

# Patofisiologi neuralgia pascaherpetika (tinjauan biologi molekuler)

## *Pathophysiology of post-herpetic neuralgia (molecular biology review)*

Aditya Putra Priyahita\*, Sekar Satiti\*\*, Yudiyanta\*\*,

\*KSM Saraf, RSU Wiradadi Husada, Banyumas, Jawa Tengah

\*\*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

---

### ABSTRACT

---

*Keywords:*  
pathophysiology,  
neuropathy,  
post-herpetic neuralgia

*Post-herpetic neuralgia (PHN) is a neuropathic pain syndrome with the character of persistent pain in months to years after the healing of the rash of herpes zoster infection (HZ). PHN is one of the persistent chronic pain problems that can have a severe intensity which greatly disrupts the function and quality of the physical, psychological, and social aspects of the patient and ultimately decreases the quality of life.*

*PHN has very high symptom variability. This indicates that there are many mechanisms that occur in the pathogenesis of PHN. Based on the variation of the symptoms it causes, there are three main mechanisms that explain the occurrence of PHN: peripheral sensitization, central sensitization, and differentiation.*

*Peripheral and central sensitization is said to be the main mechanism for the clinical symptoms of hyperalgesia and allodynia experienced by the majority of patients with PHN. While the clinical symptoms of hypesthesia or anesthesia, with or without allodynia based on deafferentation mechanisms are only found in a small proportion of PHN sufferers. A deeper understanding of the mechanism of the occurrence of PHN is needed as a consideration for therapeutic options to improve the quality of life of patients with PHN.*

*The purpose of writing this literature review is to review the literature on the molecular pathophysiology of the occurrence of PHN.*

---

### ABSTRAK

*Kata kunci:*  
patofisiologi,  
neuropati,  
neuralgia pasca  
herpetika

*Neuralgia pascaherpetika (NPH) adalah sindrom nyeri neuropatik dengan karakter berupa nyeri yang menetap dalam hitungan bulan sampai tahun setelah penyembuhan ruam infeksi herpes zoster (HZ). NPH merupakan salah satu masalah nyeri kronis persisten yang dapat memiliki intensitas berat sehingga sangat mengganggu fungsi dan kualitas fisik, psikologis serta aspek sosial pasien dan akhirnya menurunkan kualitas hidupnya.*

*NPH memiliki variabilitas gejala yang sangat tinggi. Hal tersebut mengindikasikan adanya banyak mekanisme yang terjadi pada proses patogenesis NPH. Secara garis besar, berdasarkan variasi gejala yang ditimbulkannya, terdapat tiga mekanisme utama yang menjelaskan terjadinya NPH, yaitu: sensitisasi perifer, sensitisasi sentral, dan deafferensiasi.*

*Sensitisasi perifer dan sentral disebutkan menjadi dasar mekanisme utama pada gejala klinis hiperalgesia dan alodinia yang dialami mayoritas pasien dengan NPH. Sementara gejala klinis berupa hipestesia atau anestesia, dengan atau tanpa alodinia yang didasari mekanisme deafferensiasi hanya didapatkan pada sebagian kecil penderita NPH. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme terjadinya NPH sangat diperlukan sebagai pertimbangan pilihan terapi untuk memperbaiki kualitas hidup pasien dengan NPH.*

*Tujuan penulisan tinjauan pustaka ini adalah untuk mengkaji literatur tentang patofisiologi molekuler terjadinya NPH.*

---

*Correspondence:*  
adityapriyahita@gmail.com

## PENDAHULUAN

Neuralgia pascaherpetika (NPH) adalah sindrom nyeri neuropatik dengan karakter berupa nyeri yang menetap dalam hitungan bulan sampai tahun setelah penyembuhan ruam infeksi herpes zoster (HZ).<sup>1</sup> Sekitar

5%–20% dari pasien yang mengalami infeksi HZ akan berkembang menjadi NPH.<sup>2</sup>

NPH merupakan salah satu masalah nyeri kronis yang persisten yang umumnya dialami oleh pasien lanjut usia.<sup>3</sup> Nyeri yang terjadi pada NPH dapat memiliki intensitas yang berat sehingga sangat mengganggu fungsi

dan kualitas fisik, psikologis serta aspek sosial pasien dan akhirnya menurunkan kualitas hidupnya.<sup>4</sup> Sampai saat ini belum ditemukan terapi yang dapat sepenuhnya mencegah maupun mengobati nyeri pada NPH.<sup>5</sup> Terapi yang ada saat ini baru mampu memperpendek durasi nyeri atau menurunkan intensitas nyeri pada NPH.<sup>6</sup>

Kesulitan dalam manajemen NPH tersebut salah satunya dipengaruhi oleh tingginya variabilitas gejala NPH. Satu pasien dengan pasien lainnya bisa mengalami gejala yang sangat berbeda. Hal tersebut mengindikasikan adanya banyak mekanisme molekuler yang terjadi pada proses patogenesis NPH.<sup>7</sup> Pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme molekuler terjadinya NPH sangat diperlukan sebagai pertimbangan pilihan terapi untuk memperbaiki kualitas hidup pasien dengan NPH.

### Herpes zoster

Herpes Zoster (HZ) adalah sebuah kondisi klinis yang diakibatkan oleh aktivasi kembali virus varicella-zoster (VZV) yang sebelumnya telah menetap di ganglion sensoris spinal dan kranial setelah infeksi primer varicella (*chickenpox*), yang biasanya terjadi pada masa kanak-kanak.<sup>8</sup>

Penelitian epidemiologi yang dilakukan di Amerika Serikat menunjukkan bahwa hampir semua populasi orang dewasa memiliki VZV laten di tubuhnya dan karenanya menjadi berisiko mengalami herpes zoster.<sup>9</sup>

Terdapat beberapa dermatom yang menjadi predileksi terjadinya latensi VZV. Hal itu dipengaruhi oleh densitas dari lesi kulit pada varicella. Makin banyak dan padat lesi kulit di sebuah dermatom, maka akan makin banyak pula virus yang akan menuju ganglion radiks dorsal melalui saraf tepi yang menginervasinya. Latensi VZV paling banyak terdapat di cabang pertama dari ganglion trigeminalis dan ganglion di daerah thorakal.<sup>10</sup>

Antibodi yang spesifik terhadap VZV disebutkan dalam berbagai penelitian bahwa kadarnya relatif tidak mengalami penurunan bermakna seiring bertambahnya usia. Hal ini membuktikan bahwa yang berperan dalam imunitas terhadap terjadinya herpes zoster adalah imunitas yang dimediasi oleh sel.<sup>11</sup>

### Neuralgia pascaherpetika

Neuralgia pascaherpetika (NPH) adalah sindrom nyeri neuropatik kronis dengan karakter berupa nyeri yang menetap dalam tiga bulan atau lebih setelah terbentuknya ruam infeksi herpes zoster di kulit.<sup>1,12</sup> NPH adalah komplikasi kronis yang paling sering dari herpes zoster dan merupakan jenis nyeri neuropatik paling sering yang disebabkan oleh infeksi.<sup>8</sup> Diperkirakan 9%–34% dari penderita herpes zoster kemudian akan mengalami NPH. Frekuensi dan derajat keparahan NPH

meningkat seiring dengan peningkatan usia.<sup>6</sup> Insidensi terjadinya NPH tereduksi menjadi 66,5% pada individu imunokompeten yang berusia 60 tahun atau lebih setelah mendapatkan vaksinasi VZV.<sup>13</sup>

Imunitas yang dimediasi oleh sel secara normal dapat mencegah reaktivasi VZV. Imunitas tersebut juga dapat ditingkatkan dengan pemberian imunisasi varicella pada anak-anak (*booster* eksogen) serta melalui paparan terhadap VZV setelah infeksi primer VZV berupa varicella (*booster* endogen). Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya NPH, antara lain usia tua, perempuan, keparahan ruam kulit, nyeri dermatomal prodromal, dan imunodefisiensi.<sup>14,15,16</sup>

Patofisiologi terjadinya NPH melibatkan abnormalitas pada sistem saraf perifer dan sistem saraf pusat. Selama episode herpes zoster akut, VZV yang sebelumnya dorman mengalami proses reaktivasi, replikasi, dan propagasi sepanjang saraf yang terinfeksi sehingga memicu terjadinya respons inflamasi dari sistem imun tubuh yang kemudian akan dapat merusak sistem saraf perifer dan sentral. Kerusakan pada sistem saraf tersebut kemudian memicu terjadinya berbagai perubahan molekuler pada sistem saraf yang menjadi dasar mekanisme terjadinya NPH.<sup>17</sup>

NPH memiliki gambaran gejala yang sangat beragam pada masing-masing individu. Hal tersebut menunjukkan bahwa banyak patomekanisme yang terjadi pada kondisi NPH.<sup>10,14</sup> Secara garis besar, berdasarkan variasi gejala yang ditimbulkannya, terdapat tiga mekanisme utama yang menjelaskan terjadinya NPH. Ketiga mekanisme tersebut adalah sensitisasi perifer, sensitisasi sentral, dan deafferensiasi. Sensitisasi perifer dan sentral disebutkan menjadi dasar mekanisme utama pada gejala klinis hiperalgesia dan alodinia yang dialami mayoritas pasien dengan NPH. Sementara gejala klinis berupa hipestesia atau anestesia, dengan atau tanpa alodinia yang didasari mekanisme deafferensiasi hanya didapatkan pada sebagian kecil penderita NPH.<sup>14</sup>

### Sensitisasi perifer

Partikel VZV yang baru saja dibentuk setelah proses reaktivasi kemudian mengalami transpor aksonal menuju kulit melalui akson sentral dan distal pada semua tipe neuron sensoris. Hal ini menimbulkan terjadinya inflamasi pada jalur transpor virus tersebut yang pada akhirnya menyebabkan nekrosis dan kematian sel pada kulit, saraf perifer, radiks saraf, ganglion, dan bahkan sistem saraf pusat.<sup>12</sup> Proses inflamasi yang menyebabkan kerusakan sistem saraf tersebut kemudian akan menyebabkan berbagai macam perubahan molekuler di sistem saraf perifer maupun sentral. Berbagai perubahan molekuler tersebut pada akhirnya menimbulkan gejala kronik berupa nyeri neuropatik yang disebut NPH.<sup>18</sup>

Berbagai jenis perubahan tersebut kemudian menimbulkan sebuah kondisi yang disebut sensitisasi perifer di mana terjadi peningkatan eksitabilitas neuron aferen primer.<sup>19</sup>

### **Inflammatory soup**

Sensitisasi perifer yang terjadi pada kasus NPH terjadi terutama karena terjadinya berbagai perubahan lingkungan kimia molekuler pada serabut saraf yang disebabkan oleh adanya proses inflamasi. Oleh karena itu, kerusakan saraf yang terjadi seringkali disertai akumulasi faktor endogen yang dilepaskan dari nosiseptor yang teraktivasi atau dari sel nonneuronal yang berada atau menginfiltrasi ke dalam area kerusakan saraf, seperti sel mast, basofil, platelet, makrofag, neutrofil, sel endotel, keratinosit, dan fibroblas.<sup>20</sup>

Terdapat beberapa molekul komponen utama penyusun *inflammatory soup* yang sering disebutkan memiliki peran penting dalam proses sensitisasi perifer pada patomekanisme terjadinya NPH. Beberapa molekul tersebut, antara lain:

- a. Faktor neurotropik. NGF merupakan faktor neurotropik yang paling sering dibahas diproduksi dalam kondisi inflamasi setelah terjadinya kerusakan jaringan saraf dan menjadi salah satu komponen penting dalam *inflammatory soup*.<sup>21</sup> NGF bekerja secara langsung pada nosiseptor serabut C yang mengekspresikan reseptor dengan afinitas tinggi terhadap NGF seperti *tyrosine kinase* (TrkA) serta reseptor dengan afinitas rendah terhadap neurotropin seperti p75.<sup>22</sup>
- b. Sitokin. Kerusakan saraf perifer yang terjadi pada NPH menyebabkan pelepasan dari berbagai sitokin, terutama interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, dan *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) yang menyebabkan potensiasi respons inflamasi dan peningkatan produksi proalgesia seperti prostaglandin, NGF, bradikinin, dan proton ekstraselular.<sup>23</sup>
- c. Bradikinin. Bradikinin yang diproduksi pada kerusakan saraf perifer akan mengaktifkan jalur fosfolipase C dan protein kinase C serta meningkatkan produksi asam arakhidonat dan meningkatkan ekspresi *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1) pada sel saraf perifer.<sup>24</sup>
- d. Proton. Level pH yang rendah yang ditemukan pada kerusakan saraf perifer yang mengalami inflamasi menunjukkan bahwa asidosis lokal berperan dalam proses terjadinya hiperalgesia. Proton (ion H<sup>+</sup>) akan mengaktifasi *dorsal root ganglion neuron-specific acid-sensing ion channel* (DRASIC atau ASIC-3) dan TRPV1 yang menyebabkan sensitisasi nosiseptor.<sup>25</sup>

- e. Serotonin. Degranulasi sel mast yang terjadi pada kondisi inflamasi melepaskan *platelet-activating factor* (PAF) yang kemudian menyebabkan pelepasan serotonin dari platelet. Serotonin berperan dalam proses sensitisasi perifer dengan cara meningkatkan respon nosiseptor terhadap bradikinin.<sup>24</sup>
- f. Histamin. Substansi P yang dilepaskan dari terminal nosiseptor dapat menyebabkan pelepasan histamin dari sel mast. Histamin dapat menyebabkan vasodilatasi dan edema serta meningkatkan respon nosiseptor terhadap bradikinin yang ikut berperan dalam proses sensitisasi perifer.<sup>24</sup>
- g. Asam arakidonat. Prostaglandin, *thromboxane* dan *leukotriene* adalah famili dari metabolit asam arakinodat yang juga disebut eikosanoat. Eikosanoat tidak secara langsung mengaktifasi nosiseptor, tetapi meningkatkan sensitivitas nosiseptor di perifer terhadap stimulus endogen maupun eksogen. Prostaglandin disintesis oleh enzim Cox-1 dan Cox-2 yang terbentuk pada kondisi inflamasi.<sup>22</sup>
- h. Adenosin dan adenosin fosfat. Selama kondisi inflamasi pada kerusakan saraf perifer, adenosin dan derivat mono atau polifosfatnya (AMP, ADP, ATP) dilepaskan ke ruangan ekstraseluler sehingga dapat mengaktifasi nosiseptor.<sup>26</sup>
- i. Opioid. Selain bekerja pada sistem saraf sentral sebagai analgesik, morfin dan opioid lain juga memberikan efek analgesia pada sistem saraf perifer. Pada kondisi inflamasi, terdapat peningkatan konsentrasi opioid endogen yang dilepaskan oleh makrofag, monosit, dan limfosit serta peningkatan densitas reseptornya di perifer sebagai respon protektif dalam bentuk sistem antinosisseptif.<sup>24</sup>

*Inflammatory soup* yang terjadi pada kerusakan saraf perifer terutama akan menimbulkan efek pada beberapa reseptor seperti TRPV1, *transient receptor potential ankyrin 1* (TRPA1), *acid-sensing ion channel* (ASIC).<sup>21, 22, 24, 27</sup>

### **Peningkatan protein kinase**

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa perubahan yang terjadi pada sistem transduksi sinyal dan efeknya terhadap sensitivitas dan eksitabilitas banyak reseptor atau kanal protein memiliki peran penting dalam terciptanya sensitisasi perifer. Protein kinase merupakan salah satunya, seperti protein kinase A (PKA), protein kinase C (PKC), *calcium/calmodulin-dependent kinase* (CaMK), *phospholipase C* (PLC) and *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K).<sup>28</sup>

Perubahan ekspresi kanal ion. Pada proses sensitisasi perifer ini terdapat perubahan ekspresi dari beberapa

kanal ion yang terdapat di neuron aferen primer yang mengalami kerusakan. Kanal ion yang penting dalam proses terjadinya nyeri neuropatik pascakerusakan saraf perifer yaitu kanal ion natrium dan kanal ion kalsium. Kedua kanal tersebut yang menjadi target terapi dari berbagai obat analgetik pada nyeri neuropatik.<sup>27</sup>

Peran neuron sehat. Pada proses sensitisasi perifer didapatkan adanya peran dari neuron normal di sekitar neuron yang mengalami kerusakan. Pada neuron berukuran kecil (serabut saraf C) di ganglion radiks dorsal yang normal, terjadi peningkatan pelepasan beberapa molekul pronosiseptif seperti substansi P, CGRP, dan BDNF serta potensiasi reseptor TRPV1.<sup>29</sup>

Kadar *nerve growth factor* (NGF) juga akan meningkat pada neuron normal di sebelah neuron yang mengalami kerusakan.<sup>19</sup> Hal ini kemudian menyebabkan peningkatan eksitabilitas neuron yang normal yang kemudian berperan dalam proses sensitisasi perifer.<sup>22,29</sup>

Refleks akson. Aktivasi nosiseptif kutaneus serabut C yang terjadi setelah adanya kerusakan pada serabut saraf perifer menimbulkan impuls yang dihantarkan ke sentral untuk menginduksi sensasi nyeri. Namun, selain proyeksi ke sentral, terdapat proyeksi antidromik melalui percabangan akson yang akan mengeksitasi terminal perifer nosiseptor serabut C. Proses ini dikenal dengan istilah refleks akson. Hal tersebut akan menginduksi pelepasan substansi vasoaktif seperti CGRP dan substansi P yang kemudian menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah di kulit yang menyebabkan ruam kemerahan di sekitar lesi.<sup>30</sup>

Aktivitas ektopik. Kerusakan yang terjadi pada terminal perifer neuron aferen primer dapat menyebabkan degenerasi Wallerian yang pada tahap selanjutnya akan menyebabkan proses regenerasi berupa pertumbuhan cabang saraf yang baru (*sprouting*) ke arah bagian saraf yang utuh untuk mengembalikan fungsi saraf normal. Proses pertumbuhan ini bahkan dapat membentuk sebuah neuroma disertai dengan peningkatan vaskularisasi dan invasi simpatis. Neuroma ini menunjukkan sensitivitas terhadap berbagai molekul yang disebut *sensitizing soup*.<sup>31</sup>

Peran aktivitas simpatis dan katekolamin. Pada kondisi normal, nosiseptor aferen primer tidak memiliki sensitivitas terhadap katekolamin dan aktivitasnya tidak dipengaruhi oleh aktivitas simpatis. Namun, dalam kondisi sensitisasi perifer setelah terjadinya kerusakan saraf perifer terjadi perubahan pada terminal perifer neuron aferen dan ganglion radiks dorsal yang membuatnya sensitif terhadap noradrenalin (NA) dengan mengekspresikan  $\alpha_2$ -adrenoceptor pada membran selnya.<sup>27</sup> Hal tersebut membuat noradrenalin dapat mensensitisasi terminal perifer neuron aferen dan ganglion radiks dorsal. Selain itu, setelah terjadinya

kerusakan saraf perifer, neuron simpatis *post* ganglionik juga mengalami *sprouting* di sekitar sel ganglion radiks dorsal.<sup>30</sup>

### Sensitisasi sentral

Adanya peningkatan eksitabilitas dan stimulus spontan pada neuron ordo pertama di ganglion radiks dorsal pada kerusakan saraf perifer berdampak pada eksitabilitas, ekspresi gen, dan perubahan molekuler pada neuron ordo kedua di sistem saraf pusat, seperti di kornu dorsalis medula spinalis dan nukleus kolumna dorsalis yang kemudian menyebabkan peningkatan responsivitas dan hipersensitivitas nyeri dinamakan proses sensitisasi sentral. Sensitisasi sentral disebut memiliki peran yang sangat penting dalam proses terjadinya NPH.<sup>19</sup>

Secara umum perubahan yang terjadi pada neuron ordo dua di kornu dorsalis medula spinalis antara lain peningkatan respons terhadap stimulasi noxious dari jaringan saraf normal yang berada di sekitar jaringan saraf yang mengalami inflamasi atau kerusakan, peningkatan respons terhadap stimulasi noxious dari jaringan saraf yang mengalami inflamasi atau kerusakan, penurunan nilai ambang batas stimulasi pada nosiseptor, perubahan nosiseptor menjadi *wide dynamic range neurons*, dan peningkatan area reseptif pada neuron ordo dua.<sup>21</sup>

Perubahan molekuler yang terjadi pada proses sensitisasi sentral ini sangat kompleks dan masih terus diteliti. Namun, dari beberapa penelitian disimpulkan bahwa terdapat tiga mekanisme utama yang terjadi pada proses sensitisasi sentral, yaitu sensitisasi yang dimediasi oleh neurotransmisi glutamatergik atau reseptor NMDA, hilangnya kontrol tonus inhibisi (disinhibisi), dan interaksi glial-neuronal.<sup>22,27</sup>

### Deafferensiasi

Pada NPH didapatkan adanya infeksi VZV dan proses inflamasi yang mengiringinya yang menimbulkan kerusakan sampai degenerasi serabut saraf nosiseptif C. Degenerasi yang terjadi pada serabut saraf tersebut menyebabkan hilangnya invasi saraf pada jaringan kulit yang mengalami lesi. Hilangnya invasi saraf tersebut membuat bagian kulit yang mengalami lesi menjadi tidak sensitif terhadap stimulus, baik stimulus kimia, mekanik, maupun suhu (hipoestesi sampai anestesi). Selain itu, kerusakan serabut saraf nosiseptif C tersebut juga membuat neuron ordo dua di medula spinalis kehilangan input stimulus dari perifer. Hal inilah yang dinamakan proses deafferensiasi.<sup>6</sup>

Terdapat dua jenis mekanisme yang terjadi pada proses deafferensiasi berdasarkan gejala yang dialami oleh pasien dengan NPH, yaitu deafferensiasi tanpa

alodinia dan deafferensiasi dengan alodinia. Pada deafferensiasi tanpa alodinia, selain nyeri neuropatik, gejala lain yang dirasakan adalah gejala negatif berupa hipoestesi sampai anestesi terhadap stimulus kimia, mekanik, maupun suhu dengan tanpa disertai adanya gejala alodinia. Hal ini disebabkan karena diskoneksi total serabut saraf perifer, baik dengan ujung perifer maupun ujung sentral. Hal tersebut juga mengakibatkan tidak adanya proses *sprouting* yang terjadi pada serabut saraf bermielin A- $\beta$  di kornu dorsalis medula spinalis yang menjadi dasar terjadinya alodinia.<sup>14</sup>

Sementara pada deafferensiasi dengan alodinia, selain adanya gejala nyeri neuropatik dan gejala negatif berupa hipoestesia sampai anestesia yang terutama berada pada lokasi lesi, didapatkan pula gejala alodinia di sekitar lesi. Hal ini disebabkan karena degenerasi serabut saraf nosiseptif C membuat serabut saraf bermielin A- $\beta$  yang masih bertahan mengalami *sprouting* dan melakukan koneksi dengan jalur penghantar impuls nyeri pada kornu dorsalis medula spinalis.<sup>14,30</sup>

## RINGKASAN

Neuralgia pascaherpetika (NPH) adalah sindrom nyeri neuropatik setelah penyembuhan ruam infeksi herpes zoster (HZ) yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Secara garis besar, berdasarkan variasi gejala yang ditimbulkannya, terdapat tiga mekanisme utama yang menjelaskan terjadinya NPH, yaitu: sensitisasi perifer, sensitisasi sentral, dan deafferensiasi. Sensitisasi perifer dan sentral disebutkan menjadi dasar mekanisme utama pada gejala klinis hiperalgesia dan alodinia yang dialami mayoritas pasien dengan NPH. Sementara gejala klinis berupa hipestesia atau anestesia, dengan atau tanpa alodinia yang didasari mekanisme deafferensiasi hanya didapatkan pada sebagian kecil penderita NPH. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme terjadinya NPH sangat diperlukan sebagai pertimbangan pilihan terapi untuk memperbaiki kualitas hidup pasien dengan NPH.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Mallick-Searle T, Snodgrass B, Brant JM. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2016;9:447–454.
2. Gharibo C, Kim C. Neuropathic pain of postherpetic neuralgia. *Pain Medical News*. 2011;9:84–92.
3. Singh S, Gupta R, Kaur S, Kaur J. Post-herpetic neuralgia: A review of current management strategies. *Indian Journal of Pain*. 2013;27(1):12-21.
4. Drolet M, Brisson M, Schmader KE. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *Canadian Medical Association Journal*. 2010; 182(16):1731–1736.
5. Johnson RW, Rice AS. Postherpetic Neuralgia. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(16):1526–1533.
6. Jericho B. Postherpetic neuralgia: a review. *Internet Journal of Pain, Symptom Control and Palliative Care*. 2010;8(1).
7. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. *PLoS Med*. 2005;2(7): e164.
8. Jeon YH. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: practical consideration for prevention and treatment. *The Korean Journal of Pain*. 2015;28(3):177-184.
9. Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Review Vaccines*. 2010; 9(sup3):21–26.
10. Straus SE, Schmader KE, Oxman MN. Varicella and herpes zoster. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*; 6th ed. New York: McGraw-Hill Book Company; 2003.
11. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: A long-term study and a new hypothesis. *Proceeding of The Royal Society of Medicine*. 2009;58(1):9-20.
12. Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, Jones MR, Argoff CE, Kaye RJ, *et al*. Post-herpetic neuralgia: a review. *Current Pain Headache*. 2016;20(3):17.
13. Fashner J, Bell AL. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *American Family Physician*. 2011;83(12):1432–1437.
14. Gupta R, Smith PF. Post-herpetic neuralgia. *Continuing Education in Anesthesia, Critical Care&Pain*. 2012;12(4): 181-185.
15. Nagasako EM, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Rash severity in herpes zoster: correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *Journal of American Academy of Dermatology*. 2002;46(6):834–839.
16. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, *et al*. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain*. 2016;157(1):30–54.
17. Argoff CE, Katz N, Backonja M. Treatment of postherpetic neuralgia: a review of therapeutic options. *Journal Pain Symptom Management*. 2004;28(4):396–411.
18. Nagel MA. Post-herpetic neuralgia: New Perspective on pathogenesis and treatment. *Pain Medicine News*. 2015;S1-S8.
19. Noguchi K. Chapter 20 Central sensitization following nerve injury: molecular mechanisms. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Philadelphia: Elsevier; 2006; 277–291.
20. McMahon SB, Bennett DLH, Bevan S. Inflammatory mediators and modulators of pain. In: *Wall and Melzack's Textbook of Pain*; 5th ed. Philadelphia: Elsevier. 2008; 49–72.
21. Schaible HG. Peripheral and central mechanisms of pain generation. In: Stein C, editor. *Analgesia*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006.
22. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 2009;139(2):267-284.
23. Ritner HL, Machelska H, Stein C. Immune system pain and analgesia. *Science of Pain*. 2009;407–427.
24. Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN, Raja SN. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In: McMahon SB, editor. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*; 5th ed. Philadelphia: Elsevier. 2008.
25. Waldmann R. Proton-gated cation channels neuronal acid sensors in the central and peripheral nervous system. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2001;502:293-304.
26. Hilliges M, Weidner C, Schmelz M, Schmidt R, Ørstavik K, Torebjörk E, *et al*. ATP responses in human C nociceptors. *Pain*. 2002;98(1-2):59-68.
27. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms and treatment. *Lancet Neurology*. 2010;9(8):807–819.

28. Ahlawat A. Comprehensive review on molecular mechanisms of neuropathic pain. *Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences*. 2017;4 (3):87-96.
29. Obata K, Yamanaka H, Dai Y, Tachibana T, Fukuoka T, Tokunaga A, *et al*. Differential activation of extracellular signal-regulated protein kinase in primary afferent neurons regulates brain-derived neurotrophic factor expression after peripheral inflammation and nerve injury. *Journal of Neuroscience*. 2003;23(10):4117-4126.
30. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiology of Disease*. 1998;5(4):209–227.
31. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(11):3760-3772.