

Efektifitas Rebusan Daun Babadotan Dan Kombinasinya dengan Pregabalin Sebagai Anti Nyeri Neuropatik Serta Uji Toksisitas Akutnya

(The Effectiveness Of Babadotan Leaves Aqueous Extract And Its Combination With Pregabalin As Anti Neuropathic-Pain And Acute Toxicity Testing)

YEDY PURWANDI SUKMAWAN*, HENDY SUHENDY, MARITSA NURFATWA

Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Jawa Barat, Indonesia.

Diterima 21 Januari 2021, Disetujui 19 September 2021

Abstrak: Nyeri neuropatik merupakan kondisi yang sulit untuk ditangani dan mengakibatkan penurunan kualitas hidup. Penelitian bertujuan untuk mengetahui efek rebusan daun *Ageratum conyzoides* L (AC) sebagai anti-nyeri neuropatik disertai profil keamanannya. Hewan percobaan (mencit) dikelompokkan menjadi tujuh kelompok dengan masing-masing terdiri dari 5 hewan. Pada semua kelompok diberikan induksi piridoksin (400 mg/Kb BB) selama 14 hari kecuali kelompok normal, yang diikuti pemberian sediaan sesuai dengan kelompoknya serta dilanjutkan dengan pengujian *thermal allodynia*, *hiperalgesia*, dan *wire hang*. Pengujian toksisitas akut menggunakan tikus dengan menggunakan dosis 2000 mg/kg BB. Hasil *thermal allodynia* dan *hiperalgesia* menunjukkan AC-II memberikan efek peningkatan *threshold pain* lebih baik dibandingkan AC-I. Pada kombinasi AC-II dan pregabalin memberikan efek paling baik dibandingkan dengan kelompok lainnya dan menunjukkan efek sinergistik. Akan tetapi, efek AC-II mengalami penurunan (reversal) bila dikombinasikan dengan *naloxone*, hal ini menunjukkan adanya keterlibatan pada reseptor opioid (μ , κ and σ). Pengujian *wire hang* menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan dalam *falling score* ($p > 0.053$) dan *reaching score* ($p: 0.903$), hal ini menunjukkan bahwa AC-II tidak mengakibatkan gangguan terhadap fungsi motorik. Pada pengujian toksisitas akut, tidak ditemukan gejala toksisitas ataupun kematian terhadap hewan percobaan. Berdasarkan hal tersebut maka dapat disimpulkan bahwa rebusan daun babadotan berpotensi sebagai anti-nyeri neuropatik.

Kata kunci: *Ageratum conyzoides*, rebusan, anti-nyeri neuropatik.

Abstract: Neuropathic pain is a condition that is difficult to treated and impaired quality of life. The objective of the study was to determine the anti-neuropathic pain effectivity of *Ageratum conyzoides* aqueous extract and the acute toxicity study. We had 7 groups (normal, negative, pregabalin, ageratum. conyzoides-I (AC-I) 50mg/kg BW, A. conyzoides-II (AC-II) 100mg/kg BW, combination of pregabalin and AC-II), combination of AC-II and naloxone). Each group contain 5 animals (mice). All groups was induced with pyridoxine 400 mg/kg BW i.p for 14 days to cause neuropathy and followed by hyperalgesia, allodynia, and wire-hang test. In the acute toxicity study, we had 1 group and contain 5 animals (rats). The results of the hyperalgesia and allodynia study showed the effect of AC-II was better than AC-I. The combination of pregabalin and AC-II was better than AC-II as monotherapy ($p < 0.05$). However, AC II activity was abolished when combined with naloxone. In wire hang test demonstrated no difference between falling score ($p: 0.053$) and reaching score (0.903), that showed AC-II wasn't impaired the motoric system. No death or toxicity symptoms were observed for 14 days in the acute toxicity study. A. conyzoides aqueous extract is potential for anti-neuropathic pain..

Keywords: *Ageratum conyzoides*, feces, water extract, anti-neuropathic pain.

*Penulis korespondensi:
Email: yedipur@gmail.com

PENDAHULUAN

NYERI neuropatik dihasilkan akibat adanya disfungsi atau kerusakan pada syaraf⁽¹⁻³⁾. Penderita nyeri neuropatik mengalami penurunan kualitas hidup. Para penderita menjelaskan hambatan yang terjadi akibat nyeri yang dideritanya seperti kemampuan bekerja, kemampuan mobilitas, serta dampak sosial. Selain itu, terdapat beban biaya yang besar pada penderita nyeri baik biaya langsung ataupun tidak langsung⁽⁴⁻⁵⁾.

Penggunaan obat-obatan anti neuropatik seperti pregabalin terbukti efektif serta dapat meningkatkan kualitas hidup pasien. Terdapat beberapa kekurangan seperti efek samping sedasi, hipotensi ortostatik, resiko terjatuh, dan hipersensitifitas yang dapat mengancam jiwa⁽⁶⁻⁹⁾. Berdasarkan hal ini, maka pencarian obat baru dengan efek samping yang lebih ringan untuk keadaan nyeri neuropatik perlu dilakukan.

Ageratum conyzoides atau yang sering dikenal di Indonesia sebagai babadotan atau bandotan secara empiris telah digunakan sebagai obat untuk penahan rasa sakit dan obat^(10,11). Data etnofarmakologi babadotan menunjukkan telah digunakan untuk berbagai macam pengobatan seperti pencahar, optalmik, anti-piretik, kolik, penyembuhan luka, sakit kepala, sesak, infeksi, diare, reumatik, analgesik dan anti-inflamasi, pelindung kardiovaskular, anti alergi, insomnia, digunakan pada penderita HIV, hemostatik, dan hemostatik yang diinduksi kombinasi asetosal, clopidogrel dan enoxaparin⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Meskipun sudah terdapat penelitian mengenai efek analgesik dan antiinflamasi, akan tetapi efek anti-nyeri neuropatik rebusan daun babadotan serta kombinasinya dengan pregabalin masih belum diketahui. Bila pada hasil penelitian daun babadotan ini memiliki aktifitas anti-nyeri neuropatik dan terdapat efek sinergis dalam kombinasinya, maka kita dapat menurunkan dosis pregabalin yang akhirnya dapat menurunkan efek samping yang terjadi. Berdasarkan hal tersebut maka pengujian aktifitas anti-nyeri neuropatik daun babadotan perlu dilakukan pengujian sebagai novel pengobatan neuropatik disertai pengujian keamanannya.

BAHAN DAN METODE

BAHAN. Pyridoxine (Brataco), naloxone (Fahrenheit), Daun kering babadotan, aqua pro injection (Ikapharmindo), pregabalin (Pfizer).

Alat. Alat yang digunakan yaitu: Eddy's hot plate, syringe 1 mL dan 3 mL, panci Infus, wire hang (panjang 55 cm, jarak atas-bawah 35 cm), sode oral, stopwatch, gelas ukur 10, 25, 50 dan 100 mL.

METODE. Penyediaan Hewan Uji. Seluruh prosedural dalam penelitian ini telah dilakukan penelaahan dan disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Universitas Padjadjaran dengan nomor no. 938/UN6.KEP/EC/2019. Hewan yang digunakan pada penelitian ini adalah mencit putih jantan galur swiss webster dengan berat 20-25 g. Hewan uji diaklimatisasi terlebih dahulu selama 5 hari. Hewan ditempatkan pada kondisi standar dengan temperatur 25 °C, kelembaban 50-70% dan siklus 12 jam gelap/12 jam terang. Hewan diberikan makanan standar dan minuman ad libitum.

Penyediaan Tanaman. Daun Babadotan (*A. conyzoides* L) didapatkan dari daerah Singaparna, Kabupaten Tasikmalaya. Tanaman diidentifikasi di Herbarium Sekolah Ilmu Teknologi Hayati, Institut Teknologi Bandung, Jawa Barat, Indonesia. Daun yang diperoleh dicuci menggunakan air mengalir, dikeringkan dan diserbukkan. Serbuk daun ini merupakan bahan uji untuk pengujian aktivitas anti-nyeri neuropatik.

Pengujian Skrining Fitokimia. Pengujian skrining fitokimia meliputi flavonoid, kuinon, tanin, saponin, alkaloid, monoterpen-seskuiterpen.

Pembuatan Rebusan Daun Babadotan. Rebus daun babadotan yang telah diserbukkan dalam air mendidih selama 15 menit. Rebusan ini digunakan sebagai bahan uji.

Pengelompokkan Hewan Uji. Hewan dikelompokkan menjadi tujuh kelompok masing-masing 5 hewan. Kelompok tersebut terdiri dari kelompok normal, kelompok negatif (piridoksin secara *intraperitoneal* (i.p) dosis 400 mg/Kg BB selama 14 hari sehari dua kali), kelompok positif (piridoksin secara i.p dosis 400 mg/Kg BB selama 14 hari sehari dua kali, kemudian diberikan pregabalin dosis 0.195 mg/20 g BB mencit), kelompok I (piridoksin secara i.p dosis 400 mg/Kg BB selama 14 hari sehari dua kali, kemudian diberikan infusa daun AC 0,2 mL dengan dosis 50 mg/Kg BB), kelompok II (piridoksin secara i.p dosis 400 mg/Kg BB selama 14 hari sehari dua kali, kemudian diberikan infusa daun AC 0,2 mL dengan dosis 100 mg/Kg BB). Kelompok III (piridoksin secara i.p dosis 400 mg/Kg BB selama 14 hari sehari dua kali, kemudian diberikan kombinasi infusa daun AC 0,2 mL dengan dosis 100 mg/Kg BB dan pregabalin dosis 0,195 mg/20 g BB mencit), Kelompok IV (piridoksin secara i.p dosis 400 mg/Kg BB selama 14 hari sehari dua kali, kemudian diberikan naloxone (4mg/kg BB sc) dan 15 menit kemudian diberikan infusa daun AC dengan aktivitas terbaik.

Pengujian Thermal hyperalgesia. Hewan percobaan ditempatkan pada hot plate dengan temperatur terjaga pada 50±1 °C. Pengujian dilakukan

dalam 15 detik. Respon yang dilihat adalah terjadinya lompatan atau menjilati telapak kakinya, kemudian dicatat waktu reaksinya menggunakan *stopwatch*.

Pengujian *Thermal Allodynia*. Hewan percobaan ditempatkan pada *hot plate* dengan temperatur terjaga pada 40 ± 1 °C. Pengujian dilakukan dalam 60 detik. Respon yang dilihat adalah terjadinya lompatan atau menjilati telapak kakinya, kemudian dicatat waktu reaksinya menggunakan *stopwatch*.

Pengujian *Wire Hang*. Hewan percobaan dibiarkan menggantung pada alat uji yang telah disediakan (panjang kabel 55 cm, jarak atas-bawah 35 cm). Pengujian dilakukan dalam waktu 180 detik. Respon yang dilihat meliputi 3 parameter yaitu *falling score* dan *reaching score*. Pengujian ini dilakukan untuk mengetahui fungsi motorik.

Pengujian Toksisitas Akut. Uji Toksisitas ini berdasarkan peraturan KBPOM No. 7 tahun 2014 tentang pedoman uji toksistas non-klinik secara *in vivo* dan menurut OECD No. 425. Uji toksistas ini menggunakan 5 hewan percobaan tikus betina galur wistar dan diberikan pemerian rebusan daun babadotan dengan dosis 2000 mg/Kg. Bila hewan percobaan mati, maka pengujian dilakukan pada satu hewan lainnya, bila hewan tersebut kembali mati maka pengujian dihentikan. Akan tetapi, bila hewan hidup maka pengujian dilakukan secara berurutan pada 3 hewan uji lainnya. Pengamatan dilakukan pada 4 jam pertama pada hari kesatu dan dilanjutkan sehari sekali setiap harinya sampai hari ke 14. Hasil pengamatan yang diamati adalah jumlah kematian hewan percobaan serta waktu terjadinya. Selain itu, parameter toksistas lain seperti warna kulit, mata, salivasi, respirasi, urinasi (warna), gatal dan kejang atau tremor juga dilakukan pengamatan.

Analisa Statistika. Seluruh data disajikan dalam bentuk rata-rata \pm SD. Data dilakukan analisa statistika menggunakan *One way ANOVA* apabila data normal dan homogen, akan tetapi bila tidak normal dan homogen maka menggunakan pengujian non parametrik. Data ANOVA dilanjutkan dengan uji *post-hoc Tukey*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Skrining Fitokimia. Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa simplisia dan rebusan daun babadotan (*A. conyzoides*) memberikan hasil positif terhadap metabolit sekunder flavonoid, tanin dan monoterpen-seskuiterpen. Babadotan sangat kaya akan tannin, flavonoid dan monoterpen-seskuiterpen^(15,18). Hasil skrining fitokimia diperlihatkan pada Tabel 1.

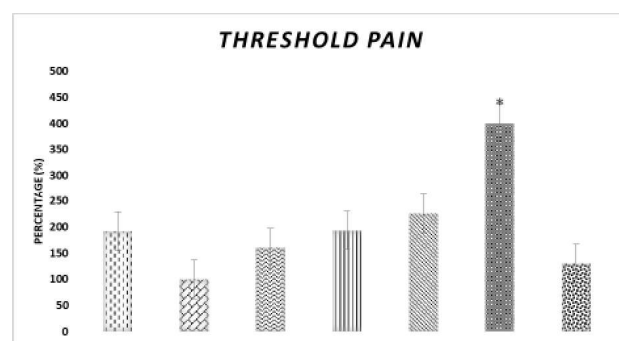
Tabel 1. Hasil skrining fitokimia.

No	Metabolit Sekunder	Simplisia	Rebusan
1	Flavonoid	+	+
2	Kuinon	-	-
3	Tanin	+	+
4	Saponin	-	-
5	Alkaloid	-	-
6	Monoterpen-Seskuiterpen	+	+

Keterangan: positif (+); negatif (-)

Terdapat dua puluh satu flavonoid yang telah dilaporkan terkandung dalam seluruh bagian tanaman termasuk 119 polymethoxylated flavones, scutellarein-5,6,7,1-tetrahydroxyflavone, quercetin, quercetin-3-rhamnopyranoside, kaempferol, 14 polymethoxy flavones, Eupalestin, quercetin-3- rhamnopyranoside and kaempferol 3,7- diglucopyranoside, isoflavone glycoside, 5,7,2,19-tetrahydroxy-6,3-di-(3,3-dimethylallyl)- isoflavone 5-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 19)- α -L-rhamnopyranoside^(16,17). Selain kandungan flavonoid, telah dilaporkan pula mengenai kandungan 60 senyawa dalam minyak atsiri *A. conyzoides* dengan kandungan senyawa tertinggi yaitu precocene II⁽¹⁸⁾.

Allodynia. Berdasarkan hasil pengujian *thermal allodynia* (40 °C) pada kelompok negatif pada Gambar 1, menunjukkan penurunan waktu *threshold pain* dibandingkan kelompok normal. Hal ini menunjukkan kerusakan pada syaraf yang diakibatkan induksi piridoksin (*positive neuropathy/gain of functions*). Sebaliknya, pada kelompok lainnya yaitu kelompok normal, pregabalina, AC-I, AC-II, AC-II plus pregabalina terjadi peningkatan persentase *threshold pain* sebesar 190%, 160%, 193%, 225% dan 400% dibandingkan kelompok negatif.



Gambar 1. Hasil pengujian *thermal Allodynia*.

Keterangan:

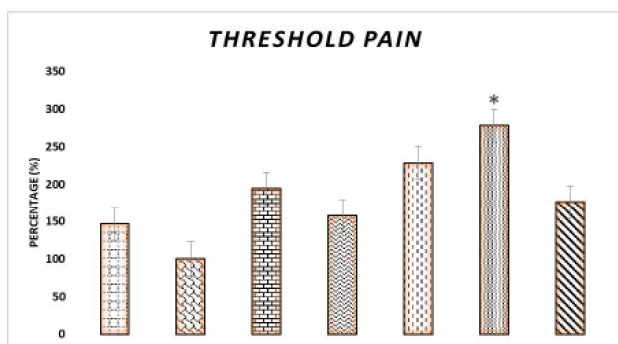
*Menunjukkan terdapat perbedaan bermakna dibandingkan kelompok negatif.

Keterangan kiri ke kanan : kelompok normal, negatif, pregabalina, AC-I, AC-II, AC-II + pregabalina, AC + naloxone.

Kelompok AC-II memberikan efek paling kuat dalam penggunaannya sebagai monoterapi. Akan tetapi aktifitas anti-neuropatik kelompok AC-II mengalami penurunan aktifitas dari 225% menjadi 129% (penurunan sebesar 96%) setelah penambahan *naloxone*.

Kombinasi antara AC-II dan pregabalin menunjukkan aktifitas paling kuat secara signifikan ($p < 0.05$) dibanding dengan kelompok normal, negatif, pregabalin dan AC-I. Akan tetapi, bila dibandingkan kelompok AC-II tidak memberikan perbedaan signifikan ($p: 0.069$) meskipun kelompok kombinasi AC-II dan pregabalin memberikan peningkatan threshold pain lebih besar dibandingkan kelompok AC-II sebagai monoterapinya. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi antara AC-II dan pregabalin memberikan efek sinergistik.

Hyperalgesia. Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan pada pengujian *threshold pain hyperalgesia* yang diperlihatkan pada Gambar 2, terdapat peningkatan persentase *threshold pain* pada kelompok normal, pregabalin, AC-I, AC-II, AC-II plus pregabalin bila dibandingkan dengan kelompok negatif sebesar 146%, 194%, 157%, 228% dan 278%. Sedangkan kelompok AC-II mengalami penurunan aktifitas dari 228% (AC-II alone) menjadi 176% (penurunan sebesar 96%) setelah penambahan *naloxone*. Hal ini mengindikasikan aktivitas anti-nyeri neuropatik AC melalui sistem syaraf pusat yaitu pada opioid reseptor. Telah diketahui bahwa *naloxone* memiliki afinitas yang tinggi (200 kali lipat) sehingga memberikan efek kompetitif pada reseptor μ , κ and σ di sistem syaraf pusat yang mengakibatkan reversal terhadap efek opioid^(19,20).



Gambar 1. Hasil pengujian termal *Hiperalgnesia*.

Quercetin diketahui terkandung didalam daun babadotan^(16,17). Pada penelitian yang dilakukan Anjaneyulu dan Chopra (2003) menyatakan bahwa quercetin memberikan efek anti-neuropatik terhadap mencit diabetes melalui modulasi terhadap reseptor opioid⁽²¹⁾. Akan tetapi Gim et al (2015) menyatakan

bahwa quercetin tidak terlibat dalam modulasi kanal kalsium⁽²²⁾. Selain quercetin, dalam daun babadotan juga diketahui mengandung kaempferol. Kaempferol diketahui memiliki efek analgesik dan anti-inflamasi⁽²³⁾. Akan tetapi, Sukmawan et al (2021) menunjukkan bahwa komponen minyak atsiri yang terkandung dalam *A. conyzoides* yang berperan dalam aktivitas anti-nyeri neuropatik, dengan precocene II merupakan kandungan yang paling besar dalam minyak atsiri⁽¹⁸⁾.

Wire Hang. Kelompok AC-II dilanjutkan untuk pengujian wire hang dikarenakan memberikan hasil paling baik dibanding kelompok AC-I pada pengujian *Allodynia* dan *Hyperalgesia*. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dalam pengujian wire hang menunjukkan bahwa kelompok AC-II dosis 100 mg/kg BB tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap fungsi motorik dibandingkan kelompok negatif dengan nilai *p falling score* yaitu 0.053 dan nilai *p reaching score* yaitu 0.903. Hal ini berbeda dengan *pregabalin* sebagai *first line of choice for neuropathic pain* yang memiliki efek samping kehilangan keseimbangan dan masalah terhadap memori atau konsentrasi⁽²⁴⁾. Efek samping yang kehilangan keseimbangan ini mengakibatkan penurunan kualitas hidup dan kehilangan waktu kerja serta dapat meningkatkan resiko peningkatan jatuh (*falls*) yang pada akhirnya akan meningkatkan resiko morbiditas dan mortalitas⁽²⁵⁾.

Toksitas Akut. Hasil dari pengujian toksisitas akut pada dosis 2000 mg/kgBB rebusan daun babadotan (*Ageratum conyzoides*) tidak mengakibatkan kematian pada satupun hewan percobaan yang dilakukan pemantauan selama 14 hari. Akan tetapi pada awal 30 menit awal seluruh hewan percobaan menunjukkan perilaku seperti menjilat kaki, mengusap mulut, telinga dan kepalanya oleh kaki depan dan belakangnya. Tingkah laku tersebut bukan merupakan tanda-tanda toksisitas, melainkan keadaan normal yang disebut dengan *self grooming* untuk membersihkan dirinya sendiri setelah diberikan sediaan melalui oral⁽²⁶⁾.

SIMPULAN

Rebusan daun babadotan kelompok AC-II menunjukkan efek anti-nyeri neuropatik paling baik melalui mekanisme kerja yang melibatkan reseptor opioid. Rebusan ini juga memberikan efek sinergistik bila dikombinasikan dengan pregabalin dan tidak memberikan gejala toksik atau gangguan terhadap fungsi motorik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terimakasih kepada kementerian riset, teknologi dan pendidikan tinggi yang telah mendanai penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain. 1986. (suppl 3): S1–S225.
2. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. Anesth Analg. 2007. 105: 205-21.
3. Sweetman SC. Martindale the complete drugs reference “thirty sixth edition”. London: Pharmaceutical Press. 2009. p. 2
4. O’Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. PharmacoEconomics. 2009. 27(2): 95–112.
5. Cruccu G and Truini A. A review of neuropathic pain: from guidelines to clinical practice. Pain Ther. 2017. 6(Suppl 1): 35-42.
6. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. Epilepsy research. 2007. 73(2): 137–50.
7. Bamanikar A, Dhobale S, Lokwani S. Pregabalin hypersensitivity in a patient treated for postherpetic neuralgia. Indian J Pharmacol. 2013. 45(5):522-3.
8. Mehta M, Shah J, Khakhkhar T, Shah R, Hemavathi KG. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with carbamazepine administration: Case series. J Pharmacol Pharmacother. 2014. 5(1): 59-62.
9. Ono Y, Shimo T, Shirafuji Y, Hamada T, Masui M, Obata K, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome caused by carbamazepine used for the treatment of trigeminal neuralgia. Case Rep Dent. 2016. 2016: 4605231.
10. Dharma AP. Indonesian Medicinal Plants [Tumbuhan Obat Indonesia]. Jakarta: Balai Pustaka; 1987.
11. BPOM RI. *Ageratum conyzoides* L. Direktorat obat asli Indonesia. 2008.
12. Singh SB, Devi WR, Marina A, Devi WI, Swapana N, Singh CB. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Ageratum conyzoides* Linn (Asteraceae). J.Med. Plant. Res. 2013. 7(8): 371-85.
13. Sukmawan, YP and Suhendy H. Hemostatic effect of ethanolic extract of *Ageratum conyzoides* L to strain of mice male swiss webster induced with combination of aspirin, clopidogrel and enoxaparin. Asian J Pharm Clin Res. 2017. 10(7): 276-9.
14. Suhendy H and Sukmawan YP. Aktivitas immunomodulator ekstrak etanol daun babadotan [*Ageratum conyzoides* (L.)] Terhadap mencit jantan galur swiss webster. Journal of Pharmacopolium. 2019. 2(1): 9-14.
15. Amadi BA, Duru MKC, Agomuo EN. Chemical profiles of leaf, stem, root and flower of *Ageratum conyzoides*. Asian J. Plant Sci. Res. 2012. 2(4): 428-32.
16. Hasan MMd, Shahid-Ud-Daula AFM, Jahan IA, Nimmi I, Adnan T, Al-Mansur A, et al. Anti-inflammatory activity, total flavonoids and tannin content from the ethanolic extract of *Ageratum conyzoides* linn. Leaf. Int.J.Pharm.Phytopharmacol.Res. 2012. 1(5): 234-41.
17. Chauhan A and Rijhwani S. A Comprehensive review on phytochemistry of *Ageratum conyzoides* linn. (Goat weed). Ijetmas. 2015. 3: 348-58.
18. Sukmawan, YP, Anggadiredja, K, Adnyana, IK. Anti-neuropathic pain activity of *Ageratum conyzoides* L due to the essential oil components. CNS & neurological disorders drug targets. 2021. 20(2), 181–9.
19. Wang HY, Frankfurt M, Burns LH. High-affinity naloxone binding to filamin a prevents mu opioid receptor-Gs coupling underlying opioid tolerance and dependence. PLoS One. 2008. 3(2): e1554.
20. Jordan MR, Morrisonponce D. Naloxone. In: StatPearls [serial online]. 2019 Jan. Diambil dari URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441910/>. diakses 31 Mei, 2019.
21. Anjaneyulu M, Chopra K. Quercetin, a bioflavonoid, attenuates thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003. 27(6): 1001-5.
22. Gim H, Nam JH, Lee S, Shim JH, Kim HJ, Ha KT, et al. Quercetin inhibits pacemaker potentials via nitric oxide/cGMP-dependent activation and trpm7/ano1 channels in cultured interstitial cells of cajal from mouse small intestine. Cell Physiol Biochem. 2015. 35: 2422-43.
23. Parveen Z, Deng Y, Saeed MK, Dai R, Ahamad W, Yu YH. Antiinflammatory and analgesic activities of *Thesium chinense* Turcz extracts and its major flavonoids, kaempferol and kaempferol-3-O-glucoside. Yakugaku Zasshi. 2007. 127(8):1275-9.
24. Ogburu O. Lyrica Side Effects [serial online]. 2019 April. diambil dari URL: <https://www.rxlist.com/lyrica-side-effects-drug-center.htm>. diakses 31 Mei, 2019.
25. Çağlar Okur S, Vural M, Pekin Doğan Y, Mert M, Sayiner Çağlar N. The effect of pregabalin treatment on balance and gait in patients with chronic low back pain: a retrospective observational study. J Drug Assess. 2019. 8(1): 32-5.
26. Kalueff AV, Stewart AM, Song C, Berridge KC, Graybiel AM, Fentress JC. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. Nat Rev Neurosci. 2016. 17(1): 45-59.