

Diagnosis dan Tatalaksana Neuralgia Trigeminal Eksaserbasi Akut Terkini

Asep Nugraha Hermawan

Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung

Received: April 14, 2022; Accepted: June 6, 2023; Publish: October 23, 2023

Correspondence: drasepnh@gmail.com

Abstrak

Neuralgia trigeminal (NT) ditandai oleh adanya nyeri seperti sengatan listrik singkat unilateral berulang, terbatas pada distribusi satu atau lebih cabang saraf trigeminal, *onsetnya* muncul dan berhenti tiba-tiba, dan dipicu oleh rangsangan yang normalnya tidak memunculkan rasa nyeri. Diagnosis NT adalah diagnosis klinis sesuai dengan kriteria diagnosis *the International Classification of Headache Disorders*. Pemeriksaan penunjang seperti *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan tes elektrofisiologi diperlukan untuk menentukan etiologi. Etiologi NT penting untuk diketahui karena pendekatan terapi yang berbeda. Pada NT eksaserbasi akut terjadi peningkatan intensitas nyeri dan frekuensi serangan yang sangat tinggi. Kondisi ini menyebabkan anoreksia dan dehidrasi karena asupan makanan dan minuman akan memicu serangan nyeri. Perawatan di rumah sakit diperlukan untuk rehidrasi, pemeliharaan nutrisi, tatalaksana nyeri akut dan pengaturan dosis obat anti-konvulsan sebagai pencegahan nyeri atau sampai dilakukan tindakan lain seperti pembedahan atau neuroablatif sesuai indikasi.

Kata kunci: Diagnosis, tatalaksana, neuralgia trigeminal, eksaserbasi akut

J. neuroanestesi Indones 2023; 12(3): 190–96

Acute Exacerbation of Trigeminal Neuralgia

Abstract

Trigeminal neuralgia (TN) is characterized by recurrent, brief unilateral electric shock-like pain, limited to the distribution of one or more branches of the trigeminal nerve, appearing and stopping suddenly, and triggered by stimuli that are normally painless. TN is a clinical diagnosis according to the diagnostic criteria of the international classification of headache disorders. Investigations such as magnetic resonance imaging (MRI) and electrophysiological tests are required to determine the etiology. It is important to know the etiology of NT because of the different therapeutic approaches. In acute exacerbations of TN, the pain intensity increases and the frequency of attacks is very high. This condition causes anorexia and dehydration because drinking or eating will trigger pain attacks. Hospitalization is needed for rehydration, nutritional maintenance, acute pain management and dose adjustment of anti-convulsant drugs as pain prevention or until other measures such as surgery or neuroablatives are carried out as indicated.

Key words: diagnosis, management, trigeminal neuralgia, acute exacerbation

J. neuroanestesi Indones 2023; 12(3): 190–96

I. Pendahuluan

Neuralgia trigeminal (NT) merupakan penyakit yang ditandai oleh adanya nyeri seperti sengatan listrik singkat unilateral berulang, terbatas pada distribusi satu atau lebih cabang saraf trigeminal, *onsetnya* muncul dan berhenti tiba-tiba, dan dipicu oleh rangsangan yang normalnya tidak memunculkan rasa nyeri. Selain itu, mungkin ada nyeri terus menerus dengan intensitas sedang dalam distribusi saraf yang terkena.¹⁻³ Diagnosis yang akurat berdasarkan etiologi pada dekade terakhir ini dapat dilakukan karena adanya perkembangan dalam modalitas pencitraan. Hal ini penting karena tiap tipe dari NT memiliki pendekatan tatalaksana jangka panjang yang berbeda. NT memberikan dampak yang buruk terhadap kualitas hidup pasien. Jumlah serangan pada pasien yang sama bervariasi dan dapat mencapai ratusan per hari.⁴ Sekitar 48% pasien melaporkan episode nyeri yang berat selama periode 24 jam dan 78% melaporkan setidaknya satu kunjungan ke dokter layanan primer selama periode 4 minggu. Pasien-pasien ini rata-rata absen dari pekerjaannya 3,9 hari kerja per bulan karena nyeri dan 34% mengurangi jam kerjanya atau menganggur karena rasa nyeri.⁵

Neuralgia trigeminal eksaserbasi akut ditandai oleh frekuensi serangan yang sangat tinggi dan peningkatan intensitas nyeri yang nyata. Kondisi ini sering menyebabkan gangguan makan karena asupan makanan dan minuman akan memicu serangan nyeri dan dapat menyebabkan anoreksia serta dehidrasi. Sehingga diperlukan perawatan di rumah sakit untuk penatalaksanaannya. Penatalaksanaan yang baik pada kondisi eksaserbasi akut ini, akan membantu memberikan jeda waktu untuk pengaturan dosis obat pencegahan oral atau sampai dilakukan tindakan lain.²⁻⁴ Pada praktiknya, pengetahuan mengenai diagnosis dan penatalaksanaan NT berdasarkan etiologi serta kondisi eksaserbasi akut terkini masih belum banyak diketahui oleh para klinisi. Sehingga artikel mengenai diagnosis dan tatalaksana NT terkini ini diperlukan sebagai salah satu upaya mengatasi masalah tersebut.

II. Epidemiologi

Prevalensi seumur hidup NT diperkirakan 0,16%-0,3%. Sedangkan insiden tahunan adalah 4-29 per 100.000 orang/tahun. Perempuan lebih banyak daripada laki-laki dengan rasio 3 : 2. Insiden meningkat seiring bertambahnya usia, dengan usia rata-rata onset 53-57 tahun dan kisaran rentang usia antara 24-93 tahun. Sisi kanan wajah (60%) lebih sering terkena dibandingkan sisi kiri. Paling sering mengenai cabang saraf trigeminal maksila (V2) dan mandibula (V3) dan hanya sekitar seperempat kasus melibatkan cabang oftalmika (V1).⁵

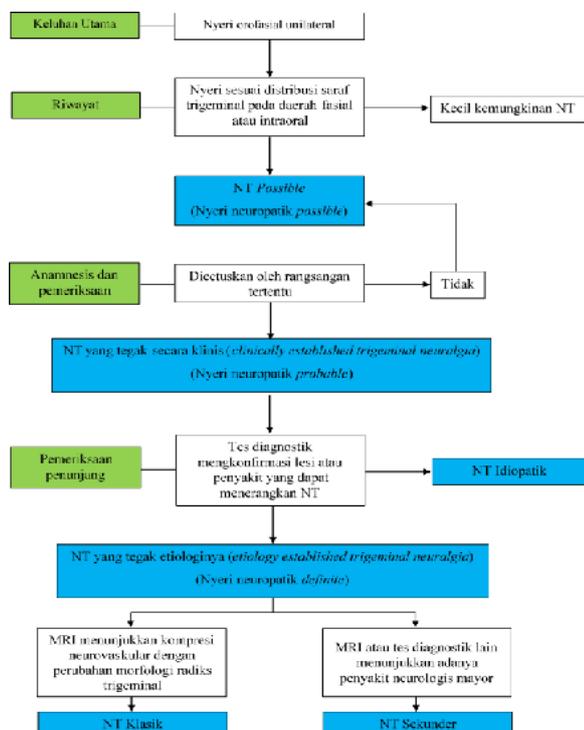
III. Karakteristik Klinis Dan Diagnosis

Diagnosis NT adalah berdasarkan klinis. Pemeriksaan penunjang (*magnetic resonance imaging* (MRI) dan tes elektrofisiologi) dilakukan untuk mengidentifikasi penyebab atau etiologi. Kriteria diagnosis NT berdasarkan *the International Classification of Headache Disorders 3rd edition* (ICHD-3) tahun 2018 adalah sebagai berikut:¹

- A Nyeri wajah unilateral paroksismal berulang pada distribusi satu atau lebih divisi saraf trigeminal, tanpa adanya penjaralan, dan memenuhi kriteria B dan C
- B Nyeri memiliki semua karakteristik berikut:
 1. Berlangsung dari sepersekian detik hingga dua menit.
 2. Intensitas berat
 3. Seperti tersengat listrik, tertembak, menusuk atau tajam
- C Dipicu oleh rangsangan yang seharusnya tidak memunculkan rasa nyeri pada distribusi saraf trigeminal yang terkena
- D Tidak dapat dijelaskan dengan lebih baik oleh kriteria diagnosis ICHD-3 lain

Pada beberapa pasien, nyeri dapat menjalar ke bagian lain, tetapi tetap dalam distribusi saraf trigeminal. Durasi dapat berubah seiring waktu, serangan mendadak dapat menjadi lebih berkepanjangan. Serangan nyeri biasanya berlangsung kurang dari satu detik hingga 2 menit pada sebagian besar kasus (74%), sebagian kecil melaporkan serangan yang berlangsung 2–10 menit. Sekitar 70% pasien kadang-kadang mengalami serangkaian serangan nyeri

paroksismal yang berlangsung sampai 1 jam. Sangat penting untuk menyingkirkan diagnosis banding neuralgiform lainnya pada pasien dengan serangan yang berkepanjangan (>2 menit) tetapi dengan fenotipe yang konsisten dengan NT.^{1,4} Jumlah serangan sangat bervariasi bahkan pada pasien yang sama dan berkisar dari beberapa serangan hingga beberapa ratus serangan setiap hari; sekitar 40% pasien melaporkan lebih dari 10 serangan setiap hari.⁴ Nyeri dapat menjadi lebih memberat dari waktu ke waktu. Beberapa serangan muncul spontan, tetapi harus ada riwayat atau temuan nyeri yang dipicu oleh rangsangan yang seharusnya tidak memunculkan rasa nyeri seperti perabaan halus, berbicara dan mengunyah. Idealnya, klinisi yang memeriksa harus berusaha untuk mengkonfirmasi riwayat nyeri dengan mereplikasi fenomena pemicu. Namun, hal ini tidak selalu mungkin dilakukan karena adanya penolakan pasien atau lokasi pemicu yang tidak jelas.¹ Area pemicu yang paling umum adalah lipatan nasolabial, bibir atas, bagian lateral bibir bawah, dagu, pipi, dan gingiva alveolar.^{4,6} Pemeriksaan fisik dan neurologis umumnya normal, meskipun sekitar 30% kasus

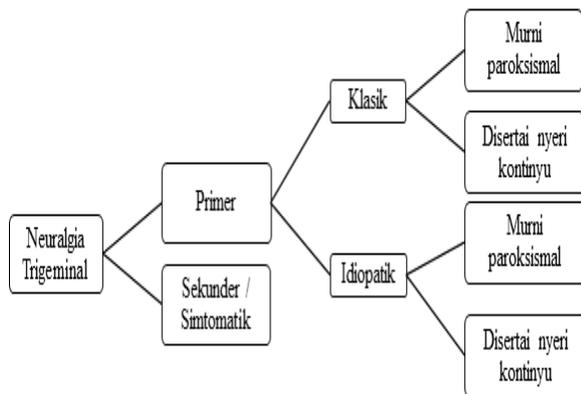


Gambar1. Algoritma Diagnosis Neuralgia Trigeminal^{7,8}

dapat memiliki perubahan sensorik termasuk hipoestesia ringan. Nyeri dapat menimbulkan kontraksi otot wajah ipsilateral (*tic douloureux*) selama serangan yang sangat berat, walaupun kasus ini jarang terjadi.⁴

IV. Klasifikasi

NT dibagi berdasarkan etiologi dan fenotipenya. Berdasarkan etiologinya, NT dibagi menjadi NT klasik (sekitar 75% kasus), NT idiopatik (sekitar 10% kasus) dan NT simtomatik (sekitar 15% kasus).^{1,4} Terdapat pengelompokan lain berdasarkan etiologinya menjadi NT primer (NT klasik dan idiopatik) dan NT sekunder (NT simtomatik).^{2,3,7} Berdasarkan fenotipenya, NT primer dibagi menjadi murni paroksismal (tanpa latar belakang nyeri kontinyu) dan dengan disertai nyeri kontinyu.^{1-4, 8, 9}



Gambar 2. Klasifikasi Neuralgia Trigeminal^{1,2,4}

NT klasik

Pada NT klasik tidak ada penyebab yang jelas selain kompresi neurovaskular. Kriteria diagnosis menurut ICHD-3:¹

- A. Nyeri wajah unilateral paroksismal berulang yang memenuhi kriteria diagnosis NT
- B. Terdapat kompresi neurovaskular (tidak hanya kontak) pada MRI atau selama pembedahan, dengan perubahan morfologi pada akar saraf trigeminal

NT klasik dapat paroksismal murni ataupun disertai nyeri kontinyu. Perubahan morfologi biasanya

berupa atrofi atau pergeseran. NT dikaitkan dengan kontak neurovaskular/*neurovascular contact* (NVC) dalam bentuk apapun pada sisi yang bergejala. Tetapi sangat terkait lagi dengan NVC yang disertai perubahan morfologis. Karena NVC tanpa perubahan morfologis merupakan variasi yang sering ditemukan pada orang normal, NVC tidak boleh digunakan sebagai alat diagnostik untuk mendiagnosis atau menyingkirkan NT pada pasien nyeri wajah.²

NT idiopatik

Pada NT idiopatik ini, tidak ditemukan adanya kelainan yang signifikan pada MRI maupun tes elektrofisiologi. Kriteria diagnosis menurut ICHD-3 :¹

- A. Nyeri wajah unilateral paroksismal berulang yang memenuhi kriteria diagnosis NT, baik paroksismal murni atau terkait dengan nyeri kontinyu atau hampir kontinyu
- B. Tidak ada konfirmasi tes elektrofisiologi dan MRI yang menunjukkan NT klasik maupun NT sekunder
- C. Tidak dapat dijelaskan dengan lebih baik oleh kriteria diagnosis ICHD-3 lainnya

NVC adalah temuan umum pada pencitraan saraf orang yang sehat. Ketika NVC ditemukan dan kriteria diagnosis NT terpenuhi tetapi tanpa bukti perubahan morfologi pada akar saraf, maka kriteria untuk NT klasik tidak terpenuhi dan dianggap idiopatik.² Dalam studi prospektif baru-baru ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien dengan NT idiopatik juga mengalami pengurangan nyeri yang baik setelah tindakan *microvascular decompression* (MVD). Jadi, tampaknya NVC tanpa perubahan morfologi berperan pada beberapa pasien NT idiopatik, seakan-akan tidak benar-benar “idiopatik”.²

NT Simtomatik (Sekunder)

NT simtomatik disebabkan oleh adanya penyakit yang mendasari. Pemeriksaan klinis menunjukkan perubahan sensorik pada sebagian besar pasien ini. Kriteria diagnosis menurut ICHD-3:¹

- A. Nyeri wajah unilateral paroksismal berulang yang memenuhi kriteria diagnosis NT, baik

paroksismal murni atau terkait dengan nyeri kontinyu atau hampir kontinyu

- B. Penyakit yang mendasari telah terbukti diketahui dapat menyebabkan dan menjelaskan neuralgia
- C. Tidak dapat dijelaskan dengan lebih baik oleh kriteria diagnosis ICHD-3 lainnya

Penyebab neuralgia yang diketahui adalah tumor pada sudut serebelopontin, malformasi arteriovenosa, sklerosis multipel, deformitas tulang dasar tengkorak, penyakit jaringan ikat, fistula arteriovenosa dural, dan penyebab genetik neuropati atau hipereksitabilitas saraf.¹ Tidak ada gambaran klinis yang memiliki sensitivitas tinggi untuk mengidentifikasi pasien dengan NT sekunder. Pasien dengan NT sekunder berusia lebih muda dan lebih cenderung memiliki defisit sensorik trigeminal dan nyeri bilateral. Namun, tidak adanya gambaran ini tidak menyingkirkan NT sekunder dan karena itu pencitraan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) sangat dianjurkan sebagai bagian dari pemeriksaan awal pada pasien NT.²

MRI merupakan pilihan pertama untuk mendiagnosis NT sekunder. Jika MRI dikontraindikasikan atau tidak tersedia, maka tes elektrofisiologi seperti pengujian refleks trigeminal berguna untuk membedakan NT sekunder dari NT primer.² *Masseter inhibitory reflex* memiliki sensitivitas 99% dan spesifisitas 51% untuk mendeteksi adanya kerusakan saraf.¹⁰ Refleks trigeminal dan *evoked potential* diperlukan juga untuk mendeteksi kerusakan aferen trigeminal pada pasien dengan nyeri wajah akibat kondisi neuropati lainnya.²

V. Patofisiologi

Untuk NT klasik dan simtomatik (sekunder), terdapat bukti adanya patologi saraf trigeminus (demyelinisasi, dismyelinisasi, dan remielinisasi) pada daerah *entry root zone* di dekat batang otak akibat kompresi oleh pembuluh darah atau tumor. Dalam zona ini, terdapat area transisi mielinisasi sel Schwann (perifer) ke oligodendroglia (sentral) yang dianggap sebagai area yang rentan

terhadap tekanan. Terjadi proses demielinisasi dan remielinisasi fokal akibat kompresi dan iskhemia karena kerusakan mikrovaskular. Lesi demielinisasi ini, cenderung mengakibatkan penurunan ambang rangsang saraf sehingga saraf menjadi hipereksitasi dan mampu menghasilkan impuls ektopik yang bermanifestasi sebagai nyeri spontan. Adanya hubungan ephaptic antar serabut saraf yang berdekatan termasuk A β dan A δ akan menyebabkan rasa nyeri yang ditimbulkan oleh sentuhan. Setelah beberapa detik, cetusan listrik ektopik ini akan diikuti oleh periode inaktivitas yang disebut 'periode refrakter'. Pada periode refrakter ini, rangsangan pemicu tidak dapat memprovokasi rasa nyeri.^{3,4} Untuk neuralgia trigeminal idiopatik, diusulkan adanya gangguan ekspresi *voltage-gated ion channel* (Natrium channelopathies). Terdapat ekspresi abnormal dari Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.^{8,3,4,9}

Berjalan seiring waktu, hipersensitivitas serabut A β akan memicu sensitisasi second order neuron pada nukleus saraf trigeminal. Terjadi overaktivasi transmisi sensoris sentral, yang mungkin dapat menjelaskan adanya fenotipe nyeri kontinyu. Terdapat postulat yang menyatakan bahwa nyeri kontinyu terjadi akibat adanya kerusakan aksonal radiks trigeminal dan aktivitas abnormal dari second order neuron trigeminal.^{4,9}

VI. Penatalaksanaan

Pada eksaserbasi akut, yang ditandai dengan frekuensi serangan yang sangat tinggi dan peningkatan intensitas nyeri yang nyata, seringkali dapat menyebabkan dehidrasi dan anoreksia karena asupan cairan dan makanan dapat memicu rasa nyeri, maka diperlukan perawatan di rumah sakit untuk rehidrasi, pemeliharaan nutrisi, pemberian pereda nyeri akut dan titrasi obat anti-konvulsan.²⁻⁴ Pereda nyeri akut sangat penting untuk memberikan kesempatan bagi penyesuaian obat-obatan oral dan untuk mengontrol nyeri dengan mempertimbangkan kemungkinan intervensi bedah saraf. Sampai saat ini belum ada *randomised controlled trials* (RCT) mengenai tatalaksana nyeri pada eksaserbasi akut ini.³ Opioid dalam rentang dosis terapi yang aman tidak efektif untuk penanganan nyeri eksaserbasi akut

ini, sehingga harus dihindari. Pemberian infus fenitoin atau pemberian lidokain intravena efektif untuk menghilangkan nyeri pada eksaserbasi akut, namun bukti ilmiahnya masih kurang. Pemberiannya dilakukan oleh dokter dan perawat yang ahli dan dilakukan di dalam ruangan dengan monitoring yang ketat atau ruang intensif.²⁻⁴ Dosis infus fenitoin intravena adalah 15 mg/kg berat badan selama 30 menit sedangkan lidokain 5 mg/kg berat badan selama 60 menit.^{4,11} Injeksi lidokain atau pemberian lidokain topical pada area pemicu (trigger areas) dapat memberikan perbaikan nyeri jangka pendek.^{3,4,11}

Untuk pengobatan jangka panjang, karbamazepin atau okskarbazepin tetap menjadi obat lini pertama yang paling efektif terutama pada tahap awal NT. Namun, jika karbamazepin atau okskarbazepin tidak efektif atau memberikan toleransi yang buruk, maka obat lain perlu dipertimbangkan. Lamotrigin, gabapentin, toksin botulinum tipe A, pregabalin, baclofen dan fenitoin dapat digunakan baik sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan karbamazepin atau okskarbazepin ketika obat lini pertama gagal karena efikasinya atau tolerabilitasnya. Pasien diedukasi untuk rutin berobat dengan penyesuaian dosis yang tergantung dari tingkat keparahan nyeri dan efek samping yang muncul sampai tercapainya periode remisi parsial atau lengkap.^{2-4,9,12} Tatalaksana konservatif dengan dosis yang adekuat dan pemantauan teratur dianjurkan sebelum pasien ditawarkan tindakan pembedahan. Data yang ada menunjukkan bahwa tidak semua pasien memerlukan pembedahan, tetapi beberapa pasien mungkin terlambat dirujuk untuk pembedahan. Tidak ada data yang menunjukkan berapa banyak obat yang harus dicoba sebelum tindakan pembedahan harus ditawarkan. Pasien harus ditawarkan pembedahan jika nyeri tidak cukup terkontrol dengan tatalaksana konservatif atau jika tatalaksana konservatif tidak dapat ditoleransi dengan baik dan harus diberitahu tentang kemungkinan tindakan pembedahan tersebut pada tahap awal pengobatan.²⁻⁴

Microvascular decompression (MVD) lebih direkomendasikan dari pada *gamma knife surgery* (GKS) pada pasien dengan NT klasik

(terdapat kompresi saraf atau NVC dengan perubahan morfologi saraf) yang bersedia dan dapat menjalani operasi fossa posterior. Apabila pada MRI tidak menunjukkan adanya kompresi saraf yang signifikan (NT idiopatik dengan NVC tanpa perubahan morfologi saraf), maka tidak ada rekomendasi yang dapat diberikan untuk pilihan antara neuroablatif atau MVD. Tindakan neuroablatif harus menjadi pilihan jika MRI tidak menunjukkan adanya NVC apapun.²⁻⁴ Pasien dengan NT sekunder umumnya memiliki respon yang kurang baik terhadap penatalaksanaan konservatif atau pembedahan. Tatalaksana konservatif pasien dengan NT sekunder harus serupa dengan NT primer. Intervensi pembedahan dapat dipertimbangkan menggunakan prosedur tindakan pada ganglion Gasseri atau MVD (jika bersamaan dengan NVC).²

Selain nyeri kronis, pasien NT sering menunjukkan gejala gangguan psikologis seperti gangguan cemas (ansietas), depresi dan kemampuan koping (*coping skill*) yang buruk terhadap nyerinya. Hal ini harus menjadi perhatian para klinisi dalam melakukan penatalaksanaan NT yang lebih baik dengan memperhatikan aspek biopsikososial nyeri. Pasien dapat ditawarkan untuk mendapatkan terapi atau dukungan psikologis. Hal ini dapat dilakukan melalui *Cognitive Behavioural Therapy* (CBT) dan kelompok pendukung (*supporting group*). CBT terbukti efektif untuk penatalaksanaan nyeri kronis seperti NT dan dilakukan oleh dokter yang memiliki kompetensi khusus. Apabila terdapat kelompok pendukung (*supporting group*) maka pasien harus diarahkan masuk ke dalam kelompok tersebut. Melalui kelompok tersebut, pasien dapat bertemu dengan para penderita NT lain dan dapat mengembangkan kemampuan *koping* terhadap nyerinya.²

VII. Prognosis

Penelitian mengenai perjalanan klinis natural NT masih jarang dilakukan. NT ditandai dengan relaps dan remisi. Banyak orang memiliki periode remisi tanpa nyeri yang berlangsung berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Telah menjadi kepercayaan umum bahwa neuralgia trigeminal

adalah penyakit progresif. Namun, terdapat dua penelitian yang bertentangan dengan keyakinan ini. Pada satu penelitian, hanya terdapat 8 % yang berkembang mengalami resistensi terhadap obat preventif atau mengalami peningkatan intensitas nyeri. Dan pada penelitian lain, hanya 7% yang menjalani tindakan pembedahan. Dosis rata-rata obat NT tidak jauh berbeda setelah 2 tahun. Selama 2 tahun, jumlah nyeri berkurang lebih dari 50% pada separuh pasien, dan beban nyeri berkurang 44% pada kelompok pasien yang dikelola secara konservatif.^{3,4}

VIII. Simpulan

Neuralgia trigeminal eksaserbasi akut ditandai oleh frekuensi serangan yang sangat tinggi dan peningkatan intensitas nyeri yang nyata. Kondisi ini sering menyebabkan anoreksia dan dehidrasi karena asupan makanan dan minuman akan memicu serangan nyeri sehingga diperlukan perawatan di rumah sakit untuk penatalaksanaannya. Penatalaksanaan yang baik pada kondisi eksaserbasi akut ini, akan membantu memberikan jeda waktu untuk pengaturan dosis obat pencegahan oral atau sampai dilakukan tindakan lain. Pemberian infus fenitoin atau pemberian lidokain intravena efektif untuk menghilangkan nyeri pada eksaserbasi akut. Selain itu, injeksi lidokain atau pemberian lidokain topical pada area pemicu (*trigger areas*) dapat memberikan perbaikan nyeri jangka pendek. Selanjutnya diperlukan terapi pencegahan nyeri jangka panjang dengan obat antikonvulsan sampai tercapainya periode remisi parsial atau lengkap, atau sampai dilakukan tindakan lain seperti pembedahan atau neuroablatif sesuai indikasi.

Daftar Pustaka

1. Society IH. The international classification of headache disorders, 3rd edition. Cephalgia. 2018;38(1):1–211.
2. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefano, Donnet A, et al. European academy of neurology guideline on trigeminal neuralgia. Eur J Neurol. 2019;26(6):831–49.

3. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, Hodaie M, Lacerda Leal PR, Nurmikko T, et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):784–96.
4. Lambru G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: a practical guide. *BMJ*. 2021;21(5):392–402.
5. Tölle T, Dukes E, Sadosky A. Patient burden of trigeminal neuralgia: results from a cross sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Pract*. 2006;6(3):153–60.
6. Di Stefano G, Maarbjerg S, Nurmikko T, Truini A, Cruccu G. Triggering trigeminal neuralgia. *Cephalgia*. 2018;38(6):1049–056.
7. Cruccu G. Trigeminal neuralgia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017;23(2):396–420.
8. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, et al. Trigeminal Neuralgia: new classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*. 2016;87(2):220–8.
9. Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):754–62.
10. Biasiotta A, Cascone P, Cecchi R, Cruccu G, Iannetti G, Mariani A, et al. Iatrogenic damage to the mandibular nerves as assessed by the masseter inhibitory reflex. *J Headache Pain*. 2011;12(4):485–8.
11. Moore D, Chong MS, Shetty A, Zakrzewska JM. A systematic review of rescue analgesic strategies in acute exacerbations of primary trigeminal neuralgia. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e385–e96.
12. Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: an overview from pathophysiology to pharmacological treatment. *Mol Pain*. 2020; 16:1–18.