

## COMPARISON OF THE EFFECTS OF PRE-EMPTIF ANALGESIA PREGABALINE 75 WITH 150 MG ON THE GRADE OF PAIN AND CAESARIAN SECTION SEDATION SCORE WITH SUBARAKHNOID BLOCK

Ardiansyah Sirajuddin<sup>1</sup>, Muh. Ramli Ahmad<sup>2</sup>, Syafruddin Gaus<sup>3</sup>

Correspondensi e-mail: akara2908@gmail.com

<sup>1,2,3</sup>Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo

### ABSTRACT

*In recent years, many studies have been carried out on the pre-emptive analgesia of pregabalin for various types of surgery with varying results. Preemptive analgesia in caesarean section (SC) usually uses pregabalin at a dose of 150 mg, and there have been no studies using low doses (75 mg) Objective This study aimed to determine the effects of pregabalin 75 mg vs 150 mg doses for controlled pain, their sedation score in patients after C-section under spinal anesthesia. Methods This study was a double-blind randomized trial study examining 20 samples of patients who underwent elective C-sections under spinal anesthesia and divided into 2 equal groups, P75 (who received oral pregabalin 75 mg) and P150 (who received pregabalin 150 mg). The Results There were no significant differences in NRS between the 75 vs 150 mg group ( $p>0.05$ ), and there were significant differences in Ramsay sedation score between the 75 vs 150 mg group on 2 and 6 hours after surgery ( $p<0.05$ ) and there were no significant differences about the need for fentanyl rescue between 75 vs 150 mg group ( $p>0.05$ ). Pregabalin has an opioid-sparing effect and larger doses of pregabalin may increase its efficacy. The sedative effect that arises is due to the mechanism of action of pregabalin which binds potently to the  $\alpha_2\delta$  subunit calcium channel and modulates calcium influx at nerve endings, thereby reducing the release of several excitatory neurotransmitters (glutamate), such as the mechanism of action of various intravenous and inhaled anesthetic agents. Preemptive administration of pregabalin 75 mg is recommended for C-section surgery because it might reduce NRS and the need for fentanyl rescue with minimal sedation side effects.*

### ARTICLE INFO

Submitted: 03-03-2022

Revised: 15-03-2022

Accepted: 24-05-2022

### Keywords:

Pregabalin; preemptive analgesia; caesarean section; subarachnoid block

## PERBANDINGAN EFEK PREEMPTIF ANALGESIA PREGABALIN 75 DENGAN 150 MG TERHADAP DERAJAT NYERI DAN SKOR SEDASI PASCABEDAH SEKSIO CAESAREA DENGAN BLOK SUBARAKHNOID

### ABSTRAK

Beberapa tahun belakangan ini, telah banyak dilakukan penelitian mengenai preemptif analgesia pregabalin untuk berbagai jenis pembedahan dengan hasil yang bervariasi. Preemptif analgesia pada seksio Caesarea (SC) biasanya menggunakan pregabalin dosis  $\geq 150$  mg, dan belum ada penelitian dengan memakai dosis rendah (75 mg). Tujuan penelitian untuk membandingkan efek preemptif analgesia pregabalin 75 dan 150 mg terhadap derajat nyeri dan skor sedasi pascabedah SC dengan blok subaraknoid. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental acak tersamar ganda. Sebanyak 20 pasien yang menjalani operasi SC dengan blok subaraknoid dibagi dalam 2 kelompok (masing-masing kelompok 10 pasien), yaitu kelompok P75 (pregabalin 75 mg) dan kelompok P150 (pregabalin 150 mg). Hasil penelitian yaitu tidak terdapat perbedaan yang bermakna skor Numerical Rating Scale (NRS) antara pasien yang menerima pregabalin 75 vs 150 mg ( $p>0,05$ ), terdapat perbedaan yang bermakna skor sedasi

### DOI:

[10.24252/kesehatan.v15i1.27762](https://doi.org/10.24252/kesehatan.v15i1.27762)



Ramsay antara kelompok pregabalin 75 vs 150 mg pada jam ke 2 dan 6 pascabedah SC ( $p < 0,05$ ), dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna kebutuhan rescue fentanyl antara pasien yang menerima pregabalin 75 vs 150 mg ( $p > 0,05$ ). Pregabalin memiliki efek opioid sparing dan pemberian dosis pregabalin yang lebih besar dapat meningkatkan efikasinya. Efek sedasi yang timbul disebabkan karena mekanisme kerja pregabalin yang berikatan secara poten pada saluran kalsium subunit  $\alpha 2\delta$  dan memodulasi influks kalsium pada ujung-ujung saraf, sehingga mengurangi pelepasan beberapa neurotransmitter eksitatori (glutamat), seperti mekanisme kerja dari berbagai agen anestesi intravena maupun inhalasi. Pemberian preemptif pregabalin 75 mg direkomendasikan untuk pembedahan SC karena dapat menurunkan skor NRS dan kebutuhan rescue fentanyl dengan efek samping sedasi yang minimal.

**Kata kunci:**

Preemptif analgesia; pregabalin; seksio caesarea; blok subarakhnoid

## Pendahuluan

Preemptif analgesia merupakan metode pemberian analgesia sebelum pembedahan/stimulus nosiseptif untuk mencegah sensitisasi sentral oleh karena insisi dan cedera inflamasi yang terjadi intra dan pascabedah (Kissin & Weiskopf, 2000). Metode ini merupakan metode yang efektif dalam pencegahan nyeri pascabedah. Salah satu obat yang dapat digunakan sebagai preemptif analgesia yaitu pregabalin, dimana terdapat beberapa penelitian mengenai efikasi dari pregabalin dalam mengurangi nyeri dan konsumsi opioid pascabedah. Pregabalin merupakan analog gamma amino butyric acid (GABA), suatu neurotransmitter inhibitorik, namun tidak bekerja langsung pada reseptor GABA. Pregabalin berikatan dengan saluran kalsium subunit  $\alpha 2\delta$  presinaps dan memodulasi masuknya kalsium melalui saluran tersebut, sehingga mengurangi pelepasan neurotransmitter eksitatori berupa glutamat dan substansi P, sehingga terjadi inhibisi eksitabilitas neuron dan sensitisasi sentral (Schmidt et al., 2013); (Helander et al., 2017).

Saat ini, SC merupakan salah satu metode persalinan yang semakin sering dilakukan. Di seluruh dunia, angka SC meningkat dari 6,7% di tahun 1990 (Betrán et al., 2016) menjadi 21,1% di tahun 2018 (Betrán et al., 2021), sedangkan di Indonesia meningkat dari 9,8% di tahun 2013 (Syachroni & Syarifah, n.d.) menjadi 17,6% di tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018). Dengan meningkatnya angka SC setiap tahun, maka penatalaksanaan anestesi yang baik dan penanganan nyeri pascabedah yang optimal diperlukan untuk mendapatkan hasil yang lebih baik (Betrán et al., 2021).

Beberapa tahun belakangan ini, banyak dilakukan penelitian mengenai pemberian preemptif pregabalin untuk berbagai jenis pembedahan dengan hasil yang bervariasi (Lee et al., 2020); (Sebastian et al., 2016); (Omara et al., 2019); (Kien et al., 2019); (Baloyiannis et al., 2020); (Fabritius et al., 2017); (Sisa et al., 2021). Hal ini menunjukkan bahwa masih ada perdebatan yang sedang berlangsung tentang manfaat preemptif pregabalin untuk nyeri pascabedah. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui manfaat pemberian preemptif pregabalin dalam dosis tertentu pada berbagai variabel pascabedah. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pregabalin 75 dan 150 mg terhadap derajat nyeri dan skor sedasi pada pasien yang menjalani pembedahan SC dengan blok subarakhnoid.

## Bahan dan Metode

### Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian uji acak tersamar ganda yang dilakukan di rumah sakit jejaring pendidikan Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unhas, mulai bulan Maret sampai April 2021.

### Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien yang akan menjalani prosedur pembedahan SC elektif di ruangan bedah sentral rumah sakit jejaring pendidikan Program

Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unhas. Sampel diseleksi secara acak konsekutif dari semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju ikut serta dalam penelitian ini.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah: umur 20-45 tahun, berat badan 50-80 kg, tinggi badan 150-170 cm, indeks massa tubuh (IMT) 18,5-29,9 kg/m<sup>2</sup>, dan American Society of Anesthesiologists physical status (ASA PS) II. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah: adanya kontraindikasi dilakukan blok subarakhnoid, penderita dengan riwayat penyakit asma, hipertensi, penyakit jantung dan kardiovaskuler, epilepsi atau sedang menggunakan obat antiepilepsi, nyeri kronik, gangguan kejiwaan, diabetes melitus, gangguan fungsi ginjal atau hati, dan penggunaan alkohol, mendapat terapi opioid, obat analgesik neuropatik, obat antiinflamasi, kemoterapi, dan adanya riwayat alergi terhadap bahan penelitian. Kriteria drop out dalam penelitian ini adalah: terjadi komplikasi anestesi atau pembedahan, konversi ke anestesi umum selama pembedahan, dan pasien mengundurkan diri dari penelitian.

### Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (ethical clearance) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Semua peserta yang berpartisipasi dalam penelitian diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan.

### Prosedur Penelitian

Pasien dialokasikan ke dalam kelompok P75 (mendapat pregabalin 75 mg/oral 1 jam prabedah) dan P150 (mendapat pregabalin 150 mg/oral 1 jam prabedah) dan menjalani prosedur persiapan pembedahan SC elektif dengan blok subarakhnoid menggunakan bupivakain hiperbarik 0,5% 10 mg dan adjuvan fentanyl 25 mcg. Kemudian dilakukan pemeriksaan ketinggian blok otonom dengan cold test, blok sensorik dengan pin prick test, dan blok motorik dengan skor Bromage. Setelah pembedahan selesai, dilakukan penilaian derajat nyeri dengan menggunakan skor NRS, kebutuhan rescue fentanyl, dan skor sedasi dengan menggunakan skor sedasi Ramsay dilakukan pada jam ke 2, 6, 12, dan 24 pascabedah SC.

### Pengolahan dan Analisa Data

Dilakukan uji normalitas dengan menggunakan uji Saphiro-Wilk. Variabel numerik disajikan dalam bentuk rerata±simpang baku dan diuji dengan uji t tidak berpasangan (uji parametrik) jika memenuhi syarat (distribusi normal), jika tidak memenuhi syarat maka digunakan uji Mann Whitney (uji non parametrik) dengan menggunakan SPSS 20 untuk Windows.

### Hasil Penelitian

#### Karakteristik Sampel

Karakteristik sampel penelitian kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan Tabel 1, tidak terdapat perbedaan yang bermakna umur, berat badan, tinggi badan, IMT, dan lama pembedahan ( $p>0,05$ ) antara kelompok pregabalin 75 dengan 150 mg yang menjalani pembedahan SC sehingga data dapat dikatakan homogen.

**Tabel 1. Karakteristik sampel**

Karakteristik	Pregabalin 75 mg (n:10)	Pregabalin 150 mg (n:10)	p
	Rerata± Simpang Baku	Rerata± Simpang Baku	
Umur (tahun)	28,90±6,03	31,20±5,43	0,382 <sup>ns</sup>
Berat Badan (kg)	65,20±6,17	62,60±5,95	0,350 <sup>ns</sup>
IMT (m/kg <sup>2</sup> )	26,91±3,17	26,27±1,88	0,586 <sup>ns</sup>
Tinggi Badan (cm)	155,90±0,04	154,30±0,03	0,367 <sup>ns</sup>
Lama Pembedahan (menit)	59,00±14,49	68,50±31,00	0,396 <sup>ns</sup>

Data ditampilkan dengan rerata±simpang baku. Data dianalisa dengan uji t tidak berpasangan. ns: not significant different.

### Skor Nyeri (NRS) dan Rescue Fentanyl

Perbandingan skor NRS antar kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 2. Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna skor NRS diam dan gerak pascabedah SC antar kelompok pregabalin 75 dengan 150 mg ( $p>0,05$ ).

**Tabel 2. Perbandingan skor NRS antar kelompok**

NRS	Waktu Pengukuran	Kelompok	Rerata± Simpang Baku	p
Diam	2 Jam	Pregabalin 75 mg	1,90±0,31	0,542 <sup>ns</sup>
		Pregabalin 150 mg	1,80±0,42	
	6 Jam	Pregabalin 75 mg	1,80±1,13	0,101 <sup>ns</sup>
		Pregabalin 150 mg	1,10±0,31	
	12 Jam	Pregabalin 75 mg	1,70±0,94	0,100 <sup>ns</sup>
		Pregabalin 150 mg	1,10±0,31	
	24 Jam	Pregabalin 75 mg	1,30±0,48	0,276 <sup>ns</sup>
		Pregabalin 150 mg	1,10±0,31	
Gerak	2 Jam	Pregabalin 75 mg	2,90±0,31	0,957 <sup>ns</sup>
		Pregabalin 150 mg	2,90±0,56	
	6 Jam	Pregabalin 75 mg	2,90±1,37	0,135 <sup>ns</sup>
		Pregabalin 150 mg	2,20±0,63	
	12 Jam	Pregabalin 75 mg	2,70±0,94	0,067 <sup>ns</sup>
		Pregabalin 150 mg	2,00±0,81	
	24 Jam	Pregabalin 75 mg	1,60±0,96	0,618 <sup>ns</sup>
		Pregabalin 150 mg	1,40±0,96	

Data ditampilkan dengan rerata±simpang baku. Data dianalisa dengan uji Mann Whitney. ns: not significant different.

Perbandingan rescue fentanyl antar kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 3. Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna rescue fentanyl pascabedah SC antar kelompok pregabalin 75 dengan 150 mg ( $p>0,05$ ).

**Tabel 3. Perbandingan rescue fentanyl antar kelompok**

Variabel	Kelompok		p
	Pregabalin 75 mg	Pregabalin 150 mg	
Rescue			
Tidak	9 (90,0%)	10 (100,0%)	1,000 <sup>ns</sup>
Ya	1 (10,0%)	0 (0,0%)	

Data ditampilkan dengan jumlah (n) dan persentase (%). Data dianalisa dengan uji Fisher. ns: not significant different.

### Skor Sedasi

Perbandingan skor sedasi Ramsay antar kedua kelompok dapat dilihat pada Tabel 4. Terdapat perbedaan yang bermakna skor sedasi Ramsay antar kelompok pregabalin 75 dengan 150 mg pada jam ke 2 dan 6 pascabedah SC ( $p<0,05$ ).

**Tabel 4. Perbandingan skor sedasi Ramsay antar kelompok**

Skor Sedasi	Waktu Pengukuran	Kelompok	Rerata± Simpang Baku	p
RSS	2 Jam	Pregabalin 75 mg	2,20±0,42	<b>0,000*</b>
		Pregabalin 150 mg	3,80±0,42	
	6 Jam	Pregabalin 75 mg	2,10±0,31	<b>0,000*</b>
		Pregabalin 150 mg	3,60±0,51	
	12 Jam	Pregabalin 75 mg	2,00±0,00	1,000 <sup>ns</sup>
		Pregabalin 150 mg	2,00±0,00	
	24 Jam	Pregabalin 75 mg	2,00±0,00	1,000 <sup>ns</sup>

---

Pregabalin 150 mg	2,00±0,00
-------------------	-----------

---

Data ditampilkan dengan rerata±simpang baku. Data dianalisa dengan uji Mann Whitney. \*: p<0,05, berbeda secara bermakna; ns: not significant different.

## Diskusi

### Skor Nyeri dan Rescue Fentanyl

Hasil penelitian ini tidak terdapat perbedaan yang bermakna skor NRS dan rescue fentanyl pascabedah SC antar kelompok pregabalin 75 dengan 150 mg, sehingga dapat disimpulkan bahwa pregabalin 75 dan 150 mg dapat menurunkan skor NRS dan rescue fentanyl. Hal ini sesuai dengan penelitian [Agarwal dkk tahun 2008](#), dimana didapatkan pemberian preemptif pregabalin 150 mg 1 jam prabedah menurunkan skor nyeri dan konsumsi opioid pascabedah laparoskopi kolesistektomi dengan anestesi umum ([Agarwal et al., 2008](#)). Penelitian [Eskandar dkk tahun 2013](#), didapatkan pemberian preemptif pregabalin 300 mg 12 dan 1 jam prabedah menurunkan skor nyeri pascabedah artroskopi bahu dengan anestesi umum. ([Eskandar & Ebeid, 2013](#)). Penelitian-penelitian tersebut menggunakan dosis 150 dan 300 mg, sedangkan penelitian kami menggunakan dosis 75 dan 150 mg, dimana sama-sama didapatkan penurunan skor NRS dan tindakan rescue opioid walaupun dengan dosis yang lebih kecil (75 mg). Hal ini membuktikan bahwa pregabalin memiliki efek opioid sparing dan pemberian dosis pregabalin yang lebih besar dapat meningkatkan efikasinya, tetapi efek samping yang timbul akibat pemakaian dosis yang lebih besar juga menjadi meningkat. Mekanisme kerja pregabalin dengan menekan terlepasnya neurotransmitter eksitatori sehingga mencegah eksitabilitas neuron dan sensitisasi sentral ([Widyadharma, 2015](#)).

### Skor Sedasi

Terdapat perbedaan yang bermakna skor sedasi Ramsay antar kelompok pregabalin 75 dengan 150 mg pada jam ke 2 dan 6 pascabedah SC sehingga dapat disimpulkan bahwa pregabalin 75 mg skor sedasi pascabedahnya minimal. Hal ini sesuai dengan penelitian [Bala dkk tahun 2019](#), didapatkan kelompok yang diberikan preemptif pregabalin 150 mg 90 menit prabedah, jika dibandingkan dengan plasebo, memiliki efek sedasi yang lebih tinggi pada jam pertama pascabedah tulang belakang torakolumbal dengan anestesi umum. Namun pada 2 jam dan setelahnya, semua pasien memiliki skor sedasi yang sama ([Bala et al., 2019](#)).

Efek sedasi yang timbul disebabkan karena mekanisme kerja pregabalin dimana berikatan secara poten pada saluran kalsium subunit  $\alpha_2\delta$  dan memodulasi influks kalsium pada ujung-ujung saraf, sehingga mengurangi pelepasan beberapa neurotransmitter eksitatori (glutamat), seperti mekanisme kerja dari berbagai agen anestesi intravena maupun inhalasi ([Mulyono et al., 2017](#)) Pemberian pregabalin 75 mg pada penelitian kami didapatkan bahwa skor sedasi berbeda bermakna dengan pregabalin 150 mg, hal ini menunjukkan bahwa pemberian dosis kecil pregabalin, dapat mengurangi kejadian efek samping sedasi.

### Kesimpulan

Pregabalin 75 mg dapat menurunkan skor NRS dan merupakan opioid sparing. Selain itu, pregabalin 75 mg memiliki skor sedasi yang berbeda dengan pregabalin 150 mg pada jam ke 2 dan 6 pascabedah SC. Preemptif pregabalin 75 mg dianjurkan untuk pembedahan SC karena dapat menurunkan skor NRS dengan efek samping sedasi yang minimal. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui efek preemptif pregabalin untuk jenis pembedahan lainnya.

### Daftar Pustaka

- Agarwal, A., Gautam, S., Gupta, D., Agarwal, S., Singh, P. K., & Singh, U. (2008). Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*, 101(5), 700–704. <https://doi.org/10.1093/bja/aen244>
- Bala, R., Kaur, J., Sharma, J., & Singh, R. (2019). Comparative Evaluation of Pregabalin and

- Clonidine as Preemptive Analgesics for the Attenuation of Postoperative Pain Following Thoracolumbar Spine Surgery. *Asian Spine Journal*, 13(6), 967–975. <https://doi.org/10.31616/asj.2019.0031>
- Baloyiannis, I., Theodorou, E., Sarakatsianou, C., Georgopoulou, S., Perivoliotis, K., & Tzovaras, G. (2020). The effect of preemptive use of pregabalin on postoperative morphine consumption and analgesia levels after laparoscopic colorectal surgery: a controlled randomized trial. *International Journal of Colorectal Disease*, 35(2), 323–331. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03471-3>
- Betran, A. P., Ye, J., Moller, A.-B., Souza, J. P., & Zhang, J. (2021). Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Global Health*, 6(6), e005671. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005671>
- Betrán, A. P., Ye, J., Moller, A.-B., Zhang, J., Gülmezoglu, A. M., & Torloni, M. R. (2016). The Increasing Trend in Caesarean Section Rates: Global, Regional and National Estimates: 1990-2014. *PloS One*, 11(2), e0148343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148343>
- Eskandar, A. M., & Ebeid, A. M. (2013). Effect of pregabalin on postoperative pain after shoulder arthroscopy. *Egyptian Journal of Anaesthesia*, 29(4), 363–367. <https://doi.org/10.1016/J.EGJA.2013.07.001>
- Fabritius, M. L., Strøm, C., Koyuncu, S., Jæger, P., Petersen, P. L., Geisler, A., Wetterslev, J., Dahl, J. B., & Mathiesen, O. (2017). Benefit and harm of pregabalin in acute pain treatment: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *British Journal of Anaesthesia*, 119(4), 775–791. <https://doi.org/10.1093/bja/aex227>
- Helander, E. M., Menard, B. L., Harmon, C. M., Homra, B. K., Allain, A. V., Bordelon, G. J., Wyche, M. Q., Padnos, I. W., Lavrova, A., & Kaye, A. D. (2017). Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Current Pain and Headache Reports*, 21(1). <https://doi.org/10.1007/S11916-017-0607-Y>
- Kemenkes RI. (2018). *Laporan nasional riskesdas 2018*. Kemenkes RI.
- Kien, N. T., Geiger, P., Van Chuong, H., Cuong, N. M., Van Dinh, N., Pho, D. C., Anh, V. T., & Giang, N. T. (2019). Preemptive analgesia after lumbar spine surgery by pregabalin and celecoxib: a prospective study. *Drug Design, Development and Therapy*, 13, 2145–2152. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S202410>
- Kissin, I., & Weiskopf, R. B. (2000). Preemptive Analgesia. *Anesthesiology*, 93(4), 1138–1143. <https://doi.org/10.1097/00000542-200010000-00040>
- Lee, J. Y., Kim, H. A., Huh, K., Hyun, M., Rhee, J. Y., Jang, S., Kim, J. Y., Peck, K. R., & Chang, H. H. (2020). Risk Factors for Mortality and Respiratory Support in Elderly Patients Hospitalized with COVID-19 in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 35(23). <https://doi.org/10.3346/JKMS.2020.35.E223>
- Mulyono, M., S. B. S., & Rahardjo, S. (2017). Product Pada Laringointubasi Endotrakea Antara Premedikasi Pregabalin 225 Mg Dengan Clonidin 0.15 Mg Per Oral. *JURNAL KOMPLIKASI ANESTESI*, 4(3), 1–15. <http://anestesi.fk.ugm.ac.id/jka.ugm/download-file-64698.pdf>
- Omara, A. F., Ahmed, S. A., & Abusabaa, M. M. (2019). The Effect Of The Use Of Pre-Emptive Oral Pregabalin On The Postoperative Spinal Analgesia In Patients Presented For Orthopedic Surgeries: Randomized Controlled Trial. *Journal of Pain Research*, 12, 2807–2814. <https://doi.org/10.2147/JPR.S216184>
- Schmidt, P. C., Ruchelli, G., Mackey, S. C., & Carroll, I. R. (2013). Perioperative gabapentinoids: choice of agent, dose, timing, and effects on chronic postsurgical pain. *Anesthesiology*, 119(5), 1215–1221. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a9a896>
- Sebastian, B., Talikoti, A. T., Nelamangala, K., & Krishnamurthy, D. (2016). Effect of Oral Pregabalin as Preemptive Analgesic in Patients Undergoing Lower Limb Orthopedic Surgeries under Spinal Anaesthesia. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 10(7), UC01-4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18854.8081>
- Sisa, K., Huoponen, S., Ettala, O., Antila, H., Saari, T. I., & Uusalo, P. (2021). Effects of preemptive pregabalin and multimodal anesthesia on postoperative opioid requirements in patients undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *BMC Urology 2021 21:1*, 21(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12894-021-00785-9>

Syachroni, S., & Syarifah, U. (n.d.). *Riset Kesehatan Dasar*.

Widyadharna, I. P. E. (2015). Efektivitas Pregabalin untuk Terapi Nyeri Kronis: Evidence-based Review. *Cermin Dunia Kedokteran*, 42(3), 204–207.  
<https://doi.org/10.55175/CDK.V42I3.1032>