

## Fibromyalgia: Tinjauan Pustaka

Maula Al Farisi<sup>1</sup>, Muhartono<sup>2</sup>, Anggi Setiorini<sup>3</sup>, M. Praditia Ansor<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>4</sup>Teknik Kimia, Fakultas Teknik, Universitas Lampung

### Abstrak

Nyeri kronik muskuloskeletal ditandai dengan adanya nyeri dan hilangnya fungsi dari sendi, tendon, ligamen, tulang atau otot yang berlangsung selama lebih dari atau sama dengan tiga bulan. Terdapat beberapa penyakit yang disebabkan karena gangguan rematik yang sudah diidentifikasi, seperti osteoarthritis, gout, rheumatoid arthritis, fibromyalgia. Namun, hingga saat ini gangguan rematik kronik yang menjadi masalah dunia, yaitu fibromyalgia. Fibromyalgia (FM) merupakan sebuah sindrom yang ditandai dengan adanya nyeri pada bagian musculoskeletal secara kronik, hiperalgesi pada daerah-daerah tertentu, serta gejala psikosomatis, seperti kelelahan, gangguan pada tidur, kecemasan, depresi, disfungsi kognitif, sakit kepala, dan gangguan pada saluran cerna. Prevalensi fibromyalgia di dunia terjadi lebih tinggi pada wanita dibandingkan pada pria, yaitu diantara 2,4% sampai dengan 6,8% dengan perbandingan antara wanita dan pria yaitu 2:1. Etiologi dari fibromyalgia bersifat idiopatik, namun diduga faktor psikososial memiliki peranan dalam terjadinya fibromyalgia. Saat ini, diagnosis fibromyalgia hanya dapat dilakukan dengan pemeriksaan klinis secara komprehensif sesuai dengan kriteria ACR (*American College of Rheumatology*). Terapi dari fibromyalgia memerlukan pendekatan yang optimal untuk keberhasilan dari pengobatan. Terapi yang dapat dilakukan pada pasien dengan fibromyalgia yaitu seperti terapi farmakologi, terapi komplement, *cognitive behavioural therapy*, psikoterapi dan terapi fisik. Rekomendasi pengobatan pada pasien fibromyalgia adalah terapi kombinasi, yaitu dengan terapi farmakologi dan terapi pendekatan psikologis

**Kata kunci** : Fibromyalgia, gejala psikosomatis, nyeri kronik

## Fibromyalgia: Literature Riview

### Abstract

Musculoskeletal chronic pain is characterized by pain and loss of function in the joints, tendons, ligaments, bones, and or muscles lasting for greater than equal to three months. There are several diseases caused by rheumatic disorders that have been identified, such as osteoarthritis, gout, rheumatoid arthritis, fibromyalgia. However, until now, chronic rheumatic disorders have become a world problem, namely "fibromyalgia". Fibromyalgia is a syndrome characterized by generalized chronic musculoskeletal pain, hyperalgesia in specific points and psychosomatic symptoms, such as fatigue, sleep disturbances, anxiety, depression, cognitive dysfunction, headache, and gastrointestinal disorders. The prevalence of fibromyalgia in the world is higher in women than in men, which is between 2,4% to 6,8% with the ratio between women and men is 2:1. The etiology of fibromyalgia is idiopathic, but it is suspected that psychosocial factors play a role in the development of fibromyalgia. Currently, the diagnose of fibromyalgia can only be made by a comprehensive clinical examination according to the ACR (*American College of Rheumatology*) criteria. Therapy of fibromyalgia requires an optimal approach to the success of treatment. Therapies that can be done in patients with fibromyalgia include pharmacological therapy, complement therapy, *cognitive behavioural therapy*, psychotherapy and physical therapy. The recommended treatment for fibromyalgia patients is combination therapy, that is, with pharmacological therapy and a psychological approach

**Keyword** : Fibromyalgia, psychosomatic symptom, pain chronic

Korespondensi : Maula Al Farisi, Alamat Jl. Ramawijaya, No.51, Kampung Sawah Brebes, Tanjung Karang Timur, Bandar Lampung, HP 081316072625, Email [maulaalfarisi07@gmail.com](mailto:maulaalfarisi07@gmail.com)

### Pendahuluan

Nyeri kronik muskuloskeletal merupakan salah satu masalah klinis yang sulit diatas yang dihadapi oleh para klinisi. Salah satu penyebab dari nyeri kronik adalah faktor psikososial dari seorang individu. Nyeri

kronik biasanya didefinisikan sebagai nyeri yang berlangsung lebih dari tiga bulan dan pengalaman nyeri pada setiap orang akan berbeda-beda.<sup>1,2</sup>

Faktor kognitif dan emosional memiliki peranan yang sangat penting dalam persepsi

nyeri. Hal tersebut memiliki hubungan karena terdapat konektivitas pada daerah otak yang mengendalikan persepsi nyeri, kesadaran, maupun emosi. Terdapat banyak penelitian yang menunjukkan bahwa pasien dengan nyeri kronik mengalami perubahan pada daerah otak yang terlibat dalam modulasi nyeri. Sehingga mengapa pasien dengan nyeri kronik memiliki tingkat gangguan psikosomatik yang tinggi.<sup>2</sup>

Salah satu penyakit nyeri kronik muskuloskeletal yang menjadi permasalahan di dunia, yaitu fibromyalgia (FM). Fibromyalgia merupakan suatu sindrom yang sering ditandai dengan nyeri kronik lebih dari tiga bulan tanpa lesi organik yang jelas, kelelahan, gangguan pada tidur, kecemasan, disfungsi kognitif, depresi dan banyak gejala lain yang mengganggu kualitas hidup.<sup>3,4</sup>

Prevalensi penyakit fibromyalgia di dunia terjadi lebih tinggi pada wanita dibanding pada pria. Prevalensi fibromyalgia pada wanita berkisar diantara 2,4% sampai 6,8% dengan rasio pada wanita dan pria sebesar 2:1 pada semua usia. Hal tersebut terjadi karena pada wanita memiliki nilai ambang nyeri yang lebih rendah dibandingkan pada pria.<sup>5,6</sup>

Patogenesis dari fibromyalgia bersifat idiopatik. Namun diduga bahwa selain dari faktor psikososial, faktor genetik juga bertanggung jawab dari kerentanan penyakit. Gen yang diduga memiliki keterkaitan dengan fibromyalgia yaitu SLC64A4, TRPV2, MYT1L dan NRXN3.<sup>7</sup>

Rekomendasi pengobatan pada pasien fibromyalgia adalah terapi kombinasi, yaitu dengan terapi farmakologi dan terapi pendekatan psikologis. Dua obat yang sering digunakan untuk pasien fibromyalgia seperti golongan antidepresan dan GABAergic. Sedangkan terapi perilaku yang dapat dilakukan dalam mengobati nyeri terkait fibromyalgia salah satunya dengan CBT (*Cognitive Behavioural Therapy*). CBT sendiri merupakan intervensi perilaku yang paling baik untuk mengobati nyeri karena fibromyalgia dibandingkan intervensi perilaku lainnya. Dengan CBT, dapat membantu pasien untuk mengidentifikasi dan mengurangi rasa sakit, kecemasan dan depresi.<sup>8,9,10</sup>

## Isi

International Association for the Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai “sensasi sensoris dan emosional yang kurang menyenangkan yang terkait dengan kerusakan pada suatu jaringan. Nyeri dibagi menjadi dua, yaitu nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut biasanya akan muncul melalui kerusakan pada jaringan atau yang dikenal dengan nyeri nosiseptif. Sedangkan nyeri kronik didefinisikan sebagai nyeri yang berlangsung selama tiga bulan atau lebih dari tiga bulan.<sup>11,2</sup>

Nyeri kronik merupakan salah satu masalah yang umum di dunia dan menyebabkan dampak besar pada individu. The Global Burden of Disease Study menyatakan, di dunia nyeri kronik meningkat, sekitar 1,9 miliar orang ditemukan terkena dampak dari nyeri kronik. Diduga pasien dengan nyeri kronik memiliki tingkat gangguan psikosomatis yang tinggi. Salah satu gangguan pada nyeri kronik yang menjadi permasalahan di dunia yaitu fibromyalgia.<sup>12,13,2,3</sup>

Penilaian nyeri yang akurat sangat penting untuk mendiagnosa keadaan nyeri kronik. Penilaian untuk mendiagnosa keadaan nyeri kronik tersebut adalah dengan menggunakan “*Action-APS Pain Taxonomy*” (AAPT). AAPT tersebut mencakup gejala dan tanda-tanda gangguan nyeri. Selain untuk kepentingan diagnosis, penilaian nyeri juga memiliki beberapa fungsi utama, antara lain: penilaian nyeri memberikan informasi mengenai tingkat keparahan kondisi nyeri yang penting untuk melakukan tindakan pengobatan, penilaian nyeri juga dapat membantu dokter atau ilmuwan memantau pathogenesis nyeri dan menilai efek dari pengobatan yang diberikan.<sup>14</sup>

Fibromyalgia merupakan sebuah sindrom klinis yang ditandai dengan nyeri kronik yang meluas dan manifestasi klinis lain yang tidak terkait dengan nyeri, seperti kelelahan, kurang tidur dan gangguan kognitif. Sering sekali fibromyalgia diistilahkan dengan “poli-simtomatik”. Poli-simtomatik sendiri digunakan untuk menggambarkan berbagai gejala yang berbeda-beda pada pasien-pasien fibromyalgia. Sehingga fibromyalgia sulit untuk didefinisikan dengan jelas.<sup>15,16</sup>

Selain itu, fibromyalgia juga dapat

didefinisikan sebagai kondisi kronik nyeri muskuloskeletal yang meluas dan bersifat idiopatik. Biasanya ditandai dengan nyeri kronik dan respon emosional yang meningkat, seperti gangguan tidur, kelelahan, kelainan usus, kelainan kandung kemih dan disfungsi kognitif. Selain itu, karakteristik nyeri pada fibromyalgia bersifat difus. Karena pada fibromyalgia dapat meningkatkan respon emosional, sehingga terjadi penurunan kualitas hidup pada penderitanya.<sup>17,4</sup>

Penelitian yang pernah dilakukan terhadap prevalensi fibromyalgia yang mengelompokkan menjadi empat kategori, menunjukkan bahwa: prevalensi fibromyalgia pada populasi umum menunjukkan antara 0,2% sampai 6,6%, prevalensi fibromyalgia pada wanita sebesar 2,4% sampai 6,8%, prevalensi fibromyalgia di pedesaan menunjukkan antara 0,1% sampai 5,2% dan di perkotaan menunjukkan antara 0,7% sampai 11,4%, sedangkan prevalensi fibromyalgia pada populasi khusus menunjukkan nilai antara 0,6% sampai 15%. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, wanita lebih rentan terkena fibromyalgia dibandingkan pada laki-laki. Hal tersebut terjadi karena pada wanita memiliki nilai ambang nyeri yang lebih rendah dibandingkan pada laki-laki. Tingkat prevalensi fibromyalgia menurut jenis kelamin adalah 0,2% pada pria dan 4,2% pada wanita. Hal tersebut dapat terjadi karena pada pria memiliki persepsi nyeri dan kelelahan yang sedikit dibandingkan pada wanita.<sup>5,6</sup>

Etiologi dari fibromyalgia sendiri masih belum jelas, sehingga bersifat idiopatik. Saat ini, mekanisme patologis fibromyalgia yang paling jelas adalah perubahan jaras nyeri bagian sentral dan kondisi emosional yang dapat memicu dari perburukan gejala.<sup>18</sup>

Mekanisme nyeri pada fibromyalgia melibatkan proses peradangan syaraf yang dipicu oleh sel mast dan mikroglia. Hal tersebut diketahui bahwa terjadi peningkatan kadar kemokin proinflamasi pada hipotalamus, seperti IL-8 yang ditemukan dalam cairan serebrospinal pasien dengan fibromyalgia. Dalam hal ini, kemokin dapat secara langsung membantu merusak suatu jaringan melalui reseptor kemokin yang berada di sepanjang jalur nyeri. Selain IL-8,

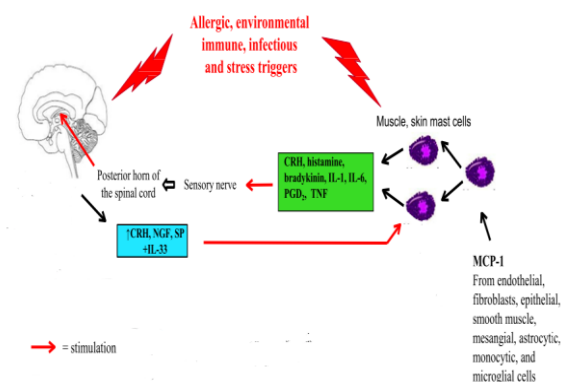
sitokin proinflamasi lain, yaitu IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 dan IL-18 juga dapat meningkat pada serum dan berkontribusi sebagai respon inflamasi di sistem syaraf pusat.<sup>19,17,20,21</sup>

Disfungsi sistem syaraf pusat dan otonom, disfungsi neurotransmitter, *immunocompromise*, faktor stress, aspek kejiwaan, dan lain-lain, diduga sebagai faktor yang ikut terlibat dalam etiologi dan pathogenesis dari fibromyalgia.<sup>22</sup>

Selain melibatkan proses peradangan syaraf, fibromyalgia juga melibatkan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) yang berperan dalam penangkapan sinyal nyeri yang tidak normal dalam tubuh. Diketahui bahwa sumbu HPA bekerja untuk mengontrol respon terhadap stress dan mengatur aktivitas dari *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) yang memodulasi dari respon imun melalui sekresi glukokortikoid.<sup>23,24</sup>

Pada pasien dengan fibromyalgia, kadar dari CRH akan meningkat dalam serum dan cairan serebrospinal dan akan berkorelasi dengan derajat keparahan nyeri. Sehingga faktor stress akan memperburuk dari sindrom fibromyalgia dan akan menambah respon nyeri.<sup>19,25,26</sup>

Faktor psikologi dapat menyebabkan stress kronik yang mengarah ke fibromyalgia. Stress kronik dapat terjadi akibat akumulasi peristiwa stress harian. Stress emosional seperti kehilangan pekerjaan, perselisihan rumah tangga dan tanggung jawab keluarga yang berlebih seperti merawat orang tua yang sakit diduga memicu terjadinya fibromyalgia.<sup>15</sup>

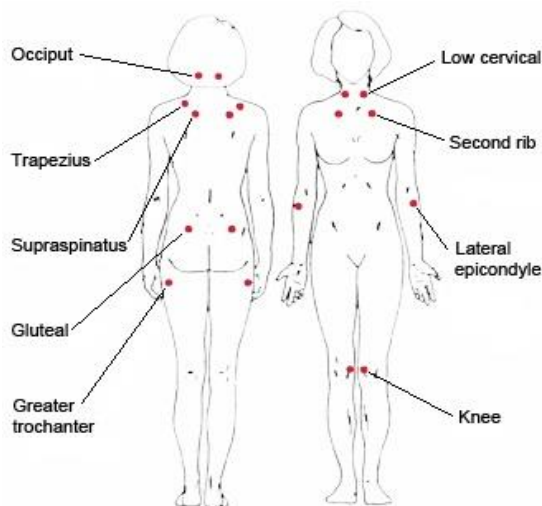


**Gambar 1.** Patogenesis Fibromyalgia.<sup>17</sup>

IASP mengklasifikasikan nyeri yang

dapat diterapkan pada berbagai konteks, termasuk pengobatan nyeri, perawatan nyeri dan lingkungan dengan sumber daya yang rendah. Nyeri kronik didefinisikan sebagai nyeri yang menetap dan berlangsung lebih dari tiga bulan. Dalam kasus fibromyalgia dapat digambarkan sebagai penyakit dengan nyeri primer kronik dan ditemukan adanya nyeri yang menetap.<sup>27,2,3</sup>

Pada tahun 1990 ACR (*American College of Rheumatology*) menetapkan kriteria untuk klasifikasi fibromyalgia. Menurut kriteria ACR, fibromyalgia didefinisikan sebagai nyeri kronik meluas yang melibatkan kedua sisi tubuh, diatas dan di bawah pinggang, serta tulang belakang dan nyeri tekan berlebih pada 11 dari 18 lokasi tendon otot tertentu (9 pairs of tender points).<sup>28</sup>



Gambar 2. 9 Lokasi Tender of Points.<sup>28</sup>

Penggunaan kriteria klasifikasi dari ACR tahun 1990 dalam praktik klinis masih memiliki kontroversi yang substansial. Tender points dijadikan sebagai acuan pada pemeriksaan fisik. Namun, jika seorang dokter memiliki pemeriksaan fisik yang kurang berpengalaman, maka perhitungan dari tender points tidak dapat dilakukan secara akurat. Sebagian besar dokter yang melakukan pemeriksaan pada pasien fibromyalgia tidak mengetahui cara melakukan pemeriksaan lokasi titik nyeri. Sehingga, pemeriksaan tender points tidak dilakukan secara rutin.<sup>29</sup>

Tabel 1. Deskripsi Lokasi Fibromyalgia of Tender Points<sup>28</sup>

Lokasi	Keterangan
Oksiput	Pada otot-otot, seperti: trapezius, sternocleidomastoid
Trapezius	Pada titik tengah perbatasan atas tubuh
Supraspinatus	Diatas tulang scapula dekat perbatasan medial tubuh
Gluteus	Pada tepi anterior gluteus maximus
Low cervical	Pada cervical C5-C7
Tulang iga ke-2	Disebelah persimpangan <i>costochondral</i> kedua
Epicondylus Lateral	Pada 2 cm epicondylus lateral bagian distal
Greater trochanter	Pada posterior greater trochanter mayor
Lutut	Pada bantalan lemak bagian medial proksimal

Untuk mengatasi permasalahan tersebut, pada tahun 2010 ACR mengusulkan kriteria diagnostik awal pada pasien fibromyalgia sebagai metode alternatif untuk membantu dokter mendiagnosis fibromyalgia. Kriteria diagnostik ini tidak membutuhkan tender points. Kriteria yang diusulkan pada tahun 2010 mengandankan gejala untuk mendiagnosis fibromyalgia. ACR memperkenalkan “*widespread pain index*” (WPI) dengan cara menghitung area dimana pasien merasakan nyeri selama satu minggu sebelum pemeriksaan, dan menghitung “*symptom severity scale*” (SS) yang menggambarkan kelelahan, tidur yang tidak nyenyak, masalah kognitif dan beberapa gejala somatik terkait fibromyalgia. Namun kriteria diagnostik ACR tahun 2010 belum memadai untuk menegakkan diagnosis fibromyalgia.<sup>30</sup>

Kriteria diagnosis fibromyalgia yang disarankan oleh ACR pada tahun 2010, yaitu apabila pasien memenuhi tiga kondisi, seperti: WPI >7 dan SS >5 atau WPI 3-6 dan SS >9, gejala mulai timbul setidaknya selama tiga bulan dan pasien tidak dapat menjelaskan rasa sakitnya.<sup>30</sup>

Penilaian *widespread pain index* (WPI) dilakukan pada area dimana pasien mengalami nyeri dalam seminggu terakhir. Penilaian WPI

berada diantara 0 sampai 19.

**Tabel 2.** Lokasi Penilaian WPI<sup>30</sup>

Leher	Perut
Rahang kiri	Punggung atas
Rahang kanan	Punggung bawah
Sendi bahu kiri	Pinggul kiri
Sendi bahu kanan	Pinggul kanan
Lengan atas kiri	Kaki kiri atas
Lengan atas kanan	Kaki kanan atas
Lengan bawah kiri	Kaki kiri bawah
Lengan bawah kanan	Kaki kanan bawah
Dada	

*Symptom severity scale* (SS) merupakan jumlah tingkat keparahan dari gejala seperti kelelahan, tidur tidak nyenak, gejala kognitif ditambah dengan tingkat keparahan dari gejala somatik umum. Penilaian SS berada diantara 0 sampai 12. Dari ketiga gejala tersebut selama seminggu terakhir, maka dapat dilihat dengan menggunakan skala: 0 (tidak ada gejala), 1 (gejala biasanya ringan/intermitten), 2 (Gejala biasanya cukup berat tetapi tidak mengganggu kualitas hidup), 3 (Gejala sudah parah: gejala terus menerus, mengganggu kualitas hidup). Rentang skala yang diberikan setiap gejala yaitu: kelelahan (0-3), tidur tidak nyenyak (0-3), gangguan kognitif (0-3) ditambah dengan gejala somatik umum seperti: nyeri otot, *irritable bowel syndrome*, kelelahan, masalah berpikir, kelemahan otot, sakit kepala, nyeri perut, mati rasa, pusing, insomnia, depresi, sembelit, mual, nyeri dada, penglihatan kabur, demam, diare, mulut kering, fenomena Raynaud, telinga berdenging, penurunan nafsu makan, neri saat buang air kecil. Skala yang dapat digunakan untuk gejala somatik, yaitu: 0 (tidak ada gejala), 1 (gejala yang muncul sedikit), 2 (gejala yang muncul berjumlah sedang), 3 (gejala yang muncul sudah banyak).<sup>30</sup>

Pasien dengan nyeri regional dapat memenuhi kriteria diagnostik awal ACR tahun 2010, karena nyeri ditemukan pada tiga atau lebih area pada lokasi yang sama. Untuk mengatasi hal tersebut ACR merevisi kriteria

diagnostik pada tahun 2016, yang membutuhkan nyeri untuk digeneralisasi (nyeri multisite). Area yang dinilai yaitu WPI dibagi dalam lima lokasi dan untuk diagnosis fibromyalgia membutuhkan distribusi nyeri sebanyak 4 dari 5 lokasi. Bagian rahang, dada dan perut tidak dilakukan pemeriksaan WPI, karena lokasi tersebut sulit untuk mendefinisikan suatu lokasi. Sehingga dieksklusikan dari definisi nyeri umum. Pada revisi 2016, ACR memperbaharui kriteria diagnosis sebelumnya pada WPI 3-6 dan SS >9 diubah menjadi WPI 4-6 dan SS >9. Karena pada revisi 2016, nyeri perlu ditemukan setidaknya pada 4 lokasi.<sup>31,32,3</sup>

Kriteria diagnosis fibromyalgia berdasarkan revisi ACR tahun 2016, yaitu apabila pada pasien ditemukan tiga kondisi, seperti: WPI >7 dan SS >5 atau WPI 4-6 dan SS >9, nyeri menggeneralisasi: nyeri harus ada sebanyak 4 dari 5 lokasi, nyeri pada daerah (rahang, dada dan perut) tidak termasuk ke dalam definisi nyeri generalisasi, dan gejala mulai timbul setidaknya selama tiga bulan.<sup>32</sup>

Penilaian *widespread pain index* (WPI) dilakukan pada area dimana pasien mengalami nyeri dalam seminggu terakhir. Penilaian WPI berada diantara 0 sampai 19.

**Tabel 3.** Lokasi Penilaian WPI<sup>32</sup>

Regio 1: Bagian atas kiri	Regio 2: Bagian atas kanan
Sendi bahu kiri	Sendi bahu kanan
Lengan atas kiri	Lengan atas kanan
Lengan bawah kiri	Lengan bawah kiri
Regio 3: Bagian bawah kiri	Regio 4: Bagian bawah kanan
Panggul kiri	Panggul kanan
Kaki atas kiri	Kaki atas kanan
Kaki bawah kiri	Kaki bawah kanan
Regio 5: Bagian aksial	
Leher	
Punggung atas	
Punggung bawah	

*Symptom severity scale* (SS) merupakan jumlah tingkat keparahan dari gejala seperti

kelelahan, tidur tidak nyenak, gejala kognitif ditambah dengan tingkat keparahan dari gejala somatik umum. Penilaian SS berada diantara 0 sampai 12. Dari ketiga gejala tersebut selama seminggu terakhir, maka dapat dilihat dengan menggunakan skala: 0 (tidak ada gejala), 1 (gejala biasanya ringan/intermitten), 2 (Gejala biasanya cukup berat, tetapi tidak mengganggu kualitas hidup), 3 (Gejala sudah parah: gejala terus menerus, mengganggu kualitas hidup). Rentang skala yang diberikan setiap gejala yaitu: kelelahan (0-3), tidur tidak nyenyak (0-3), gangguan kognitif (0-3) ditambah dengan 6 bulan sebelumnya gejala yang dialami pasien seperti: sakit kepala (0-1), nyeri perut bagian bawah (0-1), depresi (0-1). Skala keparahan fibromyalgia merupakan jumlah dari WPI dan SS.<sup>32</sup>

Kriteria diagnosis lain pada kasus fibromyalgia menggunakan kriteria diagnosis "Action-APS Pain Taxonomy" (AAPT) pada tahun 2018. Kriteria diagnosis AAPT mirip dengan kriteria diagnosis dari ACR, karena membutuhkan nyeri untuk digeneralisasi (multisite), memerlukan gejala lain diluar gejala nyeri dan gejala mulai timbul setidaknya selama tiga bulan. Kriteria diagnostik AAPT lebih sederhana. Menurut kriteria AAPT, kepala, perut dan dada masuk ke dalam area yang akan dinilai untuk mengetahui apakah terdapat nyeri muskuloskeletal atau tidak. Tetapi lokasi tersebut dapat menimbulkan bias, karena nyeri yang berasal bisa dari gigi, jantung atau usus. Selain itu, kriteria AAPT tidak dapat menilai tingkat keparahan dari fibromyalgia, karena pada kriteria ini semua gejala somatik dihilangkan.<sup>33</sup>

Kriteria diagnosis AAPT didefinisikan sebagai nyeri multisite yaitu nyeri yang terdapat pada 6 atau lebih lokasi nyeri dari 9 lokasi nyeri, seperti: kepala, lengan kiri, lengan kanan, dada, perut, punggung atas dan tulang belakang, punggung bawah dan tulang punggung, kaki kiri dan kaki kanan ditambah dengan masalah tidur atau kelelahan yang sudah ada setidaknya selama tiga bulan.<sup>33</sup>

Beberapa kondisi pada suatu penyakit tertentu dapat menyerupai gejala dari fibromyalgia. Untuk menentukan diagnosis banding dari fibromyalgia, maka harus

dilakukan anamnesis yang cermat diikuti dengan pemeriksaan fisik secara menyeluruh. Pemeriksaan neurologi dan muskuloskeletal harus dilakukan dengan cermat pada pasien fibromyalgia untuk menyingkirkan diagnosis banding yang ada. Gangguan mood dan fungsional juga tetap harus dievaluasi. Pada pasien dengan gangguan mood yang jelas harus menjalani tes mental oleh ahli kejiwaan. Pada tes darah seperti hitung darah lengkap, laju sedimentasi eritrosit, dan tes fungsi tiroid harus dibatasi, karena pada pasien fibromyalgia akan mendapatkan hasil tes yang normal. Sehingga pada pemeriksaan laboratorium dibatasi.<sup>15</sup>

**Tabel 4.** Diagnosis Banding Fibromyalgia.<sup>34</sup>

Kelainan	Perbedaan Manifestasi Klinis
SLE, Rheumatoid Arthritis Spondylitis Ankylosa	Sinoviris, gambaran penyakit sistemik jaringan ikat Gambaran radiologi spondylitis ankylosa tidak ditemukan pada pasien fibromyalgia
Hipotiroidisme	Pasien fibromyalgia sering terjadi autoantibodi tiroid, tetapi fungsi tiroid normal
Hiperparatiroid	Hiperkalsemi tidak ada pada fibromyalgia
Cushing Syndrome	Buffalo hump dan moon face tidak ada pada fibromyalgia
Penyakit neurologi	Pemeriksaan neurologi lengkap dapat mengarahkan pada penyakit neurologi tertentu
Myofacial pain syndrome	Pada myofascial pain syndrome, nyeri terbatas pada 1 lokasi
Irritable bowel syndrome (IBS)	Menurut American college of gastroenterology merekomendasikan diagnosis IBS yaitu sakit perut yang terjadi sehubungan dengan kebiasaan BAB selama 3 bulan
Kelainan temporomandibular	Ditandai dengan nyeri wajah atau rahang berulang dan atau keterbatasan gerakan rahang dalam 6 bulan terakhir
Tension-Migrain Headache	Ditandai dengan sakit kepala berulang (5x untuk migrain dan 10x tension) yang berlangsung selama 30 menit

Saat ini belum ada pengobatan yang efektif untuk pasien fibromyalgia. Namun terdapat sejumlah obat yang terbukti dapat mengurangi tingkat rasa nyeri yang bervariasi. Management pasien fibromyalgia harus mengintegrasikan dengan pendekatan farmakologi dan nonfarmakologi. Namun, terdapat penelitian terbaru yang menunjukkan bahwa pengobatan multikomplemen efektif untuk mengobati pasien fibromyalgia dalam memperbaiki keluhan utama dari fibromyalgia termasuk kelelahan, depresi, dan mencegah penurunan kualitas hidup.<sup>3,35</sup>

Terapi farmakologi pada pasien fibromyalgia dapat menggunakan obat antikonvulsan pregabalin (PGB) yang telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* untuk pengobatan fibromyalgia. Pregabalin melakukan hiperpolarisasi neuron sehingga dengan demikian dapat menurunkan ambang nyeri neuron sensorik yang menyebabkan penurunan dari rasa nyeri. Selain itu pregabalin juga diyakini dapat mengurangi besarnya proses pronociception yang meningkat pada pasien fibromyalgia. Pregabalin sendiri memiliki rumus molekul yaitu  $C_8H_{17}NO_2$  atau 3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid dengan berat molekul yaitu 159,23 gr/mol.<sup>36,37</sup>

Selain pregabalin, cyclobenzaprine digunakan sebagai obat yang bekerja merelekasikan otot sehingga dapat meredakan nyeri terkait nyeri muskuloskeletal. Amitriptyline dosis (25 mg sampai 50 mg) perhari terbukti efektif dalam mengurangi rasa nyeri, gangguan tidur dan kelelahan dibandingkan dengan pemberian duloxetine. Namun penggunaan duloxetine terbukti lebih baik daripada penggunaan pregabalin. Hal tersebut dikarenakan duloxetine lebih efektif dalam mengatasi rasa nyeri dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan fibromyalgia.<sup>38,36,39</sup>

Cyclobenzaprine memiliki rumus molekul yaitu  $C_{20}H_{21}N$  atau N,N-dimethyl-3-(2-tricyclopentadeca-1-heptaenylidene) propan-1-amine. Cyclobenzaprine memiliki berat molekul yaitu 275,4 gr/mol. Sedangkan amitriptyline memiliki rumus molekul yaitu  $C_{20}H_{23}N$  atau N,N-dimethyl-3-(2-tricyclopentadeca-1-hexaenylidene) propan-1-

amine. Amitriptyline memiliki berat molekul yaitu 277,4 gr/mol. Dan duloxetine memiliki rumus molekul yaitu  $C_{18}H_{18}NOS$  atau N-methyl-3-naphthalen-1-yloxy-3-thiophen-2-ylpropan-1-amine. Duloxetine memiliki berat molekul yaitu 297,4 gr/mol.<sup>40,41,42</sup>

Property Name	Property Value
Molecular Weight	159.23 g/mol
XLogP3-AA	-1.6
Hydrogen Bond Donor Count	2
Hydrogen Bond Acceptor Count	3
Rotatable Bond Count	5
Exact Mass	159.125929 g/mol
Monoisotopic Mass	159.125929 g/mol
Topological Polar Surface Area	63.3 Å <sup>2</sup>
Heavy Atom Count	11
Formal Charge	0
Complexity	123
Isotope Atom Count	0
Defined Atom Stereocenter Count	1
Undefined Atom Stereocenter Count	0
Defined Bond Stereocenter Count	0
Undefined Bond Stereocenter Count	0
Covalently-Bonded Unit Count	1
Compound Is Canonicalized	Yes

**Gambar 3.** Kandungan Bahan Kimia pada Pregabalin.<sup>37</sup>

Dalam pemberian terapi farmakologi, perlu dilakukan analisis kandungan bahan-bahan kimia pada obat-obatan. Analisis bahan kimia pada obat-obatan dapat berupa analisis secara kuantitatif dan kualitatif. Analisis secara kuantitatif dapat berupa metode titrasi, baik titrasi secara langsung maupun tidak langsung. Analisis kualitatif dapat dilakukan menggunakan instrument-instrumen, seperti spektrofotometri UV-Vis, kromatografi gas, *high performance liquid chromatography* (HPLC).<sup>43</sup>

Analisis kuantitatif dengan metode titrasi secara langsung dapat dilakukan dengan mentitrasi langsung zat yang akan ditentukan kadarnya. Sedangkan metode titrasi secara tidak langsung dapat dilakukan dengan penambahan titran dalam jumlah yang banyak, lalu titran yang berlebih tersebut akan dititrasi dengan larutan titran lain. Metode titrasi secara tidak langsung biasanya dilakukan tanpa zat uji, perhitungan didasarkan pada kesetaraan tidak langsung



dari larutan titer dengan zat uji. Berdasarkan jenis reaksinya, titrasi dikelompokkan menjadi empat macam, yaitu titrasi asam basa yang melibatkan reaksi antara asam dengan basa, titrasi pengendapan yang berdasarkan pada pembentukan pengendapan, titrasi kompleksometri yang berdasarkan pada pembentukan kompleks antara ion logam dengan senyawa ligan, dan titrasi oksidasi reduksi yang berdasarkan reaksi reduksi-oksidasi.<sup>43</sup>

Analisis kualitatif biasanya dilakukan melalui tiga tahapan, yaitu: uji pendahuluan (penginderaan, penentuan sifat-sifat fisika, seperti kelarutan, titik didih dan titik lebur, pengujian derajat keasamaan obat menggunakan tes keasamaan, penentuan unsur-unsur obat), penentuan gugus fungsional (uji golongan), dan penentuan jenis zat berdasarkan reaksi-reaksinya dengan pereaksi tertentu dan pengamatan bentuk kristal menggunakan mikroskop.<sup>43</sup>

Property Name	Property Value
Molecular Weight	297.4 g/mol
XLogP3-AA	4.3
Hydrogen Bond Donor Count	1
Hydrogen Bond Acceptor Count	3
Rotatable Bond Count	6
Exact Mass	297.118735 g/mol
Monoisotopic Mass	297.118735 g/mol
Topological Polar Surface Area	49.5 Å²
Heavy Atom Count	21
Formal Charge	0
Complexity	312
Isotope Atom Count	0
Defined Atom Stereocenter Count	1
Undefined Atom Stereocenter Count	0
Defined Bond Stereocenter Count	0
Undefined Bond Stereocenter Count	0
Covalently-Bonded Unit Count	1
Compound Is Canonicalized	Yes

**Gambar 4.** Kandungan Bahan Kimia pada Duloxetine.<sup>42</sup>

Penggunaan obat nonsteroid anti-inflamasi (NSAID) atau opioid tidak direkomendasikan kepada pasien fibromyalgia. Hal tersebut karena belum terdapat evidence yang efektif terkait penggunaan NSAID pada pasien fibromyalgia. Salah satu pathogenesis fibromyalgia yaitu disfungsi sistem saraf yang diikuti dengan reaksi inflamasi sehingga dapat meningkatkan

sekresi prostaglandin, maka penggunaan NSAID telah terbukti untuk menghambat dari sekresi prostaglandin. Namun penggunaan NSAID dapat digunakan pada pasien fibromyalgia, tetapi efek yang ditimbulkan sangat minimal.<sup>44,45</sup>

Terapi non-farmakologi pada pasien fibromyalgia dapat berupa edukasi terhadap pasien, terapi nutrisi, latihan fisik, dan *cognitive behavioural therapy* yang bertujuan untuk mengurangi rasa nyeri, mengurangi gejala somatik dan meningkatkan kualitas hidup.<sup>15</sup>

Setelah seseorang terdiagnosis fibromyalgia, maka harus dilakukan edukasi kepada pasien mengenai sifat dan gangguan pada fibromyalgia, strategi pengobatan yang akan direncanakan, dan hasil yang diharapkan. Edukasi tersebut dimaksudkan untuk mengurangi rasa cemas. Edukasi pasien harus meliputi informasi seperti: meyakinkan bahwa gejala-gejala tersebut tidak disebabkan karena penyakit organik (kelainan otot atau sendi) tetapi didasarkan pada kelainan dari fungsional otak (proses nyeri dan rangsang eksternal), gejala-gejala dari penyakit tersebut “nyata”, gejala-gejala tersebut menetap pada pasien dewasa, kesembuhan total gejala jarang tercapai, gejala tidak menyebabkan usia harapan hidup pendek, pasien belajar beradaptasi dengan gejala yang ada dari waktu ke waktu, pasien belajar meningkatkan kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan melalui strategi management diri.<sup>46</sup>

Selain itu, EULAR merekomendasikan edukasi pasien harus memberikan informasi kepada pasien fibromyalgia seperti: menentukan tujuan perawatan dan hasil pengobatan yang realistis, dan melakukan pendekatan pada individu.<sup>44</sup>

Menentukan tujuan perawatan dan hasil pengobatan yang realistis merupakan salah satu cara untuk dapat meningkatkan kualitas hidup, mempertahankan kemampuan fungsional sehari-hari, dan mengurangi gejala dari fibromyalgia. Oleh sebab itu beberapa pasien dengan fibromyalgia beranggapan bahwa gejala fibromyalgia tidak seutuhnya dapat dihilangkan, sehingga tujuan dan hasil dari pengobatan yang realistis harus dilakukan bersama dengan pasien, seperti peningkatan



kemampuan fungsional sehari-hari atau penurunan gejala (penurunan rasa sakit 30%).<sup>46</sup>

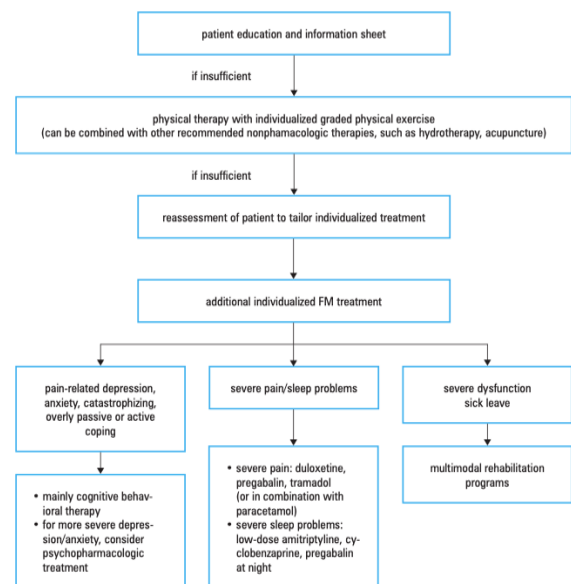
Melakukan pendekatan pada individu dengan cara mengidentifikasi gejala fibromyalgia akan membantu dokter mengembangkan dasar strategi pengobatan. Terapi pada fibromyalgia seringkali membutuhkan pendekatan multidisiplin dengan kombinasi modalitas pengobatan non-farmakologi dan farmakologi yang disesuaikan dengan intensitas nyeri, depresi, kelelahan, gangguan tidur dan preferensi komorbiditas pasien.<sup>44</sup>

Selain edukasi kepada pasien, terapi nutrisi juga diperlukan pada pasien fibromyalgia. Pemberian antioksidan seperti vitamin C dan E, magnesium, dan suplementasi probiotik dapat membantu mengurangi gejala sakit pada fibromyalgia. Pemberian vitamin C dan E dapat mengurangi gejala sakit pada fibromyalgia. Karena pada vitamin C dan E berfungsi untuk menjaga otak kecil, memori, respon emosi serta fungsi otot. Dengan memberikan asupan magnesium dapat menurunkan gejala dari kelemahan otot, mengurangi peradangan dan mengurangi paresthesia pada fibromyalgia. Sudah banyak penelitian yang menyatakan bahwa pemberian suplemen probiotik dapat mengurangi gejala sakit pada fibromyalgia dengan menunjukkan dari pengikatan kognisi.<sup>47,48,49,50,51</sup>

Latihan fisik atau olahraga dengan menggabungkan komponen aerobic, penguatan dan kelenturan badan dapat menghasilkan manfaat yang lebih besar daripada relaksasi. Latihan fisik atau olahraga pada pasien fibromyalgia harus memiliki dua komponen utama, yaitu: penguatan untuk meningkatkan massa jaringan dan mobilitas sendi, serta untuk meningkatkan kebugaran dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Latihan tersebut harus memiliki dampak negatif yang rendah serta intensitas latihan yang cukup. Selain dengan menggabungkan komponen aerobic, dapat dilakukan intervensi latihan fisik atau olahraga berupa: jalan cepat, bersepeda, berenang, dan yoga. Pada pasien fibromyalgia disarankan untuk intensitas dan durasi latihan harus dikurangi, tetapi

frekuensinya harus dipertahankan. Jenis dan intensitas intervensi latihan fisik bersifat individual dan harus didasarkan pada preferensi pasien dan faktor komorbiditas kardiovaskular, paru, atau muskuloskeletal lainnya.<sup>15</sup>

Selain itu, *cognitive behavioural therapy* harus mempertimbangkan pada pasien yang memiliki gangguan mood. Pemberian terapi farmakologi harus mempertimbangkan pasien yang memiliki nyeri parah (duloxetine, pregabalin) atau gangguan tidur (amitriptiline, cyclobenzapirine). Program rehabilitasi juga harus dipertimbangkan pada pasien yang memiliki kecacatan parah.<sup>44</sup>



**Gambar 5.** Perawatan Fibromyalgia yang Direkomendasikan oleh European League Against Rheumatism.<sup>44</sup>

Rekomendasi pengobatan fibromyalgia harus disesuaikan dengan preferensi pasien, faktor komorbiditas, pengalaman pasien dan respon terhadap perawatan sebelumnya. Rekomendasi latihan fisik aerobic bergantung pada penyakit penyerta pasien, seperti: aqua jogging cocok untuk pasien dengan obesitas atau pada pasien dengan osteoarthritis). Pembatasan terakit dengan penggunaan obat-obatan tertentu harus dipikirkan, misalnya penggunaan duloxetine harus dihindari pada pasien dengan kerusakan hati yang parah atau penggunaan amitriptilin harus dihindari pada pasien dengan glaucoma. Pasien dengan gangguan mental, seperti depresi dan

gangguan kecemasan biasanya sering terjadi pada pasien fibromyalgia, karena hal tersebut dapat berdampak negatif terhadap hasil pengobatan. Sehingga rekomendasi pengobatan pada pasien dengan gangguan mental adalah dengan melakukan kolaborasi bersama dokter ahli kejiawaan.<sup>46,52</sup>

Selain itu, terdapat sebuah penelitian mengenai implikasi tentang *attachment-based compassion therapy* (ABCT) pada tingkat "*brain-derived neurotrophic factor*" (BDNF) yang merupakan penanda inflamasi, seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 dan protein C-reaktif (CRP) yang dianalisis apakah biomarker tersebut memiliki peran mediasi dalam peningkatan status fungsional. Hasilnya menunjukkan bahwa ABCT secara signifikan dapat meningkatkan dari skor *fibromyalgia impact questionnaire* (FIQ) dan menurunkan kadar BDNF, CRP dan mediator pro-inflamasi.<sup>53</sup>

Terdapat beberapa penelitian mengenai *cognitive behavioural therapy*:<sup>27</sup>

1. Norouzi Dkk membandingkan efek latihan aerobik dan latihan Zumba pada memori kerja, fungsi motoric serta gejala depresi pada pasien wanita dengan fibromyalgia. Hasilnya adalah latihan aerobik dan latihan Zumba memiliki peningkatan yang signifikan untuk menurunkan gejala fibromyalgia.<sup>54</sup>
2. Fonseca Dkk membandingkan efek fisioterapi akuatik dengan program pendidikan kesehatan pada wanita fibromyalgia. Hasilnya adalah, kedua intervensi tersebut memiliki perbedaan yang signifikan terhadap semua parameter, kecuali pada rasa sakit.<sup>55</sup>
3. Erosuz Dkk membandingkan efikasi dari hidroterapi dan peloidoterapi. Hasilnya adalah tidak ada perbedaan yang signifikan diantara kedua pengobatan tersebut. Sehingga hidroterapi dan peloidoterapi dianggap memiliki efek yang sama pada status klinis pasien fibromyalgia.<sup>56</sup>
4. Perubahan dalam *nerve growth factor* (NGF) dan tingkat BDNF dapat mempengaruhi nosisepsi atau nyeri pada pasien fibromyalgia, tetapi meski intervensi berupa latihan fisik dapat

mengarah kepada perbaikan keadaan klinis, hal itu tidak dapat menormalkan tingkat dari BDNF atau NGF.<sup>57</sup>

### Ringkasan

Nyeri didefinisikan sebagai "sensasi sensoris dan emosional yang kurang menyenangkan yang terkait dengan kerusakan pada suatu jaringan. Nyeri dibagi menjadi dua, yaitu nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut biasanya akan muncul melalui kerusakan pada jaringan atau yang dikenal dengan nyeri nosiseptif. Sedangkan nyeri kronik didefinisikan sebagai nyeri yang berlangsung selama tiga bulan atau lebih dari tiga bulan.

Nyeri kronik merupakan salah satu masalah yang umum di dunia dan menyebabkan dampak besar pada individu. Diduga pasien dengan nyeri kronik memiliki tingkat gangguan psikosomatis yang tinggi. Nyeri kronik muskuloskeletal ditandai dengan adanya nyeri dan hilangnya fungsi dari sendi, tendon, ligamen, tulang atau otot yang berlangsung selama lebih dari atau sama dengan tiga bulan. Salah satu penyakit nyeri kronik muskuloskeletal adalah fibromyalgia.

Fibromyalgia merupakan sebuah sindrom klinis yang ditandai dengan nyeri kronik yang meluas dan manifestasi klinis lain yang tidak terkait dengan nyeri, seperti kelelahan, kurang tidur dan gangguan kognitif sehingga dapat menurunkan fungsi dan kualitas hidup. Sering sekali fibromyalgia diistilahkan dengan "poli-simtomatik". Poli-simtomatik sendiri digunakan untuk menggambarkan berbagai gejala yang berbeda-beda pada pasien-pasien fibromyalgia. Sehingga fibromyalgia sulit untuk didefinisikan dengan jelas.

Kriteria diagnosis terbaru fibromyalgia berdasarkan revisi ACR tahun 2016, yaitu apabila pada pasien ditemukan tiga kondisi, seperti: WPI >7 dan SS >5 atau WPI 4-6 dan SS >9, nyeri menggeneralisasi: nyeri harus ada sebanyak 4 dari 5 lokasi, nyeri pada daerah (rahang, dada dan perut) tidak termasuk ke dalam definisi nyeri generalisasi, dan gejala mulai timbul setidaknya selama tiga bulan.

Pengobatan fibromyalgia umumnya bersifat multidisiplin, yaitu dengan menggunakan terapi farmakologi, dan terapi

nonfarmakologi. Terapi farmakologi dapat menggunakan obat-obatan seperti: amitriptiline, cyclobenzaprine, duloxetine, pregabalin. Sedangkan terapi non-farmakologi yang biasa dilakukan seperti: *cognitive behavioral therapy*, latihan fisik atau olahraga, edukasi, dan terapi nutrisi.

### Simpulan

Fibromyalgia merupakan sebuah sindrom klinis yang ditandai dengan nyeri kronik yang meluas dan manifestasi klinis lain yang tidak terkait dengan nyeri, seperti kelelahan, kurang tidur dan gangguan kognitif sehingga dapat menurunkan fungsi dan kualitas hidup dan sulit untuk dideteksi apabila pada pemeriksaan fisik tidak dilakukan secara benar.

### Daftar Pustaka

- Crofford LJ. Chronic Pain: Where the body meets the brain. *Transaction of the American Clinical and Climatological Association*. 2015;126:167-83.
- Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and it's disruption in chronic pain. *Journal of Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(7):502-11.
- Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Giorgi V, Batticciotto A, DiFranco M. One year in review 2020: fibromyalgia. *Journal of Clinical and Experimental Rheumatology*. 2020;38(Suppl 123):S3-S28.
- Choi DH, Kim HS. Quantitative analysis of nailfold capillary morphology in patients with fibromyalgia. *Journal of Korean International Medicine*. 2015;30:531-7.
- Marques AP, Matsutani LA, Yuan SL, Berssaneti AA, Santo AS. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Journal of Revista Brasileira De Reumatologia*. 2017;57(4):356-63.
- Prados G, Miro E, Martinez MP, Sanchez AI, Lopez S, Saez G. Fibromyalgia: gender differences and sleep-disordered breathing. *Journal of Clinical Experimental Rheumatologi*. 2013;31(Suppl 79):S102-10.
- D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, Bignami E. Fibromyalgia: genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Journal of Molecular Pain*. 2019;15:1-12.
- Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome – a systematic review. *European Journal Pain*. 2010;14(1):5-10.
- Thieme K, Flor H, Turk DC. Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Journal Arthritis research and Therapy*. 2010;8(4):1-12.
- Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Journal of Clinical Psychology Review*. 2012;26(1):17-31.
- Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, Dkk. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Journal of Pain*. 2019;160(1):53-9.
- Mills SE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of it's epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*. 2019;123(2):273-83.
- Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abdulle AM, Dkk. Global, regional and national incidence, prevalence and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211-59.
- Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of chronic pain: domain, methods and mechanism. *Journal of Pain*. 2016;17(Suppl 9):T10-T20.
- Kaltsas G, Tsiveriotis K. Fibromyalgia [internet]. South Dartmouth; 2000 [diperbarui tanggal 14 Januari 2020; disitasi tanggal 5 Februari 2021]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/N>

- [BK279092/?report=reader#\\_NBK279092\\_Pubdet](#) .
16. Wolfe F. The status of criteria. *Journal of Arthritis and Rheumatology*. 2015;67(2):330-3.
  17. Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, Panagiotidou S, Stewart JM, Gleason RM, Dkk. Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2015;355:255-63.
  18. Banfi G, Diani M, Pigatto PD, Reali E. T cell subpopulations in the physiopathology of fibromyalgia: evidence and perspectives. *Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:1-13.
  19. Bote ME, Garcia JJ, Hinchado MD, Ortega E. Inflammatory or stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Journal of Neuroimmunomodulation*. 2012;19:343-51.
  20. Kadetoff D, Lampa J, Westman M, Andersson M, Kosek E. Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *Journal of Neuroimmunology*. 2012;242:33-8.
  21. Pernambuco AP, Schetino LP, Alvim CC, Murad CM, Viana RS, Carvalho LS, Reis DA. Increased levels of IL-17A in patients with fibromyalgia. *Journal of Clinical Experimental Rheumatology*. 2013;31(Suppl 79):S60-S3.
  22. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, Dkk. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Pain Research and Treatment*. 2012;2012:1-17.
  23. Totsch SK, Sorge RE. Immune system involvement in specific pain conditions. *Journal of Molecular Pain*. 2017;13:1-17.
  24. Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential mechanism underlying centralized pain and emerging therapeutic interventions. *Journal of Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2018;12(35):1-18.
  25. Bote ME, Garcia JJ, Hinchado MD, Ortega E. Fibromyalgia: anti-inflammatory and stress responses after acute moderate exercise. *Journal Plos One*. 2013;8(9):1-6.
  26. Tsilioni I, Russell IJ, Stewart JM, Gleason RM, Theoharides TC. Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF are increased in serum of patients with fibromyalgia syndrome, implicating mast cells. *Journal of Pharmacology Experiment Therapeutic*. 2016;356:664-72.
  27. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Dkk. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Journal of Pain*. 2019;160(1):19-27.
  28. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Dkk. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Journal of Arthritis and Rheumatology*. 1990;33(2):160-72.
  29. Wolfe F, Walitt BT, Hauser W. What is fibromyalgia, how is it diagnosed, and what does it really mean? *Journal of Arthritis Care and Research*. 2014;66(7):969-71.
  30. Wolfe F, Claw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Dkk. The American college of rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Journal of Arthritis and Rheumatology*. 2010;62(5):600-10.
  31. Egloff N, Kanel RV, Muller V, Egle UT, Kokinogenesis G, Stauber S, Dkk. Implications of proposed fibromyalgia criteria across othe functional pain syndrome. *Journal of Scandinavian of Rheumatology*. 2015;44(5):416-24.
  32. Wolfe F, Egloff N, Hause W. Widespread pain and low widespread pain index scores among fibromyalgia-positive cases assessed with the 2010/2011 fibromyalgia criteria. *Journal of Rheumatology*. 2016;43(9):1743-48.
  33. Arnold LM, Bennett RM, Croffor LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia.

- Journal of Pain. 2019;20(6):611-28.
34. Sanches CM, Reyes del Paso GA. Diagnostic criteria for fibromyalgia: critical review and future perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9:1-16.
  35. Mohabbat AB, Mahapatra S, Jenkins SM, Bauer BA, Vincent A, Wahner DL. Use of complementary and integrative therapies by fibromyalgia patients: a 14-year follow-up study. *Journal of Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality and Outcomes*. 2019;3(4):418-28.
  36. Bidari A, Moazen ZE, Ghavidel PB, Rahmani S, Hosseini S, Hassankhani A. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *Journal of Daru*. 2019;27(1):149-58.
  37. PubChem Compound Summary [internet]. United States: National Center for Biotechnology Information; 2004 [disitasi tanggal 18 April 2021]. Tersedia dari: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pregabalin>.
  38. Moldofsky H, Harris HW, Archambault WT, Kwong T, Lederman S. Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo controlled study. *Journal Rheumatology*. 2011;38:2653-63.
  39. Schweiger V, Martini A, Bellamoli P, Donadello K, Schievano C, Balzo GD, Dkk. Ultramicronized palmitoylethanolamide (um-PEA) as add-on treatment in fibromyalgia syndrome (FMS): retrospective observational study on 407 patients. *Journal of CNS Neuronal Disorder Drug Targets*. 2019;18:326-33.
  40. PubChem Compound Summary [internet]. United States: National Center for Biotechnology Information; 2004 [disitasi tanggal 18 April 2021]. Tersedia dari: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cyclobenzaprine>.
  41. PubChem Compound Summary [internet]. United States: National Center for Biotechnology Information; 2004 [disitasi tanggal 18 April 2021]. Tersedia dari: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/amitriptyline>.
  42. PubChem Compound Summary [internet]. United States: National Center for Biotechnology Information; 2004 [disitasi tanggal 18 April 2021]. Tersedia dari: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/duloxetine>.
  43. Cartika H. Kimia farmasi. Jakarta: Kemenkes RI; 2016.
  44. Macfarlane G, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Hauser W, Kosek E, Dkk. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Journal Polish Archives of Internal Medicine*. 2017;127(1):47-56.
  45. Derry S, Wiffen PJ, Hauser W, Mucke M, Tolle TR, Bell RF, Dkk. Oral nonsteroid anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults (review). *Cochrane Database Systematic Review*. 2017;3:1-74.
  46. Petzke F, Bruckle W, Eidmann U, Heldmann P, Kollner V, Schiltenswolf M, Dkk. [General treatment principles, coordination of care and patient education in fibromyalgia syndrome: updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. *Schwerpunkt*. 2017;31(3):246-54.
  47. Pagliali G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional interventions in the management of fibromyalgia syndrome. *Journal of Nutrients*. 2020;12(9):1-19.
  48. Ulatowski LM, Manor D. Vitamin E and neurodegeneration. *Journal of Neurobiology of Disease*. 2015;84:78-83.
  49. Bjorklund G, Dadar M, Chirumbolo S, Aaseth J. Fibromyalgia and nutrition: therapeutic possibilities?. *Journal of Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2018;103:531-38.
  50. Minerbi A, Fitzcharle MA. Gut microbiome: pertinence in fibromyalgia. *Journal of Clinical Experimental Rheumatology*. 2020;38(Suppl 123):99-104.
  51. Roman P, Estevez AF, Miras A, Sanchez-Labraca N, Canadas F, Vivas AB, Dkk. A pilot randomized controlled trial to explore cognitive and emotional effects of probiotics in fibromyalgia. *Journal of*

- Scientific Reports. 2018;8:1-9.
52. Affaitati G, Costantini R, Fabrizio A, Lapenna D, Tafuri E, Giamberardino MA. Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients. *European Journal of Pain*. 2011;15(1):61-9.
  53. Montero-Marin J, Rodriguez LA, Tops M, Garcia-Campayo J, Feliu-Soler A, Luciano JV, Dkk. Effects of attachment-based compassion therapy (ABCT) on brain-derived neurotrophic factor and low-grade inflammation among fibromyalgia patients: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*. 2019;9:1-14.
  54. Norouzi E, Hosseini F, Vaezmosavi M, Gerber M, Puhse U, Brand S. Zumba dancing and aerobic exercise can improve working memory, motor function and depressive symptoms in female patients with fibromyalgia. *European Journal Sport Scientific*. 2020;20(7):981-91
  55. Fonseca AC, Faria PC, Pinto WD, De Carvalho LG, Lopes FG. Effects of aquatic physiotherapy or health education program in women with fibromyalgia: a randomized clinical trial. *Journal of Physiotherapy Theory Practice*. 2019;15:1-13.
  56. Eroksuz R, Forestier FB, Karaaslan F, Forestier R, Erdogan N, Donmez A. Dkk. Comparison of intermittent and consecutive balneological outpatient treatment (hydrotherapy and peloidotherapy) in fibromyalgia syndrome: a randomized, single-blind, pilot study. 2020;64(3):513-20.
  57. Jablochkova A, Kosek E, Mannerkorpi K, Ernberg M, Gerdle B, Ghafouri B. Unaltered low nerve growth factor and high brain-derived neurotrophic factor levels in plasma from patients with fibromyalgia after a 15-weeks progressive resistance exercise. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2019;51(10):779-87.