

CARBAMAZEPINE AS A PAIN TREATMENT OF TRIGEMINAL NEURALGIA

Hanik Badriyah Hidayati¹

¹Neurology Department, Medical Faculty, Airlangga University, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya, Indonesia.

Correspondence : hanikhidayati@yahoo.com

Abstract

Pain and fear of pain continue to be the commonest and strongest motivation for the patients to seek medical help. Pain is a personal experience of the sufferer that cannot be shared and wholly belongs to the sufferer. Trigeminal neuralgia (NT) is a notable facial pain disorder resulting in periodic severe pain that produces one of the most severe kinds of pain known to mankind. Treatment of this debilitating condition may be varied, ranging from medical to surgical interventions. Anticonvulsant are commonly used for its treatment. One of anticonvulsant drug is carbamazepine (CBZ). This paper will discuss about the efficacy and tolerability of CBZ for the treatment of NT.

Keyword : Painful, trigeminal neuralgia (TN), carbamazepine (CBZ)

PENDAHULUAN

Neuralgia trigeminal (NT), dikenal dengan nama lain tic douloureux, didefinisikan oleh International Association for the study of Pain (IASP) sebagai “rasa nyeri yang berulang, kebanyakan terjadi di sisi unilateral, parah, singkat, menusuk, berulang pada distribusi satu atau lebih cabang saraf trigeminal” (1–4). International Headache Society (IHS) mendefinisikan NT sebagai “nyeri wajah unilateral, ditandai dengan nyeri seperti tersengat listrik yang singkat dan terbatas pada distribusi satu atau lebih divisi saraf trigeminal.(1–3,5,6) Nyeri biasanya ditimbulkan oleh rangsangan sepele seperti mencuci, mencukur, merokok, berbicara dan menyikat gigi tetapi juga dapat terjadi secara spontan. Rasa nyerinya terjadi secara tiba-tiba saat onset, berakhir dan dapat kambuh dengan periode yang bervariasi (2).

Prevalensi NT pada populasi umum adalah 0,015% dan insiden keseluruhan berkisar antara 12,6 hingga 27 per 100.000/tahun. Usia onset untuk sebagian besar kasus idiopatik biasanya antara 40 sampai dengan 60 tahun, meskipun onset dapat juga terjadi pada dekade ke dua dan ke tiga di mana akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia (1,2). Orang paruh baya dan lanjut usia yang paling banyak terkena, insiden pada wanita terlihat lebih tinggi dibandingkan dengan pria dengan 5,9 kasus per 100.000 pada wanita dan 3,5 kasus per 100.000 pada pria (1,2,6,7).

Rasa nyeri sangat membebani pasien NT. Selama serangan terparah, pasien mungkin tidak dapat makan atau berbicara. Beberapa pasien takut akan terserang rasa nyeri yang tiba-tiba kembali kapan saja. Bahkan di antara serangan. Hal ini

mengakibatkan gangguan serius pada fungsi sehari-hari serta kualitas hidup pasien, kesejahteraan, suasana hati, tidur, dan status kesehatan keseluruhan berkorelasi dengan keparahan nyeri. Berdampak pada pekerjaan pada 34% pasien NT (5). NT menyebabkan tekanan fisik pada pasien, lebih dari itu dapat menyebabkan tekanan psikologis pada pasien yang membahayakan kualitas hidup pasien (8). Nyeri sedang hingga berat dalam 24 jam sebelumnya dilaporkan oleh dua per tiga pasien, dan depresi cukup sering terjadi pada populasi pasien tersebut (5).

Berbagai perawatan medis dan bedah bisa dipilih sebagai terapi NT (1,3). Beberapa obat lain juga digunakan sebagai alternatif untuk NT dan terlihat menjanjikan untuk kelainan ini (1,6). Obat antiepilepsi (OAE) dianggap sebagai lini pertama dan merupakan terapi efektif untuk NT dengan khasiat yang berbeda (1,9). Ada bukti kemanjuran AEDS dalam mengobati NT, namun terbatas masih (1,10). Di antara semua obat farmakologis yang digunakan untuk mengobati NT, CBZ yang terbesar efektivitasnya (3).

ETIO-PATHOGENESIS

Penyebab (mekanisme neurofisiologis yang mendasari) NT masih belum jelas (1,3,5,7,10). Sebagian besar kasus disebabkan oleh kompresi akar saraf trigeminal beberapa milimeter saat akan masuk atau berdekatan dengan pons. Impingement akar saraf atau zona masuk akar saraf trigeminal sering disertai dengan demielinasi (kerusakan selubung myelin) serabut sensorik (1,3). Kompresi pembuluh darah melalui loop menyimpang dari arteri atau vena menyumbang sekitar 80-90% NT idiopatik epidermoid (1).

Article History

Received: 1 Agustus 2020; Accepted: 20 Agustus 2020; Published: 1 September 2020

Cite As:

Hidayati HB. Carbamazepine as a pain treatment of trigeminal neuralgia. *Journal of Pain, Vertigo and Headache*; 2020.1:37-41

Penyebab kompresi lainnya adalah tumor jinak fossa posterior seperti neuroma akustik, meningioma, dan kista. Perubahan-perubahan tersebut menyebabkan terjadinya ectopic firing pada serabut saraf yang terluka serta memungkinkan terjadinya transmisi impuls nyeri.

Ada berbagai bukti yang mendukung teori kompresi saraf, yaitu: modalitas pencitraan dengan menggunakan Magnetic Resonance Imaging (MRI) selama operasi fossa posterior untuk NT menunjukkan perkiraan adanya pembuluh darah di dekat akar saraf, sebagian besar pasien tidak minum analgesik jangka panjang setelah kompresi dihilangkan, rekaman intra-operasi menunjukkan adanya perbaikan cepat pada konduksi saraf pasca dekompresi dan pasien bangun dari operasi tanpa rasa nyeri, serta fungsi sensorik mengalami pemulihan pasca dekompresi (meskipun pemulihan lebih lambat dibandingkan dengan konduksi saraf) (3).

Teori terbaru menyebutkan bahwa NT adalah simptom penyakit saraf pusat yang ditandai dengan kegagalan mekanisme inhibitori pusat. NT adalah simptom penyakit vaskular sistem trigeminovaskular. Sistem ini ditandai oleh interaksi fungsional antara pleksus trigeminal sensorik dan pembuluh darah yang terletak di pia dan dura mater. Kerusakan selubung mielin dapat menyebabkan nyeri trigeminal seperti pada multiple sclerosis (3). Doktrin saat ini menunjukkan bahwa neuropati sentral, neuropati perifer, faktor biokimia dan imunologis merupakan patogenesis NT primer (11).

DIAGNOSIS

NT dapat berupa idiopatik (primer) atau simtomatik (sekunder). Jika diagnosis benar, pasien dapat diobati secara efektif. Pengobatan awal adalah terapi farmakologis menggunakan obat antikonvulsan.

Kriteria untuk diagnosis TN berdasarkan gambaran klinis yaitu: serangan nyeri paroksismal yang berlangsung dari sepersekian detik hingga dua menit yang mengenai satu atau lebih divisi saraf trigemina; nyeri memiliki setidaknya satu dari karakteristik: intens, tajam, superfisial, atau menusuk yang dapat dipresipitasi dari daerah pemicu atau oleh faktor pemicu; serangan serupa pada pasien, tidak ada defisit neurologis yang terbukti secara klinis, serta tidak berkaitan dengan gangguan lain (4,6).

International Headache Society (IHS) pada tahun 2013 menetapkan kriteria klinis yang ketat untuk diagnosis trigeminal neuralgia, yaitu: setidaknya ada tiga serangan nyeri wajah unilateral yaitu terjadi dalam satu atau lebih divisi saraf trigeminal tanpa radiasi di luar distribusi trigeminal. Nyeri dengan setidaknya tiga dari empat karakteristik berikut ini yaitu berulang dalam serangan paroksismal yang berlangsung dari sepersekian detik hingga dua menit, intensitas parah, penembakan seperti sengatan listrik, penusukan nyeri, diendapkan oleh rangsangan tidak berbahaya ke sisi wajah yang terkena (2,10). IHS juga menggambarkan kriteria untuk diagnosis NT klasik dan simtomatik (Tabel 1) (2).

Tabel 1. Kriteria untuk diagnosis NT klasik dan simtomatik (IHS) (3).

NT Klasik	NT Simptomatik
A. Serangan nyeri paroksismal yang berlangsung dari sepersekian detik hingga 2 menit, mempengaruhi satu atau lebih divisi saraf trigeminal dan memenuhi kriteria B dan C	A. Serangan nyeri paroksismal yang berlangsung sepersekian detik hingga 2 menit, dengan atau tanpa persistensi nyeri di antara paroksismus, mempengaruhi satu atau lebih divisi saraf trigeminal dan memenuhi kriteria B dan C.
B. Nyeri memiliki setidaknya satu dari karakteristik berikut: 1. Intense, tajam, superfisial/ menusuk 2. Dipresipitasi dari area pemicu atau oleh faktor pemicu.	B. Nyeri memiliki setidaknya satu dari karakteristik berikut: 1. Intens, tajam, superfisial/ menusuk 2. Dipresipitasi dari area pemicu atau oleh faktor pemicu.
C. Serangan stereotipi pada pasien.	C. Serangan stereotip pada pasien.
D. Tidak ada defisit neurologis yang terbukti secara klinis.	D. Lesi kausatif, selain kompresi vaskular telah dibuktikan oleh pencarian khusus dan/ eksplorasi fossa posterior.
E. Lesi kausatif, selain kompresi vaskular telah ditunjukkan oleh pencarian khusus dan/ eksplorasi fossa posterior.	

The new International Classification of Headache Disorder-III beta merekomendasikan bahwa NT klasik (esensial atau idiopatik) diklasifikasikan menjadi NT dengan dan tanpa nyeri wajah persisten yang terjadi bersamaan. Bentuk sekunder disebabkan oleh tumor, trauma, multipel sklerosis, atau neuralgia pasca-herpes, dan diklasifikasikan berdasarkan International Classification of Headache Disorders-III beta sebagai nyeri neuropati trigeminal sekunder. Menurut klasifikasi baru, NT klasik sekarang harus didiagnosis bahkan jika terdapat sedikit hiperestesia atau hipoestesi pada masing-masing pasien. NT biasanya dimulai pada divisi ke dua atau ke tiga dari saraf trigeminal. Saraf oftalmikus terlibat kurang dari 5% kasus, dan dapat dikaitkan dengan diagnosis banding lainnya seperti cephalalgia trigeminal otonomik. Serangan NT yang khas biasanya berlangsung kurang dari 1 detik hingga beberapa detik. Hal ini dapat terjadi pada kelompok dengan intensitas dan durasi yang bervariasi hingga 2 menit. Pada banyak pasien, serangan diikuti dengan periode refrakter singkat di mana stimulasi baru tidak mampu membangkitkan serangan lain. Pasien biasanya bebas rasa nyeri di antara paroksismal, tetapi kadang-kadang latar belakang nyeri tumpul dan bersamaan masih ada (5).

NT biasanya dibagi menjadi neuralgia trigeminal primer dan neuralgia trigeminal sekunder. NT sekunder sering disebabkan oleh kompresi atau invasi akar saraf trigeminal akibat peradangan, beberapa sklerosis, tumor, dan alasan lainnya. Secara umum, tidak ada penyebab yang jelas untuk neuralgia trigeminal primer, dan tidak ada tanda neuropatologis lesi substansial pada setiap kelompok pemeriksaan pencitraan (11).

Anamnesis terinci sangat penting untuk diagnosis. Pemeriksaan fisik meliputi pemeriksaan neurologis dan penemuan zona pemicu (trigger zones) yang khas memverifikasi diagnosis neuralgia trigeminal. Pencitraan dilakukan untuk menyingkirkan penyebab lain kompresi saraf trigeminal seperti lesi massa, atau malformasi vaskular. Modalitas pencitraan termasuk MRI: 3 dimensi konstruktif antarmuka saat steady state (3-D-CISS) menunjukkan kedekatan antara saraf trigeminal dengan wilayah manifestasi neuralgik (3).

Tabel 2. Kriteria diagnostik NT menurut IASP (7)

Kriteria IASP	
Definition	NT adalah nyeri orofasial yang terbatas pada satu atau lebih divisi saraf trigeminal. Dengan pengecualian NT yang disebabkan oleh MS, rasa nyeri mengenai satu sisi wajah. NT terjadi dengan onset yang tiba-tiba dan biasanya berlangsung hanya dalam beberapa detik (maksimum 2 menit). Pasien dapat melaporkan rasa nyeri secara spontan, tetapi nyeri paroksismal ini selalu dapat dipicu oleh rangsangan mekanik yang tidak berbahaya atau oleh gerakan. Pasien biasanya tidak mengalami nyeri di antara paroksismal. Jika mereka melaporkan nyeri kontinyu tambahan, dengan distribusi dan periode yang sama dengan nyeri paroksismal, maka mereka dianggap mengalami NT dengan nyeri kontinyu.
Klasifikasi	NT klasik: disebabkan oleh kompresi vaskular akar saraf trigeminal yang mengakibatkan perubahan morfologis akar saraf. NT sekunder: disebabkan oleh penyakit neurologis mayor, seperti: tumor sudut cerebellopontin atau MS Idiopatik NT: tidak ada penyebab yang jelas
Kriteria ICHD	
Kriteria	A. Setidaknya tiga serangan nyeri wajah unilateral memenuhi kriteria B dan C B. Terjadi pada satu atau lebih divisi saraf trigeminal, tanpa penjaralan di luar distribusi trigeminal C. Nyeri setidaknya memenuhi tiga dari empat karakteristik berikut: 1. serangan paroksismal berulang yang berlangsung dari sepersekian detik hingga 2 menit 2. intensitas berat 3. kualitas seperti tersengat listrik, tertembak, tertikam atau tajam 4. dipresipitasi oleh rangsangan tidak berbahaya sisi wajah yang terkena D. Tidak ada defisit neurologis yang terbukti secara klinis E. Diagnosis tidak lebih baik dibandingkan dengan diagnosis ICHD-3 lainnya
Klasifikasi	13.1.1.1 NT klasik (NT klasik, murni paroksismal; NT klasik dengan nyeri terus menerus yang terjadi bersamaan) 13.1.1.2 NT sekunder (NT dikaitkan dengan MS; NT dikaitkan dengan <i>space-occupying lesion</i> ; NT dikaitkan dengan penyebab lain) 13.1.1.3 NT idiopatik (NT idiopatik, murni paroksismal; NT idiopatik dengan nyeri terus menerus yang terjadi bersamaan)

IASP: *International Association for the Study of Pain*, ICHD: *International Classification of Headache Disorders*, MS: *multiple sclerosis*, NT: *trigeminal neuralgia*

DIAGNOSIS BANDING

Daftar penyakit yang harus dipertimbangkan sebagai diagnosis banding sangat banyak, namun beberapa lesi yang tidak boleh diabaikan adalah nyeri wajah spesifik dan non spesifik, gangguan TMJ, gangguan gigi, migrain vaskular, nyeri kepala klaster, hemikrania paroksismal kronis, sindrom gigi retak, neuralgia pasca herpes, dan giant cell arteritis.(3)

CARBAMAZEPINE (CBZ): TERAPI NEURALGIA TRIGEMINAL (NT)

Menurut guideline dari American Academy of Neurology (AAN) dan European Federation of Neurological Societies (EFNS) yang terbit pada tahun 2008, CBZ ditetapkan sebagai terapi yang efektif (level A) untuk mengontrol nyeri pada NT klasik. Guideline ini merekomendasikan CBZ (200-1200 mg/hari) sebagai terapi lini pertama untuk NT klasik. Pilihan pembedahan dipertimbangkan hanya jika ada kegagalan dalam merespons terapi medis (1,3,6,10,12).

CBZ adalah imipramine trisiklik. CBZ pertama kali disintesis pada tahun 1961 dan diperkenalkan sebagai pengobatan NT oleh Blom (3). Pengenalan CBZ pada tahun 1962 oleh Geigy menggeser minat ahli saraf dari fenitoin sebagai pengobatan untuk NT menjadi CBZ, tanpa buktinya ilmiah.(13) CBZ adalah obat yang terbanyak dipelajari dan obat pilihan untuk manajemen awal dan jangka panjang NT sejak diperkenalkan sebagai terapi NT lebih dari 30 tahun yang lalu (2,3). Kebanyakan tinjauan pustaka mendukung CBZ sebagai farmakoterapi lini pertama untuk NT idiopatik (1,2,7,9,10,13).

CBZ adalah sodium channel blocker yang menghasilkan penurunan eksitabilitas (menstabilkan hipereksitabilitas) dari membran saraf trigeminal, penurunan propagasi impuls sinaptik, dan/ penghambatan firing berulang.(2,3,5) CBZ juga telah terbukti mempotensiasi reseptor gamma aminobutyric acid (GABA) yang terdiri dari subunit alfa1, beta2, dan gamma2 (1). CBZ juga terbukti mempotensiasi reseptor GABA yang terdiri dari alfa 2, sehingga menurunkan nyeri neuropatik (9). Hal ini mungkin relevan dengan kemanjuran CBZ untuk nyeri neuropatik (1).

Dosis yang digunakan dapat berkisar dari 100-1.200 mg per hari (3). Umumnya, dosis yang kecil yang dibutuhkan dalam tahap awal pengobatan NT yang efektif adalah jauh lebih sedikit daripada yang diperlukan untuk pengobatan epilepsi (5). Dalam kasus NT yang baru didiagnosis, dosis awal yang biasa digunakan adalah 100-200 mg dua kali sehari (1). Kadang-kadang nyeri baru berespon pada dosis 100 mg tiga kali atau bahkan dua kali per hari (5). Dosis harian harus ditingkatkan sebesar 100 mg setiap hari sampai nyeri terkontrol dapat ditegakkan atau sampai adanya efek samping yang tidak dapat ditolerir sehingga mencegah titrasi ke atas dengan lebih lanjut (1,5). Dosis total maintenance adalah 300-800 mg/ hari, diberikan dalam 2-3 dosis terbagi (1).

Sebagian besar (umumnya) pasien merespons pada dosis 200-800 mg per hari dalam dua-tiga dosis terbagi (3,5). Dosis maksimum total yang disarankan adalah 1200 mg/ hari. Dengan penyesuaian dosis yang tepat, rasa nyeri dapat dikontrol pada sekitar 75% pasien. Dosis dapat dikurangi setelah rasa nyeri dikontrol, karena remisi dapat terjadi. CBZ

extended release berguna untuk dosis malam pada pasien dengan serangan nyeri selama tidur, karena kadar obat tidak turun. Hal ini tidak hanya membuat pasien bebas rasa nyeri selama tidur, tetapi dapat mengurangi efek samping, karena tidak mencapai puncak serum yang tinggi (1).

STUDI EFEKTIVITAS CARBAMAZEPINE

Satu studi telah menunjukkan bahwa pasien yang menerima tablet CBZ menunjukkan penurunan rerata skor nyeri (VAS dan VRS) yang signifikan sepanjang waktu. Temuan ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Campbell et al, di mana CBZ telah terbukti jauh lebih efektif dibandingkan dengan plasebo untuk pengobatan NT (2).

Studi yang dilakukan oleh Tomson dkk telah menunjukkan keterkaitan antara dosis dan konsentrasi serum CBZ dan CBZ-epoxide dan menunjukkan kemanjuran klinis pada 7 pasien NT. CBZ sangat spesifik dalam meredakan nyeri NT, karena itu telah disarankan bahwa respon CBZ dapat digunakan sebagai indikator diagnostik (2).

Tabel 3. Pendekatan klinis untuk pengelolaan trigeminal neuralgia (NT) (1).

Diagnosis pasti NT klasik
Nyeri perih (<i>lancinating</i>) paroksismal pada distribusi saraf trigeminal dengan pemeriksaan neurologis normal. Evaluasi NT simptomatik MRI otak dengan MRA untuk mengeksplorasi lesi <i>demyelinating</i> yang mendasari, tumor fossa posterior, atau malformasi vaskular.
Terapi medis Lini pertama: <i>Carbamazepine</i> atau <i>oxcarbazepine</i> Lini ke dua: <i>Baclofen</i> atau <i>lamotrigine</i> Lini ke tiga: <i>Levetiracetam</i> , <i>gabapentin</i> , <i>pregabalin</i> , <i>topiramate</i> , <i>Botox-A</i>
Opsi bedah Jika ada kegagalan setidaknya 3 uji obat, atau obat menyebabkan efek samping yang tidak dapat diterima, dan sesuai dengan status medis kandidat, usia, atau preferensi Dekompresi mikrovaskular: invasif, untuk pasien yang sehat, tingkat keberhasilan tertinggi, resiko kematian Rhizotomi perkutan: kurang invasif, cocok untuk pasien usia lanjut, beresiko terjadi kekambuhan <i>Gamma knife radiosurgery</i> : non invasif, cocok untuk sebagian besar pasien, mahal
MRI – <i>magnetic resonance imaging</i> , MRA – <i>magnetic resonance angiography</i>

CBZ tidak menyebabkan efek samping yang serius. Menurut Kalapos efek samping umum CBZ meliputi pusing, mual, muntah, penglihatan kabur dan penurunan stabilitas postural. Efek samping lain CBZ adalah muntah, sedasi, diplopia, gangguan memori, ataksia, peningkatan enzim hati (transaminase), dan hiponatremia, yang dapat menjadi kontraindikasi untuk pasien usia lanjut (1,2,9). Kira-kira 2 minggu setelah memulai terapi CBZ dan dosis yang meningkat (900 mg/ hari), efek samping terjadi (yaitu: gangguan penglihatan) (10). Obat ini menghasilkan efek samping yang menyebabkan withdrawal pengobatan pada sekitar 20% kasus (7). Efek samping yang berpotensi serius tetapi tidak umum adalah leukopenia akibat induksi CBZ, myelosupresi, anemia aplastik, ruam alergi, systemic lupus erythematosus, hepatotoksitas, limfadenopati, dan Stevens-Johnson syndrome (SJS). Dianjurkan untuk melakukan

hitung darah lengkap, natrium serum, dan tes fungsi hati dalam beberapa minggu atau setelah 2-4 minggu setelah memulai terapi untuk mendeteksi komplikasi dengan cepat (1,5).

KESIMPULAN

NT merupakan nyeri neuropatik yang umum terjadi. NT ditandai dengan nyeri paroksismal, di sepanjang distribusi saraf trigeminal. Diagnosis didasarkan murni berdasarkan klinis dengan gejala dan tanda yang khas. Mekanisme patofisiologinya masih belum jelas. Beberapa hipotesis dapat menjelaskan karakteristik gangguan; mulai dari alat pacu jantung ektopik neural perifer untuk disinhibisi sentral. NT adalah salah satu kondisi dengan nyeri yang sangat, tetapi bisa diobati. Banyak perawatan medis dan bedah bisa dipilih untuk mengobati NT, namun hanya sedikit yang terbukti manjur menurut standar kedokteran yang berbasis bukti modern. Obat anti epilepsi (antikonvulsan) masih merupakan terapi andalan, di antaranya adalah CBZ yang merupakan standar emas. Sebagai kesimpulan, pengobatan dengan CBZ bermanfaat dalam pengobatan NT.

REFERENCES

1. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia: The pharmacological and surgical options. *Neurosciences*. 2015;20(2):107–14.
2. Narwat A, Sharma V, Bala K. Evaluation of Efficacy and Safety of Pregabalin as an Add on Therapy to Carbamazepine in Patients of Trigeminal Neuralgia. 2018;8(March):78–89.
3. Hasan S, Khan NI, Sherwani OA, Bhatt V, Asif S. Trigeminal Neuralgia : An Overview Of Literature With Emphasis On Medical Management. *Int Res J Pharm*. 2012;3(11):235–8.
4. Frca HKM. Trigeminal neuralgia. 2016;16(April):353–6.
5. Obermann M. Update on the challenges of treating trigeminal neuralgia. 2015;11–7.
6. Kaur B, Dhir P. Evaluation of the Efficacy of Carbamazepine and Gabapentin in the Management of Trigeminal Neuralgia : A Clinical Study. 2018;
7. Stefano G Di, Cruccu ATG. Current and Innovative Pharmacological Options to Treat Typical and Atypical Trigeminal Neuralgia. *Drugs* [Internet]. 2018;78(14):1433–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0964-9>
8. Navya MK, Sujatha GP, Ashok L. Physical and psychological distress - trigeminal neuralgia : A case report. 2017;4:72–5.
9. Graduate U, Medicine O, College SD, Subashree R. Medical Management of Trigeminal Neuralgia. 2013;12(2):36–9.
10. Siniscalchi A, Gallelli L, Avenoso T, Squillace A, Sarro G De. Effects of Carbamazepine / Oxycodone Coadministration in the Treatment of Trigeminal Neuralgia. 2011;45.
11. Liu S. Original Article A comparative study of efficacy between acupuncture therapy and drug therapy for primary trigeminal neuralgia. 2018;11(8):8544–9.

12. Ono Y, Shimo T, Shirafuji Y, Hamada T, Masui M, Obata K, et al. Case Report Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Caused by Carbamazepine Used for the Treatment of Trigeminal Neuralgia. 2016;2016(Figure 2):1–5.
13. Schatman ME. Phenytoin and carbamazepine in trigeminal neuralgia : marketing-based versus evidence-based treatment. 2017;1663–6.