

Efek Blok *Transversus Abdominis Plane* (TAP) terhadap Intensitas Nyeri dan Kadar *Nerve Growth Factor* (NGF) Pasca Seksio Sesarea

Ahmad Muhtadir, Muh. Ramli Ahmad, Ratnawati Muhadi, Andi Husni Tantra, Alamsyah Ambo Ala Husain, Madonna Damayanthie Datu

Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin–RSUP Wahidin Sudirohusodo, Makassar-Indonesia

Abstrak

Latar Belakang: Nyeri pasca seksio sesarea (SC) merupakan permasalahan sangat penting yang dihadapi pada pasien pascabedah. Blok *transversus abdominis plane* (TAP) sebagai bagian dari multimodal analgesia memberikan analgesia yang aman dan efektif pada pasien yang menjalani prosedur SC dapat menurunkan penggunaan opioid, mempercepat waktu mobilisasi dan mengurangi lama perawatan.

Tujuan: mengetahui efek blok TAP terhadap intensitas nyeri dan kadar *nerve growth factor* (NGF) pascabedah seksio sesarea.

Subjek dan Metode: Penelitian ini menggunakan pendekatan uji klinis acak tersamar tunggal. Sampel terdiri atas 2 kelompok yakni T1 (kelompok yang tidak mendapatkan blok TAP) dan T2 kelompok yang mendapatkan blok TAP dengan bupivacain isobarik 0.25% 20 cc setiap sisi pada kedua sisi perut) dengan jumlah sampel masing-masing 20 orang. Data dianalisis menggunakan uji statistik *Mann-Whitney U test* dan *Wilcoxon Z test* dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$.

Hasil: terdapat perbedaan yang bermakna antara *numeric rating scale* (NRS) diam dan gerak pada jam ke 2, jam ke 4, jam ke 6 dan jam ke 12 pascabedah SC antara kelompok T1 dan T2 ($p < 0,05$). Ditemukan perbedaan bermakna kadar NGF pada kelompok kontrol dan intervensi pada 6 jam pascabedah SC ($p < 0,05$).

Simpulan: Blok TAP menurunkan derajat nyeri dan kadar NGF pascabedah seksio sesarea

Kata kunci: nyeri pascabedah, *nerve growth factor*, Blok TAP

The Effect of *Transversus Abdominis Plane* (TAP) Block on the Degree of Pain and Levels of *Nerve Growth Factor* (NGF) for Postoperative Cesarean Section (CS)

Abstract

Background: Pain after caesarean section is a very important problem faced by postoperative patients. *Transversus Abdominis Plane* (TAP) block as part of multimodal analgesia provides safe and effective analgesia in patients undergoing caesarean section (CS) procedures, which can reduce opioid use, speed up mobilization time and reduce length of stay.

Objective: To determine the effect of TAP block on the degree of pain and levels of *nerve growth factor* (NGF) after cesarean section.

Subject and Methods: This study used a single-blind randomized clinical trial approach. The sample consisted of 2 groups, namely T1 (the group that did not receive TAP Block) and T2 (the group that received TAP block with 0.25% isobaric bupivacaine 20 cc each side on both sides of the abdomen) with 20 samples each. The data were analyzed using the *Mann-Whitney U test* and the *Wilcoxon Z test* with a significance level of $\alpha=0.05$.

Results: there was a significant difference between stationary and moving *numeric rating scale* (NRS) at 2 hours, 4 hours, 6 hours and 12 hours after CS between groups T1 and T2 ($p < 0.05$). It was found that there were differences in NGF levels in the control and intervention groups at 6 hours after CS ($p < 0.05$).

Conclusion: TAP block reduces the degree of pain and levels of NGF after caesarean section

Key words: postoperative pain, *nerve growth factor*, TAP block

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. Kontrol nyeri pascabedah yang baik dihubungkan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih rendah, serta waktu rawat inap yang lebih singkat sehingga mengurangi biaya perawatan di rumah sakit.^{1,2} Beberapa teknik baru telah dikembangkan untuk mengelola rasa sakit pascabedah SC seperti blok quadratus lumborum, anestesi lokal lepas lambat, dan pendekatan nonfarmakologis. Selain itu, dalam dekade terakhir, perhatian telah bergeser untuk mengurangi penggunaan opioid dan menerapkan protokol untuk meningkatkan pemulihan pascabedah SC. Oleh karena itu, tinjauan sistematis terbaru tentang intervensi analgesik untuk manajemen nyeri pascabedah SC elektif dilakukan dengan menggunakan anestesi neuraksial dan blok saraf perifer.³

Transversus abdominis plane block sebagai blok saraf perifer memberikan analgesia pada area dinding abdomen. Blok TAP cukup aman dan efektif untuk menghasilkan efek analgesia pada dinding abdomen yang dipersarafi cabang saraf setinggi T7–L1. Blok TAP sebagai bagian dari multimodal analgesia memberikan analgesia yang aman dan efektif pada pasien yang menjalani prosedur SC karena dapat menurunkan penggunaan opioid, mempercepat waktu mobilisasi dan mengurangi hari rawat inap sama dengan pasien normal.^{3,4} *Nerve growth factor* (NGF) ditemukan lebih dari setengah abad yang lalu, awalnya diketahui sebagai substans yang memicu pertumbuhan sel saraf pada embrio ayam. Setelah protein ini dimurnikan baru kemudian diketahui bahwa masih termasuk dalam keluarga dari protein neurotrophin, yang juga terdiri dari *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), dan neurotrophin-4/5 (NT-4-5). Semua protein ini mempromosikan pertumbuhan dan keselamatan dari berbagai elemen dari sistem saraf perifer. Pada manusia,

kadar NGF meningkat pada berbagai kondisi nyeri akut dan kronik. Hubungan fungsional antara peningkatan kadar NGF dan nyeri telah ditemukan melalui berbagai macam studi pada hewan dan manusia.^{5,6} Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek blok TAP terhadap intensitas nyeri dan kadar NGF pascabedah seksio sesarea.

II. Metode

Penelitian ini menggunakan uji klinis acak terkontrol secara random tersamar tunggal. Penelitian dilakukan di RSIA Sitti Khadijah I Makassar bulan Juni–Agustus 2022. Kriteria inklusi: pasien yang menjalani seksio sesarea elektif, setuju dilakukan teknik anestesi spinal, umur 19–40 tahun, berat badan (BB): 50–70 kg, tinggi badan (TB): 150–170 cm, indeks massa tubuh (IMT): 18,5–29,9 kg/m², status fisik (SF) ASA II, ada persetujuan dari dokter primer yang merawat. Kriteria eksklusi: pasien yang menolak anestesi spinal atau yang memiliki kontraindikasi anestesi regional termasuk kurangnya kepuasan pasien, penderita dengan riwayat hipertensi, penderita dengan penyakit jantung dan kardiovaskuler, penderita dengan riwayat diabetes mellitus (DM), penderita sementara demam (suhu badan > 37,8°C), riwayat penggunaan steroid jangka lama, adanya 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 yaitu kelompok T1 yang tidak mendapatkan blok TAP seksio sesarea. Kelompok T2 yang mendapatkan blok TAP dengan bupivacain isobarik 0,25% 20 cc setiap sisi pada kedua sisi perut adalah dengan anestesi spinal. Jumlah sampel total 40 pasien, masing-masing kelompok 20 pasien. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dialokasikan ke dalam kelompok intervensi dan kelompok kontrol. Premedikasi: ondansentron 4 mg i.v, parasetamol 1 g i.v. Sebelum dilakukan anestesi spinal dilakukan *co-loading* cairan kristaloid dengan Ringer Laktat 500 cc. Anestesi spinal dilakukan pada *interspace* L3–L4 posisi *Left Lateral Decubitus* (LLD) dengan jarum jarum spinal

(Spinocain) 25 G. Diberikan injeksi anestetik lokal bupivakain 0,5% hiperbarik (Regivell) 10 mg (2 ml) dengan adjuvan fentanyl 25 mcg (0,5 ml) volume total 2,1 ml. Setelah blok sensorik tercapai pasien diposisikan netral. Dilakukan pemeriksaan ketinggian blok otonom dengan *cold test*, blok sensorik dengan *pin prick test*, dan blok motorik dengan *Bromage score*.

Pembedahan dimulai jika blok sensorik setinggi Th.6. Blok motorik target skala bromage 3/3. Selama operasi, dilakukan pencatatan tekanan darah dan laju jantung setiap 1 menit selama 20 menit dan selanjutnya setiap 5 menit hingga pembedahan berakhir. Bila tekanan arteri rerata (TAR) <65 mmHg, diberikan efedrin 5–10 mg i.v. Tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, tekanan arteri rerata, suhu badan, kejadian menggigil, kejadian gelisah/agitasi, kejadian mual dan muntah dipantau selama operasi berjalan. Kejadian mual, muntah dan menggigil dicatat setelah obat diinjeksikan ke dalam ruang subarachnoid sampai dengan 60 menit. Jika hipotensi diberi efedrin 5–10 mg i.v; jika bradikardi diberi atropine sulfat 0,5–1 mg i.v. Jika terjadi menggigil dengan skor ≥ 3 maka diberikan selimut dan jika masih menggigil lebih dari 10 menit maka diberikan petidin 25–30 mg i.v. Jika terjadi gelisah/agitasi diberikan midazolam 1–2 mg i.v. Lakukan pengambilan sampel darah 3 cc untuk pemeriksaan kadar NGF (N0).

Manajemen nyeri pascabedah: Blok TAP (*Transversus Abdominis Plane*) dengan *guiding* USG (bupivacain isobarik 0,25% 50 mg bilateral, total 100 mg, tidak melebihi dosis toksis 150 mg), parasetamol 500 mg/6 jam/oral, ketorolak 1 amp/8 jam i.v. *Rescue* dengan fentanyl 30 mcg/IV jika ada keluhan nyeri (VAS ≥ 4). Dua jam setelah blok TAP dilakukan pengambilan sampel darah 3 cc untuk pemeriksaan kadar NGF (N1). Lakukan pencatatan terhadap kejadian efek samping pascabedah, intensitas nyeri, dan penggunaan fentanyl 2, 4, 6, 12, 24 jam pascabedah. Lakukan pengambilan sampel darah 3 cc untuk pemeriksaan kadar NGF 8 jam setelah blok TAP (N2). Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel, 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. Untuk melihat perbedaan antara dua kelompok dengan sebaran data numerik, maka akan digunakan uji beda *independent sample t-test* apabila data terdistribusi secara normal, namun apabila data tidak terdistribusi normal maka akan digunakan uji *Mann-Whitney U test*. Untuk menguji perubahan variabel numerik masing-masing kelompok dilakukan *Paired T Test* apabila data terdistribusi normal, sedangkan *Wilcoxon Z Test* apabila data tidak terdistribusi normal. Sedangkan untuk melihat perbedaan antar variabel dengan seluruh data kategori, maka akan digunakan uji *chi-square test* (jika tidak ada nilai *expected count* <5), namun jika salah satu *cell* memiliki nilai *expected count* <5, maka data tersebut akan diuji dengan *Fisher-exact test*.

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*) No: 456/UN4.6.4.5.31/PP36/2022 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

Hasil analisis pada tabel 1 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna umur, berat badan, tinggi badan, IMT ($p > 0,05$) antara kelompok kontrol dan intervensi yang menjalani pembedahan SC sehingga data dapat dikatakan homogen.

Derajat Nyeri (NRS)

Hasil analisis pada tabel 2 ditemukan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara NRS diam dan gerak pada jam ke 2, jam ke 4, jam ke 6 dan jam ke 12.

Kadar *Nerve Growth Factor* (NGF)

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Karakteristik	Kontrol <i>Mean ± SD</i>	Intervensi <i>Mean ± SD</i>	P
Umur (tahun)	30,30 ± 7,13	29,30 ± 5,07	0,100ns
BB (kg)	63,50 ± 15,54	65,45 ± 12,67	0,107ns
TB (cm)	154,05 ± 0,06	156,01 ± 0,05	0,288ns
IMT (kg/m ²)	26,55 ± 5,40	26,86 ± 4,86	0,516ns

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

Tabel 2. Perbandingan NRS antar Kelompok Kontrol dan Intervensi

NRS	Waktu Pengukuran	Kelompok	<i>Mean ± SD</i>	P
Diam	2 Jam	Kontrol	2,10 ± 0,31	0,041*
		Intervensi	1,68 ± 0,48	
	4 Jam	Kontrol	3,25 ± 0,96	<0,001*
		Intervensi	1,57 ± 0,91	
Gerak	6 Jam	Kontrol	2,40 ± 0,59	<0,001*
		Intervensi	1,42 ± 0,76	
	12 Jam	Kontrol	1,50 ± 0,51	<0,001*
		Intervensi	0,26 ± 0,65	
Gerak	2 Jam	Kontrol	2,80 ± 0,41	0,021*
		Intervensi	2,36 ± 0,49	
	4 Jam	Kontrol	4,40 ± 1,09	<0,001*
		Intervensi	2,52 ± 0,84	
	6 Jam	Kontrol	3,30 ± 0,81	<0,001*
		Intervensi	2,21 ± 0,41	
	12 Jam	Kontrol	2,25 ± 0,55	<0,001*
		Intervensi	1,10 ± 0,31	

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 Perubahan Kadar NGF Berdasarkan Waktu Pengukuran antar Dua Kelompok

Waktu Pengukuran	Kelompok	Δ Kadar NGF (<i>Mean ± SD</i>)	P
P0-P6	Kontrol	-1,57 ± 41,34	0,052ns
	Intervensi	-32,12 ± 77,59	
P6-P12	Kontrol	-23,87 ± 47,75	0,149ns
	Intervensi	-3,79 ± 64,80	
P0-P12	Kontrol	-25,44 ± 57,63	0,231ns
	Intervensi	-35,91 ± 87,93	

Keterangan: Data ditampilkan dengan *mean*±standar deviasi. Data dianalisa dengan uji *Mann-Whitney*. *: $p < 0,05$, berbeda secara bermakna

Tabel 4. Perbandingan Kadar NGF pada masing-masing Kelompok

Kelompok	Waktu Pengukuran	Kadar NGF (Mean ± SD)	P
Kontrol	P0	229,29 ± 42,20	0,823 ns
	P6	227,72 ± 44,78	
	P6	227,72 ± 44,78	
	P12	203,85 ± 51,49	
	P0	229,29 ± 42,20	
	P12	203,85 ± 51,49	
Intervensi	P0	209,91 ± 37,09	0,079ns
	P6	197,79 ± 78,70	
	P6	197,79 ± 78,70	
	P12	193,99 ± 91,02	
	P0	209,91 ± 37,09	
	P12	193,99 ± 91,02	

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

Hasil pengukuran perbandingan kadar NGF berdasarkan waktu pengukuran antara kelompok kontrol dan intervensi yang menjalani pembedahan seksio sesarea dapat dilihat pada Tabel 3. Pada tabel 3 ditemukan perbedaan kadar NGF pada kelompok kontrol dan intervensi pada 6 jam pasca pembedahan. Namun pada saat sebelum tindakan dan 12 jam setelah tindakan tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok. Tabel 4 menunjukkan perbandingan kadar NGF pada masing-masing kelompok. Ditemukan perbedaan yang bermakna antara kadar NGF pada 6 jam dibandingkan 12 jam setelah tindakan, begitupula sebelum tindakan dibandingkan 12 jam setelah tindakan. Namun tidak ditemukan perbedaan kadar NGF sebelum tindakan jika dibandingkan 6 jam setelah tindakan pada kelompok kontrol. Pada kelompok intervensi terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar NGF pada saat sebelum tindakan dan 12 jam setelah tindakan, tidak ditemukan perbedaan kadar NGF pada saat sebelum tindakan dibandingkan dengan 6 jam setelah tindakan, dan 6 jam dibandingkan dengan 12 jam setelah tindakan.

IV. Pembahasan

Hasil penelitian ini ditemukan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara NRS diam dan

gerak pada jam ke 2, jam ke 4, jam ke 6 dan jam ke 12 pada kelompok yang diberikan intervensi blok TAP dan yang tidak diintervensi. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa blok TAP sebagai bagian dari multimodal analgesia memberikan analgesia yang aman dan efektif pada pasien yang menjalani prosedur SC karena dapat menurunkan penggunaan opioid, mempercepat waktu mobilisasi dan mengurangi hari rawat inap sama dengan pasien normal.³ *Transversus abdominis plane field block* memberikan kontrol nyeri pascabedah yang sangat baik.⁷ Penelitian lainnya mengenai blok TAP pada tahun 2001 menjelaskan bahwa blok TAP dapat memberikan efek analgesia mulai 12 hingga 24 jam setelah tindakan pada lebih dari 200 pasien dan ditemukan hasil yang signifikan terhadap skala nyeri maupun efek samping lain yang dapat timbul.^{8,9} Efek analgesia yang diharapkan juga dapat meningkat jika dikombinasikan dengan agen lain seperti dexmedetomidin ataupun ketamin.⁸

Penelitian prospektif acak terkontrol menunjukkan bahwa blok TAP mengurangi skor VAS pada saat setelah tindakan hingga 24 jam pascabedah abdomen mayor. Kebutuhan opioid menjadi berkurang, serta tidak ada komplikasi signifikan yang dapat timbul pascainjeksi TAP.

Hal ini dapat terjadi akibat blokade langsung terhadap neural aferen pada dinding abdomen.¹⁰ Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan kadar NGF pada kelompok kontrol dan intervensi pada 6 jam pascabedah. Namun pada saat sebelum tindakan dan 12 jam setelah tindakan tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok. Kadar NGF pada 6 jam pascabedah menunjukkan perbedaan yang signifikan, hal ini disebabkan karena blok TAP yang diberikan mempengaruhi kadar NGF dalam plasma darah. NGF diketahui memiliki fungsi dan pengaruh pada proses nosiseptif. NGF berperan pada proses modulasi nosisepsi melalui efek pelepasan dari mediator inflamasi, aktivitas reseptor/kanal ion nosisepsi, serta ekspresi gen nosiseptif.¹¹ Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan kadar NGF pada kedua kelompok pada saat sebelum tindakan yang menunjukkan kondisi awal serta tidak adanya intervensi yang mempengaruhi kondisi nyeri, serta pada 12 jam tindakan juga tidak ditemukan perbedaan diantara kedua kelompok. Hal ini disebabkan pemberian anti nyeri yang diberikan pascabedah selain blok TAP, yakni parasetamol memberikan efek analgesik yang cukup pada kedua kelompok.

Selain itu didapatkan perbandingan kadar NGF pada masing-masing kelompok. Ditemukan perbedaan yang bermakna antara kadar NGF pada 6 jam dibandingkan 12 jam setelah tindakan, begitupula sebelum tindakan dibandingkan 12 jam setelah tindakan. Namun tidak ditemukan perbedaan kadar NGF sebelum tindakan jika dibandingkan 6 jam setelah tindakan pada kelompok kontrol. Perubahan kadar NGF diketahui bersifat terlambat (*delayed*) jika dibandingkan dengan mediator lain.¹² Hal inilah yang menjadi penyebab tidak ditemukannya perbedaan yang bermakna pada selisih sebelum tindakan dan 6 jam setelah tindakan. Namun terdapat perbedaan yang bermakna jika dibandingkan dengan kadar NGF 12 jam kemudian. Pada kelompok intervensi hanya pada saat sebelum tindakan dan 12 jam pascatindakan yang bermakna. Hal ini disebabkan pengaruh dari blok TAP yang mempengaruhi intensitas nyeri sehingga secara tidak langsung mempengaruhi kadar serum NGF. Hal ini sesuai dengan penelitian lainnya yang menyatakan

bahwa terdapat hubungan terhadap kadar serum NGF dan intensitas nyeri.¹³ Hal ini sejalan dengan peningkatan kadar NGF pada berbagai kondisi nyeri akut dan kronik. Hubungan fungsional antara peningkatan kadar NGF dan nyeri telah ditemukan melalui berbagai macam studi pada hewan dan manusia.^{5,6} Hubungan fungsional antara peningkatan kadar NGF dan nyeri tampak pada berbagai macam studi pada manusia dengan memodulasi kadar NGF dan mengamati efeknya terhadap level nyeri.^{5,6} Pada penelitian lainnya menunjukkan hubungan antara kadar NGF dan intensitas nyeri yang dirasakan. Penggunaan Tanezumab sebagai anti-NGF therapy pada pasien dengan nyeri punggung belakang menghasilkan penurunan intensitas nyeri yang signifikan bila dibandingkan dengan plasebo ataupun naproxen.¹⁴ Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian lainnya bahwa pemberian anti-NGF therapy berkolerasi terhadap penurunan nilai VAS pada pasien dengan osteoarthritis.¹⁵

V. Simpulan

Blok TAP menurunkan intensitas nyeri dan kadar NGF pascabedah pada prosedur seksio sesarea. Perlu penelitian lanjut membandingkan beberapa teknik blok perifer seperti blok quadratus lumborum, infiltrasi blok.

Daftar Pustaka

1. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain—from mechanisms to treatment. *Pain Rep.* 2017; 2(2): 1–16.
2. Elvidiansyah, Fuadi I, Sitanggang RH. Perbandingan efek pregabalina 150 mg dengan pregabalina 300 mg dosis tunggal terhadap nilai numeric rating scale dan kebutuhan analgetik pascabedah pada pasien histerektomi abdominal. *JAP.* 2014; 2(2): 145–52.
3. Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, van de Velde M. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.*

- 2021; 76(5): 665–80.
4. Kaye AD, Urman RD, Vadivelu N. *Essentials of regional anesthesia*. 2nd Edition Epub ahead of print. Springer. 2012.
 5. Denk F, Bennett DL, McMahon SB. Nerve growth factor and pain mechanisms. *Annu Rev Neurosci*. 2017; 40: 307–25.
 6. McKelvey L, Shorten GD, O’Keeffe GW. Nerve growth factor-mediated regulation of pain signalling and proposed new intervention strategies in clinical pain management. *J Neurochem* 2013; 124(3): 276–89.
 7. Macones GA, Caughey AB, Wood SL, Wrench IJ, Huang J, Norman M, et al. Guidelines for postoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations (part 3). *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221(3): 247.e1–247.e9.
 8. Karasu D, Yilmaz C, Ozgunay SE, Yalcin D, ozkaya G. Ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postoperative analgesia in laparoscopic cholecystectomy: A retrospective study. *North Clin Istanbul*. 2020; 8(1): 88–94.
 9. Kalu R, Boateng P, Carrier L, Garzon J, Tang A, Reickert C, et al. Effect of preoperative versus postoperative use of transversus abdominis plane block with plain 0.25 % bupivacaine on postoperative opioid use: a retrospective study. *BMC Anesthesiol*. 2021; 21: 1–6.
 10. McDonnell JG, O’Donnell B, Curley G, Heffernan A, Power C, Laffey JG. The analgesic efficacy of transversus abdominis plane block after abdominal surgery: a prospective randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2007; 104(1): 193–97.
 11. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Adam SK, Manan NA, basir R, et al. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(8): 2164.
 12. Carvalho B, Clark DJ, Angst MS. Local and systemic release of cytokines, nerve growth factor, prostaglandin E2, and substance P in incisional wounds and serum following cesarean delivery. *J Pain*. 2008; 9(7): 650–57.
 13. Ilmanita D. Korelasi antara kadar nerve growth factor (NGF) serum dan intensitas nyeri setelah pemberian kombinasi parasetamol-amitriptilin pada pasien nyeri punggung bawah kronik. Universitas Airlangga. 2020; 1: 1–25.
 14. Kivitz AJ, Gimbel JS, Bramson C, Nemeth MA, Keller DS, Brown MT, et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. *Pain* 2013; 154(7): 1009–21.
 15. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, Mokhtarani M, Shelton DL, Smith MD, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2010; 363(16):1521–531.