

COMPARISON OF MULTIMODAL ANALGESIA FOR PAIN CONTROL AND MEASURING INFLAMMATION LEVELS USING PARACETAMOL WITH VARIOUS DOSAGE OF IBUPROPHENE IN CAESARIAN SURGICAL PATIENTS

Yudhitya Afif¹, Syafruddin Gaus², Alamsyah Ambo³

Correspondensi e-mail: yudhityosi@gmail.com

^{1,2} Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

³Rumah Sakit Umum Daerah Khusus Dadi, Makassar

ABSTRACT

The concept of multimodal analgesia in the treatment of postoperative pain has been around for a long time. Various drugs have been used to control pain after cesarean section (SC). The purpose of this study was to compare the combination of paracetamol with ibuprofen at various doses as multimodal analgesia and to measure levels of Interleukin-6 (IL-6) as a marker of inflammation in CS surgical patients. Methods this study was a single-blind experimental study. A total of 40 patients who underwent SC surgery under spinal anesthesia using hyperbaric Bupivacaine 0.5% 8 mg were divided into 2 groups, namely IBU4 group (paracetamol 750 mg and ibuprofen 400 mg), and IBU8 (paracetamol 750 mg and ibuprofen 800 mg) given intravenously 1 hour preoperatively, and every 6 hours for 24 hours. Then the degree of pain was assessed at rest and moving using a Numeric Rating Score (NRS) at 2, 4, 6, 12, and 24 hours postoperatively, and IL-6 levels were measured 1 hour preoperatively, 6 and 12 hours postoperatively. Calculate the amount of fentanyl given for rescue. Then repeated ANOVA, paired t-test, and chi-square analysis were performed using SPSS 21 for Windows. The results are declared meaningful if the p-value < 0.05. The results the IBU8 group showed lower values of the silent NRS, motion NRS, and IL-6 levels than the IBU4 group; this difference was significant with a value (p<0.05). All patients in the IBU8 group also did not require rescue fentanyl (p<0.05). The combination of paracetamol 750 mg and ibuprofen 800 mg showed the best results on NRS values, IL-6, and CRP levels for postoperative pain management SC without the need for rescue fentanyl and side effects.

ARTICLE INFO

Submitted: 03-03-2022

Revised: 15-03-2022

Accepted: 24-05-2022

Keywords:

Paracetamol; ibuprofen; caesarean section; spinal anesthesia

PERBANDINGAN MULTIMODAL ANALGESIA UNTUK KONTROL NYERI DAN MENGUKUR KADAR INFLAMASI MENGGUNAKAN PARASETAMOL DENGAN IBUPROFEN BERBAGAI DOSIS PADA PASIEN BEDAH SEKSIO CAESAREA

ABSTRAK

Pendekatan konsep multimodal analgesia dalam terapi nyeri pascabedah telah lama dilakukan. Berbagai macam kombinasi obat telah dilakukan untuk mengontrol nyeri pascabedah seksio Caesarea (SC). Tujuan penelitian ini membandingkan kombinasi parasetamol dengan ibuprofen berbagai dosis sebagai multimodal analgesia dan mengukur kadar Interleukin-6 (IL-6) sebagai penanda inflamasi pada pasien bedah SC. Metode penelitian ini merupakan penelitian eksperimental tersamar tunggal. Sebanyak 40 pasien yang menjalani operasi SC dengan anestesi spinal menggunakan Bupivacain hiperbarik 0,5% 8 mg dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok IBU4 (paracetamol 750 mg dan ibuprofen 400 mg), dan IBU8 (paracetamol 750 mg dan ibuprofen 800 mg) yang diberikan secara intravena 1 jam prabedah, dan tiap 6 jam selama 24 jam. Kemudian dinilai derajat nyerinya saat diam dan bergerak dengan Numeric Rating Score (NRS) pada jam ke 2, 4, 6, 12, dan 24 jam

DOI:

[10.24252/kesehatan.v15i1.27753](https://doi.org/10.24252/kesehatan.v15i1.27753)



pascabedah, dan kadar IL-6 diukur 1 jam prabedah, 6 dan 12 jam pascabedah. Dihitung jumlah fentanyl yang diberikan untuk rescue. Kemudian dilakukan Analisa repeated ANOVA, paired t-test dan chi-square menggunakan SPSS 21 untuk Windows. Hasil dinyatakan bermakna jika nilai $p < 0,05$. Hasil penelitian kelompok IBU8 menunjukkan nilai lebih rendah dari nilai NRS diam, NRS gerak, dan kadar IL-6 dibandingkan kelompok IBU4, perbedaan ini bermakna dengan nilai ($p < 0,05$). semua pasien pada kelompok IBU8 juga tidak membutuhkan rescue fentanyl ($p < 0,05$). Kombinasi paracetamol 750 mg dan ibuprofen 800 mg menunjukkan hasil terbaik pada nilai NRS, kadar IL-6 dan CRP untuk manajemen nyeri pascabedah SC dengan tanpa kebutuhan rescue fentanyl dan efek samping yang terjadi.

Kata kunci:

paracetamol, ibuprofen, Caesarean Section, spinal anesthesia

Pendahuluan

Operasi seksio caesarea (SC) saat ini merupakan salah satu cara persalinan yang semakin meningkat dilakukan. Data Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) menunjukkan terjadi peningkatan angka persalinan dengan SC di Indonesia pada tahun 1991-2007 yaitu 1,3-6,8%, sedangkan hasil data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan peningkatan menjadi 9,8% dari total 49.603 kelahiran sepanjang tahun 2010-2013, dan tahun 2018 mencapai angka 17,6% (Badan Pusat Statistik, 2007; Kementerian Kesehatan, 2013, 2018).

Nyeri pascabedah pada pasien yang menjalani SC adalah nyeri sedang sampai berat yang apabila tidak dikelola dengan baik akan memperpanjang pemulihan dan aktifitas sehari-hari, mengganggu hubungan ibu dan bayi, psikologis ibu serta proses menyusui, dan juga akan mengakibatkan hiperalgesia serta nyeri persisten pascabedah dan risiko berkembang menjadi nyeri kronik (Freddy I.W, 2007; Landau & Richeb , 2021). Interleukin (IL)-6 merupakan salah satu sitokin yang muncul dini dan merupakan mediator induksi dan kontrol pada sintesis protein fase akut yang dilepaskan oleh hepatosit selama stimuli nyeri. Setelah terjadi trauma, konsentrasi IL-6 dalam plasma dapat dideteksi dalam 60 menit dan puncaknya antara 4-6 jam, dan dapat bertahan hingga 10 hari. Interleukin-6 ini merupakan penanda yang paling sesuai dengan derajat kerusakan jaringan (Roofthoof et al., 2021).

Konsep pendekatan multimodal dalam penatalaksanaan nyeri pascabedah yaitu menggunakan kombinasi beberapa obat analgesia yang berbeda dalam hal mekanisme kerjanya, dimana pendekatan ini mempunyai keuntungan yaitu: menurunkan dosis total kebutuhan opioid, menghasilkan kontrol nyeri yang lebih baik, meminimalkan potensi terjadinya efek samping yang berhubungan dengan opioid seperti gangguan pada gastrointestinal dan sistem saraf pusat (SSP) (Landau & Richeb , 2021; Roofthoof et al., 2021; Southworth et al., 2009; Thybo et al., 2019).

Thybo dkk pada tahun 2019 melakukan penelitian klinis secara acak pada pasien artroplasti panggul total dengan membandingkan kombinasi parasetamol dan ibuprofen, parasetamol dan plasebo serta ibuprofen dan plasebo. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa kombinasi parasetamol dan ibuprofen menunjukkan penurunan konsumsi morfin secara bermakna dibandingkan parasetamol tunggal. Dari penelitian tersebut, ibuprofen dapat menjadi pilihan yang layak digunakan untuk analgesia pascabedah dini (Thybo et al., 2019). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan efikasi dan keamanan antara kombinasi multimodal parasetamol 750 mg dan ibuprofen 400 dan 800 mg intravena (IV) pada pasien pascabedah SC dengan anestesi spinal.

Bahan dan Metode

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental tersamar tunggal yang dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring di Makassar, mulai bulan Juli 2021 sampai dengan sampel terpenuhi.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien yang akan menjalani prosedur bedah seksio Caesarea dengan anestesi spinal di ruangan bedah sentral rumah sakit. Sampel diseleksi secara acak konsekutif dari semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi, eksklusi dan setuju ikut serta dalam penelitian ini.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah:

- a. Pasien akan menjalani SC dengan anestesi spinal.
- b. *American Society of Anesthesiologists physical status* = 2.
- c. Usia 18-50 tahun.
- d. Indeks Massa Tubuh 18,50-29,99 kg/cm²
- e. Setuju ikut serta dalam penelitian dan menandatangani surat persetujuan penelitian.
- f. Ada persetujuan dari dokter primer yang merawatnya.

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah:

- a. Ada riwayat alergi terhadap bahan atau obat yang digunakan dalam penelitian.
- b. Adanya kontraindikasi dilakukan anestesi spinal.
- c. Mendapat terapi opioid sebelumnya
- d. Kondisi gangguan medis yang tidak terkontrol, misalnya gangguan fungsi hati, ginjal, koagulasi serta kardiovaskular.
- e. Pasien dengan riwayat penggunaan golongan narkotika, antikonvulsi, kortikosteroid, atau OAINS < 24 jam.
- f. Hemodinamik tidak stabil.

Kriteria drop out dalam penelitian ini adalah:

- a. Pasien / keluarga mengundurkan diri dari penelitian.
- b. Timbul komplikasi berat (perdarahan mayor, syok) selama bedah.
- c. Konversi ke anestesi umum selama bedah.

Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta rekomendasi persetujuan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Semua penderita yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela.

Prosedur Penelitian

Pasien secara acak dibagi menjadi 2 kelompok: kelompok IBU4 (mendapat parasetamol 750 mg IV + ibuprofen 400 mg IV) dan kelompok IBU8 (mendapat parasetamol 750 mg IV + ibuprofen 800 mg IV). Semua pasien dipuasakan 6 jam sebelum bedah, kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi sebelum bedah dengan menggunakan Ringer Laktat. Saat bedah semua pasien dilakukan dengan anestesi spinal. Setelah itu pasien diberi analgetik yang berbeda sesuai dengan alokasi kelompok sebelum dilakukan anestesi spinal dan dilanjutkan tiap 6 jam sampai 24 jam pascabedah. Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar IL-6 dilakukan pada 1 jam prabedah, 6 jam pasca bedah, dan 12 jam pascabedah. Penilaian intensitas nyeri dengan menggunakan *Numerical Rating Score* (NRS) dilakukan pada jam ke-

2, 4, 6, 12 dan ke 24 pascabedah. Selama observasi, NRS, kadar IL-6, kebutuhan *rescue fentanyl*, dan efek samping dicatat.

Pengolahan dan Analisa Data

Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel atau grafik berupa rata-rata, dan standar deviasi, maupun frekuensi dan persentase, dengan menggunakan SPSS 21 untuk Windows. Data ditunjukkan dengan rata-rata maupun frekuensi dari umur, IMT, ASA PS pada masing-masing kelompok. Berdasarkan jenis dan bentuk data yang didapatkan kemudian ditentukan metode uji statistik yang sesuai. Karakteristik kelompok A dan B dilakukan Uji ANOVA. Skor nyeri NRS dilakukan Uji ANOVA *repeated measures*. Kadar IL-6 dilakukan uji T berpasangan. Efek samping dan *rescue* dilakukan uji *chi square*.

Hasil Penelitian

Karakteristik Sampel

Total terdapat 40 pasien yang diikutsertakan dalam penelitian ini. Hasil uji homogenitas sampel berdasarkan karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1. Dari rangkuman hasil analisis pada Tabel 1 menunjukkan bahwa tidak ditemukan perbedaan bermakna secara statistik pada umur, berat badan, tinggi badan, dan IMT antar kelompok ($p > 0,05$). Artinya, kedua kelompok dapat dianggap homogen berdasarkan karakteristik tersebut.

Tabel 1. Distribusi sampel kedua kelompok

Karakteristik	Kelompok IBU4	Kelompok IBU8	p
	(n=20)	(n=20)	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Umur (tahun)	32.10±6.30	33.20±4.78	0.310
BB (kg)	67.45±5.34	67.45±5.34	0.700
TB (cm)	157.50±4.76	157.50±4.76	0.994
IMT (kg/m ²)	26.90±2.22	26.90±2.22	0.364
Lama pembedahan (menit)	71.50±2.35	71.50±2.35	1.000
Jumlah Perdarahan (cc)	254.50±10.99	253.50±9.33	0.769

Distribusi sampel diuji dengan Uji ANOVA, * $p < 0,05$ dinyatakan bermakna.

Skala Nyeri (NRS)

Hasil pengukuran perbandingan skala nyeri NRS diam antar kelompok dapat dilihat pada Tabel 2, sementara untuk perbandingan skala nyeri NRS gerak dapat dilihat pada Tabel 3. Dari rangkuman hasil analisis pada Tabel 2, terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara rerata selisih NRS diam kelompok IBU4 dibanding kelompok IBU8 ($p < 0,05$) pada rentang waktu pengukuran T1-T0 sampai dengan T4-T0 dan T6-T0. Untuk rerata selisih NRS gerak, terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara kelompok IBU4 dengan kelompok IBU8 ($p < 0,05$) pada rentang waktu pengukuran T1-T0 dan T6-T0.

Tabel 2. Perbandingan selisih NRS diam

NRS diam	Kelompok	Mean ± SD	p
T0	IBU4	0.00±0.00	-
	IBU8	0.00±0.00	
T1	IBU4	0.55±0.51	0.001*
	IBU8	0.00±0.00	
T2	IBU4	1.05±0.51	0.001*
	IBU8	0.00±0.00	
T3	IBU4	1.25±0.78	0.001*
	IBU8	0.10±0.30	

T4	IBU4	2.35±0.87	0.001*
	IBU8	1.00±0.00	
T5	IBU4	1.20±0.61	0.413
	IBU8	1.00±0.00	
T6	IBU4	2.10±1.02	0.001*
	IBU8	0.25±0.44	
T1-T0	IBU4	0.55±0.51	0.001*
	IBU8	0.00±0.00	
T2-T0	IBU4	1.05±0.51	0.001*
	IBU8	0.00±0.00	
T3-T0	IBU4	1.25±0.78	0.001*
	IBU8	0.10±0.30	
T4-T0	IBU4	2.35±0.87	0.001*
	IBU8	1.00±0.00	
T5-T0	IBU4	1.20±0.61	0.062
	IBU8	1.00±0.00	
T6-T0	IBU4	2.10±1.02	0.001*
	IBU8	0.25±0.44	

Perbandingan selisih NRS antara kelompok diuji dengan Uji repeated ANOVA, *p< 0,05 dinyatakan bermakna.

Tabel 3. Perbandingan selisih NRS gerak

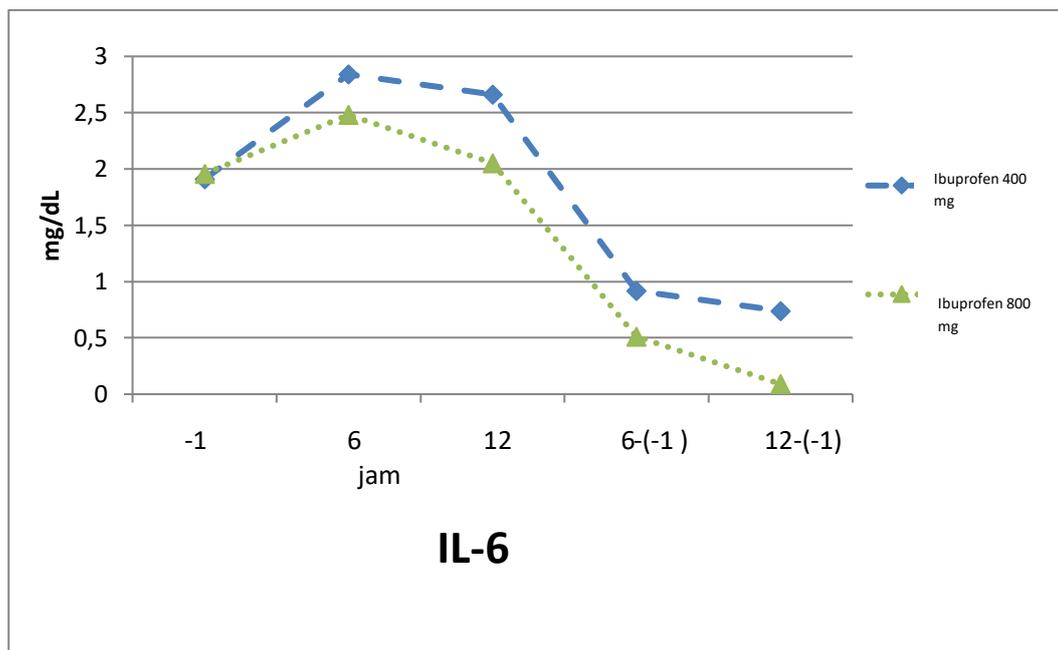
NRS	Kelompok	Mean ± SD	p
T0	IBU4	0.00±0.00	-
	IBU8	0.00±0.00	
T1	IBU4	1.45±0.68	0.001*
	IBU8	0.45±0.51	
T2	IBU4	2.05±0.51	0.001*
	IBU8	1.00±0.00	
T3	IBU4	4.85±1.81	0.001*
	IBU8	1.00±0.00	
T4	IBU4	3.75±1.77	0.001*
	IBU8	2.00±0.00	
T5	IBU4	5.40±1.46	0.001*
	IBU8	2.00±0.00	
T6	IBU4	2.80±0.61	0.001*
	IBU8	1.10±0.30	
T1-T0	IBU4	1.45±0.68	0.001*
	IBU8	0.45±0.51	
T2-T0	IBU4	2.05±0.51	0.001*
	IBU8	1.00±0.00	
T3-T0	IBU4	4.85±1.81	0.001*
	IBU8	1.00±0.00	
T4-T0	IBU4	3.75±1.77	0.001*
	IBU8	2.00±0.00	
T5-T0	IBU4	5.40±1.46	0.001*
	IBU8	2.00±0.00	
T6-T0	IBU4	2.80±0.61	0.001*
	IBU8	1.10±0.30	

Perbandingan selisih NRS antara kelompok diuji dengan Uji repeated ANOVA, *p< 0,05 dinyatakan bermakna.

Perbandingan Selisih IL-6

Hasil pengukuran IL-6 diilustrasikan pada Gambar 1, sementara perbandingan IL-6 antara kelompok A dan kelompok B dapat kita lihat pada Tabel 4. Terdapat perbedaan yang

bermakna secara statistik pada rerata selisih IL-6 antar kelompok ($p < 0,05$) pada semua rentang waktu pengukuran, yaitu T1-T0 sampai dengan T2-T0.



Gambar 1. Kadar IL-6 pada kelompok IBU4 dan IBU8

Tabel 4. Perbandingan selisih IL-6 antara kelompok IBU4 dan IBU8

Selisih IL-6	Kelompok	Mean \pm SD	p
T1-T0	IBU4	0.92 \pm 0.05	0.001*
	IBU8	0.51 \pm 0.03	
T2-T0	IBU4	0.74 \pm 0.04	0.001*
	IBU8	0.09 \pm 0.03	
T0	IBU4	1.91 \pm 0.04	0.762
	IBU8	1.96 \pm 0.02	
T1	IBU4	2.84 \pm 0.04	0.001*
	IBU8	2.48 \pm 0.04	
T2	IBU4	2.66 \pm 0.02	0.001*
	IBU8	2.05 \pm 0.01	

Perbandingan selisih IL-6 antara kelompok diuji dengan Uji repeated ANOVA, $*p < 0,05$ dinyatakan bermakna.

Rescue Fentanyl dan Efek Samping

Hasil pengukuran perbandingan *rescue fentanyl* dan efek samping yang muncul antar kelompok dapat dilihat pada Tabel 5. Ditemukan perbedaan yang bermakna pada *rescue fentanyl* antar kelompok ($p < 0,05$), dimana kelompok IBU4 membutuhkan *rescue fentanyl* lebih banyak dimana semua pasien membutuhkannya (100%) dan kelompok IBU8 tidak membutuhkan *rescue fentanyl* sama sekali. Namun, tidak ditemukan perbedaan efek samping (mual, muntah, alergi, pruritus, sedasi, dan depresi napas) antar kelompok ($p > 0,05$).

Tabel 5. Perbandingan *rescue fentanyl* dan efek samping

Variabel	Kelompok		p
	IBU4	IBU8	
Rescue			
Tidak	0 (0.0%)	20 (0.0%)	0.001*
Ya	20 (100.0%)	0 (100.0%)	
Mual			-

Tidak	20 (100.0%)	20 (100.0%)	
Ya	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Muntah			
Tidak	20 (100.0%)	20 (100.0%)	-
Ya	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Alergi			
Tidak	20 (100.0%)	20 (100.0%)	-
Ya	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Pruritus			
Tidak	20 (100.0%)	20 (100.0%)	-
Ya	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Sedasi			
Tidak	20 (100.0%)	20 (100.0%)	-
Ya	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Depresi Napas			
Tidak	20 (100.0%)	20 (100.0%)	-
Ya	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

Perbandingan antara kelompok diuji dengan Uji Chi Square, * $p < 0,05$ dinyatakan bermakna.

Diskusi

Skala nyeri NRS

Dari rangkuman hasil analisis didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik NRS diam pada semua waktu pengukuran pada seluruh kelompok. Pada NRS gerak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik pada semua kelompok dan semua waktu pengukuran. Penelitian yang dilakukan oleh [Southworth dkk](#), kelompok Ibuprofen intravena 400 mg, Ibuprofen 800 mg dan Plasebo tiap 6 jam pada manajemen nyeri pascabedah operasi elektif ortopedi dan abdominal, didapatkan pada kelompok Ibuprofen 800 mg signifikan menurunkan NRS diam dan NRS gerak pada 3 waktu pengukuran (1-24, 6-24, 12-24) hingga 24 jam dibandingkan kelompok Ibuprofen 400 mg dan Kelompok Plasebo ([Southworth et al., 2009](#)).

Nilai IL-6

Terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara mean selisih IL-6 kelompok A dan kelompok B ($p < 0,05$) pada semua rerata selisih waktu pengukuran, yaitu T1-T0 sampai dengan T2-T0. Penelitian yang dilakukan oleh [Park dkk](#), kelompok ibuprofen dan kelompok kontrol pada trauma tulang belakang kronik. Ibuprofen menurunkan nilai IL-6 3,2 pg/ml dibanding 4,0 pg/ml pada kelompok control ([Park et al., 2020](#)).

Rescue Fentanyl

Ditemukan perbedaan signifikan pada pemberian *rescue fentanyl* antar kelompok pada penelitian saat ini. Penelitian yang dilakukan oleh [Thybo dkk](#), kelompok kombinasi paracetamol 1000 mg dan ibuprofen 400 mg, kelompok paracetamol 1000 mg dan plasebo, kelompok ibuprofen 400 mg dan placebo, kelompok kombinasi paracetamol 500 mg dan ibuprofen 200 mg. Signifikan menurunkan jumlah *rescue morphine* dalam 24 jam antar kelompok berurutan 20 mg, 38 mg, 26 mg, 28 mg. Kebutuhan *rescue morphine* paling sedikit pada kelompok kombinasi paracetamol 1000 mg dan ibuprofen 400 mg. tidak didapatkan perbedaan signifikan efek samping antar semua kelompok ([Thybo et al., 2019](#)).

Hubungan NRS, Interleukin-6

Dari penelitian ini didapatkan penurunan nilai IL-6 pada pengukuran jam ke 6 dan 12 tetapi tidak selalu diikuti oleh penurunan nilai NRS. Hal ini dapat dijelaskan bahwa proses nyeri bersifat subyektif, sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor. Sehingga interpretasi dan persepsi nilai NRS pada setiap individu berbeda.

Kesimpulan

Dalam studi ini, kombinasi parasetamol 750 mg dan ibuprofen 800 mg IV merupakan yang paling efektif untuk penatalaksanaan nyeri pascabedah SC, yang dibuktikan dari skor nyeri, kadar IL-6, serta kebutuhan *rescue fentanyl* yang minimal. Kami menyarankan penggunaan parasetamol dan ibuprofen sebagai pilihan analgesia pada operasi SC. Perlu penelitian lainnya untuk mengetahui efektifitas parasetamol dan ibuprofen pada jenis operasi lain dan jalur pemberian obat yang berbeda di masa depan.

Daftar Pustaka

- Badan Pusat Statistik. (2007). Laporan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia. In Kementerian Kesehatan.
- Freddy I.W. (2007). Analgesik, antipiretik, Anti Inflamasi Non Steroid dan Obat Pirai. In Farmakologi dan Terapi (5th ed., pp. 209–217). Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kementerian Kesehatan. (2013). Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. Badan Litbang Kesehatan.
<http://www.litbang.depkes.go.id/sites/download/rkd2013/LaporanRisksdas2013.pdf>
- Kementerian Kesehatan. (2018). Laporan Nasional Riset Kesehatan Dasar. Badan Litbang Kesehatan.
<http://www.litbang.depkes.go.id/sites/download/rkd2018/LaporanRisksdas2018.pdf>
- Landau, R., & Richebé, P. (2021). Tailoring postoperative pain management with a procedure-specific approach: how to best apply this concept to caesarean deliveries. *Anaesthesia*, 76(5), 587–589. <https://doi.org/10.1111/anae.15251>
- Park, A., Anderson, D., Battaglini, R. A., Nguyen, N., & Morse, L. R. (2020). Ibuprofen use is associated with reduced C-reactive protein and interleukin-6 levels in chronic spinal cord injury. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/10790268.2020.1773029>
- Roofthoof, E., Joshi, G. P., Rawal, N., Van de Velde, M., & Association, the P. W. G. of the E. S. of R. A. and P. T. and supported by the O. A. (2021). PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*, 76(5), 665–680. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/anae.15339>
- Southworth, S., Peters, J., Rock, A., & Pavliv, L. (2009). A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain. *Clinical Therapeutics*, 31(9), 1922–1935. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.08.026>
- Thybo, K. H., Hägi-Pedersen, D., Dahl, J. B., Wetterslev, J., Nersesjan, M., Jakobsen, J. C., Pedersen, N. A., Overgaard, S., Schrøder, H. M., Schmidt, H., Bjørck, J. G., Skovmand, K., Frederiksen, R., Buus-Nielsen, M., Sørensen, C. V., Kruuse, L. S., Lindholm, P., & Mathiesen, O. (2019). 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 PANSOID Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321(6), 562–571. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.22039>