

Perbandingan antara Kombinasi Ibuprofen dan Paracetamol dengan Ibuprofen terhadap Derajat Nyeri dan Kadar Substansi-P Pasca Seksio Sesarea dengan Anestesi Spinal

Abdullah Syawal¹, Muh. Ramli Ahmad¹, Nur Surya Wirawan¹, Andi Muh. Takdir Musba¹, Ratnawati Muhadi², Madonna Damayanthie¹

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/RSIA Siti Fatimah, Makassar

Abstrak

Latar Belakang: Nyeri pasca seksio sesarea (SC) merupakan permasalahan sangat penting yang dihadapi pada pasien pascabedah. Analgesia preventif mencegah nyeri, aferen sensorik dan sensitisasi saraf pusat sebelum stimulasi nosiseptif.

Tujuan: Membandingkan efek pemberian analgetik preventif antara kombinasi ibuprofen 400 mg dan paracetamol 1 g intravena dengan ibuprofen 800 mg intravena terhadap skor *numeric rating scale* (NRS) dan kadar substansi-P (SP) pasca SC dengan anestesi spinal.

Subjek dan Metode: Uji klinis acak tersamar ganda. Sampel terdiri atas 2 kelompok yakni K1 (kelompok yang mendapatkan ibuprofen 400 mg dan paracetamol 1 g intravena 30 menit prabedah) dan P2 (kelompok yang mendapatkan ibuprofen 800 mg intravena 30 menit prabedah) dilanjutkan pascabedah dengan jumlah sampel masing-masing 15 orang. Data dianalisis dengan *Mann Whitney* dan *independent T-test* dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$.

Hasil: NRS diam dan gerak pada jam ke 4, 8 dan 12 pasca SC pada K1 lebih rendah dibandingkan K2 dengan nilai $p<0,05$. Kadar SP didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai $p<0,05$ pada 4 jam dan perubahan 8 jam pascabedah (2 jam pre-8 jam pascabedah) yaitu kadar SP pada kelompok K1 lebih rendah daripada K2.

Simpulan: Skor NRS diam, gerak, dan kadar SP pada preventif ibuprofen 400 mg dan parasetamol 1 g intravena lebih rendah dibandingkan ibuprofen 800 mg pasca SC.

Kata kunci: ibuprofen, NRS, paracetamol, seksio sesarea, substansi-P

Comparison between the Combination of Ibuprofen and Paracetamol with Ibuprofen Intravenous with Ibuprofen on the Degree of Pain and Substance P Levels after Caesarean Section with Spinal Anesthesia

Abstract

Background: Postoperative cesarean section (CS) is a very important problem faced by postoperative patients. Preventive analgesia prevents pain, sensory afferents and central nervous system sensitization prior to nociceptive stimulation.

Objective: To compare the effect of administration of preventive analgesics between a combination of ibuprofen 400 mg and paracetamol 1 g intravenously with ibuprofen 800 mg intravenously on NRS scores and substance P (SP) levels after CS with spinal anesthesia.

Subject and Methods: A double-blind randomized clinical trial approach. The sample consisted of 2 groups, namely (the group that received ibuprofen 400 mg and paracetamol 1 g intravenously 30 minutes preoperatively) and P2 (the group that received Ibuprofen 800 mg intravenously 30 minutes preoperatively) followed by postoperatively with 15 samples each. Data were analyzed using Mann Whitney statistical test and independent T test with a significance level of $=0.05$.

Result: NRS at rest and movement at 4, 8 and 12 hours after CS in K1 was lower than K2 with $p<0.05$. There was a significant difference in SP levels with a p value of <0.05 at 4 hours and a change in 8 hours after surgery (2 hours pre-8 hours after surgery), were the SP levels in the K1 group were lower than in K2.

Conclusion: NRS scores at rest, movement, and SP levels on preventive ibuprofen 400 mg and paracetamol 1 g intravenously were lower than ibuprofen 800 mg after SC surgery.

Key words: ibuprofen, NRS, paracetamol, caesarean section, substance-P

I. Pendahuluan

Nyeri pascabedah merupakan permasalahan sangat penting yang dihadapi pada pasien pascabedah.^{1,2} Sensitisasi pascabedah akan mengakibatkan penderitaan bagi pasien oleh karena itu pengelolaan nyeri pascabedah harus ditujukan ke arah pencegahan dan juga meminimalkan terjadinya proses sensitisasi.³ Nyeri akibat sayatan dan kontraksi rahim menyebabkan pengaruh pada kesembuhan ibu pascapersalinan. Jika efek analgesia pascabedah tidak optimal dan karena takut nyeri, ibu menolak untuk bangun dari tempat tidur secara dini dapat memperpanjang masa pemulihan.² Data klinis menunjukkan bahwa perbaikan luka pascabedah sangat erat kaitannya dengan berbagai sitokin dan mediator inflamasi dengan melepaskan sejumlah besar lisosom dan mikroorganisme toksik, yang mengakibatkan kerusakan jaringan lokal. Tetapi laporan statistik mengatakan substansi-P (SP) memainkan peran kunci pada kerusakan jaringan.^{2,3} Paracetamol juga memiliki efek *opioid-sparing* bila digunakan bersama dengan opioid dosis yang rendah sehingga memberikan efek analgesia yang baik dengan meminimalkan efek samping opioid seperti depresi napas, bradikardia, dan hipoksia.^{4,5} Ibuprofen (*isobutylphenylpropanoic acid*) adalah turunan obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dari asam propionat yang digunakan secara luas sebagai analgetik, anti piretik dan anti inflamasi. Dengan adanya sediaan ibuprofen intravena saat ini, menjadikan obat ini menjadi potensi dalam strategi multimodal analgesia pada pasien pascabedah.⁶ Penelitian ini membandingkan efek pemberian analgetik preventif antara kombinasi ibuprofen 400 mg dan parasetamol 1 gram intravena dengan ibuprofen 800 mg intravena terhadap skor *numeric rating scale* (NRS) dan kadar substansi-P pasca seksio sesarea dengan anestesi spinal, dengan hipotesis bahwa kombinasi antara ibuprofen dan parasetamol akan menghasilkan luaran yang lebih baik dibandingkan paracetamol saja.

II. Subjek dan Metode

Penelitian ini menggunakan uji klinis acak

terkontrol secara random tersamar ganda yang dilakukan di rumah sakit jejaring pendidikan di Makassar, Indonesia mulai bulan Januari-Mei 2022. Kriteria inklusi: 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 diabetes mellitus (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 K1 yang mendapatkan ibuprofen 400 mg dan paracetamol 1 gram intravena 30 menit prabedah. Kelompok K2 adalah kelompok perlakuan yang mendapatkan ibuprofen 800 mg intravena 30 menit prabedah dilanjutkan 12 jam pascabedah. Jumlah sampel total 30 pasien, masing-masing kelompok 15 pasien. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dialokasikan ke dalam kelompok K1 dan K2 menjalani prosedur persiapan operasi elektif yang berlaku. Dilakukan pengukuran kadar substansi P (SP) 2 jam sebelum seksio sesarea (SC). Dibagi menjadi kelompok K1 dengan ibuprofen 400 mg + paracetamol 1 gram dan kelompok K2 dengan ibuprofen 800 mg diberikan 30 menit sebelum waktu insisi. 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. Ketiga kelompok dilakukan anestesi spinal dengan jarum spinal Spinocan 25G, bupivakain hiperbarik 0,5% (Regivell) 10 mg dengan adjuvan fentanyl 25 mcg 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. Sebelum insisi dilakukan, kedua kelompok diberikan obat masing-masing yaitu, kelompok K1 diberikan kombinasi ibuprofen 400mg/intravena + paracetamol 1 gram/intravena Sementara kelompok K2 diberikan ibuprofen 800 mg/intravena. Pemeliharaan dengan O₂ 2–4 liter/menit. Bila TAR <25% nilai basal, diberikan efedrin 5–10 mg/intravena. Setelah operasi selesai pasien dipindahkan ke *post anesthesia care unit* (PACU). Dilakukan pemeriksaan kadar substansi P pada jam ke-4 (SP 1) dan jam ke-8 (SP 2) pascabedah. Penilaian derajat nyeri dengan menggunakan NRS dilakukan pada 2 jam, 4 jam, 8 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, intensitas nyeri, dan kadar SP pada masing-masing kelompok. Uji normalitas data menggunakan Shapiro-Wilk dengan nilai kemaknaan $p > 0,05$ mengindikasikan data terdistribusi normal. Jika didapatkan distribusi normal ($p > 0,05$) digunakan uji repeated anova, jika didapatkan distribusi tidak normal ($p \leq 0,05$) digunakan uji Friedman untuk membandingkan kadar SP sebelum dan sesudah pemberian ibuprofen 400mg+ paracetamol 1gr dan ibuprofen 800 mg dosis tunggal pada masing-masing kelompok.

Uji statistik dilanjutkan untuk menguji perbedaan kadar SP pada kedua kelompok. Jika didapatkan data berdistribusi normal ($p > 0,05$)

digunakan uji hipotesis *general linear model* dan jika didapatkan distribusi tidak normal ($p < 0,05$) digunakan uji *mann-whitney* untuk membandingkan kadar SP antara kedua kelompok. Sedangkan untuk membandingkan NRS antara kedua kelompok digunakan uji *mann-whitney*. Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. 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

Berdasarkan tabel 1, terlihat bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna umur ($p = 0,055$), tinggi badan ($p = 0,857$), berat badan ($p = 0,970$), IMT ($p = 0,999$), dan lama pembedahan ($p = 0,853$) antara kedua kelompok sehingga data dapat dikatakan homogen.

NRS

Pada tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna NRS diam antara kedua kelompok pada jam ke-4 ($p = 0,015$), jam ke-8 ($p < 0,001$), dan jam ke-12 ($p < 0,001$). Sementara pada jam ke-2 ($p = 0,081$) dan jam ke-24 ($p = 0,367$) tidak terdapat perbedaan NRS diam yang bermakna. Di samping itu, terdapat juga perbedaan yang bermakna NRS gerak antara kedua kelompok pada jam ke-4 ($p = 0,015$), jam ke-8 ($p < 0,001$), dan jam ke-12 ($p < 0,001$). Sementara pada jam ke-2 ($p = 0,367$) dan jam ke-24 ($0,367$) juga tidak terdapat perbedaan NRS diam yang bermakna.

Kadar Substansi-P

Hasil analisis pada tabel 3 ditemukan perbedaan yang bermakna pemberian *rescue* fentanyl antara kelompok pregabaline 50 mg dengan pregabaline 75 mg ($p < 0,05$). Pada kelompok pregabaline 50 mg lebih banyak mendapatkan *rescue* analgesia dibandingkan kelompok pregabaline 75 mg.

Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik	Kelompok				P
	K1 (Ibuprofen 400 mg + Paracetamol 1 g)		K2 (Ibuprofen 800 mg)		
	Mean±SD	Median (Min-Maks)	Mean±SD	Median (Min-Maks)	
Umur (tahun)*	30,33±4,15	29,00 (20,00-38,00)	33,93±5,58	33,00 (25,00-40,00)	0,055
Tinggi Badan (m)*	1,55±0,05	1,55 (1,50-1,69)	1,55±0,03	1,55 (1,50-1,60)	0,857
Berat Badan (kg)*	62,07±5,59	63,00 (55,00-73,00)	62,13±3,98	60,00 (56,00-70,00)	0,970
IMT (m/kg ²)*	25,84±1,79	25,84 (22,89-28,76)	25,83±2,14	24,97 (22,72-28,89)	0,999
Lama Pembedahan (menit) **	58,67±9,54	55,00 (50,00-80,00)	59,33±9,976	60,00 (50,00-90,00)	0,744

Keterangan: * Data diuji dengan *Independent Sample T Test* dinyatakan bermakna ($p < 0,05$)

**Data diuji *Mann-Whitney U Test* dan dinyatakan bermakna ($p < 0,05$)

Tabel 2. Perbandingan NRS antar kelompok K1 (Ibuprofen 400 mg + Paracetamol 1 g) dan kelompok K2 (Ibuprofen 800 mg).

NRS	Waktu	Kelompok				P
		K1 (Ibuprofen 400 mg + Paracetamol 1 g)		K2 (Ibuprofen 800 mg)		
		Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	
Diam	2 jam	1,67±0,48	2,00 (1,00-2,00)	2,07±0,25	2,00 (2,00-3,00)	0,081
	4 jam	1,67±0,90	1,00 (1,00-3,00)	2,47±0,51	2,00 (2,00-3,00)	0,015*
	8 jam	1,40±0,50	1,00 (1,00-2,00)	2,33±0,48	2,00 (2,00-3,00)	<0,001*
	12 jam	0,33±0,72	0,00 (0,00-2,00)	1,47±0,51	1,00 (1,00-2,00)	<0,001*
	24 jam	0,20±0,41	2,00 (0,00-1,00)	0,40±0,50	0,00 (0,00-1,00)	0,367
Gerak	2 jam	2,87±0,35	3,00 (2,00-3,00)	2,67±0,48	3,00 (2,00-3,00)	0,367
	4 jam	2,47±0,83	2,00 (2,00-4,00)	3,20±0,77	3,00 (2,00-4,00)	0,023*
	12 jam	1,13±0,35	1,00 (1,00-2,00)	1,87±0,35	2,00 (1,00-2,00)	<0,001*
	24 jam	1,00±0,00	1,00 (1,00-1,00)	1,20±0,41	1,00 (1,00-2,00)	0,367

Keterangan: * Data diuji dengan *Mann-Whitney U Test* dinyatakan bermakna ($p < 0,05$)

Tabel 3. Perbandingan Kadar SP antara kelompok K1 (Ibuprofen 400 mg + Paracetamol 1 g) dan kelompok K2 (Ibuprofen 800 mg)

Waktu	Kelompok		P
	K1 (Ibuprofen 400 mg + Paracetamol 1 g)	K2 (Ibuprofen 800 mg)	
	Mean±SD	Mean±SD	
2 jam pre operasi	1,03±0,35	0,89±0,26	0,238
4 jam pasca operasi	1,08±0,29	0,85±0,20	0,021*
8 jam pasca operasi	0,95±0,26	1,03 ±0,29	0,418
Perubahan dari 2 jam pre operasi sampai 4 jam pasca operasi	0,04±0,27	-0,04±0,18	0,311
Perubahan dari 2 jam pre operasi sampai 8 jam pasca operasi	-0,08±0,23	0,13±0,18	0,007*

Keterangan: *Data diuji dengan *independent T-test* dinyatakan bermakna ($p < 0.05$)

IV. Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan nilai NRS gerak dan diam lebih rendah pada kelompok K1 (ibuprofen 400 mg + paracetamol 1 g) dibandingkan kelompok K2 (ibuprofen 800 mg). Pada kelompok K1, NRS jam ke 2 sampai jam ke 8 pascabedah cenderung stabil dan terus menurun sampai jam ke 24. Sedikit berbeda dengan kelompok K2, NRS mengalami peningkatan jam ke 2 sampai jam ke 4 dan baru mengalami penurunan mulai jam ke 8. Hal ini menunjukkan tingkat nyeri lebih rendah dan stabil selama 24 jam pertama pascabedah pada kelompok analgetik multimodal. Pemberian multimodal analgesia memiliki beberapa manfaat yaitu pertama menghasilkan efek sinergis sehingga menghasilkan tujuan terapi yang lebih besar. Kedua, sinergisme antar obat memungkinkan untuk penggunaan dosis lebih rendah dari masing-masing obat sehingga membatasi efek samping obat. Sehingga pemberian kombinasi ibuprofen 400 mg dan paracetamol intravena 1 g dinilai lebih baik karena pemberian dosis ibuprofen lebih rendah namun efek sinergisme bersama paracetamol dapat mencapai tujuan terapi yang lebih baik bahkan mengurangi efek samping dari pemberian NSAID.^{7,8}

Ibuprofen secara umum sampai sekarang digunakan sebagai penatalaksanaan nyeri pasca

bedah dan antipiretik. Penelitian mengenai efektivitas dan keamanan obat ibuprofen sebagai penatalaksanaan nyeri pascabedah telah di publikasikan saat ini. Dari hasil penelitian-penelitian tersebut, dosis ibuprofen intravena yang dianjurkan sebagai analgetik adalah 400 sampai 800 mg setiap 6 jam, dengan dosis maksimum 3200 mg per hari. Sedangkan sebagai anti piretik dosisnya adalah 400 mg.⁹

Ibuprofen intravena bekerja dengan menghambat enzim COX-1 dan COX-2 dalam mengkonversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin yang termasuk juga didalamnya tromboksan dan prostasiklin sedangkan mekanisme kerja utama dari paracetamol adalah menghambat siklooksigenase (COX) dan selektif terhadap COX-2. Analgetik dan antipiretik dari paracetamol sebanding dengan aspirin dan obat AINS lainnya, akan tetapi aktifitas anti inflamasi perifernya dibatasi oleh beberapa faktor, dimana diantaranya terdapat kadar peroksida yang tinggi di lesi inflamasi. Oleh karena itu selektifitas akan COX-2 tidak secara signifikan menghambat produksi *pro-clotting tromboxane*. Paracetamol menurunkan bentuk oksidasi dari enzim COX, yang melindungi dari pembentukan kimiawi bentuk *pro-inflammatory*. Ini juga akan menurunkan jumlah dari prostaglandin E di susunan saraf pusat (SSP), akibatnya menurunkan batas ambang hipotalamus di pusat termoregulasi.

Gabungan dari beberapa mekanisme ini yang menyebabkan kombinasi dari ibuprofen dan paracetamol menurunkan NRS pascaoperasi lebih baik daripada ibuprofen saja.¹⁰⁻¹²

Hasil ini sesuai dengan penelitian yang menemukan bahwa efek analgesia kombinasi asetaminofen dan ibuprofen lebih baik daripada kombinasi asetaminofen dan oksikodon.¹³ Pada penelitian lainnya, konsep multimodal analgesia dengan kombinasi paracetamol dan ibuprofen meningkatkan efek analgesia dibandingkan pemberian tunggal paracetamol maupun ibuprofen.⁶ Bahkan pada nyeri pasca operasi yang berat dapat dikurangi dengan kombinasi paracetamol dan ibuprofen dibandingkan dengan penggunaan tunggal paracetamol dan ibuprofen.¹⁴ Terdapat perbedaan yang bermakna substansi p pada waktu pengukuran 4 jam pascaoperasi, dan perubahan 8 jam pascaoperasi (2 jam praoperasi - 8 jam pascaoperasi) ($p < 0,05$) antara kedua kelompok sedangkan waktu pengukuran 2 jam preoperasi dan perubahan 4 jam kadar SP tidak terdapat perbedaan bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa SP semakin lama semakin menurun setidaknya sampai jam ke-8 pascabedah. Namun penurunan SP yang terjadi tidak signifikan secara statistik. Pada penelitian ini, SP mengalami penurunan lebih besar pada kelompok K1. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa penurunan SP tidak signifikan dengan pemberian tunggal ibuprofen dan paracetamol. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh ibuprofen maupun paracetamol tidak mempengaruhi modulasi sintesis SP.¹⁵ Yang menarik adalah penurunan SP yang lebih besar ditemukan pada kombinasi paracetamol dan ibuprofen. Hal tersebut mungkin berkaitan dengan analgesia yang lebih baik. Namun, hasil ini tidak dapat diketahui signifikansinya lebih lanjut karena penelitian yang dilakukan tidak menggunakan kelompok kontrol tanpa analgetik. Sehingga temuan ini perlu diteliti lebih lanjut.

V. Simpulan

Skor NRS diam, gerak, dan kadar SP pada preventif ibuprofen 400 mg dan paracetamol 1 g intravena lebih rendah dibandingkan ibuprofen

800 mg pasca SC.

Daftar Pustaka

1. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep.* 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. Gold MS. Peripheral pain mechanisms and nociceptor sensitization. In: Ballantyne JC, Fisman SM, Rathmell JP, eds *Bonica's management of Pain*, 5th Ed. Wolters Kluwer; 2019, 330–1.
4. Ali S, Sofi K, Dar AQ. Comparison of intravenous infusion of tramadol alone with combination of tramadol and paracetamol for postoperative pain after major abdominal surgery in children. *Anesth Essays Res.* 2017;11(2):472–76.
5. Kiliçaslan A, Tuncer S, Yüceaktaş A, Uyar M, Reisli R. The effects of intravenous paracetamol on postoperative analgesia and tramadol consumption in cesarean operations. *Agri.* 2010;22(1):7–12.
6. Lubis AM, Maruanaya S, Tantri AR, Pontoh LAP, Ifran NNPPS. The use of combination paracetamol and ibuprofen in postoperative pain after total knee arthroplasty, a randomized controlled trial. *Pain Physician.* 2021;24(8):1199–204.
7. Vrooman BM, Rosenquist RW. Chronic pain management. In: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, eds. *Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology*, 6th Ed. New York: McGraw-Hill; 2018. 1771–92.
8. Argoff CE. Recent management advances in acute postoperative pain. *Pain Pract.* 2014;14(5):477–87.

9. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Review recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med.* 2010;83(1):11–25.
10. Freddy WP. Analgesik-antipiretik, analgesik anti inflamasi non steroid. Farmakologi dan terapi. 3th ed. Jakarta: Balai penerbit FKUI. 2008: 183–97.
11. Erdogan Kayhan G, Sanli M, Ozgul U, Kirteke R, Yologlu S. Comparison of intravenous ibuprofen and acetaminophen for postoperative multimodal pain management in bariatric surgery: A randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 2018;50:5–11.
12. Kim SY, Lee S, Lee Y, Kim H, Kim KM. Effect of single dose preoperative intravenous ibuprofen on postoperative pain and opioid consumption: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol.* 2021;74(5):409–21.
13. Cramer JD, Barnett ML, Anne S, Bateman BT, Rosenfeld RM, Tunkel DE, et al. Nonopioid, multimodal analgesia as first-line therapy after otolaryngology operations: primer on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;164(4):712–19.
14. Thybo KH, Hägi-Pedersen D, Dahl JB, Wetterslev J, Nersesjan M, Jakobsen JC, et al. Effect of combination of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen vs either alone on patient-controlled morphine consumption in the first 24 hours after total hip arthroplasty: The PANSALID Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(6):562–71.
15. Vellani V, Franchi S, Prandini M, Moretti S, Castelli M, Giacomoni C, et al. Effects of NSAIDs and paracetamol (acetaminophen) on protein kinase C epsilon translocation and on substance P synthesis and release in cultured sensory neurons. *J Pain Res.* 2013;6:111–20.