabetic neuropathy pain

Tri Wahyuliati¹
¹Bagian Ilmu Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Abstract

Diabetic neuropathy is a most common and troublesome complication of diabetes mellitus. Approximately 20 to 40% of patients with diabetes develop some form of neuropathy. Diabetic neuropathy is a family of progressive, degenerative disorders affecting the sensory, motor or autonomic peripheral nerves. Autonomic and motor involvement is less common than sensory neuropathy. Risk factors for the development and progression of diabetic neuropathy include poor glycaemic control, increasing age, undiagnosed type 2 diabetes, long duration of diabetes, cardiovascular disease, peripheral vascular disease, smoking, high alcohol intake, low socioeconomic status and renal or cardiac failure.

Control of pain is one of the most difficult management issues in diabetic neuropathy. The goal of treatment for painful diabetic peripheral neuropathy is to relieve painful symptoms, prevent further tissue damage and improve patient education. Combinations of pharmacological, physical and psychological interventions are likely to attain the optimum level of pain relief for most patients. The mainstay therapeutic agents for managing diabetic neuropathic pain are tricyclic antidepressants and anticonvulsants.

Key words: neuropathic pain, antidepressants, treatment.

Abstrak


Penanggulangan nyeri adalah suatu problem paling sulit dalam penatalaksanaan neuropati diabetik. Tujuan pengobatan nyeri neuropati diabetik adalah mengurangi gejala yang ada serta mencegah perburukan neuropati dan kerusakan saraf lebih lanjut. Terapi kombinasi secara farmakologik, fisiologik, dan psikologik memberikan hasil terapi yang optimal dalam mengurangi nyeri neuropati diabetik pada kebanyakan pasien. Pilihan utama untuk penanggulangan nyeri neuropatui diabetik adalah antidepressan trisikid dan antikonvulsan.

Kata kunci : antidepressan, nyeri neuropati, pengobatan
Pendahuluan

Usia harapan hidup yang makin baik mempengaruhi prevalensi berbagai penyakit degeneratif dan kronis. Usia harapan hidup di seluruh dunia pada tahun 1999 adalah 65 tahun. Usia harapan hidup untuk Indonesia pada tahun 2003 adalah 67 tahun. Seiring dengan meningkatnya usia harapan hidup, maka penderita penyakit kronis termasuk diabetes mellitus (DM) akan meningkat pula.1

Angka insidensi DM di Amerika Serikat adalah 16 juta orang atau 5,9 %. Berbagai penelitian epidemiologi di Indonesia di dapatkan prevalensi DM 1,5 - 2,3 % pada penduduk dengan usia lebih dari 15 tahun. Berdasarkan pola pertambahan penduduk saat ini, diperkirakan pada tahun 2020 akan ada 178 juta penduduk berusia di atas 20 tahun. Berdasarkan asumsi prevalensi DM 4 %, maka jumlah penderita DM diperkirakan 7 juta orang.1,2

Dengan kemajuan teknologi kedokteran, penanganan DM semakin baik, sehingga komplikasi penyakit ini bergerak dari komplikasi akut ke arah komplikasi menahun, yaitu: makroangiopati, mikroangiopati dan neuropati diabetik. Neuropati diabetik merupakan kelompok penyakit degeneratif progresif yang melibatkan sistem saraf tepi sensoris, motoris dan otonom dengan angka prevalensi sekitar 20 % - 40 %. Neuropati otonom dan motorik lebih jarang terjadi dibandingkan neuropati sensori.3

Berbagi penelitian menunjukkan, neuropati diabetik yang menimbulkan gejala nyeri akan meningkat sesuai dengan bertambahnya usia, 5% penderita berusia 20 - 29 tahun, dan 44 % penderita berusia 70 - 79 tahun. Faktor risiko yang menimbulkan nyeri neuropati diabetik tersebut, yaitu: bertambahnya usia, gula darah tak terkontrol, durasi terkena DM, abnormalitas faktor pertumbuhan saraf, diabetes tipe II yang tak terdeteksi, merokok, alkohol, status sosial ekonomi yang rendah, gagal ginjal serta penyakit kariovaskuler dan4

Setelah diagonsa neuropati diabetik ditegakkan, pengobatan dapat segera diprogramkan dengan tujuan mengurangi gejala yang ada serta mencegah perburukan neuropati dan kerusakan saraf lebih lanjut. Penanggulangan nyeri adalah suatu problem paling sulit dalam penatalaksanaan neuropati diabetik. Pilihan terapi didasarkan pada the numbers needed to treat (NNT) yaitu jumlah orang yang harus diterapi untuk mendapatkan respon pada satu orang diantaranya nyeri berkurang sebesar 50%.5

Klasifikasi dan Patofisiologi Nyeri

Definisi nyeri yang paling luas diterima diambil dari International Association for the Study of Pain (IASP), yaitu: pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan sehubungan dengan kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial, atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Definisi ini memberikan gambaran nyeri sebagai fenomena yang komponennya multipel yang mempengaruhi fungsi psikososial dan fisik individu. Tiga dimensi nyeri adalah sensorik-diskriminatif, afektif-motivasional, dan kognitif-evaluatif.5

Nyeri sebagai salah satu dari sensasi somatik yang tidak menyenangkan dan merupakan bagian dari mekanisme tubuh untuk mempertahankan diri. Rasa nyeri timbul apabila ada stimulus dari kerusakan jaringan. Stimulus nyeri akan dipindahkan ke pusat primer di otak untuk disadari. Trauma atau lesi jaringan akan direspon oleh nosiseptor sehingga terjadi potensial aksi, selanjutnya akan mengeluarkan mediator (bradikin, prostaglandin, histamine, dll.) yang merangsang terjadinya reaksi inflamasi (rubor, dolor, color, fungsiolus) dengan akibat terjadi aktivasi nosiseptor. Disamping itu, pada ujung saraf bebas didapatkan reseptor (pollimadal, organ tendo golgi, merkel, korpuskulum, paccini dan ruffini, reseptor mekanikal) dengan cara proses transduksi merubah stimulus mekanik, kimia dan suhu menjadi impuls (listrik) yang bergerak dari ujung saraf afferent, kornu dorsalis, traktus spino thalamicus. Setelah berganti neuron di thalamus berakhir dipusat primer somastetik untuk disadari.6
Nyeri dapat diklasifikasikan berdasarkan patofisiologi yang diyakini saat ini yaitu: (1) Nyeri nosispektif adalah nyeri yang disebabkan oleh adanya cetusan spontan pada nosisceptor atau adanya inflamasi pada kerusakan jaringan yang dikenalnya adanya stimulasi langsung. Nyeri bersifat somatik atau visceral, umumnya berupa nyeri konstan dan berat—ringannya tergantung stimulus, (2) Nyeri neuropatik adalah nyeri yang disebabkan oleh adanya lesi atau disfungsi primer pada sistem saraf. Disebut nyeri neuropatik perifer apabila kerusakan terjadi pada sistem saraf perifer, dan disebut nyeri neuropatik sentral apabila kerusakan terjadi pada sistem saraf sentral. Nyeri neuropatik terjadi akibat kerusakan atau perubahan patologis serabut saraf perifer dan sentral, dirasakan sebagai rasa sakit yang menyentak, rasa sakit tusuk, rasa seperti terkena aliran listrik atau rasa panas seperti terbakar.\(^7\)

**Nyeri Neuropati Diabetik**

Neuropati merupakan sebutan umum untuk semua kelainan atau penyakit pada sistem saraf. Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang didahului atau yang disebabkan oleh lesi atau disfungsi primer pada sistem saraf. Sedangkan nyeri neuropati diabetika adalah nyeri yang disebabkan lesi pada jaringan saraf tepi, sebagai komplikasi dari DM. Gejala yang ditimbulkan berupa nyeri seperti tertusuk benda tajam atau *lancinating*, seperti tersetrum listrik atau *shooting*, seperti rasa panas terbakar atau *burning*, kesemutan atau *tingling*, dan memiliki respon yang buruk terhadap analgesik. Juga diatakan bahwa sifat nyeri neuropati diabetika berupa nyeri yang sangat hebat dengan kualitas seperti rasa terbakar, atau seperti tertusuk suatu benda tajam dan berlanjut menjadi hiperalgesia, alodinia.

Banyak faktor yang menimbulkan nyeri neuropati diabetik tersebut yaitu: bertambahnya usia, gula darah tak terkontrol, metabolisme lipid abnormal, durasi terkena DM.\(^8\)

**Patofisiologi Nyeri Neuropati Diabetik**

Nyeri neuropatik berdasarkan manifestasi klinik adalah: (1) nyeri dengan stimulus (*stimulus evoked pain*), (2) nyeri tanpa stimulus (*stimulus-independent pain*). Nyeri dengan stimulus meliputi: hiperalgesia dan alodinia baik mekanik maupun termal. Nyeri tanpa stimulus meliputi: parestesia, disestesia, panas seperti terbakar, seperti hentakan, dan seperti tikaman. Trauma atau penyakit yang mengenai serabut saraf aferen dapat memicu terjadinya *remodeling* dan hiperekstabilitas membran. Lesi yang masih berhubungan dengan badan sel dalam beberapa jam atau hari akan tumbuh tunas baru (*sprouting*). Sebagian tunas baru tersebut akan tumbuh mencapai organ target dan sebagian lagi tidak, tunas baru yang tidak mencapai organ target membentuk bundaran yang disebut neuroma. Pada neuroma tersebut berakumulasi *sodium channel* (*Na* \(^+\) *Channel*) serta *ion channel* lainnya. *Na* \(^+\) *channel* ini menyebabkan *ectopic pacemaker*. Disamping itu terdapat pula molekul *transducer* yang merupakan penyebab terjadinya *ectopic discharge*, abnormal *mechanosensitivity*, dan *chemosensitivity*. Lesi serabut saraf aferen akan menyebabkan munculnya mediator inflamasi yang menyebabkan hipersensitivitas sehingga menyebabkan hiperalgesia. Adapun *ectopic pacemaker* didapatkan disepanjang aksen dan ganglion radikis dorsalis dari saraf yang terkena lesi. Dengan adanya *ectopic pacemaker* pada ganglion radikis dorsal tersebut maka terjadi sensitisasi nosisceptor.\(^8\)

Patofisiologi neuropati diabetika mempunyai dua aspek utama: akumulasi interneuronal dari produk metabolisme gula dan lemak yang abnormal dan iskemia pada pembuluh darah yang mensuplai saraf perifer. Pada keadaan normal glukosa masuk ke dalam sel akan mengalami glikolis, tetapi pada keadaan hipokigemia, glukosa intraseluler meningkat dan glukosa akan dibubuh oleh enzim aldose reduktase menjadi sorbitol. Akumulasi sorbitol akan dikikati dengan penurunan *myoinositol* dan selanjutnya akan terjadi gangguan aktivitas Na\(^+/K^+\) ATPase serta terbentuk pula oksigen.
bebas, keadaan ini akan menyebabkan disfungsi aksogial serta terjadi penurunan hantar saraf Na⁺/K⁺ ATPase merupakan enzim yang bertanggung jawab pada impuls sepanjang akson saraf dan berperan pada kecepatan hantar saraf. Myoinositol penting dalam pengaturan ion channel, oleh sebab itu hiperglikemia kronik meningkatkan kadar aldose reductase melalui metabolik polyol pathway.¹²

Peningkatan kadar gula darah pada pembuluh darah akan mengurangi aliran darah ke jaringan saraf, terjadinya endoneurial hipoksia menyebabkan kerusakan kapiler, yang pada gilirannya menyebabkan hipoksia lebih lanjut, sehingga merusak jalannya hantar saraf. Peningkatan kadar gula darah mengakibatkan pembuluh darah menjadi resisten dan mengakibatkan berkurangnya aliran darah ke jaringan saraf. Endoneural hipoksia menyebabkan kerusakan banyak pembuluh darah kapiler, sehingga terjadi gangguan terhadap transport impuls dari akson disertai rendahnya kadar Na⁺/K⁺ ATPase pada jaringan saraf. Penebalan endoneural dari dinding pembuluh darah banyak didapatkan pada penderita neuropati. Akibat terjadinya cedera pada mikrovaskuler dapat mengakibatkan fokal mononeuropatik dan opthalmoplegii pada pasien DM. Adanya proses tersebut menyebabkan akumulasi dari substansi vasoaktif dalam jaringan saraf, metabolisme abnormal sel lemak, serta gangguan fungsi saraf yang semuanya menyebabkan terganggunya hantar saraf.¹² Secara skematik patogenesis neuropati diabetika digambarkan seperti dibawah ini:

Gambar 1. Patogenesis Neuropati diabetika
Secara ringkas, hal yang terjadi secara neurogenik pada neuropa diabetik adalah adanya perubahan yang terjadi pada sistem saraf antara lain: degenerasi axonal, dimana filamen-filamen axonal pada tubulus dan mitokondria banyak yang hilang, disertai terjadinya penipisan sel schwan dan membrana basalis dari sel-sel perineural. Pada proses stress oksidatif akibat hiperglikemia akan terjadi penurunan kecepatan hantaran saraf serta penurunan aliran endoneural.8-12

Ditinjau dari faktor vaskuler, makroangiopati dan mikroangiopati merupakan komplikasi vaskuler yang sering dijumpai pada penderita DM. Pada makroangiopati terjadi perubahan pada tunika intima, tunika media sebagai akibat proses atherosklerosis, sehingga akan terjadi penyempitan lumen pembuluh darah. Hiperglikemia juga dapat menimbulkan terjadinya reaksi stress oxidative yang akan membentuk radikal bebas. Radikal bebas yang dilepaskan ini melalui beberapa mekanisme pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya neuropati dan vaskulopati.8

Kriteria Diagnosis Neuropati Diabetik

Diagnosis nyeri neuropati diabetik ditegakkan dengan menanyakan riwayat nyeri itu sendiri yang merupakan langkah utama menentukan apakah nyeri bersifat neuropati atau nosisptif. Perlu ditanyakan pula letak dan tipe nyeri. Selanjutnya pada penderita nyeri neuropati diabetik dilakukan pemeriksaan pada eksteremitas menggunakan DNE (Diabetic Neuropathy Examination). Alat ukur tersebut memiliki skor yang valid dan sensitivitas yang baik, dapat dilakukan dengan cepat dan mudah di praktek klinik.9

Nyeri neuropati dapat diperkirakan dengan pemeriksaan fisik: (1) nyeri terasa akibat stimuli non noksus seperti sentuhan ringan (alodinia), (2) sensasi nyeri meluas dari beratnya abnormalitas yang menyertai stimulus noksus (hiperalgesia), (3) terdapat respon yang berlebihan terhadap stimulus nyeri pada daerah terjadinya peningkatan ambang terhadap deteksi sensoris atau disebut hiperpartia.9

Nyeri neuropati memiliki komponen yang berbeda: (1) nyeri terus menerus, terjadi berkelanjutan tanpa memperhatikan apakah pasien tersebut dalam keadaan sedang beraktivitas atau tidak, (2) nyeri paroksismal spontaneous, yaitu tampak terjadi secara tiba-tiba tanpa stimulasi yang dapat diidentifikasi, (3) hiperalgesia, pasien mengalami nyeri yang nyata dari stimulus eksternal yang secara normal menyebabkan rasa sedikit nyeri atau tidak menimbulkan nyeri sama sekali.9

Intensitas nyeri secara kuantitatif dipergunakan visual analogue scale (VAS) karena alat tersebut telah terbukti validitas dalam mengukur intensitas nyeri. Pasien menilai intensitas nyeri yang dirasakan pada skala antara angka 0 untuk tidak ada rasa sakit, hingga angka 10 yaitu rasa nyeri yang teramat berat yang masih bisa dibayangkan. VAS dapat diukur secara kategorikal, dengan skala 0 = tidak nyeri, 1 - 4 = ringan, 5 - 6 = sedang, 7 - 10 = berat.7

Penatalaksanaan

Penanganan nyeri neuropati tergantung sifat nyeri, dibagi atas:

(1) Nyeri akut : lebih banyak disebabkan nyeri nosisptif dan penanganan lebih ditekankan pada terapi farmaka seperti : NSAID, Opiat analgesik, anestesi lokal.

(2) Nyeri kronik : nyeri akut bila berlanjut sesuai perjalanan waktu akan menjadi nyeri kronik. Lebih banyak disebabkan oleh nyeri neuropati dan penanganannya disamping analgetik bisa diberikan antikonvulsan, antidepressan atau intervensi lain.13

Secara umum manajemen nyeri bisa dilakukan dengan kombinasi secara farmakologi, fisik dan psikologik. Uraian manajemen tersebut dijabarkan dalam penjelasan dibawah ini :13

(1) Perawatan kondisi umum : idealkan berat badan, tidur cukup, perubahan sikap hidup, atasi stres, penanganan kelainan yang terjadi bersamaan nyeri neuropati.
(2) Rehabilitasi Medis: edukasi, exercise, relaksasi, neuro stimulation seperti tens, akupunctur, pijat.

(3) Terapi farmakologis: terapi lokal (regional anestesi) dan terapi sistemik untuk nyeri kronik. Terapi farmakologis lini pertama adalah antidepresan trisiklik (amitriptilin, clomipramine, imipramine, nortriptyline, desipramine, maprotiline) diikuti dengan analgesik yaitu NSAID, opiat analgesik, ajwuan analgesik, antikonvulsan yaitu carbamazepine, gabapentine, phenytoin, valproate, opiat analgesik yaitu morphin, fentanyl, tramadol dan NMDA receptor antagonis yaitu dextromethorphan, memantline.

(4) Terapi Invasif: block spinal sympathetic, spinal opiate, spinal cord stimulation, kortikosteroid epidural, radio frequency ablasii.

Peran Antidepresan pada Nyeri Neuropati Diabetik

Beberapa penelitian menyetemukan, antidepresan mempunyai efikasi dalam managemen nyeri neuropati diabetik. Penggunaan, cara kerja dan sejauh mana peran anti depresan tersebut akan diuraikan berdasarkan golongannya.

Antidepresan Trisiklik

Berbagai protocol penanganan nyeri neuropati diabetik menemukan bahwa untuk nyeri kronik neuropati diabetik, antidepresan trisiklik seperti amitriptilin, imipramine, nortriptyline, desipramine merupakan pilihan utama. Hasilnya, nyeri akan hilang dalam 3 minggu. Untuk nyeri akut, berikan analgetik bersama dengan antidepresan trisiklik atau analgetik ajwuan lain jika diperlukan.

Cara kerja anti depresan trisiklik adalah melalui inhibisi reuptake serotonin dan norepinefrin dan dopamine pada susunan saraf pusat. Efek samping yang sering timbul dikarenakan hubungannya dengan reseptor muskarinik, histaminik (H1) dan adrenergik. Dalam hal ini, amitriptilin mempunyai hubungan yang paling kuat diantara golongan anti depresan trisiklik. Efek samping yang sering muncul adalah mulut kering, konstipasi, dizzines,

Pandangan kabur, retensi ur, hipotensi ortostatik, disfungsi seksual, delirium, gangguan konduksi jantong dan sedasi. Pada wanita hamil, zat ini sebaiknya digunakan sebagai obat lini kedua atau ketiga dengan indikasi yang sangat kuat atau hanya jika benar - benar diperlukan saja.


Antidepressant Selective Serotonin - Reuptake Inhibitors (SSRIs)

Antidepresan golongan SSRIs berbeda dari golongan trisiklik karena secara selektif memblok serotonin reuptake saja. Anti depresan dari golongan ini seperti citalopram, fluoxetine, paroxetine dan sertralin juga bisa digunakan. Beberapa penelitian menunjukkan efikasinya lebih rendah dibanding golongan trisiklik disamping biaya yang lebih mahal. Data dan penelitian tentang obat ini untuk indikasi nyeri neuropati diabetik masih sedikit. Secara umum disebutkan, antidepresan golongan SSRIs mempunyai toleransi yang lebih baik dengan minimal side efik, namun efikasinya lebih rendah dibanding golongan trisiklik.

SSRIs lebih baik ditoleransi daripada antidepresan trisiklik pada populasi orang tua. SSRIs bisa menyebabkan distress gastrointestinal, nyeri kepala, disfungsi seksual, kecemasan, kelelahan, mioklonus,
parkeronism, dan akathisia. Interaksi farmakokinetik juga harus diperimbangkan. SSRIs menghambat sejumlah enzim hepar P450 yang bisa mengganggu metabolisme obat-obat lain yang biasa diberikan, seperti beta blocker, antidepressan trisiklik, antikonvulsan, antiaritmia tipe IC, calcium channel blocker, benzodiazepines, antihistamin dan antibiotik tertentu.12-13

Antidepressan Lain

Bupropion telah diteliti mempunyai efektifitas yang lebih tinggi dibanding placebo pada penderita nyeri neuropati dengan etiologi yang bermacam – macam. Bupropion adalah antidepressan baru dengan efek dopaminergik yang relatif bebas dari efek samping antikolinergik, kardial, gastrointestinal, dan seksual. Gambaran efek samping yang rendah dan struktur yang mirip dengan amphetamine membuat obat ini menjadi pilihan yang menarik. Meskipun demikian, peningkatan frekuensi seizure pada pasien yang diterapi bupropion, membuat penggunaan obat ini pada populasi yang memiliki riwayat seizure.4

Venlafaxine 150 – 225 mg perhari juga terbukti lebih efektif dibanding placebo pada penderita nyeri neuropati diabetik. Venlafaxine mempunyai efek samping yang rendah dan relatif ditoleransi dengan baik pada pasien lanjut usia, membuat obat-obat ini menjadi pilihan baik untuk terapi. Peningkatan tekanan darah, efek samping yang potensial dari venlafaxine, bisa menyulitkan terapi pada pasien dengan riwayat hipertensi.6,13

Gambar dibawah ini menjelaskan titik tangkap kerja berbagai macam obat untuk terapi nyeri termasuk antidepressan golongan trisiklik dan SSRIs:

Gambar 2. Titik tangkap kerja berbagai macam intervensi dan obat untuk nyeri
Pemilihan obat dalam terapi apapun termasuk nyeri neuropati diabetik, perlu memperhatikan data tentang efikasi obat. Efikasi obat diperhitungkan dengan besarnya the numbers needed to treat (NNT) yaitu jumlah orang yang harus diterapi untuk mendapatkan respon pada satu orang, nyeri berkurang sebesar 50%. Sedangkan efek samping dilihat dari besarnya the number needed to harm (NNH) yaitu jumlah orang yang diterapi untuk menghasilkan efek samping pada 1 orang diantaranya. Tabel dibawah ini menunjukkan data efikasi berbagai macam obat untuk nyeri neuropati diabetik. Semakin kecil angka NNT makin baik efikasinya. Terlihat antidepresan trisiklik menempati urutan teratas dalam mengobati nyeri neuropati diabetik.⁴

**Gambar 3. Efikasi berbagai macam obat untuk nyeri neuropati**

### Kesimpulan

Nyeri neuropati diabetik merupakan komplikasi yang sering timbul pada penderita DM dan merupakan problem paling sulit dalam penatalaksanaan neuropati diabetik. Berbagai protokol ditetapkan untuk keberhasilan penanggulangan neuropati diabetik. Sejauh ini kombinasi antara farmakoterapi, fisioterapi dan psikoterapi memberikan angka keberhasilan pada kebanyakan penderita.

Penanggulangan nyeri neuropati diabetik dibagi berdasarkan sifat nyerinya yaitu akut atau kronis. Pada nyeri kronis, berbagai antidepresan terbukti efektif. Diantara antidepresan yang digunakan, golongan trisiklik mempunyai efekfities yang paling baik sehingga menjadi terapi lini pertama. Jika didapatkan kontraindikasi, intoleransi atau tidak didapatkan hasil yang memuaskan, dapat diganti dengan antikonvulsan. Penggunaan antidepresan...
trisilik harus hati – hati pada wanita hamil
dan di kontra indikasikan untuk usia lanjut,
penderita penyakit jantung serta hati.
Kontraindikasi relatif penggunaan
antidepresan trisilik yaitu glaukoma sudut
sempit, obstruksi kandung kemih, dan defek
kondom jantung.

Berdasarkan uraian diatas,
diharapkan adanya pemahaman
patofisiologi terjadinya komplikasi DM agar
dapat melakukan penanganan dengan baik.
Managemen yang cermat terhadap
komplikasi berupa nyeri neuropati diabetik
akan menjamin keberhasilan terapi.

Daftar Pustaka

1. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
   Konsensus Pengelolaan Diabetes Mellitus Di Indonesia 1998.
2. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ,
   Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy
   and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. J Pain
3. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al. A
   systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996;68:217-
   227.
4. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of
   pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect
   Case Report Treatment of Neuropathic
   Pain in a Patient With Diabetic Neuropathy Using Transcutaneous
   Electrical Nerve Stimulation Applied to the Skin of the Lumbar Region Physical
   Therapy Volume 79 - Number 8.
   2003 Diabetes UK. The pathogenesis
   and management of painful diabetic neuropathy: a review. Diabetic Medicine,
   20, 88–98.
7. Arezzo JC. New developments in the
8. Jeremiah John Duby., Keith Campbell.,
   Stephen M. Satter., John Raymond
   Diabetic Neuropathy : An Intensive Review. American Journal of Health-
   New Insights, New Interventions. Allegheny University of the Health
   Sciences. The McGraw-Hill Companies
10. James Teng, Nagy Mekhail.
    2003.Neuropathic Pain: Mechanisms and Treatment Options. Pain Practice,
    Volume 3, Issue 1, 2003 8–21
11. Jose De Andrés, Guillermo Garcia-
    Ribas.2003 Neuropathic Pain Treatment: The Challenge. Pain Practice,
    Volume 3, Issue 1, 2003 1–7
    neuropathy. BMJ-volume 324.
13. Nash TP. Treatment options in painful
    diabetic neuropathy. Acta Neurologica
14. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll
    D, Wiffen PJ, Moore RA. A systemic
    review of antidepressants in neuropathic
15. Max MB. Anti-depressants as analgesics.
16. Chen Phoon Ping, Josephine WY Ip,
    Joseph MK Lam, Lee Tsun Woon, Tsoi
    Tak Hong, Wong Chun Por, Lawrence
    Recommendations for the Management
    of Painful Diabetic Peripheral
    Neuropathy - The Multidisciplinary
    Panel on Neuropathic Pain Medical
    Progress August 2003.