

PENELITIAN

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS KOMBINASI
GABAPENTIN-ONDANSETRON DENGAN
DEXAMETHASONE-ONDANSETRON SEBAGAI
PROFILAKSIS POSTOPERATIVE NAUSEA-VOMITING
(PONV) PADA OPERASI LAPAROSKOPI

Ihsanur Ridha, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti, Juni Kurniawaty

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, danKeperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author : Calcarina Fitriani Wisudarti, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, danKeperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia (wisudarti@yahoo.com)

Article Citation : Ihsanur Ridha, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti, Juni Kurniawaty. Perbandingan Efektivitas Kombinasi Gabapentin-Ondansetron Dengan Dexamethasone-Ondansetron Sebagai Profilaksis Postoperative Nausea-Vomiting (Ponv) Pada Operasi Laparoskop. Jurnal Komplikasi Anestesi 8(2)-2021.

ABSTRACT

Background: Post Operative Nausea and Vomiting (PONV) is a complication that most often occurs in patients undergoing surgery under general anesthesia, with an incidence rate of 40-90%. The existing combination drug guidelines to prevent PONV have not been effective in significantly reducing the incidence of PONV. There are several research results that suggest that the Gabapentin-Ondansetron combination is effective in reducing the incidence of PONV.

Objective: This study aims to compare the effectiveness of the combination of Gabapentin-Ondansetron with Dexamethasone-Ondansetron as a prophylactic of Post Operative Nausea and Vomiting (PONV) in laparoscopic surgery.

Methods: This study is a double-blind Randomized Controlled Trial/RCT involving 78 patients who underwent a laparoscopic procedure. Subjects were divided into two groups A and B. Group A was given a combination of Gabapentin 600 mg and Ondansetron 0.1 mg/kgBW. Group B was given a combination of Dexamethasone 10 mg and Ondansetron 0.1 mg/kgBW. Both groups assessed the incidence of PONV using VNRS for nausea and assessed the presence or absence of vomiting.

Results: At 15 and 30 minutes postoperatively, Gabapentin-Ondansetron was better than Dexamethasone-Ondansetron as a prophylactic of nausea ($p < 0.05$) in laparoscopic surgery. At 60, 90, and 24 hours postoperatively, the drug combination of the two groups was as good as nausea prophylaxis ($p > 0.05$) for laparoscopic surgery. Both of these drug combinations had the same effect as vomiting prophylaxis ($p > 0.05$) after laparoscopic surgery.

Conclusion: Gabapentin-Ondansetron combination is more effective than Dexamethasone-Ondansetron combination as a prophylactic of Post Operative Nausea and Vomiting (PONV) in laparoscopic surgery.

Keywords: dexamethasone; effectiveness; gabapentin; ondansetron; postoperative nausea and vomitus

PENDAHULUAN

Post Operative Nausea and Vomiting (PONV) merupakan komplikasi yang paling sering muncul pada pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum, dengan angka kejadian 40-90%. Meskipun PONV secara umum adalah komplikasi yang dapat hilang sendiri (self-limited), namun dapat menyebabkan komplikasi yang jarang dan berbahaya yang dapat menambah biaya perawatan secara keseluruhan dengan signifikan^{1,2}.

Secara umum, obat-obatan yang dapat digunakan dalam pencegahan PONV adalah obat-obatan golongan reseptor 5HT₃ (5-Hydroxytryptamine-3) antagonis, butyrophenon, dexamethasone sebagai anti inflamasi, neurokinin-1 reseptor antagonis, antihistamin dan scopolamin transdermal. Pada pasien dengan faktor resiko yang tinggi terjadi PONV sering membutuhkan lebih dari satu obat untuk pencegahan PONV^{3,4}.

Obat yang sekarang ini mulai digunakan sebagai profilaksis PONV adalah Gabapentin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kumar tahun 2017 menunjukkan kombinasi Gabapentin-Ondansetron sebagai profilaksis PONV memiliki efek yang superior dibandingkan dengan penggunaan obat secara sendiri-sendiri. Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Kim tahun 2017 yang menunjukkan bahwa kombinasi Gabapentin-Ramosetron memiliki efek superior terhadap profilaksis PONV dibandingkan dengan penggunaan secara terpisah^{2,6}.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan uji klinis randomisasi dengan ketersamaan ganda (Double Blind Randomized Controlled Trial/ RCT) yang dilaksanakan di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta dari periode juni 2020 sampai dengan agustus 2020. Dua kelompok paralel dipilih untuk membandingkan efektivitas kombinasi kelompok A (gabapentin-ondansetron) dan kelompok B (dexamethasone-ondansetron) sebagai profilaksis PONV. Pengambilan sampel penelitian menggunakan metode non probability sampling

dengan cara konsekutif selama kurun waktu tertentu.

Didapatkan 78 sampel penelitian yang menjalani operasi laparoskopi dengan general anesthesia dengan usia 18-60 tahun dan status fisik ASA I-II. Kriteria eksklusi meliputi adanya riwayat hipersensitivitas terhadap obat gabapentin, deksametasone dan ondansetron, dalam penggunaan opioid rutin, mendapatkan obat antiemetik lain atau kortikosteroid sistemik dalam 24 jam sebelum operasi dan muntah dalam 24 jam sebelum operasi. Kriteria drop out apabila jenis tindakan operasi berubah dari laparoskopi menjadi laparotomi saat operasi sudah berlangsung, pasien yang berhenti ikut serta dalam penelitian, terdapat alergi terhadap semua obat-obatan yang digunakan dalam penelitian dan jadwal operasi mundur lebih dari 6 jam setelah diberikan premedikasi oral.

Dari 78 sampel penelitian, 5 sampel mengalami drop out dikarenakan jenis tindakan operasi berubah dari laparoskopi menjadi laparotomi saat operasi sudah berlangsung. Sampel kelompok A mendapatkan 600 mg oral gabapentin 2 jam sebelum operasi, injeksi intravena 2 ml placebo sesaat setelah induksi anestesi dan injeksi intravena 0,1 mg/kgbb ondansetron 30 menit sebelum operasi selesai. Sampel kelompok B mendapatkan plasebo oral 2 jam sebelum operasi, injeksi intravena 10 mg dexamethasone sesaat setelah induksi anestesi dan injeksi intravena 0,1 mg/kgbb ondansetron 30 menit sebelum operasi selesai.

Sampel dilakukan penilaian pada menit ke-15, 30, 60, 90 dan jam ke-24 setelah pasien sadar dan bisa diajak berkomunikasi untuk kejadian PONV. Untuk kejadian nausea dihitung dengan menggunakan verbal numerical rating scale (VNRS) dengan nilai 0-10 (0= tidak ada nausea, 1-3= nausea ringan, 4-6= nausea sedang, dan 7-10= nausea berat). Untuk vomiting dinilai dengan ada atau tidaknya muntah.

Untuk membandingkan mean data demografi kedua kelompok penelitian yang berupa umur, berat badan, BMI menggunakan uji t-test tidak berpasangan. Untuk data jenis kelamin, status fisik

penderita menggunakan uji Chi-Square. Untuk membandingkan kebermaknaan perbedaan proporsi kedua kelompok penelitian dan kejadian efek samping menggunakan uji Chi-Square. Hasil

HASIL

Karakteristik sampel dari kedua kelompok disajikan pada Tabel 1 berikut. Dari data Tabel 1 didapatkan semua parameter karakteristik sampel

uji statistik dianggap bermakna apabila mempunyai nilai $p < 0,05$, dengan tingkat kepercayaan sebesar 95%.

yang diambil selama penelitian memiliki nilai $p > 0,05$ yang artinya tidak didapatkan perbedaan bermakna antara sampel penelitian pada Kelompok A dan Kelompok B.

Tabel 1. Karakteristik Sampel

		Kelompok A (n=38)	Kelompok B (n=35)	Nilai p
Umur		38,39 ± 11,64	36,06 ± 9,34	0,573
BB		60,95 ± 11,54	59,71 ± 9,72	0,707
TB		1,57 ± 0,05	1,59 ± 0,06	0,091
BMI		24,86 ± 4,64	23,75 ± 4,15	0,331
Status Fisik ASA	ASA 1	47.4%	54.3%	0,555
	ASA 2	52.6%	45.7%	
Jenis Tindakan	Digestif	31.6%	28.6%	0,876
	Obsgyn	57.9%	57.1%	
	Urologi	10.5%	14.3%	
Jenis kelamin	Laki-laki	13.2%	22.9%	0,279
	Perempuan	86.8%	77.1%	
Perokok	Tidak	89.5%	88.6%	0,902
	Ya	10.5%	11.4%	
Riw. PONV	Tidak	100.0%	100.0%	-
	Ya	0.0%	0.0%	
Durasi Anestesi		159,34 ± 45,09	164,57 ± 46,34	0,555
Durasi Operasi		129,34 ± 45,09	133,43 ± 44,90	0,574
Total Opioid		123,68 ± 23,93	121,43 ± 19,31	0,837

A : kelompok perlakuan dengan Gabapentin-Ondansetron

B : kelompok perlakuan dengan Deksametasone Ondansetron

Keterangan : BB, Berat Badan; TB, Tinggi Badan; BMI, Body Mass Index; ASA, American Society of Anesthesiologists
 nausea antara kelompok A dan kelompok B.

Perbandingan kejadian Post Operative Nausea pada operasi laparoscopi dari kedua kelompok perlakuan disajikan pada Tabel 2. Dari data yang disajikan didapatkan data nilai $p < 0,05$ pada saat pengamatan kejadian nausea pada menit ke 15 dan menit ke 30 paska operatif yang artinya didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik kejadian

Pada penelitian ini tidak didapatkan adanya kejadian vomiting pada sampel baik itu kelompok A maupun kelompok B. Hal ini menunjukkan bahwa tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna secara ststistik kejadian vomiting antara kelompok A dan kelompok B.

Tabel 2. Perbandingan Kejadian Nausea

Variabel (Kejadian Nausea)	Kelompok A (n=38)		Kelompok B (n=35)		Nilai p
	n	%	n	%	
	15 menit paska operasi				
Tanpa Nausea	33	86,8	24	68,6	0,026*
Nausea Ringan	5	13,2	5	14,3	
Nausea Sedang	0	0	6	17,1	
Nausea Berat	0	0	0	0	
30 menit paska operasi					
Tanpa Nausea	33	86,8	24	68,6	0,041*
Nausea Ringan	5	13,2	6	17,1	
Nausea Sedang	0	0	5	14,3	

Nausea Berat	0	0	0	0	
60 menit paska operasi					
Tanpa Nausea	33	86,8	24	68,6	0,054
Nausea Ringan	5	13,2	11	41,4	
Nausea Sedang	0	0	0	0	
Nausea Berat	0	0	0	0	
90 menit paska operasi					
Tanpa Nausea	34	89,5	28	80	0,211
Nausea Ringan	4	10,5	7	20	
Nausea Sedang	0	0	0	0	
Nausea Berat	0	0	0	0	
24 jam paska operasi					
Tanpa Nausea	37	97,4	34	97,1	0,732
Nausea Ringan	1	2,6	1	2,9	
Nausea Sedang	0	0	0	0	
Nausea Berat	0	0	0	0	

A : kelompok perlakuan dengan Gabapentin-Ondansetron

B : kelompok perlakuan dengan Deksametasone-Ondansetron

*) p < 0,05 = bermakna secara statistik

Tabel 3. Perbandingan Kejadian PONV pada Setiap Jenis Laparoskopi

Variabel (Janis Tindakan Laparoskopi)	Tanpa Nausea		Nausea		Nilai P
	n	%	N	%	
Digestif	21	95,4	1	4,5	0,001*
Obstetrik dan Ginekologi	36	85,7	6	14,3	
Urologi	0	0	9	100	

A : kelompok perlakuan dengan Gabapentin-Ondansetron

B : kelompok perlakuan dengan Deksametasone-Ondansetron

*) p < 0,05 = bermakna secara statistik

Dari data yang disajikan pada Tabel 3 diatas didapatkan bahwa jenis operasi laparoskopi memiliki pengaruh yang bermakna secara statistik terhadap kejadian nausea paska operasi dengan

nilai p < 0,05.

Perbandingan nyeri paska operatif pada kelompok A dan kelompok B selama perlakuan disajikan dalam Tabel 4 berikut.

Tabel 4. Perbandingan Nyeri Paska Operasi

Variabel (Nyeri Paska Operasi)	Kelompok A (n=38)		Kelompok B (n=35)		Nilai P
	n	%	n	%	
	15 menit paska operasi				
Tanpa Nyeri	0	0	0	0	0,022*
Nyeri Ringan	38	100	30	85,7	
Nyeri Sedang	0	0	5	14,3	
Nyeri Berat	0	0	0	0	
30 menit paska operasi					
Tanpa Nyeri	0	0	0	0	0,022*
Nyeri Ringan	38	100	30	85,7	
Nyeri Sedang	0	0	5	14,3	
Nyeri Berat	0	0	0	0	
60 menit paska operasi					
Tanpa Nyeri	0	0	0	0	0,022*
Nyeri Ringan	38	100	30	85,7	
Nyeri Sedang	0	0	5	14,3	
Nyeri Berat	0	0	0	0	
90 menit paska operasi					
Tanpa Nyeri	0	0	0	0	0,105
Nyeri Ringan	38	100	32	91,4	
Nyeri Sedang	0	0	3	8,6	
Nyeri Berat	0	0	0	0	
24 jam paska operasi					

Tanpa Nyeri	35	92,1	29	82,9	0,179
Nyeri Ringan	3	7,9	6	17,1	
Nyeri Sedang	0	0	0	0	
Nyeri Berat	0	0	0	0	

A : kelompok perlakuan dengan Gabapentin-Ondansetron

B : kelompok perlakuan dengan Deksametasone-Ondansetron

*) $p < 0,05$ = bermakna secara statistik

Keadaan lain yang muncul selama pengamatan adalah terdapat keluhan mengantuk yang muncul pada 7 sampel kelompok A dan tidak ditemukan pada sampel kelompok B. Keadaan ini terjadi pada sampel yang jadwal operasinya mundur dari jadwal yang seharusnya sehingga memunculkan keluhan mengantuk sebagai efek dari kombinasi obat yang digunakan. Untuk kondisi lain seperti pusing dan nyeri kepala tidak didapatkan selama pengamatan pada semua sampel.

DISKUSI

Dari data hasil penelitian yang disajikan pada Tabel 1, gambaran karakteristik subyek penelitian pada kedua kelompok menunjukkan hasil tidak ada perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Dari hasil tersebut maka kedua kelompok dikatakan homogen dan dapat dilakukan perbandingan.

Pada pengamatan menit ke 15 dan 30 paska operatif, jumlah sampel kelompok gabapentin-ondansetron yang bebas dari nausea lebih banyak dibandingkan dengan kelompok dexamethasone-ondansetron. Kelompok gabapentin-ondansetron bebas dari gejala nausea sebanyak 33 dari 38 sampel (86,8%) dan kelompok dexamethasone-ondansetron bebas dari gejala nausea sebanyak 24 dari 35 sampel (68,6%). Setelah dilakukan uji statistik untuk data pengamatan menit ke 15 dan menit ke 30, didapatkan nilai $p < 0,05$ yang artinya terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara kedua kelompok dalam menurunkan kejadian nausea paska operatif.

PONV umum terjadi setelah anestesi dan pembedahan dengan kejadian keseluruhan 25-30%. Gabapentin telah terbukti bermanfaat dalam mengurangi mual yang diinduksi kemoterapi dalam studi pendahuluan. Mitigasi aktivitas neurotransmitter tachykinin oleh gabapentin telah menjadi mekanisme yang dipercaya sebagai titik kerja dalam mencegah kejadian PONV. Selain itu, gabapentin mengurangi kecemasan pra operasi

yang merupakan salah satu pencetus PONV^{7,8}.

Pada penelitian ini didapatkan jumlah kejadian PONV pada masing-masing jenis laparoskopi yang disajikan pada Tabel 3. Dari uji statistik antara jenis tindakan laparoskopi dan kejadian nausea paska operatif didapatkan nilai $p < 0,05$ yang artinya didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis tindakan laparoskopi dengan kejadian nausea paska operatif. Pada penelitian ini didapatkan persentase kejadian PONV pada operasi laparoskopi urologi lebih tinggi dibandingkan dengan jenis laparoskopi lainnya. Hal ini dapat disebabkan karena manipulasi posisi pasien lebih banyak dibandingkan dengan jenis laparoskopi lainnya, selain itu durasi operasi pada operasi urologi lebih lama dibandingkan dengan jenis laparoskopi lainnya.

Banyak prosedur bedah terkait dengan insiden PONV yang tinggi. Temuan ini telah menyebabkan banyak mekanisme sebab akibat yang dihipotesiskan untuk berbagai jenis prosedur bedah (stimulasi timpanoplasti dan vestibular, adenotonsilektomi dan menelan darah, pembedahan payudara dan beban emosional, pembedahan laparoskopi dan iritasi peritoneum, pembedahan abdomen dan pelepasan serotonin, dan histerektomi dan stimulasi vagal) semuanya menghasilkan kecenderungan untuk menentukan jenis pembedahan dalam uji coba antiemetik.

Selama pengamatan didapatkan data pada kedua kelompok gabapentin-ondansetron dan kelompok dexamethasone-ondansetron sama-sama tidak terdapat sampel yang mengalami vomiting sehingga berdasarkan analisis statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kombinasi obat sebagai profilaksis vomiting.

Data tambahan yang dapat menyebabkan profilaksis PONV pada kelompok gabapentin-ondansetron lebih baik dibandingkan dengan kelompok dexamethasone-ondansetron adalah nyeri paska operatif. Nyeri paska operatif dinilai

dengan menggunakan skala NRS (Numerical Rating Scale) dan dikelompokkan menjadi 4 kategori yaitu tanpa nyeri, nyeri ringan, sedang dan berat yang dinilai pada menit ke-15, menit ke-30, menit ke-60, menit ke-90 dan jam ke-24 paska operasi.

Dari data yang telah disajikan sebelumnya pada Tabel 4, didapatkan hasil penilaian nyeri paska operatif pada menit ke-15, menit ke-30 dan menit ke-60 memiliki nilai $p < 0,05$ yang artinya didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik antara kedua kelompok perlakuan. Kelompok gabapentin-ondansetron memiliki efek menurunkan nyeri paska operatif pada 60 menit pertama paska operatif untuk operasi laparoskopi dibandingkan dengan kelompok dexamethasone-ondansetron.

Penggunaan kombinasi gabapentin-ondansetron dapat menurunkan nyeri paska operatif lebih baik pada 60 menit pertama karena gabapentin memiliki efek antinoseptif. Sejumlah mekanisme mungkin terlibat dalam aksi gabapentin. Target farmakologis yang mungkin dari gabapentin adalah aktivasi selektif dari reseptor GABAB heterodimer yang terdiri dari sub unit GABAB_{1a} dan GABAB_{210,11}.

Saat ini VGCC (Voltage Gate Calcium Channel) adalah target anti-noseptif gabapentin yang paling mungkin. Hasil yang didapatkan dari pengikatan gabapentin ke subunit $\alpha 2\delta$ adalah pengurangan pelepasan neurotransmitter dan karenanya terjadi penurunan hipereksitabilitas neuronal¹².

Kondisi mengantuk muncul pada 7 sampel kelompok gabapentin-ondansetron dan tidak ditemukan pada sampel kelompok B. Gabapentin dapat ditoleransi dengan baik dan memiliki beberapa efek samping. Dari hasil review data sebuah controlled trial menyebutkan gabapentin memiliki efek samping seperti somnolen (20% subjek), dizziness (18% subjek), ataxia (13% subjek) dan fatigue (11% subjek).

Ada beberapa keterbatasan yang didapatkan pada penelitian ini. Yang pertama adalah tidak dilakukannya penyeragaman tingkat pendidikan semua sampel, hal ini dapat menyebabkan bias

pada sampel dalam memahami penjelasan peneliti terkait definisi dari nausea dan vomiting. Yang kedua adalah tidak dilakukannya penyeragaman semua sampel penelitian untuk mengurangi kemungkinan adanya bias yang dapat menjadi penyebab munculnya PONV karena resiko yang berbeda-beda pada setiap sampel seperti jenis kelamin, riwayat perokok, riwayat PONV atau motion sickness dan jenis tindakan.

KESIMPULAN

Kombinasi gabapentin-ondansetron lebih efektif daripada kombinasi dexamethasone-ondansetron sebagai profilaksis Post Operative Nausea and Vomiting (PONV) pada operasi laparoskopi.

Kombinasi gabapentin-ondansetron dapat digunakan sebagai salah satu alternatif sebagai profilaksis PONV pada operasi laparoskopi.

Perlu dilakukan penelitian lanjutan tentang perbandingan kombinasi gabapentin-ondansetron dan dexamethasone-ondansetron dengan menyeragamkan semua faktor risiko yang dapat menimbulkan PONV sehingga bias terhadap hasil penelitian dapat dikurangi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dewinter, G., Staelens, W., Veef, E., Teunkens, A., Velde, M. 2018. Simplified Algorithm for The Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: A Before and After Study. *British Journal of Anaesthesia* 324-9
2. Kumar, N., Kant, S., Sanjeev, O., Gupta, A., Bhadani, U., Kumar, M. 2017. Combination of Oral Gabapentin and I.V Ondansetron for The Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting in Females After Laparoscopic Cholecystectomy Surgery: A Prospective and Comparative Study. *India Journal of Applied Research* 24:8494-9
3. Morgan, GE., Mikhail, MS., Muray, MJ. 2013. *Clinical Anesthesiology, 5th edition Section II Clinical Pharmacology*. Lange Medical Books 283-6
4. Ham, S.Y., Shim, YH., Kim, EH., Son, MJ., Park, WS., Lee, JS. 2016. Aprepitant for Antiemesis After Laparoscopic Gynaecological Surgery: a

- Randomised Controlled Trial. *European Journal Anaesthesiology*. 33(2):90–5.
5. Bilgen, Sevgi., Burcan, Kizilcik., Murat, Haliloglu., Gazi, Yildirim., Elif, Kaspar., Ozge, Koner. 2018. Effect of The Dexamethasone-Ondansetron Combination Versus Dexamethasone-Aprepitant Combination to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*. 46(5): 373-380
 6. Kim, K.M., Huh, J., Lee, S, K., Park, E, Y., Lee, J, M., Kim, H. 2017. Combination of Gabapentin and Ramosetron for The Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting after Gynecologic Laparoscopic Surgery: A Prospective Randomized Comparative Study. *Bio Med Central Anesthesiology* 240:365-372
 7. Guttuso, T., Roscoe, J., Griggs, J. 203. Effect of Gabapentin on Nausea Induced by Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *Lancet* 361:1703–5
 8. Me'nigaux, C., Adam, F., Guignard, B., Sessler, DI., Chauvin, M. 2005. Preoperative Gabapentin Decreases Anxiety and Improves Early Functional Recovery from Knee Surgery. *Anesthesia Analgesia* 100:1394–9
 9. Ronald, D Miller. 2015. *Miller's Anesthesia* Eight Edition Chapter 97: Post Operative Nausea and Vomiting. Elsevier 2947-73
 10. Bonhaus, DW., Loo, C., Secchi, R., et al. 2002. Effects of the GABAB receptor antagonist CGP 55845 on the anticonvulsant and anxiolytic actions of gabapentin (XIVth World Congress of Pharmacology, San Francisco: ASPET). *Pharmacologist* 44:A100
 11. Mixcoatl-Zecuatl, T., Medina-Santilla'n, R., Reyes-Garcia, G., Vidal-Cantu', GC., Granados-Soto, V. 2004. Effect of K β Channel Modulators on the Antiallodynic Effect of Gabapentin. *European Journal Pharmacology* 484:201–8
 12. Coderre, TJ., Kumar, N., Lefebvre, CD., Yu, JSC. 2005. Evidence that Gabapentin Reduces Neuropathic Pain by Inhibiting the Spinal Release of Glutamate. *Journal Neurochemical* 94:1131–9