

EFEKTIVITAS PEMBERIAN IBUPROFEN DAN PARACETAMOL SEBAGAI PRE EMPTIVE ANALGESIA TERHADAP NYERI AKUT PASCA BEDAH *MODIFIED RADICAL MASTECTOMY* KANKER PAYUDARA

Lenni Sari Siregar^{1*}, Faisal Sommeng², Muh Irwan Gunawan³

Program Studi Pendidikan Profesi Dokter Umum Fakultas Kedokteran UMI¹, Bagian Ilmu Anestesiologi Fakultas Kedokteran UMI², Bagian Ilmu Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran UMI³

*Corresponding Author : lennisarisi@gmail.com

ABSTRAK

Kanker payudara disebut juga dengan Carcinoma Mammae adalah sebuah tumor ganas yang tumbuh dalam jaringan payudara. Tumor ini dapat tumbuh dalam kelenjar susu, saluran kelenjar, dan jaringan penunjang payudara (jaringan lemak, maupun jaringan ikat payudara). Kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita di seluruh dunia dengan 2,26 juta (2,24-2,79 juta) kasus baru pada tahun 2020. Penelitian ini menggunakan metode Literature Review dengan desain Narrative Review untuk mengidentifikasi dan merangkum artikel yang telah diterbitkan sebelumnya mengenai efektivitas pemberian ibuprofen dan paracetamol sebagai pre emptive analgesia terhadap nyeri akut pasca bedah *modified radical mastectomy* kanker payudara. Dari hasil didapatkan bahwa Pemberian preemptive analgesia dengan ibuprofen memberikan efek yang lebih baik dalam menatalaksana nyeri pascaoperasi. Namun ada beberapa literature yang mengatakan bahwa obat kombinasi preemptive analgesia ibuprofen dan parasetamol per oral memiliki efek analgesik yang lebih lama dibanding dengan parasetamol dosis tunggal. Dibutuhkan uji klinis acak tersamar ganda dengan jumlah sampel besar yang secara spesifik mempelajari tentang efek pemberian preemptive analgesia ibuprofen dan paracetamol dalam menatalaksana nyeri pasca operasi pada pasien yang menjalani bedah mastektomi.

Kata kunci : ibuprofen, kanker payudara, nyeri akut pasca bedah, paracetamol

ABSTRACT

Breast cancer, also known as Carcinoma Mammae, is a malignant tumor that grows in the breast tissue. These tumors can grow in the mammary glands, glandular ducts, and supporting breast tissue (fatty tissue, and breast connective tissue). Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women worldwide with 2.26 million (2.24-2.79 million) new cases in 2020. This study uses the Literature Review method with a Narrative Review design to identify and summarize previously published articles on the effectiveness of giving ibuprofen and paracetamol as preemptive analgesia for acute pain after modified radical mastectomy surgery for breast cancer. From the results it was found that giving preemptive analgesia with ibuprofen had a better effect in managing postoperative pain. However, there is some literature that says that the combination of preemptive analgesia ibuprofen and paracetamol per oral has a longer analgesic effect than a single dose of paracetamol. A double-blind randomized clinical trial with a large sample size is needed to specifically study the effect of preemptive analgesia ibuprofen and paracetamol in managing postoperative pain in patients undergoing mastectomy surgery.

Keywords : breast cancer, acute pain post operative, ibuprofen, paracetamol

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit tidak menular dimana terjadi pertumbuhan dan perkembangan yang sangat cepat, tanpa terkendali dari sel maupun jaringan. Pertumbuhan ini dapat mengganggu proses metabolisme tubuh dan menyebar antarsel dan jaringan tubuh. Kanker payudara disebut juga dengan *Carcinoma Mammae* adalah sebuah tumor (benjolan abnormal) ganas yang tumbuh dalam jaringan payudara. Tumor ini dapat tumbuh dalam

kelenjar susu, saluran kelenjar, dan jaringan penunjang payudara (jaringan lemak, maupun jaringan ikat payudara). Tumor ini dapat pula menyebar ke bagian lain di seluruh tubuh. Penyebaran tersebut disebut dengan metastase.

Kanker payudara merupakan suatu keganasan yang berasal dari jaringan payudara baik dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker payudara terjadi karena kondisi sel yang telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali. Kanker payudara ialah kanker yang paling umum didiagnosis pada wanita, terhitung lebih dari 1 dari 10 diagnosis kanker baru setiap tahun. Ini adalah penyebab kematian paling umum kedua akibat kanker di kalangan wanita di dunia. Kanker payudara berkembang secara diam-diam, dan sebagian besar penyakit ditemukan pada pemeriksaan rutin.

Kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita di seluruh dunia dengan 2,26 juta (2,24-2,79 juta) kasus baru pada tahun 2020. Di Amerika Serikat, kanker payudara sendiri diperkirakan mencapai 29% dari semua kanker baru pada wanita. Menurut Global Cancer Observatory Cancer Today tahun 2020, kanker payudara menempati posisi pertama untuk jumlah kasus baru penyakit kanker. Jumlah penderita penyakit kanker payudara sejumlah 2,2 juta jiwa di seluruh dunia. Kanker Payudara merupakan kanker terbanyak di Indonesia hingga tahun 2020 dengan jumlah penderita 65 ribu jiwa.

Salah satu morbiditas yang sering dialami pasien dengan kanker payudara adalah nyeri, termasuk nyeri pascaoperasi mastektomi. Sebanyak 20%-50% Pasien kanker payudara yang telah menjalani operasi mastektomi mengalami keluhan nyeri pascaoperasi. Didapatkan sebanyak 20%-68% pasien kanker payudara yang telah menjalani mastektomi, mengalami sindrom nyeri pascamastektomi yang didefinisikan sebagai gejala nyeri yang memiliki karakteristik, berupa nyeri tumpul, sensasi terbakar, maupun nyeri tajam pada dada anterior, lengan, dan aksila, yang diperberat dengan pergerakan sendi bahu, serta muncul persisten lebih dari 3 bulan pascaoperasi. Meskipun prevalensi pasien kanker payudara yang mengalami sindrom nyeri pasca mastektomi cukup tinggi, tatalaksana yang efektif dalam mengatasi keluhan nyeri pasien kanker payudara pascaoperasi masih menjadi tantangan tersendiri karena nyeri pasca mastektomi bersifat multifactorial, sehingga seringkali membutuhkan tatalaksana multimodal.

Mekanisme nyeri terdiri atas empat tahap, yaitu transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Parasetamol mempunyai aktivitas pada tahap persepsi dengan menghambat prostaglandin dan enzim siklooksigenase sentral dan perifer. Ibuprofen bekerja di tahap transduksi dengan menghambat sintesis prostaglandin oleh siklooksigenase dan mediator inflamasi lainnya. Efek ini menyebabkan hambatan proses terjadinya nyeri pada penggunaan obat kombinasi lebih kuat dibanding dengan penggunaan tunggal.

Analgesia preemptive adalah pengobatan yang dimulai sebelum operasi untuk mencegah pembentukan sensitisasi sentral yang ditimbulkan oleh luka insisi dan inflamasi yang terjadi selama operasi dan pada periode awal pasca operasi, Mengingat efek 'pelindung' ini pada sistem nosiseptif, analgesia preemptive memiliki potensi untuk menjadi lebih efektif daripada pengobatan analgesik yang sama yang dimulai setelah operasi. Akibatnya, analgesia preemptive mampu mengurangi rasa sakit pasca operasi yang segera timbul dan juga mencegah berkembangnya rasa nyeri kronis dengan mengurangi perubahan proses sensorik pusat.

Obat yang bisa digunakan sebagai preemptive analgesia adalah *Nonsteroidal anti inflammation* (NSAID), opioid, *N-Methyl-D-aspartic acid* (NMDA). Salah satu preemptive yang digunakan ialah Parasetamol yang merupakan obat antiinflamasi non steroid yang memiliki efek antipiretik dan analgetik. Efek analgetik parasetamol karena perannya dalam menghambat enzim siklooksigenase baik disentral maupun perifer. Mekanisme lain melalui jalur *nitric oxide*, dimana parasetamol menghambat hiperalgesia yang dimediasi substansi P.

Cethan et al. menyebutkan pre-emptive intravena parasetamol dibandingkan dengan intra operasi parasetamol, menunjukkan hasil yang efektif dan dapat diandalkan sebagai analgesia pasca operasi setelah FESS.

Penggunaan Ibuprofen juga disetujui FDA untuk digunakan pada nyeri ringan hingga sedang. Ibuprofen bertindak sebagai penghambat potensial untuk enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2). Tujuan review untuk mengidentifikasi dan merangkum artikel yang telah diterbitkan sebelumnya mengenai efektivitas pemberian ibuprofen dan paracetamol sebagai pre-emptive analgesia terhadap nyeri akut pasca bedah *modified radical mastectomy* kanker payudara.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *Literature Review* dengan desain *Narrative Review*. Metode ini digunakan untuk mengidentifikasi, mengkaji, mengevaluasi, dan menafsirkan semua penelitian yang tersedia. Dengan penggunaan metode ini, dapat dilakukan review dan identifikasi jurnal secara sistematis, yang pada setiap prosesnya mengikuti langkah-langkah atau protokol yang telah ditetapkan.

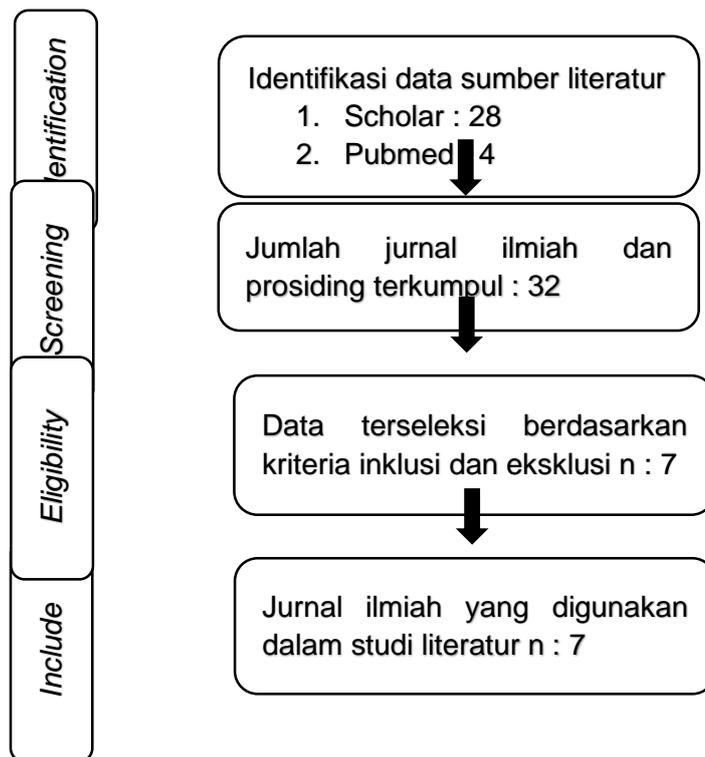
Kriteria Eligibilitas (*Eligibility Criteria*) Kriteria eligibilitas dalam penelitian ini meliputi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah : Literature berbentuk jurnal ilmiah dan/atau prosiding, Sumber jurnal ilmiah dan/atau prosiding PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, Jurnal ilmiah dan/atau prosiding memiliki akses terbuka, Artikel harus dapat diakses full text, Jurnal ilmiah dan/atau prosiding menggunakan bahasa Inggris atau bahasa Indonesia, Tahun publikasi jurnal ilmiah dan/atau prosiding antara 2017-2024

Sedangkan kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah bentuk denotasi dari kriteria inklusi. Selain itu agar membatasi ruang lingkup penelitian, peneliti menggunakan metode PICO (*Population/Problem, Intervention, Comparison, Outcomes*), seperti Tabel berikut :

Tabel 1. Ringkasan PICO

Komponen	Keterangan
<i>Population/problem</i>	Kanker payudara
<i>Intervention</i>	Ibuprofen
<i>Comparison</i>	Paracetamol
<i>Outcomes</i>	Nyeri akut pasca bedah

Seleksi literature menggunakan metode PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). PRISMA Flow Diagram dalam penelitian ini ditampilkan dalam Skema 1.



Skema 1. PRISMA Flow Diagram

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 2. Literature Review Jurnal

No	Nama Jurnal	Judul	Metode	Penulis	Kesimpulan
1.	<i>Journal for Re Attach Therapy and Developmental Diversities</i> (2023)	<i>Comparison Between Ibuprofen and Paracetamol as Preemptive Analgesia during Laparotomy in General Anesthesia</i>	Penelitian menggunakan desain analitik, kuasi-eksperimental, dan prospektif	ini Annisa, J. dkk	Berdasarkan hasil analisis, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan tekanan darah yang signifikan antara pasien yang diberikan ibuprofen dengan pasien yang diberikan parasetamol sebagai analgesia preemptive. Demikian pula, tidak ada perbedaan yang signifikan pada frekuensi pernapasan, frekuensi denyut jantung, dan qNOX antara pasien yang diberikan ibuprofen dan yang diberikan parasetamol sebagai analgesia preemptive. Selain itu, skor nyeri pasca operasi pada 2 jam, 6 jam, dan 24 jam pada pasien yang diberikan ibuprofen tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan pasien yang diberikan parasetamol sebagai

					analgesia preemptive. Selain itu, durasi dan kebutuhan opioid pasca operasi pada pasien yang diberikan ibuprofen juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan parasetamol sebagai analgesia preemptive.
2.	UMI medical journal (2023)	Perbandingan antara Ibuprofen dengan Ketorolak Intravena terhadap Kadar Neutrofil Pascabedah Laparotomi Ginekologi	Uji klinis acak terkontrol secara random tersamar ganda	Wirawan H, dkk	Peningkatan kadar neutrofil lebih rendah pada pemberian ibuprofen intravena prabedah dibandingkan ketorolak intravena prabedah pada laparotomi ginekologi. Lebih disarankan untuk digunakan ibuprofen sebagai pilihan preemtif analgesia dalam mencegah inflamasi pascabedah.
3.	Repository UNHAS (2022)	Perbandingan Multimodal Analgesia Untuk Kontrol Nyeri Dan Mengukur Kadar Inflamasi Menggunakan Parasetamol Dengan Ibuprofen Berbagai Dosis Pada Pasien Bedah Seksio Caesarea	Penelitian ini eksperimen tersamar tunggal	Yudhitya A	Kelompok IBU8 menunjukkan nilai NRS diam, NRS gerak, IL-6 dan CRP yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok lain, perbedaan ini signifikan dengan nilai ($p < 0.05$), semua pasien dari kelompok IBU8 juga tidak memerlukan <i>rescue fentanyl</i> ($p < 0.05$). semua pasien dari semua kelompok tidak memiliki efek samping. Kombinasi parasetamol 750mg dan ibuprofen 800mg menunjukkan hasil terbaik dalam nilai NRS, kadar IL-6 dan CRP untuk manajemen nyeri pascabedah tanpa membutuhkan <i>rescue fentanyl</i> dan efek samping.
4.	Jurnal UNPAD (2019)	Perbandingan <i>preemptive analgesia</i> kombinasi ibuprofen 75 miligram dan parasetamol 250 miligram per oral dengan parasetamol 1 gram per oral terhadap <i>numeric rating scale</i> pada pasien pascabedah odontektomi	Penelitian eksperimental ini menggunakan desain uji acak tersamar buta ganda yang dilakukan terhadap 26 subjek penelitian	Hilmy, M	Obat kombinasi <i>preemptive analgesia</i> ibuprofen 75 mg dan parasetamol 250 mg per oral memberikan efek analgesik yang lebih baik pada pascabedah odontektomi dibandingkan pemberian obat parasetamol dosis tunggal.
5.	<i>International Journal of</i>	<i>Comparison of the VAS Values for the</i>	Uji klinis acak terkontrol tersamar	Yafizha m, M. I.	Pemberian ibuprofen intravena 800 mg

	<i>Innovative Science and Research Technology</i> (2019)	<i>Administration of ganda Preemptive Analgesia with Intravenous Ibuprofen 800 Mg and Intravenous Ketorolac 30 Mg for Postoperative Patients after Gynecological Abdominal Surgery under General Anesthesia</i>			menunjukkan VAS yang lebih rendah dibandingkan dengan ketorolak intravena 30 mg sebagai analgesia preemptive untuk pasien pasca operasi ginekologi abdomen.
6.	Repositori Institusi USU (2017)	Perbandingan Nilai Visual Analogue Scale pada Pemberian Preemptive Analgesia Intravena Ibuprofen 800 Mg dengan Parasetamol 1 Gr pada Pasien Pascabedah Abdominal Ginekologi dengan Anestesi Umum	Uji klinis acak tersamar ganda	Situmeang M.	Pemberian obat Ibuprofen 800 mg intravena mendapatkan nilai VAS yang lebih rendah dibandingkan dengan Paracetamol 1 gr intravena sebagai preemptive analgesia pascabedah abdominal ginekologi
7.	Medicine (2017)	<i>Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy</i>	<i>Clinical Trial/Experimental Study</i>	Elif O, dkk	Kesimpulan dari penelitian ini dosis preemptive tunggal 400mg menghasilkan skor nyeri yang lebih baik dengan mengurangi penggunaan opioid pasca operasi dalam 1 24 jam pada pasien yang menjalani kolesistektomi laparoskopi sebesar 45%. Ini juga mengurangi penggunaan analgesik penyelamat pada periode pasca operasi dan efek samping terkait opioid seperti mual-muntah. Kami merekomendasikan pemberian ibuprofen IV sebelum operasi 400mg sebelum 30 menit dalam kolesistektomi laparoskopi dengan keuntungan mengurangi konsumsi opioid, skor nyeri, dan penggunaan analgesik penyelamat

Perbandingan Preemptive Analgesia Kombinasi Ibuprofen 75 Miligram dan Parasetamol 250 Miligram per Oral dengan Parasetamol 1 Gram per Oral terhadap Lama Analgesik Pascabedah Odontektom Perbandingan Preemptive Analgesia Kombinasi Ibuprofen 75

Miligram dan Parasetamol 250 Miligram per Oral dengan Parasetamol 1 Gram per Oral terhadap Lama Analgesik Pascabedah Odontektom Perbandingan Preemptive Analgesia Kombinasi Ibuprofen 75 Miligram dan Parasetamol 250 Miligram per Oral dengan Parasetamol 1 Gram per Oral terhadap Lama Analgesik Pascabedah Odontektom Perbandingan Preemptive Analgesia Kombinasi Ibuprofen 75 Miligram dan Parasetamol 250 Miligram per Oral dengan Parasetamol 1 Gram per Oral terhadap Lama Analgesik Pascabedah Odontektom Perbandingan Preemptive Analgesia Kombinasi Ibuprofen 75 Miligram dan Parasetamol 250 Miligram per Oral dengan Parasetamol 1 Gram per Oral terhadap Lama Analgesik Pascabedah Odontektom

Berdasarkan penelusuran literatur yang telah dilakukan, ditemukan literatur yang secara spesifik membahas terkait efek pemberian preemptive analgesia paracetamol dan ibuprofen dalam menatalaksana nyeri pascaoperasi pada pasien kanker payudara yang menjalani tindakan bedah mastektomi dan di dapatkan beberapa literatur yang membahas tentang efek pemberian preemptive analgesia paracetamol dan ibuprofen dalam menatalaksana nyeri pada pasien yang menjalani tindakan bedah jenis lain.

Pada jurnal pertama oleh Annisa J (2023), sebuah penelitian menggunakan desain analitik, kuasi-eksperimental, dan prospektif yang membandingkan nilai *Visual Analog Scale* (VAS) antara Ibuprofen dan Paracetamol pada jam ke-2, jam ke-6, jam ke-24 menyebutkan bahwa tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan pasien yang diberikan parasetamol sebagai analgesia preemptive. Selain itu, durasi dan kebutuhan opioid pasca operasi pada pasien yang diberikan ibuprofen juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan parasetamol sebagai analgesia preemptive.

Jurnal kedua oleh Wirawan H (2023), penelitian yang menggunakan uji klinis acak terkontrol secara random tersamar ganda yang membandingkan antara Paracetamol dan Ibuprofen menyebutkan bahwa peningkatan kadar neutrofil lebih rendah pada pemberian ibuprofen intravena prabedah dibandingkan ketorolak intravena prabedah pada laparotomi ginekologi. Lebih disarankan untuk digunakan ibuprofen sebagai pilihan preemptif analgesia dalam mencegah inflamasi pascabedah.

Jurnal ketiga yang dilakukan oleh Yudhitya A (2022), Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian eksperimen tersamar tunggal pada penelitian ini yang membandingkan multimodal analgesia untuk kontrol nyeri dan mengukur kadar inflamasi menggunakan parasetamol dengan ibuprofen didapatkan bahwa kelompok IBU8 menunjukkan nilai NRS diam, NRS gerak, IL-6 dan CRP yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok lain, perbedaan ini signifikan dengan nilai ($p < 0.05$), semua pasien dari kelompok IBU8 juga tidak memerlukan *rescue fentanyl* ($p < 0.05$). semua pasien dari semua kelompok tidak memiliki efek samping. Kombinasi paracetamol 750mg dan ibu profen 800mg menunjukkan hasil terbaik dalam nilai NRS, kadar IL-6 dan CRP untuk manajemen nyeri pascabedah tanpa membutuhkan *rescue fentanyl* dan efek samping.

Ibuprofen juga ditemukan efektif dalam menatalaksana nyeri pascaoperasi pada tindakan pembedahan jenis lain. Pada jurnal keempat oleh Hilmy M (2019) mengatakan bahwa pasien yang menjalani odontektomi diberikan terapi preemptive obat kombinasi *preemptive analgesia* ibuprofen 75 mg dan parasetamol 250 mg per oral memberikan efek analgesik yang lebih baik pada pascabedah odontektomi dibandingkan pemberian obat parasetamol dosis tunggal.

Jurnal kelima oleh Yafizha M (2019) penelitian yang dilakukan dengan uji klinis acak terkontrol tersamar ganda, Pemberian ibuprofen intravena 800 mg menunjukkan VAS yang lebih rendah dibandingkan dengan ketorolak intravena 30 mg sebagai analgesia preemptive untuk pasien pasca operasi ginekologi abdomen.

Pada jurnal keenam oleh Situmeang H (2019) yang dilakukan secara Uji klinis acak tersamar ganda didapatkan bahwa pemberian obat Ibuprofen 800 mg intravena mendapatkan nilai VAS yang lebih rendah dibandingkan dengan Paracetamol 1 gr intravena sebagai

preemptive analgesia pascabedah abdominal ginekologi.

Dan jurnal ketujuh oleh Elif O penelitian yang dilakukan dengan cara *Clinical Trial/Experimental Study*, kesimpulan dari penelitian ini dosis preemptive tunggal 400mg menghasilkan skor nyeri yang lebih baik dengan mengurangi penggunaan opioid pasca operasi dalam 24 jam pada pasien yang menjalani kolesistektomi laparoskopi sebesar 45%. Ini juga mengurangi penggunaan analgesik penyelamat pada periode pasca operasi dan efek samping terkait opioid seperti mual-muntah. Kami merekomendasikan pemberian ibuprofen IV sebelum operasi 400mg sebelum 30 menit dalam kolesistektomi laparoskopi dengan keuntungan mengurangi konsumsi opioid, skor nyeri, dan penggunaan analgesik penyelamat.

KESIMPULAN

Berdasarkan literatur-literatur yang membahas terkait efektivitas pemberian ibuprofen dan paracetamol sebagai pre emptive analgesia terhadap nyeri akut pasca bedah, dapat disimpulkan bahwa Pemberian preemptive analgesia dengan ibuprofen memberikan efek yang lebih baik dalam menatalaksana nyeri pascaoperasi. Namun ada beberapa literature yang mengatakan bahwa obat kombinasi preemptive analgesia ibuprofen dan parasetamol per oral memiliki efek analgesik yang lebih lama dibanding dengan parasetamol dosis tunggal. Dibutuhkan uji klinis acak tersamar ganda dengan jumlah sampel besar yang secara spesifik mempelajari tentang efek pemberian preemptive analgesia ibuprofen dan paracetamol dalam menatalaksana nyeri pasca operasi pada pasien yang menjalani bedah mastektomi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dan mendukung kelancaran penelitian ini sehingga dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Amiya K, Mumtaz afzal, et all. (2013). *Pre emptive Analgesia : Recent Trends And Evidences, Indian Journal Of Pain.*
- Annisa, J. dkk. (2023). *Comparison Between Ibuprofen and Paracetamol as Preemptive Analgesia during Laparotomy in General Anesthesia. Journal for Re Attach Therapy and Developmental Diversities*
- Beyaz SG, Ergöneç JŞ, Ergöneç T, Sönmez ÖU, Erkorkmaz Ü, Altintoprak F. (2016). *Postmastectomy Pain: A Cross-sectional Study of Prevalence, Pain Characteristics, and Effects on Quality of Life. Chin Med J (Engl).*
- Cui L, Fan P, Qiu C, Hong Y.(2018) *Single institution analysis of incidence and risk factors for postmastectomy pain syndrome. Sci Rep [Internet].*
- Elif O, dkk. (2017). *Effects of single-dose preemptive intravenous ibuprofen on postoperative opioid consumption and acute pain after laparoscopic cholecystectomy. Medicine*
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF. (2020). *International Agency for Research on Cancer. Glob Cancer Obs Cancer [Internet]. 419:1–2.*
- Hero, S. K. (2021). Faktor Risiko Kanker Payudara. *JMH*, 03(01), 3–8.
- Hidayat A,dkk. (2017). Perbedaan Antara Parasetamol Dan Ketorolak Terhadap Kadar Substansi P Serum Tikus Wistar Sebagai Analgesik. *Jurnal Anestesiologi Indonesia.*
- Hilmy, M. (2019). Perbandingan *preemptive analgesia* kombinasi ibuprofen 75 miligram dan parasetamol 250 miligram per oral dengan parasetamol 1 gram per oral terhadap *numeric rating scale* pada pasien pascabedah odontektomi. *Jurnal UNPAD*

- Iqmy, L. O., Setiawati, & Yanti, D. E. (2021). Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kanker Payudara. *Jurnal Kebidanan*, 7(1), 32– 36.
- Liqiao Yang, et al. (2014). *Pre emptive Analgesia Effects of Ketamin in Patient Undergoing Surgery, A Meta Analysis. Acta Cirurgica Brasileira.*
- Lukasiewicz, S. et al. (2021). *Breast CancerEpidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-AnUpdate Review.*;13,427.
- Manuapo H, Sudjud RW, Tavianto D. (2019). Perbandingan preemptive analgesia kombinasi ibuprofen 75 miligram dan parasetamol 250 miligram per oral dengan parasetamol 1 gram per oral terhadap lama analgesik pascabedah odontektomi. *J Anestesi Perioper [JAP]*
- Nurrohmah, A., Aprianti, A., & Hartutik, S. (2022). *Risk Factors of Breast Cancer. Gaster Journal Of Health Science*, 20(1), 1–10.
- Situmeang M. (2017). Perbandingan Nilai Visual Analogue Scale pada Pemberian Preemptive Analgesia Intravena Ibuprofen 800 Mg dengan Parasetamol 1 Gr pada Pasien Pascabedah Abdominal Ginekologi dengan Anestesi Umum.
- Susmini, & Supriyadi. (2020). Hubungan Tingkat Pengetahuan Dengan Kemampuan Pemeriksaan Dada Sendiri (Sadari) Pada Wanita Usia Subur Di Desa Sukodadi. *Jurnal Kesehatan Mesencephalon*, 6(2), 101–106.
- Upadhyay A, dkk. (2021). *Ibuprofen based advanced theurapeutics : breaking the inflammatory link in cancer, neurodegeneration, and diseases. Drug Metabolism Reviews*
- Vincent, H. (2023). *Ibuprofen. Statpearls*
- Wirawan H, dkk. (2023). Perbandingan antara Ibuprofen dengan Ketorolak Intravena terhadap Kadar Neutrofil Pascabedah Laparotomi Ginekologi. *UMI medical journal.*
- World Health Organization. Cancer Incident in Indonesia. Int Agency Res Cancer.* 2020;858:1– 2.
- Yafizha m, M. I. (2019). *Comparison of the VAS Values for the Administration of Preemptive Analgesia with Intravenous Ibuprofen 800 Mg and Intravenous Ketorolac 30 Mg for Postoperative Patients after Gynecological Abdominal Surgery under General Anesthesia. International Journal of Innovative Science and Research Technology*
- Yudhitya A. (2022). Perbandingan Multimodal Analgesia Untuk Kontrol Nyeri Dan Mengukur Kadar Inflamasi Menggunakan Parasetamol Dengan Ibuprofen Berbagai Dosis Pada Pasien Bedah Seksio Caesarea. *Repository UNHAS*