

Efektivitas Premedikasi Ibuprofen IV terhadap Skala Nyeri dan Efek Samping Pasca Bedah Tumor Mammae

Andi Ariqah Rahadatul Aisy^{1*}, Fendy Dwimartyono², Ratih Natasha Maharani³, Muh. Wirawan Harahap⁴, Nur Fadhillah Khalid⁵

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

²Departemen Anestesiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

³Departemen Ilmu Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

⁴Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

*Corresponding Author. E-mail: ariqahaisy0303@gmail.com, Mobile number: +62 85245748008

ABSTRAK

Latar belakang: Tumor mammae adalah adanya pertumbuhan massa atau benjolan yang terjadi pada jaringan payudara. Salah satu penanganan dari tumor mammae adalah operasi pengangkatan tumor yang menimbulkan nyeri pasca bedah. *Preemptive analgesia* adalah pengobatan yang melindungi sistem nosiseptik untuk mengurangi rasa sakit pasca bedah dan mencegah berkembangnya rasa nyeri kronis. Tujuan Penelitian ini untuk mengetahui efektivitas pemberian premedikasi Ibuprofen 400 mg dan 800 mg Intravena terhadap skala nyeri dan efek samping pasca bedah eksisi tumor mammae.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode eksperimental dengan teknik pengumpulan data primer dan sekunder. Pengkajian dibahas mengaplikasikan berdesain eksperimental melalui berpendekatan saintifik.

Hasil: Berdasarkan hasil pengkajian Dari total 32 sampel ditemukan hasil perbedaan yang signifikan dari $p^* < 0,05$), dan tidak ditemukan perbedaan signifikan dari efek samping kedua kelompok ($p^* > 0,05$).

Kesimpulan: Ibuprofen 800 mg IV lebih efektif dalam menurunkan skala nyeri paca bedah eksisi tumor mammae dan tidak ditemukan perbedaan signifikan pada efek samping kedua kelompok.

Kata kunci: Tumor mammae; ibuprofen; skala nyeri; efek samping; pasca bedah



Published by :
Fakultas Kedokteran
Universitas Muslim Indonesia
Phone:
+62822 9333 0002

Address:
Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.
Email:
medicaljournal@umi.ac.id

Article history:

Received: 20 Desember 2023

Accepted: 5 April 2024

Published: 29 Juni 2024

ABSTRACT

Background: Mammary tumors are growths or lumps that occur in the breast. One of the treatments for mammary tumors is surgical removal of the tumor which causes post-surgical pain. Preemptive analgesia is a treatment that protects the nociceptive system to reduce post-surgical pain and prevent the development of chronic pain. The aim of this study is to determine the effectiveness of premedication with intravenous ibuprofen 400 mg and 800 mg on pain scale and postoperative side effects following mammary tumor excision.

Methods: This study uses an experimental method with primary and secondary data collection techniques. The assessment was conducted by applying an experimental design through a scientific approach.

Results: The assessment was conducted by applying an experimental design through a scientific approach. Based on the results of the study, a total of 32 samples found significant differences of $p^* < 0.05$, and no significant differences were found in the side effects of the two groups ($p^* > 0.05$).

Conclusion: Ibuprofen 800 mg IV is more effective in reducing the pain scale after surgical excision of mammary tumors and there was no significant difference in side effects between the two groups.

Keywords: Mammary tumor; ibuprofen; pain scale; side effects; post-surgery

PENDAHULUAN

Tumor mammae adalah adanya massa atau benjolan pada payudara.¹ Berdasarkan pemeriksaan patologis yang dilakukan, benjolan atau massa tersebut merupakan suatu indikasi adanya jenis tumor jinak atau tumor ganas hingga kanker payudara.² Pada Tumor mammae terjadi pertumbuhan jaringan abnormal yang mengganggu sel epitel di mammae yang dapat tumbuh secara liar dan tidak terkontrol.³ Biasanya teraba nyeri pada daerah massa dan kulit nampak keriput.⁴ Proliferasi jaringan payudara yang tidak terkontrol, tidak terkontrol, infiltratif, merusak, dan berpotensi metastasis menjadi ciri khas kanker payudara.⁵ Di kalangan perempuan, kanker payudara adalah pembunuh terbesar. Data Global Cancer Observatory 2018 dari Badan Kesehatan Dunia (WHO) menunjukkan bahwa kasus kanker yang paling banyak ditemukan di Indonesia adalah kanker payudara, yaitu sebanyak 58.256 kasus atau 16,7% dari total 348.809 kasus kanker.⁶

Pembedahan dikenal sebagai terapi awal pada pengobatan kanker payudara. Jenis pembedahan kanker payudara diantaranya ialah : *mastectomy*, *Breast Conserving Test (BCT)*, dan *Metastasectomy*.⁷ Pengangkatan benjolan diindikasikan ketika menjadi sangat besar atau ketika pasien sendiri ingin menghilangkan benjolan.⁸ Pada penanganan kanker payudara dapat menimbulkan disfungsi pada manusia sebagai makhluk hidup seperti adanya gangguan fisiologis, psikologis ataupun perilaku yang dapat menimbulkan disabilitas dalam kehidupan sehari-hari. Salah satu gangguan tersebut adalah nyeri pascaoperasi dan nyeri pada metastasis tulang dan jaringan serta penjarannya.⁹ Terdapat 4 proses pengalaman subjektif nyeri dan stimulus cedera jaringan yaitu : transduksi, transmisi, modulasi, dan

persepsi.¹⁰ Biasanya nyeri akut dirasakandengan onset mendadak ataupun berkelembatan dengan derajat berringan sampai keberatan dengan mampu terjadi < 3 bulan.^{8,11,12}

Preemptive analgesia adalah pengobatan yang berperan sebagai “pelindung” pada system nosiseptik. Salah satu obat yang bisa digunakan sebagai *preemptive analgesia* adalah obat golongan non-steroidal anti inflammation (NSAID).¹³ Salah satu contoh obat yang termasuk dalam golongan NSAID adalah ibuprofen.¹⁴ Untuk meringankan ketidaknyamanan yang berhubungan dengan peradangan sedang hingga parah, ibuprofen sering diresepkan.¹⁵ Baik siklooksigenase-1 (COX-1) maupun siklooksigenase-2 (COX-2) merupakan target untuk efek antiinflamasi ibuprofen.¹⁶ Penyajian ibuprofen intravena dinilai sebagai penanganan nyeri yang bersifat sistemik karena langsung diserap di dalam darah yang akan memberikan respon yang signifikan dengan memperhatikan dosis-dosis pemberian yang terdiri dari dosis rendah hingga dosis tinggi (100-800 mg) melalui berpengenceran \pm 4 mg/ml perinjeksi.^{17,18}

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh *Department of Anesthesia, Resuscitation and Pain Therapy, Cruces University Hospital, Barakaldo, Vizcaya, Spain* pemberian perioperative IV- ibuprofen 800 mg setiap 6 jam pada pembedahan abdomen pasien mampu mengurangi kebutuhan morfin, rasa sakit, dan resiko perawatan penyelamatan dengan obat analgesik yang lain.¹⁹ Oleh karena itu, berdasarkan uraian diatas, penelitian ini bermaksud untuk mengetahui efektifitas pemberitan premedikasi Ibuprofen 400 mg dan 800 mg Intravena terhadap skala nyeri dan efek samping pasca bedah eksisi tumor mammae.

METODE

Para peneliti lebih menyukai eksperimen yang menggunakan pendekatan ilmiah, yang mana pendekatan ilmiah didefinisikan sebagai penggunaan metode dan aturan ilmiah di seluruh proses penelitian, mulai dari mengidentifikasi dan mendefinisikan masalah, mengembangkan dan menguji hipotesis, hingga menyusun temuan dan menarik kesimpulan, diaplikasikan guna meneliti efektivitas dari pemberian premedikasi ibuprofen 400 mg dan ibuprofen 800 mg terhadap skala nyeri dan efek samping paska bedah tumor mammae. Penelitian ini menggunakan metode eksperimental yang dilakukan pada bulan Mei - November 2023 di RS Ibnu Sina Makassar.²⁰ Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah pasien wanita yang menjalani bedah eksisi tumor mammae dan tidak menderita gangguan psikotik sedangkan kriteria eksklusi pasien dengan alergi obat ibuprofen dan drop out bila operasi berlangsung > 3 jam.

Pengumpulan data pada penelitian ini menggunakan teknik pengumpulan data primer oleh peneliti sendiri dan data sekunde dari perawat yang bertugas.²¹ Data yang dikumpulkan kemudian diolah dengan analisis data menggunakan uji Repeated Anova dan dianggap bermakna secara statistik apabila nilai $p < 0,05$.

HASIL

Tabel 1. Karakteristik sampel kelompok Ibuprofen 400 mg dan 800 mg

Karateristik	IBU4	IBU8	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Umur	51,25 ± 2,692	46,44 ± 2,865	0,985*
IMT	21,544 ± 2,5871	21,150 ± 2,457	0,975*
Tekanan Darah	34,12 ± 3,758	31,69 ± 2,986	0,894*
Anastesi	18,73 ± 1,226	16,433 ± 1,321	0,127*
Tindakan Operasi	41,63 ± 2,175	38,19 ± 2,911	0,119 *

Sumber: Data Primer Tahun 2023

Berdasarkan tabel diatas menunjukkan bahwa pada karakteristik sampel berdasarkan umur didapatkan hasil uji ANOVA (p* 0,985), pada karakteristik IMT didapatkan hasil (p*0,975), Tekanan darah ditemukan hasil (p*0,894), jenis anastesi ditemukan hasil (p* 0,127) dan Tindakan Operasi ditemukan hasil (p* 0,119) dimana dapat disimpulkan bahwa karakteristik sampel dengan kelompok Ibuprofen 400 mg dan 800 mg dinyatakan homogen dengan hasil uji ANOVA (*p > 0,05).

Tabel 2. Uji Normalitas sampel kelompok Ibuprofen 400 mg dan 800 mg

Waktu	Kelompok	Sig.	
		NRS Diam	NRS Bergerak
JAM 1	IBU4	0,005	0,004
	IBU8	0,002	0,001
JAM 4	IBU4	0,000	0,000
	IBU8	0,001	0,001
JAM 8	IBU4	0,001	0,001
	IBU8	0,001	0,002
JAM 12	IBU4	0,000	0,000
	IBU8	0,001	0,001
JAM 16	IBU4	0,000	0,000
	IBU8	0,000	0,000
JAM 20	IBU4	0,000	0,000
	IBU8	0,003	0,000
JAM 24	IBU4	0,000	0,000
	IBU8	0,002	0,002

Sumber: Data Primer Tahun 2023

Mengacu pertabelan diatas dicermati jika perolehan bernilai dominan < 0,05 pada semua data yang menunjukkan bahwa data tidak terdistribusi normal. Dengan demikian proses analisis dilanjutkan pada uji non parametrik melalui uji Mann Whitney.

**Tabel 3. Uji Homogenitas sampel pada kelompok Ibuprofen 400 mg dan 800 mg
Sig. (One Way Anova)**

Kelompok	NRS Diam	NRS Bergerak
JAM 1	0,245*	0,153*
JAM 4	0,030	0,200*
JAM 8	0,313*	0,888*
JAM 12	0,051*	0,059*
JAM 16	0,027	0,502*
JAM 20	0,847*	0,092*
JAM 24	0,008	0,087*

Sumber: Data Primer Tahun 2023

Mengacu pertabelan diatas dicermati jika perolehan bernilai dominan < 0,05 pada data NRS Diam jam 4, 16 dan 24 data yang menunjukkan bahwa data tidak homogen. Sementara itu diperoleh nilai signifikansi > 0,05 pada data NRS Bergerak yang menunjukkan bahwa data homogen.

Tabel 4. Analisis Perbandingan skala nyeri NRS diam dan bergerak pada kelompok Ibuprofen 400 mg dan 800 mg

NRS diam	Kelompok	Mean ±SD	p
JAM 1	IBU4	5,00 ± 0,730	0,007*
	IBU8	4,06 ± 0,854	
JAM 4	IBU4	4,25 ± 0,447	0,002*
	IBU8	3,44 ± 0,629	
JAM 8	IBU4	3,56 ± 0,629	0,019*
	IBU8	3,13 ± 0,619	
JAM 12	IBU4	2,63 ± 0,619	0,012*
	IBU8	2,81 ± 0,403	
JAM 16	IBU4	2,38 ± 0,500	0,035*
	IBU8	2,56 ± 0,512	
JAM 20	IBU4	2,06 ± 0,680	0,036
	IBU8	2,19 ± 0,403	
JAM 24	IBU4	1,69 ± 0,704	0,043*
	IBU8	5,00 ± 0,730	

Sumber: Data Primer Tahun 2023

Diperbandingkan berselisih NRS diantar berkelompok pengujian melalui Uji independent sample,

*p< 0,05 dimaknai yakni:

NRS bergerak	Kelompok	Mean ±SD	p
JAM 1	IBU4	5,13 ± 0,719	0,005*
	IBU8	4,13 ± 0,885	
JAM 4	IBU4	4,81 ± 0,544	0,000*
	IBU8	3,63 ± 0,619	
JAM 8	IBU4	4,38 ± 0,619	0,000*
	IBU8	3,25 ± 0,683	

JAM 12	IBU4	3,88 ± 0,5	0,000*
	IBU8	2,63 ± 0,619	
JAM 16	IBU4	3,19 ± 0,544	0,001*
	IBU8	2,38 ± 0,5	
JAM 20	IBU4	2,88 ± 0,342	0,002*
	IBU8	2,19 ± 0,544	
JAM 24	IBU4	2,25 ± 0,447	0,041*
	IBU8	1,75 ± 0,683	

Sumber: Data Primer Tahun 2023

Diperbandingkan berselisih NRS diantara berkelompok diperujikan melalui Uji repeated ANOVA, *p< 0,05 dinyatakan bermakna.

Tabel 5. Perbandingan efek samping kelompok Ibuprofen 400 mg dan 800 mg.

Variabel	Kelompok		p
	IBU4	IBU8	
Mual			
Positif	11 (68,8%)	9 (56,3%)	0,724*
Negatif	5 (31,2%)	7 (47,7%)	
Muntah			
Positif	0	0	-
Negatif	16 (100,0%)	16 (100,0%)	
Nyeri Ulu Hati			
Positif	6 (37,5%)	9 (56,3%)	0,716*
Negatif	10 (62,5%)	7 (47,7%)	

Sumber: Data Primer Tahun 2023

Diperbandingkan efek samping diantara berkelompok diperujikan melalui Uji independent sample, *p< 0,05 dinyatakan bermakna.

PEMBAHASAN

Hasil pengukuran skala nyeri NRS dalam penelitian ini mengungkap perbedaan yang signifikan antara kelompok yang menerima premedikasi ibuprofen dosis 400 mg (IBU4) dan kelompok yang menerima dosis 800 mg (IBU8) dalam mengurangi tingkat nyeri pasca-bedah eksisi tumor mammae. Pada karakteristik responden dimana ditemukan factor usia, jenis anestesi dan jenis tindakan operasi sangat berpengaruh pada hasil penelitian, berbeda dengan penelitian sebelumnya yang hanya membandingkan karakteristik berupa

usia pada karakteristik responden. Pada semua jam pengukuran yang dilakukan (mulai dari JAM 1 hingga JAM 24), kelompok IBU4 menunjukkan rerata selisih NRS yang lebih tinggi dibandingkan kelompok IBU8. Hal ini mengindikasikan bahwa pasien yang menerima dosis 800 mg ibuprofen intravena memiliki tingkat nyeri yang lebih rendah saat beristirahat dibandingkan dengan mereka yang menerima dosis 400 mg, dan perbedaan ini memiliki signifikansi statistik ($p < 0,05$).

Hasil ini mendukung temuan bahwa dosis ibuprofen intravena 800 mg secara signifikan lebih efektif dalam mengurangi nyeri pasca-bedah dibandingkan dengan dosis 400 mg. Dalam konteks eksisi tumor mammae, peningkatan dosis ibuprofen tampaknya memberikan manfaat yang nyata dalam mengendalikan nyeri. Hasil ini mungkin menjadi landasan penting bagi praktisi medis yang merawat pasien pasca-bedah untuk mempertimbangkan penggunaan dosis 800 mg ibuprofen intravena sebagai pilihan yang lebih efektif dalam mengelola nyeri pasca-bedah pada kasus sejenis. Kelompok yang menerima dosis Ibuprofen 800 mg secara signifikan mengalami penurunan tingkat rasa sakit yang dirasakan saat diam jika dibandingkan dengan kelompok yang menerima Ibuprofen 400 mg.

Pada penelitian dengan empat kelompok subjek: satu kelompok menerima kombinasi 1000 miligram parasetamol dan 400 miligram ibuprofen, satu kelompok menerima plasebo, dan satu kelompok lagi menerima kombinasi 500 miligram parasetamol dan 200 miligram ibuprofen. Temuan pengajian memaparkan berpenurunan dengan dominan melalui berstastik pada dosis morfin penyelamat harian di semua kelompok (masing-masing 20mg, 38mg, 26mg, dan 28mg). Pasien yang menerima parasetamol dengan dosis maksimum yang direkomendasikan (1000 mg) bersamaan dengan ibuprofen (400 mg) memiliki kebutuhan morfin paling rendah.^{22,23}

Perihal tersebut menegaskan temuan penelitian tentang perbandingan analgesia multimodal untuk manajemen nyeri dan menilai tingkat inflamasi menggunakan parasetamol dengan ibuprofen dengan dosis yang berbeda pada pasien bedah sesar. Parasetamol dan ibuprofen dikombinasikan dengan dosis 400 dan 800 miligram dalam penelitiannya. Temuannya menunjukkan bahwa ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam NRS di semua kelompok dan periode pengukuran.²⁴

Dampak analgesia preemptive ibuprofen terhadap skala nyeri pada pasien pasca operasi mastektomi juga telah dipelajari melalui studi literatur. Tidak ada penelitian yang dipublikasikan mengenai efek analgesia preemptif pada nyeri pasca-mastektomi, tetapi satu penelitian menemukan bahwa pasien yang menerima Ibuprofen 800 mg IV lebih baik daripada pasien yang menerima Parasetamol 1 g IV sebagai analgesia preemptif setelah pembedahan abdomen ginekologi; penelitian tambahan menemukan bahwa pasien yang menerima Ibuprofen 800 mg IV memiliki nilai VAS yang lebih rendah.²⁵

Pada efek samping, temuan pengkajian dibahas memaparkan nihil berperdaan terkait dominan pada efek samping seperti mual, muntah, dan nyeri ulu hati antara dua kelompok yang menerima premedikasi dengan ibuprofen dosis 400 mg dan 800 mg intravena. Persentase efek samping dalam kedua kelompok hampir sama, dengan nilai p (nilai signifikansi) yang lebih dari 0.05, menunjukkan bahwa

perbedaan antara kelompok tersebut tidak signifikan secara statistik. Dengan demikian, dalam konteks penelitian ini, tidak ada keuntungan yang jelas dalam meningkatkan dosis ibuprofen hingga 800 mg intravena dalam mengurangi efek samping mual, muntah, dan nyeri ulu hati setelah eksisi tumor mammae.

Hasil penelitian ini mendukung pandangan beberapa ahli dalam bidang farmakologi bahwa peningkatan dosis obat tidak selalu memberikan perbedaan efek samping yang signifikan. Ahli farmakologi seperti Z. Benet dkk telah menyoroti perlunya penyesuaian dosis obat secara individual berdasarkan respons pasien. Dalam kasus ini, meskipun dosis ibuprofen ditingkatkan menjadi 800 mg intravena, efek samping yang sama ditemukan dengan dosis 400 mg.²² Pada penelitian yang berjudul Perbandingan Preventif Analgesia Ibuprofen 800 Mg Kombinasi Dexamethasone 10 Mg Intravena Terhadap Intensitas Nyeri Pascabedah Dekompresi Dan Stabilisasi Posterior juga tidak menunjukkan adanya perbedaan efek samping yang signifikan pada kedua kelompok ($p > 0,05$).²⁶⁻²⁸

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa pemberian premedikasi dengan ibuprofen dosis 800 mg secara signifikan lebih efektif dalam menurunkan skala nyeri (NRS diam dan bergerak) pasca bedah eksisi tumor mammae dibandingkan dengan dosis 400 mg. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap efek samping mual, muntah dan nyeri ulu hati yang ditimbulkan oleh kelompok 400 mg maupun 800 mg.

Konflik Kepentingan

Tidak ada konflik kepentingan.

Sumber Dana

Tidak ada.

Ucapan Terima Kasih

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Susanto TE. Perbandingan Efektivitas Pemberian Ibuprofen Intravena dan Ketorolac Intravena Pada Pasien Nyeri Muskuloskeletal Akut Non-Spesifik. Yogyakarta: Universitas Duta Wacana; 2020.
2. Sihombing M, Sapardin AN. Faktor Risiko Tumor Payudara Pada Perempuan Umur 25-65 Tahun Di Lima Kelurahan Kecamatan Bogor Tengah. *Indones J Reprod Heal*. 2014;5(3):175–84.
3. Gultom FL, Widyadhari G, Gogy YN. Profil Penderita Dengan Tumor Payudara Yang Dibiopsi Di Rumah Sakit Siloam Mrecc Semanggi Pada Tahun 2017-2018. *J Kedokt Univ Palangka Raya*. 2021;9(2):1342–6.
4. Aprilla AD. Asuhan Keperawatan Pada Klien Post Operasi Biopsy Excisi Atas Indikasi Tumor Mammae Dextra dengan Masalah Nyeri Akut Di Ruang WijayaKusuma iii Rumah Sakit Umum Daerah Ciamis. Bandung: Universitas Bhakti Kencana; 2019.
5. Wisudawati LM. Klasifikasi Tumor Jinak Dan Tumor Ganas Pada Citra Mammogram Menggunakan Gray Level Co-Occurrence Matrix (GLCM) Dan Support Vector Machine (SVM). *J Ilm Inform Komput*. 2021;26(2):176–86.
6. World Health Organization. Data Global Cancer Observatory 2018 [Internet]. 2018 [cited 2024 May 29]. Available from: <https://gco.iarc.who.int/en>
7. IRA. Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non-Steroid: Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Tentang Obat Anti Inflamasi Non Steroid. Jakarta: Indonesian Rheumatology Association; 2014.
8. Vincent THN, Bajaj T. Ibuprofen [Internet]. NCBI Bookshelf. 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542299/>
9. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. Jakarta: Kemenkes RI; 2020.
10. Bahrudin M. Patofisiologi Nyeri (Pain). *Saintika Med*. 2017;13(1):7–13.
11. Watson JC. Overview of Pain, Evaluation of Pain [Internet]. MSD Manual Professional Version. 2022 [cited 2024 May 29]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/neurologic-disorders/pain/overview-of-pain>
12. Ghlichloo I, V. G. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
13. Vincent THN, Bajaj T. Ibuprofen. Treasure Island (FL): National Library of Medicine StatPearls; 2022.
14. Mishra AK, Afzal M, Mookerjee SS, Bandyopadhyay KH, Paul A. Pre-Emptive Analgesia: Recent Trends And Evidences. *Indian J Pain*. 2013;27(3):114–20.
15. Kania N. Payudara dan Kelainannya. Banjarbaru: PT. Grafika Wangi Kalimantan; 2018.
16. Gupta A, Zhang H, Huang J. The Recent Research And Care Of Benign Breast Fibroadenoma. *Yangtze Med*. 2019;3(2):135–41.
17. Chalil MJA. Effectiveness Of Preemptive Analgesia Ibuprofen 10 Mg/Kgbb Per Oral For Postoperative Pain Management In Children Undergoing Mass Circumcision. *Bul Farmatera*. 2019;4(3):124–31.
18. Raslan N, Zouzou T. Comparison Of Preemptive Ibuprofen, Acetaminophen, And Placebo Administration In Reducing Peri And Postoperative Pain In Primary Tooth Extraction: A Randomized Clinical Trial. *Clin Exp Dent Res*. 2021;7(6):1045–52.
19. Martinez AG, Rodriguez BE, Roca AP, Ruiz AM. Intravenous Ibuprofen For Treatment Of Post-Operative Pain: A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *PLoS One*. 2016;11(5):1–16.
20. Rachman ME. Bahan Ajar Blok Metodologi dan Riset: Populasi dan Sampel. Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia; 2020.
21. Wekke IS. Metode Penelitian Sosial. Yogyakarta: CV. Adi Karya Mandiri; 2019.
22. Benet LZ, Sodhi JK, Makrygiorgos G, Mesbah A. There Is Only One Valid Definition Of Clearance: Critical Examination Of Clearance Concepts Reveals The Potential For Errors In Clinical Drug Dosing Decisions. *AAPS J*. 2021;23(3):67.
23. Southworth S, Peters J, Rock A, Pavliv L. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Of Intravenous Ibuprofen 400 And 800 Mg Every 6 Hours In The Management Of Postoperative Pain. *Clin Ther*. 2009;31(9):1922–35.
24. 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 PANSAID Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(6):562–71.
25. Afif Y, Gaus S, Ambo A. Perbandingan Multimodal Analgesia Untuk Kontrol Nyeri Dan Mengukur Kadar Inflamasi Menggunakan Parasetamol Dengan Ibuprofen Berbagai Dosis Pada Pasien Bedah Seksio Caesarea. *J Kesehat*. 2022;15(1):71–8.

26. Abidin UZ, Dwimartyono F, Wello EA, Sommeng F, Purnamasari R, Chaniago H, et al. Efek Pemberian Preemptive Analgesia Ibuprofen terhadap Skala Nyeri pada Pasien Pasca Bedah Mastektomi. *Fakumi Med J J Mhs Kedokt.* 2021;1(2):80–7.
27. Murfat Z. *Fakumi Medical Journal. J Mhs Kedokt.* 2022;2(5):359–67.
28. Darise SA, Ala AA, Gaus S. Perbandingan Preventif Analgesia Ibuprofen 800 Mg Kombinasi Dexamethasone 10 Mg Intravena Terhadap Intensitas Nyeri Pascabedah Dekompresi Dan Stabilisasi Posterior. *J Kesehat.* 2022;15(2):146–53.