

Perbandingan antara Pregabalin 50 mg dengan 75 mg terhadap Derajat Nyeri dan *Rescue Analgesia* Pascabedah Seksio Sesarea

Muh. Wirawan Harahap¹, Syafruddin Gaus¹, Muh. Ramli Ahmad¹, Alamsyah Ambo Ala Husain², Nur Surya Wirawan¹

¹Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia/RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

²Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia/RS Bhayangkara, Makassar

Abstrak

Latar Belakang: Nyeri pascabedah yang tidak ditangani dengan baik dapat menyebabkan konsekuensi fisiologis dan psikologis pada wanita yang menjalani seksio sesarea (SC). Pregabalin menjadi pilihan preventif analgesia untuk mengurangi nyeri neuropatik, inflamasi, iritasi jaringan, dan nyeri pascabedah SC.

Tujuan: membandingkan efek pemberian pregabalin 50 mg dengan 75 mg kombinasi parasetamol 1 g terhadap skor *numerical rating scale* (NRS) dan *rescue analgesia* SC.

Subjek dan Metode: Penelitian ini menggunakan pendekatan uji klinis acak tersamar ganda. Sampel terdiri atas 2 kelompok yakni P1 (kelompok yang mendapatkan pregabalin 50 mg/oral dan parasetamol 1 g intravena 1 jam prabedah) dan P2 (kelompok yang mendapatkan pregabalin 75 mg/oral dan parasetamol 1 g intravena 1 jam prabedah) dengan jumlah sampel masing-masing 15 orang. Data dianalisis menggunakan uji statistik Mann Whitney dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$.

Hasil: NRS diam dan gerak pada jam ke 2, 4, 6 dan 12 pascabedah SC pada kelompok P2 lebih rendah dibandingkan kelompok P1 dengan nilai $p<0,05$. Kelompok P1 lebih banyak mendapatkan *rescue analgesia* dibandingkan kelompok P2 dengan nilai $p<0,05$.

Simpulan: Skor NRS diam, gerak, dan *rescue analgesia* pada kelompok pregabalin 75 mg kombinasi parasetamol 1 g lebih rendah dibandingkan kelompok pregabalin 50 mg kombinasi parasetamol 1 g pascabedah SC.

Kata kunci: nyeri pascabedah, NRS, pregabalin, *rescue analgesia*, seksio sesarea

Comparison between Pregabalin 50 mg and 75 mg on the Numerical Rating Scale and Rescue Analgesia after Cesarean Section

Abstract

Background: Postoperative pain which is not treated properly can cause physiological and psychological consequences in women undergoing cesarean section (CS). Pregabalin is the choice of preventive analgesia to reduce neuropathic pain, inflammation, tissue irritation, and post-surgical pain.

Objective: To compare the effect of pregabalin 50 mg with 75 mg combination of paracetamol 1 g on numerical rating scale (NRS) scores and rescue analgesia after CS.

Subject and Methods: This study used a double-blind randomized clinical trial approach. The sample consisted of 2 groups, namely P1 (the group receiving pregabalin 50 mg/oral and paracetamol 1 g intravenously 1 hour preoperatively) and P2 (the group receiving pregabalin 75 mg/oral and paracetamol 1 g intravenously 1 hour preoperatively) with 15 samples of each group. The data were analyzed using the Mann-Whitney statistical test with a significance level of $\alpha=0,05$.

Results: NRS at rest and movement of 2, 4, 6, and 12 hours postoperative SC in the P2 group was lower than P1 with $p<0.05$. The P1 group received more rescue analgesia than the P2 group with $p<0.05$.

Conclusion: The NRS scores on rest, movement, and rescue analgesia in the 75 mg pregabalin combination with 1 g paracetamol group were lower than the 50 mg pregabalin combination with 1 g paracetamol group after CS.

Key words: postoperative pain, NRS, pregabalin, rescue analgesia, cesarean section

I. Pendahuluan

Nyeri pascabedah merupakan permasalahan sangat penting yang dihadapi pada pasien pascabedah. Meskipun pengetahuan kita tentang mekanisme nyeri pascabedah sudah mengalami banyak kemajuan, namun pengelolaan nyeri pascabedah belum optimal dan masih sering terabaikan. Diperkirakan nyeri tidak ditangani secara adekuat pada setengah dari semua prosedur pembedahan. Nyeri pascabedah sebagian besar merupakan nyeri nosiseptif akut akibat cedera jaringan. Tubuh rentan terhadap banyak perubahan fisiologis dan patologis, yang mempengaruhi pemulihan pascabedah. Selain nyeri inflamasi lokal pada sayatan, juga terdapat nyeri kontraksi pada rahim selama pemulihan.¹⁻³ Analgesia preemtif mengacu pada penggunaan tindakan terkait untuk mencegah nyeri, aferen sensorik dan sensitisasi saraf pusat sebelum stimulasi nosiseptif, dan kemudian untuk mengurangi efek nyeri.³ Belakangan ini, semakin banyak wanita memilih untuk menjalani seksio sesarea (SC). Nyeri akibat sayatan dan kontraksi rahim menyebabkan pengaruh pada kesembuhan ibu pascapersalinan.² Pregabalin adalah *analog gamma amino butyric acid* (GABA) dengan sifat antikonvulsan dan ansiolitik. Baru-baru ini, sejumlah besar uji klinis menunjukkan bahwa pregabalin efektif pada nyeri pascabedah awal. Saat ini, pregabalin sangat umum digunakan dalam mengurangi nyeri neuropatik, inflamasi, iritasi jaringan, neuralgia fibromialgia, dan nyeri pascabedah.⁴ Parasetamol adalah analgetik nonopioid dan nonsalisilat yang sudah digunakan lebih dari 40 tahun untuk mengatasi nyeri ringan sampai sedang. Parasetamol bekerja dengan meningkatkan batas ambang nyeri dengan cara menghambat *N-metil-D-aspartate* (NMDA) atau disebut substansi P (SP) serta prostaglandin E di sentral.^{5,6}

Beberapa tahun belakangan ini, banyak dilakukan penelitian mengenai pemberian pregabalin perioperatif. Pada penelitian sebelumnya tahun 2016 yang mengevaluasi pemberian pregabalin 300 mg oral 1 jam prabedah dibandingkan 150 mg pada SC didapatkan penurunan skor nyeri pascabedah dan menurunkan kebutuhan

morfin pascabedah.⁷ Penelitian lainnya tahun 2020 mengevaluasi pemberian pregabalin dan kombinasi pregabalin dengan parasetamol 1 g intravena pada operasi pinggul dengan anestesi spinal didapatkan kombinasi parasetamol dan pregabalin sebagai multimodal analgesia pascabedah lebih baik daripada parasetamol saja yang dilihat pada penurunan skor nyeri dan penggunaan opioid tanpa efek signifikan pada hemodinamik.⁸ Penelitian-penelitian tersebut di atas merupakan dasar dari penelitian ini, yaitu mengenai perbandingan kombinasi pregabalin oral 50 mg dan parasetamol 1 g intravena dengan pregabalin oral 75 mg dan parasetamol 1 g intravena terhadap derajat nyeri dan *rescue* analgesia pascabedah SC.

II. Metode

Penelitian ini menggunakan uji klinis acak terkontrol secara random tersamar ganda. Penelitian dilakukan di RSIA Sitti Khadijah I dan laboratorium penelitian RSPTN Unhas lantai 6, mulai bulan November 2021 sampai Februari 2022. Kriteria inklusi: pasien yang menjalani seksio sesarea elektif setuju dilakukan teknik anestesi spinal, status fisik ASA II, usia 20–40 tahun, Indeks Massa Tubuh (IMT) 18,5–29,9 kg/m². Kriteria eksklusi: kontraindikasi dilakukan anestesi spinal, dengan riwayat penyakit asma, riwayat hipertensi, penyakit jantung dan kardiovaskuler, riwayat epilepsi atau sedang menggunakan obat antiepilepsi, riwayat nyeri kronik, gangguan kejiwaan, riwayat DM, gangguan fungsi ginjal atau hati, pengguna alkohol, mendapat terapi opioid, obat analgesik neuropatik, dan obat antiinflamasi sebelumnya, mendapatkan kemoterapi, dan riwayat alergi terhadap bahan penelitian. Kriteria *drop out*: terjadi komplikasi anestesi atau pembedahan, konversi ke anestesi umum selama operasi, pasien mengundurkan diri dari penelitian.

Penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok variabel yaitu kelompok P1 yang mendapatkan pregabalin 50 mg/oral dan parasetamol 1 g intravena 1 jam prabedah. Kelompok P2 adalah kelompok perlakuan yang mendapatkan pregabalin 75 mg/oral dan parasetamol 1 g

intravena 1 jam prabedah pada seksio caesarea dengan anestesi spinal. Pemberian pregabalin dilanjutkan 12 jam pasca pemberian inisial. Jumlah sampel total 30 pasien, masing-masing kelompok 15 pasien. Salah satu variabel yang dinilai pada penelitian ini yaitu *numerical rating scale* (NRS) adalah penilaian skala nyeri berdasarkan angka dengan menanyakan kepada pasien berapa nilai rasa nyeri yang dialami. Diberikan nilai 0–10, di mana 0 berarti tidak nyeri sama sekali sampai angka 10 yang berarti nyeri sangat berat. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dialokasikan ke dalam kelompok P1 dan P2 menjalani prosedur persiapan operasi elektif yang berlaku. Obat penelitian diberikan melalui mulut dengan seteguk air satu jam sebelum waktu yang diharapkan dari sayatan bedah. Tidak ada premedikasi lain yang diberikan saat ini. Sebelum dilakukan anestesi spinal dilakukan *loading* cairan koloid dengan HES 6% 250 cc. Anestesi spinal dilakukan dengan posisi dekubitus lateral kiri pada celah sendi vertebra L3-L4.

Kedua kelompok dilakukan anestesi spinal dengan jarum spinal Spinocan® 25G, bupivakain hiperbarik 0,5% (Regivell) 10 mg dengan adjuvan fentanyl 25 µg dengan kecepatan penyuntikan 3 detik/cc. Pasien diposisikan supine. Dilakukan pemeriksaan ketinggian blok otonom dengan cold test, blok sensorik dengan *pin prick test*, dan blok motorik dengan skor Bromage. Pembedahan dimulai jika blok sensorik setinggi Th.6. Pemeliharaan dengan O₂ 2–4 liter/menit. Bila TAR < 25% nilai basal, diberikan efedrin 5–10 mg/intravena. Manajemen nyeri pascabedah diberikan pregabalin oral 50 mg dan 75 mg masing-masing kelompok 12 jam setelah pemberian dosis inisial, ketorolak 30 mg/8 jam/intravena, dan parasetamol 1 g/6 jam/intravena. Setelah operasi selesai pasien dipindahkan ke PACU. Penilaian derajat nyeri dengan menggunakan NRS dilakukan pada 2 jam, 4 jam, 6 jam, 12 jam, dan 24 jam pascabedah. Apabila terdapat keluhan nyeri dengan nilai NRS lebih atau sama dengan 4, maka diberikan analgetik tambahan (*rescue*) berupa fentanyl 0,5–1 mcg/kgBB/intravena. Selama observasi dilakukan pencatatan *rescue* analgetik, total kebutuhan opioid selama 24 jam pascabedah.

Apabila efek samping obat mual dan muntah terjadi, maka dapat diberikan obat ondansetron 4 mg/intravena. Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel, grafik berupa rata-rata, standar deviasi, frekuensi, dan persentase, dengan menggunakan SPSS 25.0 untuk Windows. Data ditunjukkan dengan rata-rata dan frekuensi dari umur, BB, TB, IMT, dan intensitas nyeri pada masing-masing kelompok.

Berdasarkan jenis dan bentuk data yang didapatkan kemudian ditentukan metode uji statistik yang sesuai. Uji normalitas data menggunakan *Shapiro-Wilk* dengan nilai kemaknaan $p > 0,05$ mengindikasikan data terdistribusi normal. Jika didapatkan data berdistribusi normal ($p > 0,05$) digunakan uji *independent t-test* dan jika didapatkan distribusi tidak normal ($p < 0,05$) digunakan uji mann-whitney untuk membandingkan NRS antara kedua kelompok. Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan no: 755/UN4.6.4.5.31/PP36/2021. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela. Bila karena suatu alasan, penderita berhak mengundurkan diri dari penelitian ini.

III. Hasil

Hasil analisis pada tabel 1 menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada umur, berat badan, tinggi badan, IMT, dan lama pembedahan ($p > 0,05$) antara kelompok pregabalin 50 dan 75 mg yang menjalani seksio sesarea sehingga data dapat dikatakan homogen.

Skor Nyeri (NRS)

Hasil analisis pada tabel 4 menunjukkan perbedaan yang bermakna pada NRS diam dan gerak antara kelompok pregabalin 50 mg dengan pregabalin 75 mg ($p < 0,05$) pada jam ke 2, 4, 6 dan 12 pascabedah SC. Namun pada jam ke 24 tidak ditemukan perbedaan yang bermakna NRS diam dan gerak antara kedua kelompok.

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Karakteristik	Pregabalin 50 mg	Pregabalin 75 mg	P
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Umur (tahun)	31,20 ± 6,51	29,73 ± 5,39	0,507 ^{ns}
BB (kg)	63,60 ± 7,68	63,67 ± 6,70	0,980 ^{ns}
TB (cm)	159,07 ± 7,17	158,73 ± 6,15	0,967 ⁿ
IMT (kg/m ²)	25,05 ± 1,58	25,22 ± 1,66	0,776 ^{ns}
Lama Pembedahan (menit)	61,13 ± 20,63	59,00 ± 12,13	0,838 ^{ns}

Keterangan: Data ditampilkan dengan mean±standar deviasi. Data dianalisa dengan uji T tidak berpasangan. ns: *not significant different*

Tabel 2. Perbandingan NRS antar Kelompok Pregabalin 50 dan 75 mg

NRS	Waktu Pengukuran	Kelompok	Mean ± SD	P
Diam	2 jam	Pregabalin 50 mg	2,13 ± 0,35	0,023*
		Pregabalin 75 mg	1,60 ± 0,51	
	4 jam	Pregabalin 50 mg	3,27 ± 0,96	0,000*
		Pregabalin 75 mg	1,47 ± 0,83	
	12 jam	Pregabalin 50 mg	1,53 ± 0,52	0,000*
		Pregabalin 75 mg	0,33 ± 0,72	
24 jam	Pregabalin 50 mg	0,40 ± 0,51	0,367 ^{ns}	
	Pregabalin 75 mg	0,20 ± 0,41		
Gerak	2 jam	Pregabalin 50 mg	2,87 ± 0,35	0,011*
		Pregabalin 75 mg	2,33 ± 0,49	
	4 jam	Pregabalin 50 mg	4,47 ± 1,13	0,000*
		Pregabalin 75 mg	2,40 ± 0,74	
	6 jam	Pregabalin 50 mg	3,47 ± 0,83	0,000*
		Pregabalin 75 mg	2,20 ± 0,41	
	12 jam	Pregabalin 50 mg	2,20 ± 0,56	0,000*
		Pregabalin 75 mg	1,33 ± 0,35	
24 jam	Pregabalin 50 mg	1,33 ± 0,49	0,217 ^{ns}	
	Pregabalin 75 mg	1,07 ± 0,26		

Keterangan: Data ditampilkan dengan mean±standar deviasi. Data dianalisa dengan uji *Mann Whitney*. *: p<0,05, berbeda secara bermakna; ns: *not significant different*

Tabel 3. Perbandingan Rescue Fentanyl antar Kelompok Pregabalin 50 dengan 75 mg

Variabel	Kelompok		P
	Pregabalin 50 mg (n:15)	Pregabalin 75 mg (n:15)	
Rescue analgesia			
Ya	10	2	0,009*
Tidak	15	13	

Data ditampilkan dengan jumlah (n). Data dianalisa dengan uji *Chi square*, *: p<0,05, berbeda secara bermakna

Rescue analgesia

Hasil analisis pada tabel 3 ditemukan perbedaan yang bermakna pemberian rescue fentanyl antara kelompok pregabalin 50 mg dengan pregabalin 75 mg ($p < 0,05$). Pada kelompok pregabalin 50 mg lebih banyak mendapatkan *rescue analgesia* dibandingkan kelompok pregabalin 75 mg. Pada penelitian ini tidak didapatkan pasien yang mengalami *drop out* dan tidak ditemukan adanya efek samping seperti mual, muntah dan efek sedasi.

IV. Pembahasan

Pengelolaan nyeri pascabedah bertujuan menghasilkan analgesia yang optimal dan menghambat respon stres akibat pembedahan. Pada proses transduksi menggunakan obat *anti inflamasi non steroid* (OAINS), proses transmisi dengan anestesi lokal, dan proses modulasi menggunakan opioid dan gabapentinoid. Dengan teknik pendekatan multimodal ini, maka dosis setiap obat menjadi lebih rendah, dengan efek analgesia yang lebih optimal. Karakteristik sampel penelitian yang diukur pada penelitian ini meliputi umur, berat badan, tinggi badan, IMT, dan lama pembedahan yang telah ditampilkan pada Tabel 1. Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna karakteristik sampel penelitian antar kelompok pregabalin 50 dan 75 mg kombinasi parasetamol 1 g intravena yang menjalani pembedahan SC dengan anestesi spinal. Hal ini berarti subjek yang diteliti adalah homogen dan layak untuk dibandingkan. Pada kelompok pregabalin 75 mg skor NRS dan rescue analgesia lebih rendah dibandingkan dengan pregabalin 50 mg pada pasien yang menjalani pembedahan SC dengan anestesi spinal. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya tahun 2020, dimana didapatkan pemberian pregabalin 300 mg prabedah dilanjutkan 12 jam kemudian kombinasi parasetamol 1 g intravena sebagai analgesia multimodal lebih baik daripada parasetamol saja dengan menurunkan skor VAS dan konsumsi opioid pascabedah pinggul dengan anestesi spinal.⁸ Penelitian lainnya tahun 2019, bahwa pemberian pregabalin 150 mg 1 jam sebelum operasi dan 12 jam setelah dosis

inisial, menurunkan NRS gerak pasif fleksi lutut pada 24 jam dan 36 jam pasca pembedahan rekonstruksi ACL (*Anterior Cruciate Ligament*).⁹ Penelitian lainnya tahun 2016 yang mengevaluasi pemberian pregabalin 300 mg oral 1 jam prabedah dibandingkan 150 mg pada operasi seksio sesarea didapatkan penurunan skor nyeri pascabedah dan menurunkan kebutuhan morfin pascabedah.⁷ Penelitian lainnya tahun 2014 yang mengevaluasi pemberian pregabalin 150 mg oral 1 jam prabedah dibandingkan plasebo pada operasi histerektomi dengan anestesi umum didapatkan penurunan skor nyeri pascabedah dan menurunkan kebutuhan opioid pascabedah.³

Pregabalin yang diberikan secara oral diserap lebih cepat, dengan konsentrasi plasma maksimum dicapai dalam waktu 1–2 jam. Sebagian besar penelitian pemberian gabapentinoid pra operasi telah memberikan dosis pra operasi antara 1 dan 2 jam sebelum operasi. Telah dilaporkan bahwa waktu puncak kadar plasma setelah pemberian oral pregabalin adalah sekitar 1 jam. Namun, juga telah dilaporkan bahwa waktu untuk mencapai puncak kadar cairan serebrospinal mungkin lebih lama. Di antara pasien yang menjalani operasi penggantian lutut, kadar cairan serebrospinal puncak pregabalin terjadi pada waktu rata-rata 8 jam setelah pemberian.¹⁰ Penelitian pada pasien dengan operasi gigi, onset analgesia pregabalin dicapai 24 menit setelah pemberian. Pregabalin diekskresikan melalui ginjal, dengan waktu paruh eliminasi sekitar 4,6 hingga 6,8 jam. Keadaan stabil dicapai dalam waktu 24 sampai 48 jam setelah dimulainya pemberian dosis berulang.¹¹

Pregabalin memberikan efek antinosisseptif pada respons nosiseptif pada kondisi neuropatik atau inflamasi dengan memodulasi respons reseptor neurokinin-1 (NK1/ reseptor SP) yang dimediasi substansi P. Pada penelitian yang mengevaluasi efek pregabalin menunjukkan bahwa pregabalin dapat menekan produksi IL-6 yang diinduksi substansi P dan IL-8.¹² IL-6 dan IL-8 dilepaskan selama trauma menyebabkan inflamasi dan nyeri. Pregabalin, yang diberikan preoperatif dapat meningkatkan efek analgesik dan menurunkan pelepasan IL-6 dan IL-8 (inflamasi). Beberapa penulis telah menunjukkan bahwa penggunaan

pregabalin menyebabkan penurunan sitokin inflamasi sebelum stimulus nyeri diberikan.¹³ Penelitian-penelitian tersebut menggunakan dosis 150 dan 300 mg, sedangkan penelitian kami menggunakan dosis 50 dan 75 mg, dimana didapatkan skor NRS dan tindakan *rescue* analgesia lebih rendah pada dosis 75 mg. Hal ini membuktikan bahwa pregabalin memiliki efek opioid sparing dan pemberian dosis pregabalin yang lebih besar dapat meningkatkan efikasinya tanpa efek samping yang timbul akibat pemakaian dosis yang lebih besar yaitu pada dosis 75 mg. Mekanisme kerja pregabalin dengan menekan terlepasnya neurotransmitter eksitatori dan mencegah terjadinya sensitisasi sentral.¹⁴

V. Simpulan

Skor NRS diam, gerak dan *rescue* analgesia pada kelompok pregabalin 75 mg kombinasi parasetamol 1 g intravena lebih rendah dibandingkan kelompok pregabalin 50 mg kombinasi parasetamol 1 g intravena pascabedah seksio sesarea. Lebih disarankan untuk digunakan preventif pregabalin 75 mg kombinasi parasetamol 1 g pada SC karena dapat menurunkan skor NRS dan tindakan *rescue* fentanyl tanpa efek samping. Perlu penelitian lainnya untuk mengetahui efek pemberian preventif pregabalin untuk jenis pembedahan yang lain.

Daftar Pustaka

1. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain*. 2017;2(2):1–16.
2. Yu M, Zhao LF, Fang L, Lei Y. Clinical analysis of the effect of preemptive analgesia with parecoxib sodium on the corresponding index in cesarean section. *J Hainan Med Univ*. 2017 ; 23(17):75–8.
3. Lalenoh H, Tanra A, Yusuf I. The antinociceptive effects of pregabalin on post-operative hysterectomy patient. *J Anesth Clin Res*.2014;5(11): 1–6.
4. Kumari A, Mahajan L, Singh G, Serangal P, Gupta R. To study the effect of oral pregabalin as premedicant on post-operative analgesia in patients undergoing hysterectomy after spinal anaesthesia. *Ind J Clin Anaesth*.2017;4(1):16–20.
5. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*. 2006;12(3-4):250–75.
6. Lee SY, Lee WH, Lee EH, Han KC, Ko YK. The effects of paracetamol, ketorolac, and paracetamol plus morphine on pain control after thyroidectomy. *Korean J Pain*. 2010;23(2): 124–30.
7. Kenany SE, Tahan MR. Effect of preoperative pregabalin on post-caesarean delivery analgesia: a dose-response study. *IJOA*. 2016; 26:24–31.
8. Hassab AR, Fawzy HM, Elfawal SM, Kamaleldin DM. Comparative study between paracetamol versus paracetamol and pregabalin combination for postoperative analgesia in hip surgeries. *An Int J Med*. 2020;113(1):117–8.
9. Cho EA, Kim N, Lee B, Song J, Choi YS. The effect of perioperative pregabalin on pain after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *J Clin Med*. 2019;8(9):1–11.
10. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10): 661–9.
11. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA, Randinitis EJ. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:941–50.
12. Yamaguchi K, Kumakura S, Someya A, Iseki M, Inada E, Nagaoka I. Anti-inflammatory

actions of gabapentin and pregabalin on the substance P-induced mitogen-activated protein kinase activation in U373 MG human glioblastoma astrocytoma cells. *Mol Med.* 2017;16: 6109–15.

13. Santiago AQ, leal PD, Moura EC, Salomao R, Colo MK, Brunialti, Sakata RK. Effect of preoperative pregabalin on analgesia and

interleukins after lumbotomy: prospective, randomized, comparative, double blind study. *J Pain.* 2019;12:339–44.

14. Widyadharma IPE. Efektivitas pregabalin untuk terapi nyeri kronis: evidence-based review. *CDK-226.* 2015;42(3):204–7.