

## Perbandingan antara Kombinasi Ibuprofen dan Parasetamol dengan Ketorolak dan Parasetamol Intravena Terhadap Derajat Nyeri dan Rasio Neutrofil Limfosit Pasca-*Functional Endoscopic Sinus Surgery*

Muh Rezah Rahim, Andi Muhammad Takdir Musba, Ari Santri Palinrungi, Muhammad Ramli Ahmad, Muhammad Rum, Ratnawati

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

### Abstrak

*Functional endoscopic sinus surgery* (FESS) adalah metode *gold-standard* pada manajemen rinosinusitis kronik. Prosedur ini tetap menimbulkan rasa nyeri pascaoperasi, walaupun tindakan bersifat minimal invasif. Parasetamol yang dikombinasikan dengan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) dapat digunakan untuk analgesik pascaoperasi. Hal lain yang perlu diperhatikan sebagai faktor prognostik adalah nilai rasio neutrofil limfosit (RNL). Studi ini mengamati penggunaan analgesia multimodal pada nyeri pascaoperasi serta apakah terdapat hubungan dengan RNL. Penelitian dilakukan di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring antara bulan Agustus 2023 hingga Februari 2024. Desain penelitian adalah uji acak tersamar ganda yang membandingkan kelompok P1 (pemberian kombinasi parasetamol dan ibuprofen intravena [IV]) dengan kelompok P2 (kombinasi parasetamol dan ketorolak IV) pascaoperasi FESS. RNL dihitung perioperatif, jam ke-6 dan ke-24 pascaoperasi. Penilaian derajat nyeri dilakukan pada 6 jam, 12 jam, 24 jam dan 48 jam pascaoperasi. Total didapatkan 40 pasien yang dibagi ke dua kelompok. Tidak ditemukan perbedaan bermakna pada derajat nyeri antar kelompok ( $p > 0,05$ ) dan juga RNL ( $p > 0,05$ ). Kombinasi parasetamol baik dengan ibuprofen maupun ketorolak dapat menjadi pilihan sebagai multimodal analgesia pascaoperasi.

**Kata kunci:** Ibuprofen, ketorolak, nyeri pascaoperasi, parasetamol

## Comparison of Ibuprofen-Paracetamol and Ketorolac-Paracetamol Combinations for Postoperative Pain and Neutrophil-Lymphocyte Ratio Following *Functional Endoscopic Sinus Surgery*

### Abstract

Functional endoscopic sinus surgery (FESS) is the gold-standard treatment for chronic rhinosinusitis. Although minimally invasive, the procedure often results in postoperative pain. Paracetamol combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is commonly employed for postoperative pain management. Another important prognostic factor in surgical outcomes is the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR). This study aimed to compare the efficacy of multimodal analgesia and evaluate the correlation between pain levels and NLR in patients undergoing FESS. This study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital between August 2023 and February 2024. A double-blind, randomized controlled trial design was used to compare Group P1 (intravenous [IV] paracetamol and ibuprofen combination) with Group P2 (IV paracetamol and ketorolac combination). The NLR was measured preoperatively and at 6 and 24 hours postoperatively. Pain levels were assessed at 6, 12, 24, and 48 hours after surgery. A total of 40 patients were equally divided into two groups. Results showed no significant differences ( $p > 0.05$ ) in the degree of pain or NLR between the two groups. In conclusion, both paracetamol-ibuprofen and paracetamol-ketorolac combinations are effective options for multimodal analgesia following FESS. These combinations provide comparable pain relief without significant differences in inflammatory response as reflected by NLR.

**Keywords:** Ibuprofen; ketorolac; neutrophil-lymphocyte ratio; paracetamol; postoperative pain

**Korespondensi:** Muh Rezah Rahim, dr, Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS Makassar, Indonesia, Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea KM. 10 Makassar, Indonesia, E-mail: rezahrahim@gmail.com

## Pendahuluan

Rinosinusitis kronik merupakan kondisi inflamasi pada mukosa sinus paranasal yang ditandai dengan disfungsi olfaktori, nyeri wajah, obstruksi nasal, dan adanya *discharge* anterior/posterior. Hingga saat ini, *functional endoscopic sinus surgery* (FESS) adalah metode *gold-standard* pada manajemen rinosinusitis kronik.<sup>1</sup>

Tindakan FESS, walaupun bersifat invasif minimal, tetap menimbulkan rasa nyeri pada pasien pascaoperasi. Nyeri pascaoperasi merupakan salah satu jenis nyeri akut yang berkaitan dengan trauma yang terjadi selama operasi dan respons inflamasi yang mengikutinya. Hampir semua pasien yang mengikuti prosedur operasi mengalami nyeri, dengan derajat yang berbeda-beda. Bahkan salah satu pertanyaan yang sering diajukan pasien sebelum menjalani suatu prosedur operasi adalah apakah akan ada nyeri pascaoperasi.<sup>2</sup>

Asetaminofen, juga dikenal sebagai N-acetyl para-aminophenol (APAP) atau parasetamol, merupakan salah satu obat analgesik dan antipiretik yang paling banyak digunakan. Layaknya obat anti-inflamasi non steroid (OAINS), asetaminofen memiliki sifat analgesik dan antipiretik. Namun, penelitian telah menunjukkan bahwa asetaminofen tidak memiliki efek antiinflamasi perifer yang signifikan.<sup>3,4</sup> Ibuprofen merupakan salah satu jenis OAINS yang bersifat non-selektif, sehingga menghambat baik siklo-oksigenase (COX)-1 maupun COX-2. Inhibisi COX-2 mengurangi sintesis prostaglandin, sehingga akan mengurangi proses inflamasi meliputi rasa nyeri, demam, dan edema.<sup>4,5</sup> Selain ibuprofen, ketorolak juga merupakan bagian dari OAINS dengan sifat analgesik, antiinflamasi, dan yang juga menghambat aktivitas isoform COX-1 dan COX-2. *Constitutive* COX-1 dan *inducible* COX-2 akan mengkatalisasi pembentukan prekursor prostanoid, prostaglandin (PG) G<sub>2</sub>, dan PGH<sub>2</sub> dari asam arakidonat.<sup>4,6</sup>

Hingga saat ini, belum terdapat panduan komprehensif terkait penggunaan analgesia multimodal dengan efektivitas terbaik,

khususnya pada pasien yang menjalani tindakan FESS. Hal lain yang perlu diperhatikan sebagai faktor prognostik dalam suatu pembedahan adalah nilai rasio neutrofil limfosit (RNL). Penelitian ini membahas penggunaan analgesia multimodal pada nyeri pascaoperasi serta apakah terdapat hubungan dengan RNL.

## Subjek dan Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian uji acak tersamar ganda (*randomized double blind clinical trial*) yang membandingkan pemberian kombinasi parasetamol dan ibuprofen intravena (IV) dengan kombinasi parasetamol dan ketorolak intravena pascabedah FESS. Penelitian dilakukan di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring lainnya mulai bulan Agustus 2023 hingga Februari 2024.

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien yang akan menjalani prosedur pembedahan FESS di ruangan bedah sentral RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo maupun rumah sakit jejaring lainnya di Makassar. 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 usia 18–65 tahun, berat badan BB >45 kg, indeks massa tubuh (dan) IMT 18,5–29,9 kg/m<sup>2</sup>, tinggi badan (TB) 150–170 cm, dan status fisik *American Society Anesthesiologist* (ASA) I dan II. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah penderita dengan riwayat asma, hipertensi, penyakit jantung, kardiovaskular, epilepsi atau sedang menggunakan obat antiepilepsi, nyeri kronik, gangguan kejiwaan, diabetes mellitus, gangguan fungsi ginjal atau hati, pengguna alkohol, mendapat terapi opioid, obat analgesik neuropatik, dan obat antiinflamasi sebelumnya, mendapatkan kemoterapi, riwayat gangguan neurologi, imunologi dan hematologi, dan ada riwayat alergi terhadap bahan penelitian. Kriteria *drop out* dalam penelitian ini adalah perdarahan mayor dan transfusi darah saat pembedahan

(jumlah perdarahan  $\geq 40\%$  dari *maximum allowed blood loss* [MABL]), mengundurkan diri dari penelitian, dan mengalami reaksi alergi selama prosedur penelitian.

Perhitungan besar sampel pada penelitian ini berdasarkan skala data dari variabel tergantung (derajat nyeri dan RNL) yaitu numerik. Sehingga rumus perhitungan besar sampel yang digunakan yaitu uji hipotesis terhadap rerata 2 populasi untuk dua kelompok independen. Adapun rumus tersebut adalah:

$$n_1 = n_2 = 2 \left[ \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})S}{(x_1 - x_2)} \right]^2$$

$$n_1 = n_2 = 2 \left[ \frac{(1,96 + 0,842)17,2}{15} \right]^2$$

$n_1 = n_2 = 19,22$  (besar sampel tiap-tiap kelompok)

Keterangan:

$n_1 = n_2$ : perkiraan besar sampel,

$S$  = Simpang baku nilai rerata,<sup>10</sup>  $(x_1 - x_2)$  = perbedaan klinis yang diharapkan (*clinical judgement*)

$Z_{\alpha}$  = Kesalahan tipe I (ditetapkan) = 1,96  $Z_{\beta}$  = Kesalahan tipe II (ditetapkan) = 0,842.

Jadi besar sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 20 pasien setiap kelompok sehingga total sampel berjumlah 40 sampel.

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan nomor registrasi 974/UN4.6.4.5.31/PP36/2A23. 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.

Analisa data dilakukan dengan Uji Normalitas: *Shapiro-wilk* dan untuk membandingkan skor NRS dan rasio NLR sebelum dan sesudah intervensi pada tiap-tiap kelompok dengan Uji Independen *T-Test* bila terdistribusi normal dan uji *Mann-whitney* bila tidak terdistribusi normal. Sampel dibagi ke dalam dua kelompok secara acak: kelompok P1 (mendapatkan kombinasi parasetamol

+ ibuprofen IV) dan P2 (mendapatkan kombinasi parasetamol+ketorolak IV). Pasien dilakukan pengukuran RNL 2 jam sebelum pembedahan. Fentanil 2 mcg/kgBB/IV bolus diberikan sebelum induksi. Induksi anestesi dilakukan dengan propofol 1–2,5 mg/kgBB/IV dosis titrasi. Pelumpuh otot menggunakan atracurium 0,5 mg/kgBB/IV. Sebelum intubasi, diberikan lidokain 1% 1–2 mg/kgBB/IV. Pemeliharaan anestesi dengan fentanil 0,5–1 mcg/kgBB/jam IV dan isofluran 1,2–1,5 vol%.

Setelah operasi selesai, pasien dipindahkan ke ruang pemulihan. Pada kelompok P1 diberikan kombinasi *drip* parasetamol 1000 mg+ibuprofen 300 mg (Maxigesic® IV) tiap 6 jam selama 48 jam dan kelompok P2 diberikan kombinasi *drip* parasetamol 1000 mg + ketorolak 20 mg bolus IV tiap 6 jam selama 48 jam. Pemberian ketorolak 20 mg/IV/6 jam dikarenakan untuk mencegah superioritas dari ketorolak jika diberikan *full dose* atau dosis konvensional (setiap 8 jam). Baik pasien maupun peneliti tidak mengetahui alokasi pemberian perlakuan. RNL dihitung pada jam ke-6 dan ke-24 pascaoperasi. Penilaian derajat nyeri dengan menggunakan *numerical rating scale* (NRS) dilakukan pada 6 jam, 12 jam, 24 jam dan 48 jam pascaoperasi.

## Hasil

Tidak terdapat perbedaan yang bermakna usia, IMT, dan lama pembedahan ( $p > 0,05$ ) antar kelompok yang menjalani pembedahan FESS (Tabel 1). Hal ini menandakan bahwa data dapat dikatakan homogen. Hasil perhitungan NRS menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna NRS antar kelompok pada jam ke-6, 12, 24 dan 48 pascaoperasi FESS ( $p > 0,05$ ) (Tabel 2).

Hasil pengukuran kadar RNL sebelum operasi, jam ke-6, dan jam ke-24 pada kelompok P1 menunjukkan perbedaan yang bermakna pada RNL sebelum operasi, jam ke-6, dan jam ke-24 pada kelompok P1 ( $p < 0,05$ ). Sebaliknya, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna perbandingan RNL sebelum operasi, jam ke-6, dan jam ke-24 pada kelompok kombinasi ketorolak dan parasetamol (Tabel 3). Jika

**Tabel 1 Karakteristik Sampel**

Karakteristik	P1 (Rerata±SD)	P2 (Rerata±SD)	Nilai p
Usia (tahun)	29,40±7,98	32,10±7,32	0,327 <sup>ns</sup>
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	21,68±2,98	22,05±2,71	0,758 <sup>ns</sup>
Lama pembedahan (menit)	90,75±28,99	90,00±22,30	0,927 <sup>ns</sup>

Keterangan: <sup>a</sup>Uji Mann Whitney U; <sup>b</sup>Uji T tidak berpasangan; nilai p < 0,05 dinyatakan signifikan; <sup>ns</sup>: tidak signifikan; SD: standar deviasi

dibanding dengan antar kelompok, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada perbandingan kadar RNL sebelum operasi, jam ke-6, dan jam ke-24 antar kelompok (p>0,05) (Tabel 4). Mengenai perubahan RNL, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna perbandingan kadar RNL sebelum operasi-6 jam pascaoperasi, sebelum operasi-24 jam pascaoperasi dan 6 jam-24 jam pascaoperasi antar kelompok (p>0,05) (Tabel 5).

## Pembahasan

Hasil penelitian ini didapatkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna NRS antara kelompok kombinasi ketorolak dan parasetamol dengan kelompok kombinasi ibuprofen dan parasetamol pada jam ke-6, 12, 24 dan 48 pascaoperasi FESS.

Penelitian lainnya tahun 2019 mengevaluasi derajat nyeri pascaoperasi buniektomi didapatkan nilai VAS lebih rendah

signifikan pada kelompok parasetamol dan ibuprofen intravena dibanding dengan kelompok parasetamol intravena dari 5 menit hingga 48 jam. VAS lebih rendah signifikan pada kelompok parasetamol dan ibuprofen intravena dibanding dengan kelompok parasetamol intravena dan plasebo dari 10 menit hingga 48 jam. Sehingga disimpulkan kombinasi parasetamol dan ibuprofen intravena menghasilkan efek analgesik yang lebih signifikan dibanding dengan tiap-tiap monoterapinya serta menurunkan kebutuhan *rescue medication opioid (opioid sparing)* tanpa peningkatan efek samping untuk nyeri derajat sedang hingga berat pascaoperasi.<sup>7</sup>

Penelitian yang dilakukan tahun 2013 didapatkan hasil kombinasi ibuprofen dan parasetamol memberikan analgesia yang lebih baik dibanding dengan plasebo dan ibuprofen tunggal dengan *rescue analgesia* lebih rendah.<sup>8</sup> Penelitian tahun 2021 mengevaluasi kombinasi parasetamol dan ibuprofen pada

**Tabel 2 Perbandingan NRS antar Kelompok**

Waktu Pengukuran	Kelompok	Median (minimum-maksimum)	Nilai p
Jam ke- 6	P1	3,50 (3,00-4,00)	0,799
	P2	3,00 (3,00-4,00)	
Jam ke- 12	P1	2,00 (2,00-3,00)	0,289
	P2	2,00 (2,00-3,00)	
Jam ke- 24	P1	1,00 (1,00-2,00)	1,000
	P2	1,00 (1,00-2,00)	
Jam ke- 48	P1	1,00 (1,00-1,00)	1,000
	P2	1,00 (1,00-1,00)	

Keterangan: <sup>a</sup>Uji Mann-Whitney, nilai p < 0,05 dinyatakan signifikan; <sup>ns</sup>: tidak signifikan

**Tabel 3 Perbandingan RNL Sebelum Operasi, Jam ke-6, dan Jam ke-24**

Kelompok	KadarRNL	Median (minimum-maksimum)	Nilai p
P1	Sebelum operasi	3,00 (2,00–4,00)	0,008*
	Jam ke-6	3,00 (2,00–4,00)	
	Jam ke-24	3,00 (2,00–3,00)	
P2	Sebelum operasi	3,00 (2,00–4,00)	0,165 <sup>ns</sup>
	Jam ke-6	3,00 (2,00–3,00)	
	Jam ke-24	3,00 (2,00–3,00)	

Keterangan: <sup>a</sup>Uji Mann-Whitney, nilai  $p < 0,05$  dinyatakan signifikan; SD: standar deviasi; \*: signifikan; <sup>ns</sup>: tidak signifikan

232 pasien dewasa (>18 tahun) pascaoperasi bedah umum, plastik atau ortopedi non-laparoskopi. Obat studi diberikan setiap 6 jam melalui infus 15 menit selama 48 jam–5 hari. Pada penelitian ini didapatkan kombinasi parasetamol dan ibuprofen aman, ditoleransi, dan diterima dengan baik oleh pasien untuk pengobatan nyeri akut setelah operasi.<sup>9</sup>

Penelitian lainnya tahun 2022 mengevaluasi perbandingan kombinasi ibuprofen 400 mg dan parasetamol 1 gram IV dengan ibuprofen 400 mg pascabedah seksio sesarea didapatkan nilai NRS gerak dan diam lebih rendah pada kelompok ibuprofen 400 mg+parasetamol 1 gram dibanding dengan kelompok ibuprofen 800 mg.<sup>10</sup>

Pemberian multimodal analgesia memiliki beberapa manfaat yaitu pertama menghasilkan efek sinergis sehingga menghasilkan tujuan terapi yang lebih besar. Kedua, sinergisme antar obat memungkinkan untuk penggunaan

dosis lebih rendah dari tiap-tiap obat sehingga membatasi efek samping obat. Sehingga pemberian kombinasi ibuprofen dan parasetamol IV dinilai lebih baik karena pemberian dosis ibuprofen lebih rendah namun efek sinergisme bersama parasetamol dapat mencapai tujuan terapi yang lebih baik bahkan mengurangi efek samping dari pemberian NSAID.<sup>11,12</sup>

Pada penelitian lainnya, konsep multimodal analgesia dengan kombinasi parasetamol dan ibuprofen meningkatkan efek analgesia dibanding dengan pemberian tunggal parasetamol maupun ibuprofen.<sup>13</sup> Bahkan pada nyeri pascaoperasi yang berat dapat dikurangi dengan kombinasi parasetamol dan ibuprofen dibanding dengan penggunaan tunggal parasetamol dan ibuprofen.<sup>14</sup>

Perbandingan kadar NLR pada kedua kelompok tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada perbandingan kadar NLR

**Tabel 4 Perbandingan RNL Sebelum Operasi, Jam ke-6, dan Jam ke-24 antar Kelompok**

Waktu pengukuran	Kelompok	Median (Minimum–Maksimum)	Nilai p
Sebelum operasi	P1	3,00 (2,00–4,00)	0,640 <sup>ns</sup>
	P2	3,00 (2,00–4,00)	
Jam ke-6	P1	3,00 (2,00–4,00)	0,461 <sup>ns</sup>
	P2	3,00 (2,00–3,00)	
Jam ke-24	P1	3,00 (2,00–3,00)	0,602 <sup>ns</sup>
	P2	3,00 (2,00–3,00)	

Keterangan: <sup>a</sup>Uji Mann-Whitney, nilai  $p < 0,05$  dinyatakan signifikan; SD: standar deviasi; <sup>ns</sup>: tidak signifikan

**Tabel 5 Perbandingan Perubahan Kadar RNL Berdasarkan Waktu Pengukuran Antar Kelompok**

Waktu pengukuran	Kelompok	Δ Kadar RNL (Rerata ± SD)	Nilai p
Preoperasi-6 jam pascaoperasi	P1	↓ 0,10±0,45	0,799 <sup>ns</sup>
	P2	↓ 0,15±0,49	
Preoperasi-24 jam pascaoperasi	P1	↓ 0,35±0,49	0,327 <sup>ns</sup>
	P2	↓ 0,15±0,49	
6 jam-24 jam pascaoperasi	P1	↓ 0,25±0,44	0,183 <sup>ns</sup>
	P2	0,01±0,01	

Keterangan: <sup>a</sup>Uji Mann-Whitney, nilai  $p < 0,05$  dinyatakan signifikan; SD: standar deviasi; <sup>ns</sup>: tidak signifikan

sebelum operasi, jam ke-6, dan jam ke-24 antara kelompok kombinasi ketorolak dan parasetamol dengan kombinasi ibuprofen dan parasetamol ( $p > 0,05$ ). Namun pada kelompok kombinasi ibuprofen dan parasetamol penurunan kadar NLR cenderung lebih besar dibanding dengan kombinasi ibuprofen dan ketorolak.

Penelitian yang dilakukan tahun 2013 menerangkan bahwa pemberian ketorolak intraoperatif memberikan hasil yang baik pada kanker payudara, paru, dan ginjal dengan memperbaiki *survival rate* dan memperbaiki rasio neutrofil: limfosit, tapi tidak spesifik menekan jumlah neutrofil.<sup>15</sup>

Terjadinya inflamasi setelah insisi pembedahan diawali dengan adanya produksi prostaglandin, prostasiklin dan leukotrien. Leukotrien memicu datangnya sel-sel lekosit seperti neutrofil, basofil dan sel mast yang melepaskan mediator inflamasi terutama yang diperankan oleh sel mast, sehingga proses inflamasi yang terjadi bertambah hebat. Beberapa mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel mast, telah diketahui menghasilkan nosisepsi selama periode pascaoperasi.<sup>15</sup>

Walapun tidak dapat menekan jumlah neutrofil, ketorolak dapat menghambat adhesi neutrofil, degranulasi dan pelepasan anion superoksida sehingga dapat disimpulkan bahwa hubungan ibuprofen dan ketorolak terhadap neutrofil sebagai agen anti-inflamasi serta analgetik terdapat pada mekanisme kerja kedua obat tersebut. Ketorolak bekerja menghambat enzim COX saja, mediator

inflamasi pada jalur siklooksigenase dapat dihambat, akan tetapi ketorolak tidak menghambat pada jalur lipooksigenase sehingga kadar neutrofil akan tetap tinggi.<sup>16</sup> Ibuprofen dan NSAID lainnya telah ditemukan menghambat produksi prostaglandin dengan tindakan enzim COX yang mengurangi proliferasi limfosit T manusia karena inhibisi pengikatan IL-2 ke reseptornya.<sup>17</sup>

Penelitian tahun 2005 mengenai efek pemberian ketorolak preoperatif terhadap respon sel darah putih dan nyeri pada 25 pasien dengan operasi laparoskopi endometriosis yang diberi ketorolak 0,5 mg/kg sebelum induksi anestesi. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa ketorolak intravena preoperasi memengaruhi leukosit dengan peningkatan neutrofil, serta penurunan monosit dan eosinofil pascaoperasi.<sup>18</sup>

Perlu diketahui bahwa Ibuprofen dikenal dengan *balance* NSAID yaitu rasio dari COX-1: COX2(2,5:1) dibanding dengan ketorolak dengan rasio COX1:COX2 (330:1). Hal ini menyebabkan ketorolak dapat memblok COX-1 yang begitu besar sehingga dapat memberikan efek samping yang juga cukup banyak dibanding dengan Ibuprofen. Ibuprofen juga memiliki efek antipiretik seperti parasetamol. Selain itu juga memiliki efek antiinflamasi, analgetik dan juga antipiretik serta memiliki efek analgetik pada sentral dan juga perifer dibanding dengan ketorolak.

## Simpulan

Tidak ada perbedaan skor NRS antara

kelompok kombinasi ketorolak dan parasetamol dengan kelompok kombinasi ibuprofen dan parasetamol pada jam ke- 6, 12, 24 dan 48 pascaoperasi FESS.

Tidak ada perbedaan perbandingan kadar NLR antara kelompok kombinasi ketorolak dan parasetamol dengan kombinasi ibuprofen dan parasetamol.

Kombinasi parasetamol baik dengan ibuprofen maupun ketorolak dapat menjadi pilihan sebagai multimodal analgesia pascaoperasi karena memiliki efek antiinflamasi yang baik. Perlu penelitian lebih lanjut penggunaan kombinasi parasetamol dengan kedua OAINS tersebut untuk jenis pembedahan yang lain dan kombinasi parasetamol dengan jenis OAINS lainnya.

## Daftar Pustaka

- Hao Z, Gu H, Li W. The efficacy of functional endoscopic sinus surgery combined with triamcinolone acetonide aqueous nasal spray for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Front Surg*. 2022;9:855618. doi: 10.3389/fsurg.2022.855618.
- Marjanović Kavangh M, Kružić S, Đurić Vuković K, Bumber B. Postoperative pain following functional endoscopic sinus surgery. *Acta Clin Croat*. 2022;61(4):56–62. doi: 10.20471/acc.2022.61.s4.7.
- Gerriets V, Anderson J, Nappe TM. Acetaminophen [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482369/>
- Negm A, Furst D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Basic and clinical pharmacology. New York: McGraw Hill Education; 2018. Hlm. 656–9.
- Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of ibuprofen. *Oman Med J* 2010;25(3):155–1661. doi: 10.5001/omj.2010.49.
- Mahmoodi AN, Kim PY. Ketorolac [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545172/>
- Daniels SE, Playne R, Stanescu I, Zhang J, Gottlieb IJ, Atkinson HC. Efficacy and safety of an intravenous acetaminophen/ibuprofen fixed-dose combination after bunionectomy: a randomized, double-blind, factorial, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2019;41(10):1982–95. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.008.
- Derry CJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD010210. doi: 10.1002/14651858.CD010210.pub2.
- Gottlieb IJ, Golchrist N, Carson S, Stanescu I, Atkinson H. Extending the safety profile of the post-operative administration of an intravenous acetaminophen/ibuprofen fixed dose combination: An open-label, multi-center, single arm, multiple dose study. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:1–6. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111710.
- Muchlis AS, Ahmad M, Wirawan N, Musba AM, Muhadi R, Datu M. Perbandingan antara kombinasi ibuprofen dan paracetamol dengan ibuprofen terhadap derajat nyeri dan kadar substansi-p pasca seksio sesarea dengan anestesi spinal. *JAOI*. 2022;5(1):135–41
- Vrooman BM, Rosenquist RW. Chronic pain management. In: Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD, eds. *Morgan & Mikhail's clinical anesthesiology*, 6th Ed. New York: McGraw-Hill; 2018. 1771–92.
- Argoff CE. Recent management advances in acute postoperative pain. *Pain Pract*. 2014;14(5):477–87. doi: 10.1111/papr.12108.
- Lubis AM, Maruanaya S, Tantri AR, Pontoh LAP, Ifran NNPPS. The use of combination paracetamol and ibuprofen in postoperative pain after total knee arthroplasty, a randomized controlled trial. *Pain Physician*. 2021;24(8):1199–204.
- Thybo KH, Hägi-Pedersen D, Dahl JB, Wetterslev J, Nersesjan M, Jakobsen JC,

- dkk. 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 PANSALD randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(6):562–71. doi: 10.1001/jama.2018.22039.
15. Forget P, Machiels JP, Coulie PG, Berliere M, Poncelet AJ, Tombal B, dkk. Neutrophile: lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(3):650–60. doi: 10.1245/s10434-013-3136-x.
16. Koh W, Nguyen KP, Jahr JS. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J Anesthesiol*. 2015;68(1):3–12. doi: 10.4097/kjae.2015.68.1.3.
17. Goma S. Adverse effects induced by diclofenac, ibuprofen, and paracetamol toxicity on immunological and biochemical parameters in Swiss albino mice. *The Journal of Basic and Applied Zoology*. 2018;79(1): 1–9. DOI:10.1186/s41936-018-0025-7
18. Yeon Hong J. The effect of preoperative ketorolac on wbc response and pain in laparoscopic surgery for endometriosis. *Yonsei Med J*. 2005;46(6): 812–7. doi: 10.3349/ymj.2005.46.6.812.