



Efektivitas Kombinasi Ibuprofen dan Parasetamol terhadap Kualitas Analgesia Pasca Odontektomi Molar Tiga

Effectiveness of Combination of Ibuprofen with Paracetamol on Analgesia Quality in Post Odontectomy of Third Molar

Mohammad Gazali,¹ Hadira,¹ Ahmad Nur Islam,¹ Andi Tajrin,¹ Nilawati²

¹Departemen Bedah Mulut dan Maksilofasial, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

²Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Bedah Mulut dan Maksilofasial, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Email: Nilawatisakka@gmail.com

Received: December 14, 2022; Accepted: January 17, 2023; Published online: January 20, 2023

Abstract: Third molar odontectomy is a common oral and maxillofacial surgical procedure associated with local tissue injury with varying levels of postoperative pain. Acute pain management guidelines recommend multimodal treatment because its additive or synergistic effects between drugs can enhance analgesia which can be achieved at lower doses, therefore, potentially reduce the risk of side effects. This study aimed to discuss the effectiveness of the combination of ibuprofen and paracetamol on the quality of analgesia after third molar odontectomy. This was a literature review using PubMed and Google Scholar databases for original articles, case reports, and reviews, and the keywords were post odontectomy pain, multimodal analgesia, ibuprofen, and paracetamol. The results obtained seven literatures; six of them reported that the combination of ibuprofen and paracetamol in various dosages had a better analgesia effect and a faster onset than a single dose. In conclusion, the combination of paracetamol and ibuprofen provides much better analgesic effect and faster onset than comparable doses of single agent or placebo in adults after third molar odontectomy.

Keywords: odontectomy; pain; ibuprofen; paracetamol

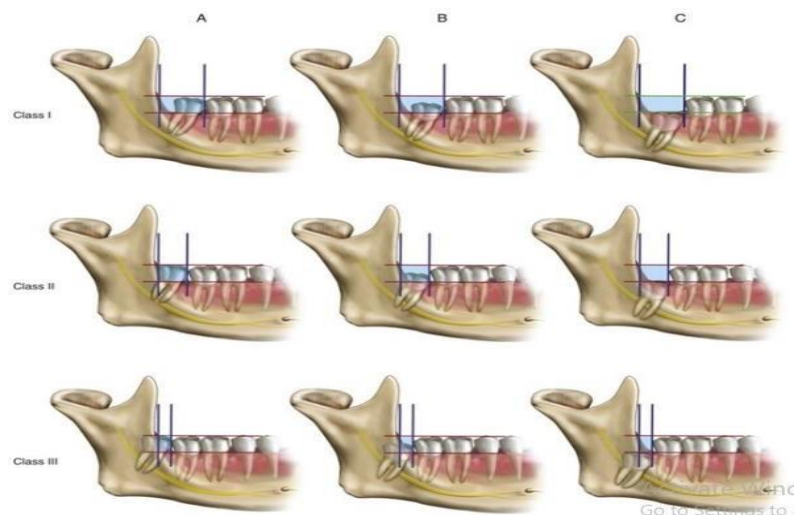
Abstrak: Odontektomi molar tiga ialah tindakan bedah regio oral dan maksilofasial yang umum dilakukan dan terkait cedera jaringan lokal dengan berbagai tingkat nyeri pasca operasi. Pedoman manajemen nyeri akut merekomendasikan pengobatan multimodal karena efek aditif atau sinergis antar obat dapat meningkatkan analgesia yang efeknya dapat dicapai pada dosis lebih rendah dan berpotensi mengurangi risiko efek samping. Penelitian ini bertujuan untuk membahas efektivitas kombinasi ibuprofen dan parasetamol terhadap kualitas analgesia pasca odontektomi molar tiga. Jenis penelitian ialah suatu *literature review*, dan pencarian menggunakan PubMed dan Google Scholar untuk artikel asli, laporan kasus, dan ulasan dengan kata kunci nyeri pasca odontektomi, analgesia multimodal, ibuprofen, dan parasetamol. Hasil penelitian mendapatkan tujuh literatur, enam di antaranya melaporkan bahwa kombinasi ibuprofen dan parasetamol dalam berbagai varian dosis memiliki efek analgesia yang lebih baik dan onset yang lebih cepat dibanding dosis tunggal. Simpulan penelitian ini ialah kombinasi parasetamol dan ibuprofen memberikan efek analgesik yang lebih baik dan onset yang lebih cepat dibandingkan dengan dosis tunggal atau plasebo pada orang dewasa setelah odontektomi molar ketiga.

Kata kunci: odontektomi; nyeri; ibuprofen; parasetamol

PENDAHULUAN

Gigi impaksi yaitu gigi yang gagal erupsi ke rongga mulut, baik seluruhnya maupun sebagian karena jalan erupsinya terganggu. Gigi dikatakan impaksi apabila gigi tersebut tidak dapat mencapai posisi fungsionalnya dan tidak lagi memiliki potensi untuk erupsi dalam jangka waktu yang seharusnya. Hal ini dapat disebabkan karena erupsi terhalang oleh gigi sebelahnya atau tulang yang tebal, ruang yang tersedia tidak mencukupi, dan jalan erupsi yang abnormal.¹ Kasus impaksi yang paling sering terjadi ialah pada gigi molar ketiga. Insidensi terjadinya gigi impaksi merupakan kebalikan dari urutan erupsi gigi.²

Posisi anatomis molar ketiga yang impaksi menunjukkan variasi penting dalam mengantisipasi kesulitan ekstraksi. Beberapa metode telah digunakan untuk mengklasifikasikan impaksi. Klasifikasi didasarkan pada banyak faktor, angulasi molar ketiga dan hubungannya dengan batas anterior dari ramus.³ Terdapat beberapa klasifikasi impaksi molar tiga yaitu klasifikasi Winter, Pell dan Gregory (Gambar 1), Pederson, Wharfe, serta Maglione. Semua klasifikasi ini menggunakan hasil pemeriksaan radiografi dengan menilai bentuk, posisi gigi, dan area sekitarnya. Klasifikasi Mozzati menggabungkan hasil pemeriksaan radiografi, anatomi, dan faktor sistemik.⁴



Gambar 1. Klasifikasi impaksi menurut Pell dan Gregory. Posisi A (Bagian tertinggi dari bidang oklusal gigi impaksi sama atau lebih tinggi dengan bidang oklusal gigi molar dua); posisi B (Bagian tertinggi dari bidang oklusal gigi impaksi terletak antara bidang oklusal dan garis servikal gigi molar dua); posisi C (Bagian tertinggi dari bidang oklusal gigi impaksi terletak di bawah garis servikal gigi molar dua). Kelas I (tersedia cukup ruang antara ramus mandibula dan distal gigi molar dua untuk lebar mesio distal gigi impaksi); kelas II (ruang antara distal molar dua dan ramus mandibula lebih kecil dari lebar mesio distal gigi impaksi); kelas III (sebagian besar atau seluruh gigi impaksi terletak di dalam ramus mandibula). Sumber: Lita YA, Hadikrishna I, 2020.⁴

Pilihan perawatan untuk gigi yang mengalami impaksi yaitu observasi, intervensi, relokasi, dan odontektomi.⁵ Odontektomi molar tiga merupakan salah satu prosedur tindakan bedah regio oral dan maksilofasial yang paling umum dilakukan. Umumnya prosedur ini terkait cedera jaringan lokal dengan berbagai tingkat nyeri pasca operasi. Dari perspektif klinis, odontektomi dapat memengaruhi kualitas hidup pasien pasca operasi, terutama selama tiga hari pertama karena intensitas nyeri dan inflamasi yang timbul akibat prosedur pembedahan. Sekitar 40-60% dari pasien akan mengalami nyeri sedang hingga berat sehingga membutuhkan analgesik.^{3,6,7} Odontektomi molar tiga menyebabkan respons perifer sebanding dengan prosedur pembedahan

yang dilakukan. Akibat kerusakan jaringan, neuropeptida yang dilepaskan secara lokal seperti serotonin, histamin, prostanooid, dan kinin menyebabkan peningkatan rasa nyeri. Bahan kimia ini dapat dengan cepat dirilis dan membuat reaksi inflamasi.⁸

Menurut *The International Association for The Study of Pain* (IASP), nyeri merupakan pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang menyertai kerusakan jaringan secara potensial dan aktual. Nyeri bersifat subjektif yang dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: usia, jenis kelamin, dan tingkat pendidikan.⁵ Pada dasarnya, mekanisme nyeri mengalami empat peristiwa yaitu transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi.^{5,9,10}

Nyeri, edema, dan trismus pasca odontektomi merupakan hasil proses inflamasi lokal yang dihasilkan oleh aktivasi jalur siklooksigenase (COX) dan selanjutnya peningkatan kadar prostaglandin di tempat yang cedera. Keduanya memainkan peran penting dalam pelepasan sitokin proinflamasi *tumor necrosis factor alpha* (TNF α), interleukin 1 (IL-1), dan interleukin 6 (IL-6) terkait dengan patofisiologi nyeri dan inflamasi.⁶

Sebagian besar keadaan nyeri melibatkan banyak mediator dan jalur pensinyalan pusat dan perifer yang memberikan alasan logis untuk pendekatan analgesik 'multimodal'. Selain itu, banyak kasus manajemen nyeri pasca operasi sulit dikelola dengan analgesik tunggal. Pedoman manajemen nyeri akut merekomendasikan pengobatan multimodal karena efek aditif atau sinergis antar obat dapat meningkatkan analgesia, efek dapat dicapai pada dosis yang lebih rendah, dan berpotensi mengurangi risiko efek samping. Analgesik opioid dan non-opioid, seperti obat antiinflamasi nonsteroid (*nonsteroid antiinflammatory drug/NSAID*), merupakan komponen penting dari analgesia multimodal.^{7,11,12}

Analgesia multimodal didefinisikan sebagai penggunaan dua atau lebih analgesik dengan cara kerja berbeda melalui cara pemberian yang sama atau berbeda. Identifikasi awal pasien berisiko, intervensi multidisiplin terkoordinasi, dan analgesia multimodal dapat sangat mengurangi beban nyeri pasca operasi dan dapat menyebabkan pengurangan komplikasi pasca operasi, durasi tinggal, dan risiko perkembangan nyeri akut menjadi nyeri kronis pasca operasi.¹³ Manajemen nyeri merupakan kebutuhan utama yang tidak terpenuhi karena efikasi yang kurang optimal dan efek samping yang tidak diinginkan dari analgesik saat ini. Terapi multimodal yang merekrut mekanisme aksi komplementer dapat membantu mengatasi hal ini.¹¹

Untuk mengatasi nyeri pada pasien, dibutuhkan pemberian analgesik setelah dilakukan odontektomi. Analgesik dibagi menjadi dua kelompok: analgesik non-narkotika (non-opioid) dan analgesik opioid. Analgesik non-narkotika yang paling sering digunakan dalam bidang kedokteran gigi. Obat NSAID bekerja sangat baik dalam menangani nyeri serta bekerja dengan menghambat aktivitas siklooksigenase yang menyintesis mediator nyeri seperti prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin, oleh karena itu golongan obat ini digunakan sebagai obat pilihan utama dalam mengatasi nyeri akibat inflamasi.¹⁴ Hasil sintesis prostaglandin akan dihambat sehingga dapat mencegah efek pro-nyeri dan pro-inflamasi.^{8,15}

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.⁵

Kombinasi ibuprofen dengan parasetamol dapat memberikan manfaat analgesik yang lebih besar dibandingkan terapi tunggal. Pada studi sebelumnya, kombinasi ibuprofen/parasetamol memberikan efek analgesik yang jauh lebih baik daripada dosis yang sebanding dari ibuprofen atau parasetamol saja pada pasien yang mengalami nyeri pasca operasi akut, sedang, hingga berat setelah ekstraksi molar tiga yang impaksi.^{16,17} Berdasarkan hal tersebut maka penulis terdorong untuk mengetahui lebih lanjut mengenai efektivitas ibuprofen kombinasi parasetamol terhadap respon nyeri pasca odontektomi molar tiga.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu tinjauan literatur yang menggunakan database PubMed dan Google Scholar untuk mencari artikel orisinal, laporan kasus, dan *review* dengan menggunakan kata kunci nyeri pasca odontektomi, multimodal analgesia, ibuprofen, dan parasetamol.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini diperoleh tujuh literatur yang melaporkan efektivitas kombinasi obat ibuprofen dengan parasetamol pada manajemen nyeri pasca odontektomi molar tiga. Dari tujuh literatur yang diperoleh, enam di antaranya melaporkan bahwa kombinasi ibuprofen dan parasetamol dalam berbagai variasi dosis memiliki efek analgesia yang lebih baik dan onset yang lebih cepat. Hanya satu literatur yang melaporkan bahwa kombinasi ibuprofen dan parasetamol memiliki efek analgesia yang sebanding dengan dosis tunggal ibuprofen, namun pada terapi kombinasi memiliki onset kerja yang lebih cepat dibandingkan dosis tunggal. Tabel 1 memperlihatkan beberapa literatur yang melaporkan efektivitas kombinasi ibuprofen dengan parasetamol pada manajemen nyeri pasca odontektomi molar tiga.

Tabel 1. Literatur yang melaporkan efektivitas kombinasi obat ibuprofen dengan parasetamol pada manajemen nyeri pasca odontektomi molar tiga

Penelitian	Pemberian Obat	Jumlah sampel	Hasil penelitian
Searle et al, 2020 ¹⁸	Ibuprofen/parasetamol 250/500 mg; Ibuprofen 250 mg; Parasetamol 650 mg; Plasebo	568	Kombinasi ibuprofen/parasetamol 250/500 mg memberikan efek analgesik yang unggul dibandingkan terapi tunggal ibuprofen 250 mg dan parasetamol 650 mg pada pasien pasca odontektomi ≥ 3 gigi molar tiga.
Kellstein et al, 2020 ¹⁰	Ibuprofen/parasetamol 200 mg/500 mg; Ibuprofen/parasetamol 250 mg/500 mg; Ibuprofen/parasetamol 300 mg/500 mg; Ibuprofen 400 mg; Plasebo	394	Setiap kombinasi ibuprofen/parasetamol memberikan khasiat analgesik yang sebanding dengan ibuprofen 400 mg dan lebih unggul dari plasebo, namun kombinasi ibuprofen dengan parasetamol memiliki onset kerja yang lebih cepat dibandingkan dosis tunggal. pada pasien pasca odontektomi ≥ 3 gigi molar tiga.
Manuapo et al, 2019 ⁵	Ibuprofen/parasetamol 75 mg/250 mg; Parasetamol 1 gr	26	Kombinasi preemptive analgesia ibuprofen dan parasetamol per oral memiliki efek analgesik lebih lama dibanding dengan parasetamol pada pasien pasca odontektomi 2-4 gigi molar tiga.
Daniels et al, 2018 ¹⁹	Ibuprofen/parasetamol, 975 mg/292,5 mg; Parasetamol 975 mg; Ibuprofen 292,5 mg; Plasebo	408	Kombinasi dosis tetap parasetamol dan ibuprofen memberikan analgesia yang lebih baik dan lebih cepat daripada dosis yang sebanding baik agen tunggal atau placebo pada pasien pasca odontektomi 2 gigi molar tiga.
Daniels et al, 2011 ²⁰	2 tablet ibuprofen/parasetamol 200 mg/500 mg; 1 tablet Ibuprofen/parasetamol 200 mg/500 mg; Ibuprofen/codein, 200 mg/12,8 mg; Parasetamol/codein, 500 mg/15 mg; Plasebo	168	1 atau 2 tablet (kombinasi tablet tunggal ibuprofen 200 mg/parasetamol 500 mg) memberikan analgesia yang sangat efektif yang sebanding dengan, atau lebih unggul dari, analgesik kombinasi lain pada pasien pasca odontektomi ≥ 3 gigi molar tiga.
Mehlich et al, 2010 ¹⁶	Ibuprofen/parasetamol 100 mg/250 mg, Ibuprofen/parasetamol 200 mg/500 mg, Ibuprofen/parasetamol 400 mg/1000 mg Ibuprofen (200 atau 400 mg) terapi tunggal Parasetamol (500 mg atau 1000 mg) terapi tunggal	735	Kombinasi ibuprofen 200 mg/parasetamol 500 mg dan ibuprofen 400 mg/parasetamol 1000 mg secara bermakna lebih efektif daripada dosis sebanding ibuprofen atau parasetamol saja pada pasien pasca odontektomi ≥ 3 gigi molar tiga.
Merry et al, 2010 ²¹	Parasetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg Parasetamol 500 mg Ibuprofen 150 mg	120	Ibuprofen kombinasi parasetamol lebih superior dibandingkan terapi tunggal pada pasien pasca odontektomi ≥ 1 gigi molar tiga.

BAHASAN

Analgesia multimodal merupakan prinsip utama untuk manajemen nyeri pasca operasi akut. Salah satu bentuk analgesia multimodal yaitu menggabungkan analgesik nonopioid untuk mengurangi nyeri pasca operasi dan penggunaan opioid. Pedoman terbaru merekomendasikan setidaknya parasetamol (asetaminophen) dan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) untuk sebagian besar jenis operasi.¹⁷

Mekanisme kerja parasetamol tidak memiliki aktivitas anti-inflamasi yang bermakna tetapi mungkin melibatkan penghambatan COX di sistem saraf pusat dengan aktivasi jalur penghambatan nyeri serotonergik pusat dan jalur oksida nitrat arginin.^{22,23} Parasetamol telah terbukti cepat memasuki sistem saraf pusat dan sebagian besar tindakan yang terlibat dalam analgesia bekerja di sistem saraf pusat.¹⁸

Efek analgesik ibuprofen terkait dengan penghambatan isoenzim siklooksigenase. Pemberian ibuprofen menyebabkan penghambatan enzim COX-1 dan COX-2 yang cepat, reversibel dan kompetitif, serta mencegah produksi prostaglandin. Seperti kebanyakan NSAID lainnya, aktivitas analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi ibuprofen tampaknya bekerja terutama melalui penghambatan isoenzim COX-2, sedangkan penghambatan COX-1 bertanggung jawab atas efek samping yang tidak diinginkan terutama pada saluran cerna dan ginjal.²²

Inhibisi COX-1 oleh NSAID akan memberikan efek samping, salah satunya efek terhadap saluran cerna. Gejala yang sering muncul berupa mual, muntah, nyeri ulu hati dan perdarahan di saluran cerna,⁵ namun penelitian yang dilakukan oleh Searle et al¹⁸ menyatakan bahwa efek samping penggunaan kombinasi ibuprofen dan parasetamol sebanding atau lebih rendah dibandingkan penggunaan obat tunggal, dan efek samping lebih banyak ditemukan pada plasebo. Hal ini sejalan dengan yang dilaporkan oleh Kellstein et al.¹⁰ Golongan NSAID sering digunakan bersama dengan *proton pump inhibitor* untuk mengurangi efek samping gastrointestinal yang diinduksi oleh penggunaan NSAID. Pemberian bersama ini umumnya dianggap aman, dan termasuk dalam banyak pedoman pada peresepan NSAID.²³

Jalur metabolisme kedua obat berbeda inilah yang mengurangi interaksi antar obat. Studi farmakokinetik menunjukkan bahwa tidak terjadi perubahan farmakokinetik jika kedua obat ini diberikan bersama-sama. Ibuprofen dan parasetamol juga memiliki profil efek samping yang berbeda. Ibuprofen dan NSAID lainnya dikaitkan dengan potensi efek samping gastrointestinal, kardiovaskular, dan ginjal sedangkan parasetamol telah dikaitkan dengan hepatotoksitas. Oleh karena itu, menggabungkan dosis rendah dari kedua agen ini memberikan efek analgesik yang sama atau lebih besar daripada yang dapat dicapai dengan dosis yang lebih tinggi dari salah satu obat saja tanpa meningkatkan risiko efek samping.¹⁸

Beberapa literatur telah melaporkan kombinasi analgesia multimodal yang berbeda pada manajemen nyeri pasca odontektomi molar tiga. Salah satunya yaitu penelitian yang dilakukan oleh Escoda et al yang menilai efektivitas kombinasi tramadol 75 mg/dexketoprofen 25 mg dibandingkan dengan tramadol 75 mg/parasetamol 650 mg pada pasien pasca odontektomi molar tiga, dan mendapatkan bahwa tramadol/dexketoprofen memberikan hasil analgesia yang efektif untuk mengontrol nyeri sedang sampai berat dan lebih unggul dibandingkan tramadol/parasetamol dalam hal kecepatan onset dan intensitas analgesia.²⁴ Hasil penelitian Moore et al²⁵ menyatakan bahwa efektivitas kombinasi ibuprofen 400 mg/parasetamol 1.000 mg lebih unggul daripada obat yang mengandung opioid atau beberapa kombinasi obat yang diteliti. Selain itu, obat yang mengandung opioid atau beberapa kombinasi obat yang diteliti memiliki risiko efek samping yang lebih tinggi. Hal ini konsisten dengan pernyataan *American Dental Association* (ADA) terbaru tentang penggunaan opioid pada manajemen nyeri gigi yang direvisi Oktober 2016 yang menyatakan bahwa "Dokter gigi harus mempertimbangkan analgesik antiinflamasi nonsteroid sebagai terapi lini pertama untuk manajemen nyeri akut."²⁵

Saroj et al²⁶ menilai efektivitas etoricoxib 30 mg/parasetamol 500 mg dan menunjukkan aktivitas analgesik yang lebih baik dibandingkan etoricoxib 60 mg saja. Hasil penelitian ini juga mengonfirmasi bahwa parasetamol jika ditambahkan ke inhibitor selektif COX-2 akan mening-

katkan efektivitas analgesik. Namun, efek samping seperti sakit kepala dan kelelahan ditemukan dua kali lipat pada kelompok etoricoxib dosis tunggal dibandingkan kelompok dosis rendah. Temuan ini selaras dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan insiden kelelahan dan sakit kepala yang lebih besar pada kelompok yang diterapi dengan etoricoxib dibandingkan NSAID non-selektif.²⁶

Dibutuhkan penelitian lanjut untuk membandingkan efektivitas analgesik pada analgesia multimodal dengan menggunakan kombinasi NSAID non selektif/ parasetamol dengan inhibitor selektif COX-2/parasetamol dalam manajemen nyeri pasca odontektomi molar tiga, sehingga akan diperoleh kombinasi obat dengan efek analgesik yang lebih superior serta efek samping lebih rendah yang akan menjadi lini pertama dalam manajemen nyeri pasca odontektomi molar tiga.

SIMPULAN

Kombinasi parasetamol dan ibuprofen memberikan efek analgesik lebih baik dan onset yang cepat daripada dosis sebanding baik agen tunggal saja atau plasebo pada orang dewasa pasca odontektomi.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan dukungan ilmiah, administrasi, dan teknis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lu D, editor. Atlas of Wisdom Teeth Surgery. Singapore: Springer; 2019.
2. Ali AS, Benton JA, Yates JM. Risk of inferior alveolar nerve injury with coronectomy vs surgical extraction of mandibular third molars—a comparison of two techniques and review of the literature. *J Oral Rehabil*. 2018;45(3):250–7.
3. Yilmaz S, Adisen MZ, Misirlioglu M, Yorubulut S. Assessment of third molar impaction pattern and associated clinical symptoms in a Central Anatolian Turkish Population. *Med Princ Pract*. 2016; 25(2):169–75.
4. Lita YA, Hadikrishna I. Klasifikasi impaksi gigi molar ketiga melalui pemeriksaan radiografi sebagai penunjang odontektomi. *J Radiol Dentomaksilofasial Indones*. 2020;4(1):1.
5. Manuapo H, Sudjud RW, Tavianto D. 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]* 2019;7(38):181–7.
6. Albuquerque AFM, Fonteles CSR, do Val DR, Chaves H V, Bezerra MM, Pereira KMA, et al. Effect of pre-emptive analgesia on clinical parameters and tissue levels of TNF- α and IL-1 β in third molar surgery: a triple-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 2017; 46(12):1615–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.05.007>
7. Degirmenci A, Yalcin E. The effect of pregabalin and ibuprofen combination for pain after third molar surgery. *Niger J Clin Pract*. 2019;22(4):503–10.
8. Demirbas AE, Karakaya M, Bilge S, Canpolat DG, Küçük N, Alkan A. Does single-dose preemptive intravenous ibuprofen reduce postoperative pain after third molar surgery? A Prospective, randomized, double-blind clinical study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(10):1990–7.
9. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Adam SK, Manan NA, Basir R. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8).
10. Kellstein D, Leyva R. Evaluation of fixed-dose combinations of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of postsurgical dental pain: a pilot, dose-ranging, randomized study. *Drugs R D [Internet]*. 2020;20(3):237–47. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40268-020-00310-7>
11. Gascon N, Almansa C, Merlos M, Miguel Vela J, Encina G, Morte A, et al. Co-crystal of tramadol-celecoxib: preclinical and clinical evaluation of a novel analgesic. *Expert Opin Investig Drugs [Internet]*. 2019;28(5):399–409. Available from: <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1612557>

12. López-Cedrún J, Videla S, Burgueño M, Juárez I, Aboul-Hosn S, Martín-Granizo R, et al. Co-crystal of tramadol–celecoxib in patients with moderate to severe acute post-surgical oral pain: a dose-finding, randomised, double-blind, placebo- and active-controlled, multicentre, phase ii trial. *Drugs R D*. 2018;18(2):137–48.
13. Evans SW, McCahon RA. Management of postoperative pain in maxillofacial surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019;57(1):4–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2018.11.010>
14. Taufiqurrachman T, Mulyo K. Perbandingan pengaruh pemberian analgetik etoricoxib dengan natrium diclofenak terhadap rasa nyeri pasca odontektomi (Impaksi Kelas 1, Molar 3 rahang bawah). *J Kedokt Diponegoro*. 2016;5(3):222–34.
15. Viswanath A, Oreadi D, Finkelman M, Klein G, Papageorge M. Does Pre-emptive administration of intravenous ibuprofen (Caldolor) or intravenous acetaminophen (Ofirmev) reduce postoperative pain and subsequent narcotic consumption after third molar surgery? *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019;77(2):262–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.09.010>
16. Mehlisch DR, Aspley S, Daniels SE, Southerden KA, Christensen KS. A single-tablet fixed-dose combination of racemic ibuprofen/paracetamol in the management of moderate to severe postoperative dental pain in adult and adolescent patients: a multicenter, two-stage, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-control. *Clin Ther* [Internet]. 2010;32(6):1033–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.06.002>
17. 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 PANSALID randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(6):562–71.
18. Searle S, Muse D, Paluch E, Leyva R, Depadova E, Cruz-Rivera M, et al. Efficacy and safety of single and multiple doses of a fixed-dose combination of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of postsurgical dental pain: results from 2 phase 3, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin J Pain*. 2020;36(7):495–504.
19. Daniels SE, Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C. Analgesic efficacy of an acetaminophen/ibuprofen fixed-dose combination in moderate to severe postoperative dental pain: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Clin Ther* [Internet]. 2018;40(10):1765-76.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.019>
20. Daniels SE, Goulder MA, Aspley S, Reader S. A randomised, five-parallel-group, placebo-controlled trial comparing the efficacy and tolerability of analgesic combinations including a novel single-tablet combination of ibuprofen/paracetamol for postoperative dental pain. *Pain* [Internet]. 2011;152(3):632–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.012>
21. Merry AF, Gibbs RD, Edwards J, Ting GS, Frampton C, Davies E, et al. Combined acetaminophen and ibuprofen for pain relief after oral surgery in adults: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2010; 104(1):80–8.
22. 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.
23. Gwee KA, Vernadine G, Graca L, Sajita S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Researc*. 2018;11:361–74.
24. Gay-Escoda C, Hanna M, Montero A, Dietrich T, Milleri S, Giergiel E, et al. Tramadol/dexketoprofen (TRAM/DKP) compared with tramadol/paracetamol in moderate to severe acute pain: results of a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial in the impacted third molar extraction pain model (DAVID study). *BMJ Open*. 2019;9(2).
25. Moore PA, Ziegler KM, Lipman RD, Aminoshariae A, Carrasco-Labra A, Mariotti A. Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain: an overview of systematic reviews. *J Am Dent Assoc* [Internet]. 2018;149(4):256-265.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.02.012>
26. Saroj K, Hareesh B, Yogendra P. Efficacy , safety , and cost-effective analysis of low-dose etoricoxib and add-on paracetamol versus therapeutic dose etoricoxib for pain in patients after tooth extraction : a randomized interventional double-blind study. *Asian J Pharm Clin Res*. 2022;15(5):46-50. Doi: 10.22159/ajpcr.2022.v15i5.44414