

Perbandingan Preemptif Paracetamol dan Metamizole Terhadap Nyeri Pascaoperasi Elektif dengan Anestesi Umum Di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang: A Retrospective Propensity Score Matching Study

Andika Bachtiar Effendi, Fanny Cahya Ramadhan, Galuh Dharanindya Ica Manohara, Ristiawan Muji Laksono

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author : Andika Bachtiar Effendi, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia (jandikabachtiar8@gmail.com)

How to cite : Effendi AB, et al, Perbandingan Preemptif Paracetamol dan Metamizole terhadap Nyeri Pascaoperasi Elektif dengan Anestesi Umum di RSUD dr. Saiful Anwar Malang: A Retrospective Propensity score Matching Study. Jurnal Komplikasi Anestesi 12(2)-2025.

ABSTRAK

Latar belakang: Lebih dari 50% pasien mengeluhkan nyeri akut pasca operasi. Manajemen nyeri akut pasca operasi yang tidak tepat dapat berkembang menjadi nyeri kronis hingga konsumsi opioid yang berlebihan sehingga membutuhkan perhatian dari anesthesiologis. Paracetamol dan metamizole sebagai analgesia nonopioid paling banyak digunakan berpotensi sebagai analgesia preemptif berdasarkan penelitian sebelumnya. Namun, efektifitas dan keamanan antara keduanya masih belum konsisten. **Tujuan:** Membandingkan efektifitasnya sebagai analgesia preemptif dalam menurunkan nyeri pada operasi elektif

Metode: Pada penelitian ini, 131 pasien diikutsertakan. Propensity score matching dilakukan dengan rasio 1:1 menyisakan 120 pasien (paracetamol n = 40, metamizole n = 40, dan kontrol n = 40) dengan varians dasar yang sebanding. Anestesi umum dan akses opioid tambahan sama pada semua pasien sesuai kebutuhan. Data pasien dikumpulkan di web REDCap® dan dianalisis statistik.

Hasil: Analisis Propensity score matching menghasilkan data dasar dengan varians lebih sebanding. Paracetamol menurunkan nyeri signifikan 24 jam pasca operasi dibanding kontrol ($p = 0.004$). Metamizole mengurangi konsumsi opioid signifikan dibandingkan kontrol ($p = 0.013$). Tidak ada efek samping dilaporkan.

Kesimpulan: Paracetamol efektif dalam menurunkan nyeri 24 jam pasca operasi. Sedangkan, metamizole efektif dalam mengurangi konsumsi opioid pasca operasi. Keduanya aman dari efek samping.

Kata kunci: Analgesia preemptif; Paracetamol; Metamizole; Propensity score matching; nyeri pasca operasi.

ABSTRACT

Background: More than 50% of patients complain of acute postoperative pain. Inappropriate management of acute postoperative pain can develop into chronic pain and excessive opioid consumption, requiring attention from an anesthesiologist. Paracetamol and metamizole, as the most widely used non-opioid analgesics, have the potential to act as preemptive analgesia based on previous research. However, the effectiveness and safety between the two are still inconsistent.

Objective: To compare its effectiveness as preemptive analgesia in reducing pain in elective surgery.

Method: In the current study, 131 patients were carefully selected. Propensity score matching was executed with a 1:1 ratio, resulting in

120 patients (paracetamol $n = 40$, metamizole $n = 40$, and controls $n = 40$) possessing closely matched baseline characteristics. All patients received consistent general anesthesia and equal access to additional opioids as needed. Patient data was carefully collected using the REDCap® web platform and subjected to rigorous statistical analysis.

Result: Propensity score matching analysis yielded data with more comparable variance. Paracetamol showed a significant reduction in pain 24 hours postoperative compared to controls ($p = 0.004$). While metamizole significantly reduced opioid consumption compared to controls ($p = 0.013$). No side effects were reported.

Conclusion: Paracetamol is most effective in reducing pain 24 hours after surgery. Meanwhile, metamizole is effective in reducing postoperative opioid consumption. Both are safe from side effects.

Keywords: Preemptive analgesia, paracetamol, Metamizole, propensity score matching, postoperative pain.

Pendahuluan

Era perkembangan medis modern ini nyeri pasca operasi masih sering dikeluhkan pasien, sehingga menjadi perhatian khusus bagi anesthesiologis. Dilaporkan 55% pasien mengalami nyeri sedang hingga berat hari pertama pasca operasi.¹ 66% pasien mengalami nyeri sedang hingga berat saat keluar dari rumah sakit, dengan 59% diantaranya mengalami skala nyeri yang menetap 2 minggu kemudian.² Manajemen nyeri pasca operasi yang buruk beresiko rawat inap yang berkepanjangan, penyembuhan luka yang tertunda, kepuasan pasien yang buruk, nyeri persisten, konsekuensi psikologis, dan penggunaan opioid berkepanjangan serta dampak lainnya.^{3,4}

Opioid sangat krusial untuk manajemen nyeri akut pasca operasi, terutama pada kondisi dengan nyeri pasca operasi yang parah. Namun, memiliki banyak efek samping yang merugikan.⁵ Diera epidemik opioid ini, beberapa bukti telah muncul untuk mendukung obat dan pendekatan berbasis non-opioid untuk manajemen nyeri pasca operasi. Salah satunya yaitu analgesia preemptif.⁶ Analgesia preemptif dilaporkan lebih efektif dibandingkan pemberian intervensi nyeri pasca operasi saja, dengan konsep pemberian analgesik sebelum stimulus mengganggu muncul untuk mencegah terjadinya sensitisasi sentral, cedera insisional, dan inflamasi.^{7,8} Berdasarkan network meta-analysis dilaporkan bahwa anestesi epidural, gabapentinoid, *non-steroidal anti-inflammatory*

drugs (NSAIDs), dan antagonis reseptor N-methyl-d-aspartic acid (NMDA) menunjukkan efektifitas sebagai analgesia preemptif.⁸

Paracetamol (acetaminophen) dan metamizole (dipyrone) menjadi analgesik nonopioid paling banyak digunakan pada praktik klinis karena memiliki profil yang lebih aman dibandingkan NSAIDs lain.⁹ Analgesik ini memiliki mekanisme kerja sentral (penghambatan siklooksigenase-3, COX-3) dan perifer.⁹⁻¹¹ Penggunaannya sendiri atau dengan kombinasi dilaporkan memiliki efek analgesia preemptif dengan menurunkan nilai nyeri dan konsumsi opioid pasca operasi dengan efek samping minimal.¹²⁻¹⁵

Namun, perbandingan antar kedua analgesik ini sebagai preemptif dalam menurunkan nyeri pascaoperasi masih diperdebatkan. Sehingga, penelitian kali ini dilakukan untuk membandingkan efektivitas paracetamol dan metamizole sebagai analgesia preemptif pada pasien yang menjalani operasi elektif di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif kuantitatif pusat tunggal yang dilaksanakan di RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur. Penelitian ini mendapatkan izin dari komite etik dan institutional review board Rumah sakit daerah DR. Saiful Anwar (Number: 400/024/K.3/302/2022). Data pasien yang menjalani operasi elektif selama 1 bulan yaitu Juni 2023 dikumpulkan dalam Aplikasi web

penyimpanan data Program REDCap® (*Research Electronic Data Capture*) dan dilakukan anonimisasi. Kami mengambil rekap data dari aplikasi tersebut kemudian dilakukan analisis.

Penelitian ini melibatkan pasien yang memenuhi kriteria inklusi yaitu menjalani operasi elektif dengan anestesi umum, usia 18-80 tahun, *American Society of Anesthesiologists* (ASA) score I-III. Kami mengeksklusi pasien yang menerima preemptif selain paracetamol dan metamizole, riwayat gangguan hepar dan renal, dan tidak mendapatkan terapi preemptif. Pada penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok : kelompok paracetamol: merupakan pasien denganyang memperoleh terapi preemptif paracetamol.

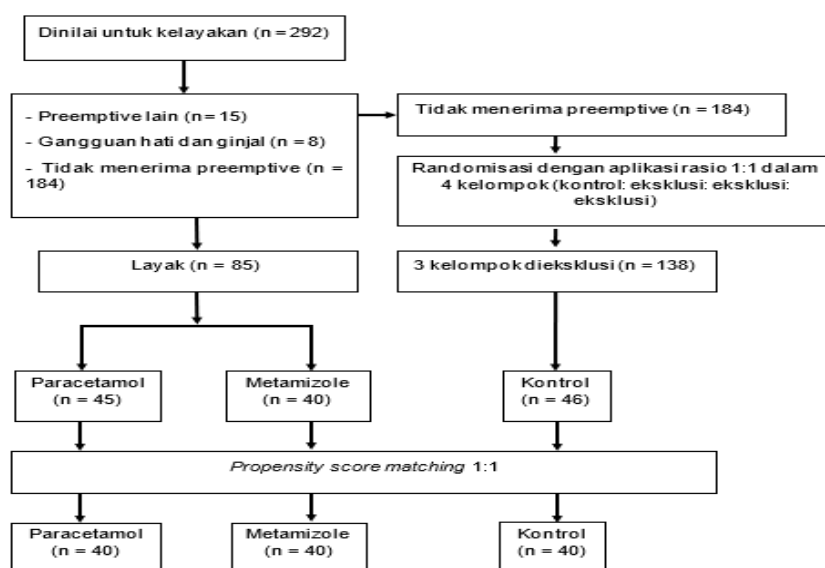
Kelompok metamizole: pasien dengan terapi preemptif metamizole (dengan dosis dan waktu pemberian preemptif sesuai preferensi anesthesiologis).

Kelompok kontrol: sebagian pasien yang tidak diberi terapi preemptif. Diperoleh dengan dengan randomisasi untuk mendapatkan jumlah pasien mendekati kelompok paracetamol atau metamizole dengan rasio 1:1. Satu kelompok akan menjadi kontrol dan sisanya akan dieksklusi. Urutan acak dibuat menggunakan aplikasi *Random Allocation Software* (Gambar 1).

Semua kelompok mendapat prosedur anestesi serupa sesuai protocol rumah sakit. Anestesi diinduksi menggunakan 0,05 mg/kg

Midazolam, 3 µg/kg fentanyl, 1,5 mg/kg lidokain 2%, 2 mg/kg propofol, dan 0,5 mg/kg atracurium sebagai muscle relaxant. Anestesi inhalasi untuk pemeliharaan yaitu O₂, N₂O dan isoflurane/sevofluran pada 1 MAC. 5 menit sebelum insisi pasien mendapatkan tambahan fentanyl 1 µg/kg (Laksono, 2019). Akses analgesia atau opioid tambahan diberikan sesuai kebutuhan pasien berdasarkan penilaian anesthesiologis. Derajat nyeri NRS dinilai dengan meminta pasien memilih intensitas nyeri yang dirasakan mulai (0-10; 0: tidak ada nyeri; 10: nyeri tak tertahan). Pengukuran dilakukan saat preoperasi, di ruang recovery, dan 24 jam.

Analisis *propensity score matching* terhadap karakteristik dasar yaitu, jenis kelamin, usia, tinggi badan, berat badan, ASA, jenis operasi, dan nilai nyeri sebelum operasi dilakukan untuk menghindari bias karena perbedaan jumlah sampel antar kelompok. Kami melakukan 1:1 matching secara bergantian paracetamol:metamizole kemudian metamizole:kontrol dengan memasang nilai prediksi terdekat yang dihasilkan dari regresi logistik. Data parametrik akan dianalisis menggunakan uji Anova, atau uji Kruskal-Wallis/*Mann Whitney* jika non parametrik, dan uji chi-square untuk data kategorikal. Data yang signifikan akan dilakukan uji post hoc untuk mengetahui perbandingan antar masing-masing kelompok. Uji statistik menggunakan



Gambar 1 Diagram Alur Seleksi dan Alokasi Pasien

aplikasi IBM SPSS (Versi 24). Penelitian ini disusun berdasarkan panduan *the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) dan mematuhi Deklarasi Helsinki.¹⁶

Hasil

Sebanyak 131 dari 292 pasien yang memenuhi kriteria, berpartisipasi dalam penelitian ini. Analisa awal karakteristik dasar pasien tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan. Namun, untuk memastikan tidak terjadinya bias akibat perbedaan varians karena jumlah sampel yang berbeda, kami melakukan propensity score matching dengan rasio 1:1. Setelah matching dihasilkan 40 pasien tiap kelompok. Hasil ini memastikan perbandingan yang seimbang dan membuat seluruh kelompok lebih sebanding $p > 0.05$ (Tabel 1). Termasuk rerata NRS preoperasi (paracetamol 1.48 vs metamizole 1.43 vs kontrol 1.48; $p = 0.873$). Tercatat 11 jenis operasi elektif dilakukan pada penelitian ini (Tabel 2). Sejauh yang kami ketahui tidak ada penelitian lain yang membandingkan preemptif 2 jenis cyclooxygenase-3 inhibitor (COX-3) pada semua jenis operasi. Hanya 1 penelitian yang mengikutsertakan semua jenis operasi dengan kesimpulan NSAIDs memiliki efek analgesia preemptif.⁷

Tabel 3 menunjukkan bahwa preemptif pada kelompok paracetamol dan metamizole paling banyak diberikan 30 menit sebelum operasi dengan pemberian terlama yaitu 60 menit. Dosis preemptif yang paling sering digunakan adalah 1000 mg pada kelompok paracetamol dan metamizole dengan rentang dosis masing-masing (500-1500mg vs 750 vs 1000mg). Perbandingan nilai nyeri *numerical rating scale* (NRS) menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan saat di ruang recovery $p = 0.905$. Kami menemukan adanya penurunan nyeri yang signifikan saat 24 jam postoperasi $p = 0.005$. Gambar 2 menunjukkan kelompok paracetamol mengalami penurunan rerata nyeri signifikan dibanding kontrol (0.58 ± 0.85 vs 1.15 ± 0.89 ; $p = 0.004$). Namun, tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok paracetamol dan metamizole (0.58 ± 0.85 vs 0.8 ± 0.93 ; $p = 0.418$). Meskipun penurunan rerata nyeri metamizole lebih baik daripada kontrol, namun secara statistik tidak signifikan $p = 0.234$.

Pembahasan

Paracetamol dan metamizole banyak digunakan untuk menangani nyeri. Penelitian sebelumnya menunjukkan manfaat preemptif paracetamol dosis tunggal menurunkan nyeri dan konsumsi opioid pasca operasi pada

Tabel 1 Perbandingan Karakteristik Dasar Pasien sebelum dan sesudah *Propensity Score Matching*

Karakteristik Pasien	Pre-matched (n)			P-Value	Post-matched (n)			P-Value
	Paracetamol (45)	Metamizole (40)	Kontrol (46)		Paracetamol (30)	Metamizole (30)	Kontrol (30)	
Jenis kelamin				0.876				0.967
Pria	21 (46.7%)	17 (42.5%)	22 (47.8%)		17 (42.5%)	17 (42.5%)	18 (45%)	
Wanita	24 (53.3%)	23 (57.5%)	24 (52.2%)		23 (57.5%)	23 (57.5%)	22 (55%)	
Usia (Tahun)	46.6 (18, 77)	43.6 (18, 72)	46.3 (19, 80)	0.660	47.5 (18, 72)	43.6 (18, 72)	46.3 (19, 80)	0.334
Berat badan (kg)	57.6 $\pm$ 9.4	54.2 $\pm$ 9.9	57.8 $\pm$ 14.0	0.263	56.4 $\pm$ 9.2	54.2 $\pm$ 9.9	57.2 $\pm$ 14.2	0.787
Tinggi badan (cm)	158.7 $\pm$ 7.1	156.9 $\pm$ 7.2	156.6 $\pm$ 13.9	0.503	158.2 $\pm$ 6.9	156.9 $\pm$ 7.2	155.7 $\pm$ 14.4	0.705
ASA Score				0.754				0.869
1	2 (4.4%)	4 (10%)	3 (6.5%)		2 (5%)	4 (10%)	3 (7.5%)	
2	17 (37.8%)	18 (45%)	19 (41.3%)		16 (40%)	18 (45%)	16 (40%)	
3	26 (57.8)	18 (45)	24 (52.2%)		22 (55%)	18 (45%)	21 (52.5%)	
Preoperasi NRS	1.49 $\pm$ 1.08	1.43 $\pm$ 1.15	1.61 $\pm$ 1.02	0.550	1.48 $\pm$ 1.06	1.43 $\pm$ 1.15	1.48 $\pm$ 0.98	0.873
ES selama – 24 jam postoperasi	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	

Nilai disajikan dalam rerata $\pm$ standart deviasi, atau rerata (min, maks), atau jumlah (%). ASA, American society of anesthesiologists; NRS, numerical rating scale. ES; Efek sampling. $p < 0,05$ signifikan secara statistik

Tabel 2. Jenis Operasi sebelum dan sesudah *Propensity Score Matching*

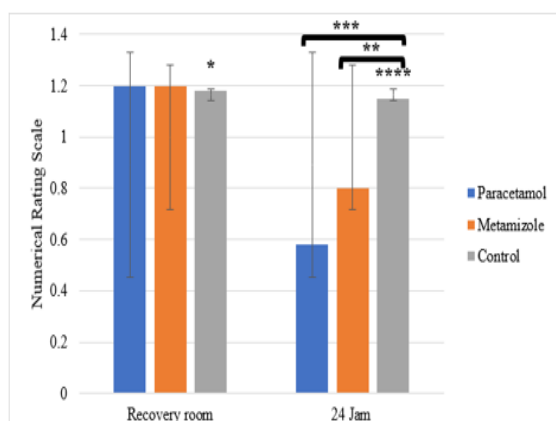
Jenis Operasi	Pre-matched (n)			P = value	Post-matched (n)			P = value
	Paracetamol (45)	Metamizole (40)	Kontrol (46)		Paracetamol (30)	Metamizole (30)	Kontrol (30)	
Obstetrics dan Gynecology	1 (2.2)	4 (10)	4 (8.7)	0.178	1 (2.5)	4 (10)	4 (10)	0.596
Bedah Umum	3 (6.7)	4 (10)	0 (0)		3 (7.5)	4 (10)	0 (0)	
Bedah Ortopedi	12 (26.7)	2 (5)	7 (15.2)		7 (17.5)	2 (5)	7 (17.5)	
Bedah Urologi	1 (2.2)	1 (2.5)	4 (8.7)		1 (2.5)	1 (2.5)	3 (7.5)	
Bedah Digestif	6 (13.3)	9 (22.5)	13 (28.3)		6 (15)	9 (22.5)	9 (22.5)	
Bedah Onkologi	8 (17.8)	8 (20)	4 (8.7)		8 (20)	8 (20)	4 (10)	
Bedah Toraks dan Kardiovaskular	1 (2.2)	1 (2.5)	2 (4.3)		1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5)	
Bedah Saraf	6 (13.3)	2 (5)	4 (8.7)		6 (15)	2 (5)	4 (10)	
Bedah Mulut	2 (4.4)	1 (2.5)	1 (8.7)		2 (5)	1 (2.5)	1 (2.5)	
Bedah Mata	1 (2.2)	2 (5)	4 (8.7)		1 (2.5)	2 (5)	3 (7.5)	
Bedah Plastik (luka bakar)	4 (8.9)	6 (15)	3 (6.5)		4 (10)	6 (15)	3 (7.5)	

Nilai disajikan dalam jumlah (%). p < 0,05 signifikan secara statistik

Tabel 3 Perbandingan Pemberian Preemptif dan Opioid Postoperasi

Variable	Paracetamol (40)	Metamizole (40)	Control (40)	P-value
Dosis preemptif (mg)	1000 (500, 1500)	1000 (750, 1000)	NA	
Waktu pemberian preemptif (menit)	30 (30, 60)	30 (30, 60)	NA	0.534*
Konsumsi opioid postoperasi	14 (35%)	7 (17.5%)	19 (47.5%) **	0.017
Waktu pemberian opioid (menit)†	36.4 (15,.60)	39.2 (10. 120)	47.3 (30,.60)	0.104

Nilai disajikan dalam modus (min, max), atau jumlah (%). †; disajikan dalam rerata (min, max). *; perbandingan antara paracetamol vs metamizole. **; dibandingkan metamizole p = 0.013. NA; Tidak berlaku. P < 0.05 signifikan secara statistik



Gambar 2 Perbandingan dari nilai nyeri numerical rating scale (NRS) postoperasi. Perbandingan rerata ± standart deviasi antar kelompok; ruang recovery (1.2 ± 1.04 vs 1.2 ± 0.91 vs 1.18 ± 0.74) dan 24 jam (0.58 ± 0.85 vs 0.8 ± 0.93 vs 1.15 ± 0.89). *, P = 0.905, ***; antar kelompok p = 0.005, ***; paracetamol vs kontrol p = 0.004, **, Metamizole vs kontrol p = 0.234

berbagai jenis operasi seperti, operasi onkologi mayor, operasi sesar, operasi laparoskopi kolesistektomi, operasi vitreoretina, dan operasi diskus lumbar.^{12,15,17-19} Pada metamizole hasil serupa dilaporkan pada operasi histerektomi dan tonsilektomi.^{14,20} Laporan keberhasilan kedua obat ini dalam menurunkan nyeri postoperasi menjanjikan untuk dijadikan dasar penggunaannya sebagai analgesia preemptif.

Hasil berbeda dilaporkan terkait perbandingan efektivitas keduanya dalam menurunkan nyeri postoperasi. Beberapa penelitian menyatakan keduanya setara dalam menurunkan nyeri pasca operasi saat digunakan sebagai analgesia postoperasi.^{21,22} Adapula yang membandingkan pemberian IV 1.5 g

metamizole vs 1 g paracetamol postoperasi menunjukkan metamizole lebih baik untuk menurunkan nyeri.²³ Sedangkan penelitian terbaru yang membandingkan IV paracetamol 1 g vs IV metamizole 2.5 g sebagai preemptif menunjukkan paracetamol lebih superior dalam menurunkan nyeri pasca operasi.¹⁵ Hasil ini sejalan dengan temuan penelitian kami dimana kami menggunakan preemptif IV paracetamol dan metamizole dengan rerata dosis 1 g dengan hasil paracetamol menurunkan nyeri lebih signifikan dibandingkan kontrol.

Tidak ada perbedaan secara statistik untuk konsumsi opioid postoperasi pada kelompok paracetamol dan metamizole (14 (35%) vs 7 (17.5%); $p = 0.276$). Begitu pula paracetamol dan kontrol (14 (35%) vs 19 (47.5%) $p = 0.683$). Namun didapatkan bahwa kelompok metamizole secara signifikan mengurangi kebutuhan opioid dibandingkan dengan kelompok kontrol (7 (17.5%) vs 19 (47.5%) $p = 0.013$). Tidak ditemukan perbedaan signifikan pada rerata waktu pemberian opioid dimana rerata waktu pemberian dalam rentang 36-40 menit. Berdasarkan penelitian lain dilaporkan tidak ada perbedaan kebutuhan konsumsi opioid postoperasi untuk kedua obat.²¹

Terdapat juga laporan bahwa paracetamol hanya menurunkan nyeri pascaoperasi tanpa menurunkan kebutuhan opioid seperti terjadi pada hasil penelitian kami.²⁴ Namun, meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa paracetamol mengurangi konsumsi opioid postoperasi 24 jam pasca operasi.¹⁹ Hasil yang berbeda ini mungkin terjadi tergantung pada lokasi nyeri, jenis operasi, dan waktu evaluasi data. Paracetamol dan metamizole sebagai analgesik bekerja melibatkan sistem saraf pusat dan perifer.^{25,26} Keduanya bekerja pada COX-3 dan mampu menurunkan konsentrasi prostaglandin dan mediator pro-inflamasi jaringan meskipun aktivitas antiinflamasinya tergolong lemah.^{26,27}

Paracetamol dimetabolisme menjadi senyawa yang mampu mempengaruhi neurotransmisi sentral nyeri yaitu N-arachidonoylaminophenol (AM404) yang bekerja pada otak dan sumsum tulang belakang melalui reseptor cyclooxygenase (COX),

anandamide, cannabinoid 1 (CB1), transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), opioid, dan (serotoninerjik) 5-HT₃.^{10,26} Sedangkan, metabolit aktif dari metamizole yaitu metabolite 4-methylaminoantipyrine (4-MAA) dan 4-aminoantipyrine (4-AA) memiliki kerja serupa dengan paracetamol pada reseptor CB1, TRPV1, dan opioid.^{25,27} Cara kerja kedua obat ini sebagai analgesik berperan penting sebagai analgesia preemptif yaitu pemberian analgesik sebelum stimulus mengganggu muncul untuk mencegah terjadinya sensitisasi sentral, cedera insinial, dan inflamasi.⁸ Paracetamol dan metamizole menjadi analgesik nonopioid pilihan jika ada kontraindikasi pada NSAIDs karena profil yang lebih aman.⁹ Hasil penelitian ini tidak menemukan adanya efek samping terkait intervensi pada tiap kelompok.

Namun, dari penelitian sebelumnya penggunaan keduanya tidak sepenuhnya lepas dari efek samping. Metamizole dilaporkan memiliki potensi menginduksi neutropenia dan agranulositosis.²⁸ Disisi lain, hepatotoksik dan nefrotoksik berkaitan dengan penggunaan paracetamol yang bergantung pada dosis. Dosis maksimal paracetamol perhari yaitu 3-4 g.^{26,29} Pada penelitian kami preemptif paracetamol dan metamizole dengan rerata dosis 1000 mg untuk operasi elektif dilaporkan aman tanpa ada efek samping pada semua kelompok.

Kesimpulan

Pada operasi elektif preemptif paracetamol menurunkan nyeri pasca operasi secara signifikan terutama pada 24 jam pasca operasi. Metamizole menurunkan kebutuhan konsumsi opioid pasca operasi lebih baik dibandingkan paracetamol. Penggunaan kedua obat ini sebagai preemptif tidak ditemukan adanya efek samping.

Saran

Batasan penelitian kami, yaitu model penelitian retrospektif serta terbatasnya subjek penelitian hanya pada satu senter sehingga tidak menutup kemungkinan terjadinya bias dan kurang merepresentasikan populasi yang lebih luas. Kami menyarankan, jumlah sampel yang lebih besar dengan model penelitian uji acak

terkontrol atau skala multi-center, diharapkan dapat memastikan hasil yang sejalan atau sebaliknya guna menunjang penggunaan preemptif salah satu atau kedua obat ini sebagai penanganan nyeri postoperasi.

Daftar Pustaka

1. van Boekel RLM, Warlé MC, Nielen RGC, Nielen RGC, Vissers KCP, Van der sande R, et al. Relationship Between Postoperative Pain and Overall 30-day complications in a broad surgical population: an observational study. *Ann Surg.* 2019;269(5):856-65. Doi: 10.1097/SLA.0000000000002583
2. Buvanendran A, Fiala J, Patel KA, Golden AD, Moric M, Kroin JS. The incidence and severity of postoperative pain following inpatient surgery. *Pain Med.* 2015;16(12):2277-83. Doi: 10.1111/pme.12751
3. Argoff CE. Recent management advances in acute postoperative pain. *Pain Pract.* 2014;14(5):477-87. Doi: 10.1111/papr.12108
4. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287-298. Doi: 10.2147/JPR.S144066.
5. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(3):160-71. Doi: 10.1097/EJA.0000000000000366
6. Mitra S, Carlyle D, Kodumudi G, Kodumudi V, Vadivelu N. New advances in acute postoperative pain management. *Curr Pain Headache Rep.* 2018; 22(5): 1-11. Doi: 10.1007/s11916-018-0690-8
7. Doleman B, Leonardi-Bee J, Heinink TP, Boyd-Carson H, Carrick L, Mandalia R, et al. Pre-emptive and preventive NSAIDs for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):1-187. Doi: 10.1002/14651858.CD012978.pub2
8. Xuan C, Yan W, Wang D, Li C, Ma H, Mueller A, et al. Efficacy of preemptive analgesia treatments for the management of postoperative pain: a network meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2022;129(6):946-58. Doi: 10.1016/j.bja.2022.08.038
9. Silva F, Costa G, Veiga F, Cardoso C, Paiva Santos AC. Parenteral ready-to-use fixed-dose combinations including NSAIDs with paracetamol or metamizole for multimodal analgesia-approved products and challenges. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(8):1-31. Doi: 10.3390/ph16081084
10. Ohashi N, Kohno T. Analgesic effect of acetaminophen: A review of known and novel mechanisms of action. *Front Pharmacol.* 2020;11:1-6. Doi: 10.3389/fphar.2020.580289
11. Collares EF, Troncon LEA. Effects of dipyron on the digestive tract. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(2): 1-9. Doi: 10.1590/1414-431X20188103
12. Laksono RM, Isngadi, Murti AH. Intravenous paracetamol as a preemptive analgesia to reduce postoperative pain after major oncologic surgery. *Anaesth Pain Intensive Care.* 2019;23:1.
13. Xuan C, Yan W, Wang D, Mueller A, Ma H, Wang J. Effect of Preemptive Acetaminophen on Opioid Consumption: A Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2021;24(2):E153-E160.
14. Suljević I, Hadžić M, Šurković I, Suljević O, Turan M, Mušija E. The preemptive effect of tramadol and metamizole on the intensity of postoperative pain. *Med Glas (Zenica).* 2020;17(2):285-89. Doi: 10.17392/1118-20
15. Stasiowski MJ, Lyssek-Boroń A, Zmarzły N, Marczak K, Grabarek BO. The adequacy of anesthesia guidance for vitreoretinal surgeries with preemptive paracetamol/metamizole. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(1):1-19. Doi: 10.3390/ph17010129
16. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014;12(12):1495-499. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.07.013>
17. Ozmete O, Bali C, Cok OY, Ergenoglu P, Ozyilkan NB, Akin S, et al. Preoperative paracetamol improves post-caesarean delivery pain management: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Anesth.* 2016;33:51-7.

- Doi: 10.1016/j.jclinane.2016.02.030
18. Bandey S, Singh V. Comparison between IV paracetamol and tramadol for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(8): 5-9. Doi: 10.7860/JCDR/2016/21021.8274
 19. Yin F, Wang XH, Liu F. Effect of Intravenous paracetamol on opioid consumption in multimodal analgesia after lumbar disc surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *front. Pharmacol.* 2022; 13: 1-13. Doi: 10.3389/fphar.2022.860106
 20. Stangler MIS, Lubianca JPN, Lubianca JN, Lubianca Neto JF. Dipyrone as pre-emptive measure in postoperative analgesia after tonsillectomy in children: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021;87(2):227-36. Doi: 10.1016/j.bjorl.2020.12.005
 21. Caliskan E, Sener M, Kocum A, Ozyilkan NB, Ezer SS, Aribogan A. The efficacy of intravenous paracetamol versus dipyrone for postoperative analgesia after day-case lower abdominal surgery in children with spinal anesthesia: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2013;13(1):1-8. Doi: 10.1186/1471-2253-13-34
 22. Landwehr S, Kiencke P, Giesecke T, Eggert D, Thumann G, Kampe S. A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005;21(10): 1569-575. Doi: 10.1185/030079905X61857
 23. Oreskovic Z, Bicanic G, Hrabac P, Tripkovic B, Delimar D. Treatment of postoperative pain after total hip arthroplasty: comparison between metamizol and paracetamol as adjunctive to opioid analgesics—prospective, double-blind, randomised study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014; 134(5): 631-6. Doi: 10.1007/s00402-014-1799-7
 24. Cakan T, Inan N, Culhaoglu S, Bakkal K, Basar H: Intravenous paracetamol improves the quality of postoperative analgesia but not decrease narcotic requirements. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2008, 20 (3): 169-73. Doi: 10.1097/ANA.0b013e3181705cfb
 25. Rogosch T, Sinning C, Podlewski A, Watzer B, Schlosburg J, Lichtman AH, et al. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol). *Bioorg Med Chem.* 2012;20(1):101-07. Doi: 10.1016/j.bmc.2011.11.028
 26. Freo, U.; Ruocco, C.; Valerio, A.; Scagnol, I.; Nisoli, E. Paracetamol: A review of guideline recommendations. *J. Clin. Med.* 2021, 10:1-22. Doi: 10.3390/jcm10153420
 27. Fux D, Metzner M, Brandl J, Feist M, Behrendt-Wippermann M, von Thaden A, et al. Pharmacokinetics of metamizole (dipyrone) as an add-on in calves undergoing umbilical surgery. *PLoS One.* 2022;17(3):1-15. Doi: 10.1371/journal.pone.0265305
 28. Klose S, Pflock R, König IR, Linder R, Schwaninger M. Metamizole and the risk of drug-induced agranulocytosis and neutropenia in statutory health insurance data. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2020;393(4):681-90. Doi: 10.1007/s00210-019-01774-4
 29. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):552-59. Doi: Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):552-59. Doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License