

EFEK PEMBERIAN PARASETAMOL INTRAVENA PADA PASIEN PASCA OPERASI SUATU TINJAUAN KEPUSTAKAAN SISTEMATIK

Daud Habinsaran Gultom¹, Julian Famil², Hernita Taurustya³

¹Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu,

²Departemen Bedah, Rumah Sakit Bhayangkara, Provinsi Bengkulu, ³Departemen farmakologi dan terapi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Bengkulu.

daudgultom5@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Pada kasus pasca operasi, nyeri menyebabkan perubahan mendasar pada metabolisme. Opioid sering digunakan sebagai obat anti nyeri yang kuat, akan tetapi karena efek sampingnya yaitu dependensi yang cukup berbahaya maka diperlukan alternatif analgesik nonopioid untuk menghilangkan rasa sakit dan mengurangi penggunaan opioid. Parasetamol yang biasanya digunakan sebagai obat antipiretik, juga dapat digunakan sebagai pengganti atau pelengkap obat untuk mengendalikan rasa sakit pasca operasi. Parasetamol bekerja dengan cara menekan sintesis prostaglandin yang terutama dipengaruhi oleh hambatan pada siklus enzim Siklooksigenase.

Metode: Pencarian jurnal melalui data base literatur kedokteran dan kesehatan yaitu PubMed pada tanggal 10 Juni 2020. Kata kunci yang digunakan yaitu parasetamol (acetaminophen) intravena, efek analgesik, post-operasi dan dewasa. Jurnal yang digunakan adalah jurnal dari tahun 2015 sampai 2020.

Hasil: Dari 4 jurnal jenis *randomized controlled trial* (RCT) yang memenuhi kriteria inklusi terdapat total 614 pasien dengan 306 pasien kelompok yang diberi parasetamol intravena, 40 pasien kelompok pembanding yang diberi ibuprofen intravena dan 268 adalah pembanding yang menggunakan placebo. Hasil menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna pada skor nyeri kelompok parasetamol dan placebo pada pasien post-operasi dan 2 jam setelah operasi.

Kesimpulan: Pemberian parasetamol intravena terbukti lebih baik dalam menurunkan intensitas nyeri.

Kata kunci: Parasetamol/Acetaminophen, Post-operasi, Visual Analog Scale, Numeric Rating Scale

Abstract

Background: In postoperative cases, pain causes a fundamental change in metabolism. Opioids are often used as strong anti-pain medications, but because of their side effects, which are quite dangerous dependencies, nonopioid analgesic alternatives are needed to relieve pain and reduce opioid use. Paracetamol, which is usually used as an antipyretic drug, can also be used as a substitute or complementary drug for controlling postoperative pain. Paracetamol works by suppressing prostaglandin synthesis, which is mainly influenced by inhibition of the cyclooxygenase enzyme cycle.

Method: The search for journals through a database of medical and health literature is PubMed on June 10, 2020. The keywords used are intravenous paracetamol (acetaminophen), analgesic and post-operative effects. The journals used are journals from 2015 to 2020.

Results: From 4 journals of randomized controlled trial (RCT) that met the inclusion criteria there were a total of 614 patients with 306 patients in the group given intravenous paracetamol, 40 comparison group patients who were given intravenous ibuprofen and 268 were compared using placebo. The results showed a significant difference in the pain scores of the paracetamol and placebo groups in post-operative patients and 2 hours after surgery.

Conclusion: The administration of intravenous paracetamol has been shown to be better in reducing pain intensity.

Keywords: Paracetamol/Acetaminophen, Post-operative, Visual Analog Scale, Numeric Rating Scale

PENGANTAR

Pada kasus pasca operasi, nyeri menyebabkan perubahan mendasar pada metabolisme tubuh pasien yang mengakibatkan perubahan tekanan darah, iskemia jantung, masalah pernapasan, pencernaan, ginjal, mortalitas, peningkatan biaya perawatan di rumah sakit dan perawatan pasien. Faktor-faktor seperti ras, usia, jenis kelamin, pengalaman nyeri sebelumnya, dan penyakit yang mendasari biasanya dapat mempengaruhi rasa sakit pada pasien.¹³ Intensitas nyeri dapat diukur dengan menggunakan *Numerical rating scale* (NRS), *Verbal rating scale* (VRS), *Visual analog scale* (VAS), dan *Face rating scale*. VAS telah digunakan secara luas dalam beberapa darsawarsa belakangan ini dalam penelitian terkait dengan nyeri dengan hasil yang handal, valid dan konsisten.¹

Saat ini opioid sering digunakan sebagai obat anti nyeri yang kuat, akan tetapi karena efek sampingnya yaitu dependensi yang cukup berbahaya maka diperlukan alternatif analgesik nonopioid yang efektif untuk menghilangkan rasa sakit dan mengurangi penggunaan opioid. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) dan Parasetamol yang biasanya digunakan sebagai obat antipiretik, juga dapat digunakan sebagai pengganti atau pelengkap obat untuk mengendalikan rasa sakit pasca operasi⁶. Tetapi obat NSAID sendiri memiliki beberapa efek samping yaitu pendarahan gastrointestinal, gangguan pada kardiovaskular dan dapat menginduksi nefrotoksisitas.¹⁴ Efek samping yang ada pada opioid dan NSAID tidak ditemukan pada obat parasetamol yang mempunyai efek analgesik hampir sama dengan cara menekan sintesis prostaglandin yang terutama dipengaruhi oleh hambatan pada siklus enzim Siklooksigenase (COX).⁶

TINJAUAN LITERATUR

Kriteria Inklusi dan ekslusi

Pertanyaan klinis pada pencarian jurnal ini didasarkan pada “Apakah pemberian parasetamol intravena efektif dalam menurunkan tingkat nyeri pada pasien post-operasi”. Sehingga dalam penelusuran jurnal ini digunakan PICO sebagai berikut:

- P : Pasien dewasa post-operasi
- I : Parasetamol intravena
- C : Placebo atau analgesic lain
- O : Skor nyeri (VAS dan NRS)

Kriteria inklusi jurnal yang dipakai adalah jurnal berbahasa inggris, jurnal *free full-text*, publikasi jurnal dalam 5 tahun terakhir, jurnal tentang pemberian parasetamol intravena, penelitian pada manusia dewasa, pencarian jurnal di Pubmed. Kriteria eksklusi jurnal ini adalah jurnal yang tidak sesuai dengan pertanyaan klinis, penelitian *case-control*, jurnal review, jurnal lengkap tidak tersedia.

Pengumpulan data dan analisis

Pengumpulan jurnal melalui data base literatur kedokteran dan kesehatan yaitu PubMed pada tanggal 10 Juni 2020. Kata kunci yang digunakan yaitu parasetamol (acetaminophen) intravena, efek analgesik dan post-operasi. Jurnal yang digunakan adalah jurnal dari tahun 2015 sampai 2020.

Berikut adalah istilah pencarian kata teks yang digunakan:

Paracetamol Intravena AND post-operation AND analgesics AND adults

Dari pencarian di dapatkan sebanyak 142 jurnal setelah mereview judul dari jurnal didapatkan sekitar 50 jurnal yang memiliki kemungkinan untuk direview lebih dalam lagi, terdapat 40 jurnal yang dieksklusi, sehingga didapatkan 9 jurnal.

Penilaian kualitas jurnal

Penilaian kualitas jurnal menggunakan skala jasad. Penilaian nya meliputi lima kriteria yaitu, Apakah penelitian dilakukan secara acak? Apakah pada penelitian dilakukan penyamaran? Apakah pengacakan dilakukan secara tepat? Apakah penyamaran dilakukan secara tepat? Apakah pasien *drop-out* atau pasien yang dikeluarkan dari penelitian dicantumkan?

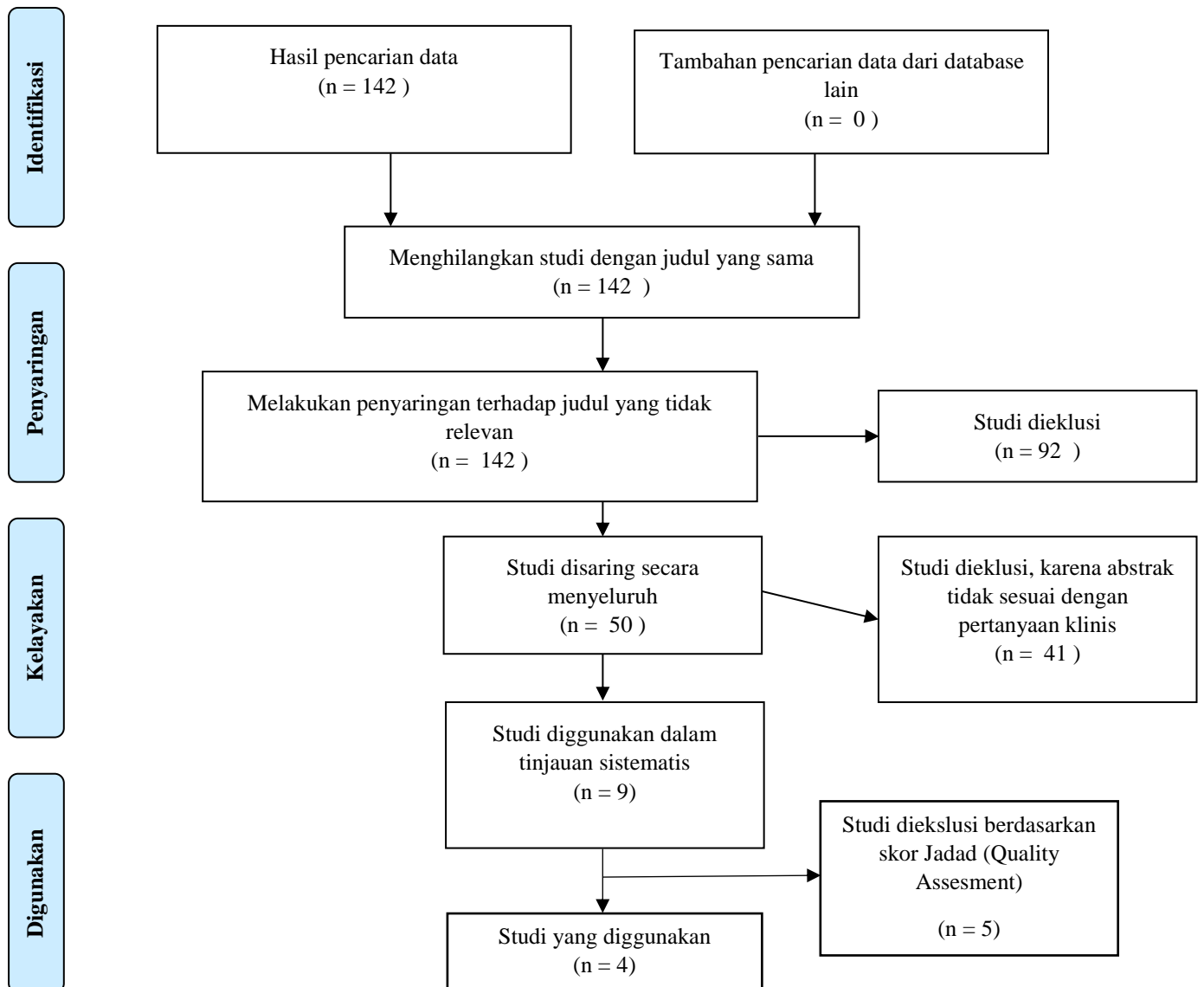
Setiap pertanyaan dijawab menggunakan “ya” atau “tidak”. Jawaban ya diberi satu poin dan jawaban tidak diberi nol poin.

No	Penelitian	Apakah di lakukan <i>randomized</i> ?	Apakah dilakukan <i>-blinded</i> ?	Apakah <i>randomized</i> dilakukan secara tepat?	Apakah <i>blinding</i> dilakukan secara tepat?	Apakah ada laporan tentang pasien <i>drop-out</i> ?	Skor
1	Çelik et al., 2018	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak	2
2	Ciftci et al., 2019	Ya	Ya	Ya	Ya	Tidak	4
3	Erdogan Kayhan et al., 2018	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	5
4	Kinoshita et al., 2019	Ya	Ya	Ya	Tidak	Ya	4
5	Ozmete et al., 2016	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	5
6	Takeda et al., 2019	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Ya	3
7	Wang et al., 2018	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	2
8	Sivakumar et al., 2019	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	5
9	Mamoun et al., 2016	Ya	Ya	Ya	Ya	Ya	5

Tabel 1. Penilaian kualitas studi menggunakan skala Jadad

Berdasarkan hasil skor skala jadad, maka jurnal yang diambil adalah yang mempunyai skor tertinggi untuk meminimalisasi adanya bias. Sehingga jurnal yang dipakai antara lain penelitian dari Erdogan Kayhan *et al.*, 2018; Rindos *et al.*, 2019; Sivakumar *et al.*, 2019; Mamoun *et al.*, 2016

HASIL



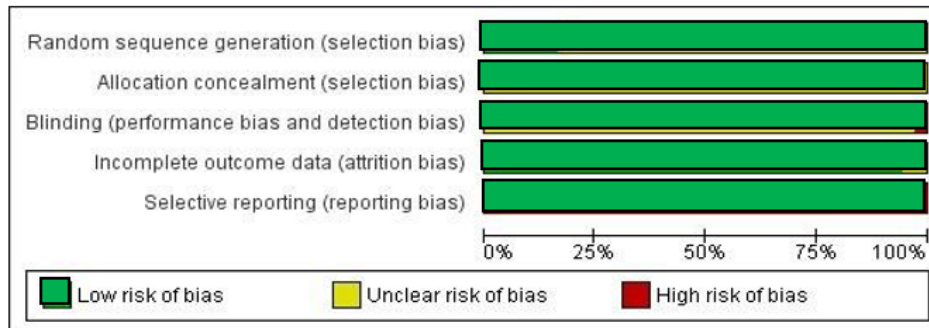
Gambar 1. Prisma Flow Chart

Sebanyak empat jurnal dari berbagai negara yang diterbitkan dari tahun 2015 sampai 2020 yang memenuhi kriteria telah selesai dianalisis.

Secara keseluruhan terdapat sebanyak 614 pasien yang terdapat dalam 4 jurnal jenis *randomized controlled trial* (RCT) dengan 306 pasien kelompok yang diberi parasetamol intravena, 40 pasien kelompok pembanding diberi ibuprofen intravena dan 268 adalah pembanding menggunakan placebo. Sebanyak 410 pasien di follow-up selama 24 jam dan 204 pasien di follow-up selama 48 jam.

Risiko Bias

Berdasarkan analisis, semua studi pada penelitian ini dikategorikan memiliki risiko bias yang rendah.



Gambar 2. Grafik risiko bias secara keseluruhan dalam persentase

Diketahui empat studi pada penelitian ini memiliki pengacakan urutan (*random sequence generation*) yang adekuat, dan salah satunya secara komputerisasi. Semua 4 studi pada penelitian ini memiliki risiko bias yang jelas tentang alokasi penyembunyian (*allocation concealment*) dikarenakan studi-studi tersebut memberikan informasi yang cukup untuk dapat dinilai. Studi-studi tersebut juga memberikan informasi mengenai bagaimana proses penyamaran (*blinding*) peneliti terhadap subjek pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol, yang mana tentu akan menurunkan risiko bias pada studi tersebut. Proses penyamaran dalam pemberian intervensi pada subjek penelitian juga akan mempengaruhi keluaran yang dihasilkan pada studi tersebut, seperti adanya perbedaan sikap antara tiap-tiap kelompok dalam memberikan intervensi.

Pada keluaran data yang tidak lengkap (*incomplete outcome data*), 5 studi yang diteliti diketahui memiliki data *dropout*, yang berarti bahwa semua subjek acak dianalisis, memiliki subjek yang dieksklusi sesuai kriteria eksklusi. Pada penelitian ini, semua studi menyampaikan hasil kualitas nyeri pada intervensi menggunakan parasetamol dan kelompok kontrol dengan menggunakan skoring skala nyeri secara kuantitatif yaitu VAS dan NRS, sehingga semua studi dalam penelitian ini memiliki risiko bias yang rendah pada pelaporan selektif (*selective reporting*).

No	Jenis Operasi	Pengukuran nyeri	Jumlah sampel dan pembagiannya	Analgesik pembanding	Dosis parasetamol dan frekuensi pemberian	Lama follow-up	Hasil
1	Operasi bariatric (Erdogan Kayhan <i>et al.</i> , 2018)	Visual analog scale (VAS)	Kelompok Ibuprofen = 40 Kelompok pct = 40	Ibuprofen intravena 800 mg dalam larutan saline 200 mL	Parasetamol intravena 1000 mg	24 jam	Skor nyeri, konsumsi opioid, komplikasi operasi, berapa lama waktu sampai flatuensi, lama tinggal dirumah sakit, parameter laboratorium
2	Operasi Jantung (Mamoun <i>et al.</i> , 2016)	Numeric rating scale (NRS)	Kelompok pct = 73 Kelompok placebo = 74	Placebo	Parasetamol Intravena 1000 mg setiap 6 jam selama 24 jam	24 jam	Skor nyeri, total konsumsi opioid, tekanan arteri invasif, ekokardiografi transesofagus, dan pemantauan suhu kandung kemih. Tekanan vena sentral dan, pada kasus tertentu, tekanan arteri pulmonalis, mual muntah post operasi, lama tinggal dirumah sakit, ALT, AST dan bilirubin.
3	Kraniotomi supratentorial (Sivakumar <i>et al.</i> , 2019)	Visual analog scale (VAS)	Placebo = 102 Kelompok pct = 102	larutan salin 0.9% 100 ml	Parasetamol intravena 1000 mg setiap 8 jam selama 48 jam	48 jam	Total konsumsi opioid 48 jam pertama post-operasi, skor nyeri, efek samping opioid, lama tinggal dirumah sakit, dan total CT-scan dan MRI selama dirumah sakit.
4	Histerektomi laparoskopik (Rindos <i>et al.</i> , 2019)	Visual analog scale (VAS)	Placebo = 92 Kelompok pct = 91	Placebo	Parasetamol intravena 1000 mg setelah pemberian analgesia dan diulangi 6 jam kemudian	24 jam	Skor nyeri, kualitas dari penyembuhan, mual, muntah, total konsumsi opioid, lama tinggal dirumah sakit.

Tabel 2. Karakteristik studi

Parasetamol intravena dan Ibuprofen intravena

Dari 4 jurnal yang digunakan terdapat satu jurnal yang membandingkan antara parasetamol intravena dengan ibuprofen intravena. Pada jurnal ini antara parasetamol intravena dan pembandingnya tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada jumlah pasien yang diberikan opioid dan jumlah total pemberian opioid diruang pemulihan. Tidak ditemukan perbedaan antar kedua kelompok mengenai komplikasi post-operasi. Pada skor nyeri kelompok ibuprofen mendapat nilai yang lebih baik dari parasetamol. Pada kelompok parasetamol terdapat dua pasien membutuhkan obat nyeri tambahan dan tidak pada kelompok ibuprofen.

Parasetamol intravena dan placebo

Dari 4 jurnal yang dianalisis dua jurnal ditemukan parasetamol intravena mendapatkan skor nyeri yang lebih baik dibandingkan dengan placebo. Satu jurnal menyatakan tidak ada perbedaan antara skor nyeri dari parasetamol intravena dan placebo. Ketiga jurnal yang membandingkan antara parasetamol intravena dan placebo juga mendapatkan tidak ada perbedaan pada jumlah konsumsi opioid kedua kelompok.

DISKUSI

Berdasarkan penelitian mamoun *et al.*, 2016 dalam membandingkan parasetamol dengan placebo, didapatkan hasil yang berbeda bermakna pada skor nyeri kelompok parasetamol dan placebo. Parasetamol lebih baik dalam menurunkan intensitas nyeri dibandingkan placebo. Penelitian lain dari sivakumar *et al.*, 2018 juga memperlihatkan hasil yang serupa. Parasetamol telah terbukti bekerja pada komponen pusat dan peripheral rangsangan nyeri. Salah satu mekanisme yaitu melalui penghambatan langsung reseptor N-metil-Daspartat, yang menstimulasi sintesis zat-tergantung nitrat oksida, mediator utama nosisepsi. Parasetamol juga bekerja dalam penghambatan jalur siklo-oksigenase 2 yang mensintesis prostaglandin (PGE).

Metabolit dari parasetamol juga mengurangi penyerapan glutathione, kofaktor yang diperlukan untuk PGE yang terikat membran synthase, yang terlibat dalam generasi PGE₂, mediator kuat nosisepsi lainnya. Oleh karena itu, parasetamol juga dapat berkontribusi secara tidak langsung pada pengurangan rasa sakit akibat penurunan produksi PGE₂.⁴

Efek analgesik parasetamol juga berhubungan dengan sistem serotonergik. Penelitian pada pria dewasa yang sehat, agonis serotonin Reseptor 5-HT₃, yaitu tropisetron dan granisetron, sepenuhnya memblokir efek analgesik parasetamol, menunjukkan peran antinosisepatif untuk parasetamol. Selain itu, dalam model tikus nyeri tonik, parasetamol menghambat respons yang diinduksi formalin dengan secara tidak langsung merangsang reseptor 5-HT_{1A}, dengan demikian mengaktifkan jalur 5-HT yang mengatur nosisepsi tulang belakang.⁴

Hasil penelitian lain oleh Rindos *et al.*, 2019 memberikan hasil yang berbeda dengan penelitian lain dalam melihat efek analgesik pemberian parasetamol dibandingkan dengan placebo. Hasil menunjukkan bahwa pemberian parasetamol ternyata tidak berbeda bermakna dengan placebo pada nilai skor nyeri 2 jam post-operasi. Pada hasil penelitian tersebut dijelaskan setelah 2 jam pasca operasi didapatkan nilai vas skor pada kelompok placebo lebih rendah dibandingkan dengan kelompok parasetamol. Karena nilai vas skor pada placebo termasuk dalam kategori baseline maka penilaian vas skor pada kelompok pemberian parasetamol ini sulit untuk dinilai. Kemungkinan ini terjadi disebabkan karena parasetamol mempunyai efek sinergis terhadap medikasi lain khususnya dalam obat anastesi.

Pada penelitian mamoun *et al.*, 2016 terkait dengan efek samping parasetamol pada hati. Pemberian parasetamol secara intravena ternyata lebih aman dibandingkan dengan pemberian secara oral. Ini dikarenakan pemberian secara intravena tidak melalui metabolisme obat lintas pertama sehingga tidak ada efek samping pada hati. Hal ini dibuktikan pada kadar AST dan ALT pada kelompok pemberian parasetamol intravena dengan placebo yang sama-sama tidak terjadi peningkatan.

Pada penelitian erdogan *et al.*, 2018 yang melihat efek analgesik pada pemberian ibuprofen dan parasetamol. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa ibuprofen lebih baik dalam menurunkan intensitas nyeri dibandingkan dengan parasetamol. Hasil statistik menunjukkan ada perbedaan bermakna dalam skoring nyeri pada kelompok pemberian ibuprofen dengan kelompok pemberian parasetamol.

Efek analgesik dari ibuprofen dijelaskan oleh sifat farmakologis dari menghambat biosintesis prostaglandin, yang mengarah pada pengurangan atau pembalikan kepekaan perifer, dan juga dengan menekan pembentukan prostanoide di sumsum tulang belakang dan otak, sehingga

mempengaruhi rangsangan ke saraf pusat. Tapi, pada operasi bariatric dilaporkan terdapat efek samping dari penggunaan ibuprofen salah satunya yaitu perdarahan dan perforasi lambung.

Kekurangan dari sistematik review ini salah satunya karena pendekatan analgesik terbaik perlu disesuaikan dengan prosedur bedah spesifik, hasil dari studi spesifik mungkin tidak berlaku untuk jenis operasi lain atau ketika intervensi analgesik lainnya seperti blok saraf ditambahkan ke pendekatan multimodal. Penelitian lebih lanjut akan memungkinkan untuk evaluasi hasil tambahan seperti kualitas hidup, kepuasan pasien, dan biaya yang terkait dengan perawatan untuk memberikan gambaran yang lebih lengkap tentang efek yang terkait dengan asetaminofen IV pasca operasi.

KESIMPULAN

Pemberian parasetamol intravena terbukti lebih baik dalam menurunkan intensitas nyeri jika dibandingkan dengan placebo. Tapi jika parasetamol intravena dibandingkan dengan ibuprofen dalam menurunkan intensitas nyeri ibuprofen lebih baik. Namun pada pemberian ibuprofen pada operasi bariatric dilaporkan terdapat efek samping dari penggunaan ibuprofen salah satunya yaitu pendarahan dan perforasi lambung. Pemberian parasetamol jika diberikan secara intravena juga lebih aman jika dibandingkan dengan pemberian secara oral.

DAFTAR PUSTAKA

1. Boonstra, A. M., Schiphorst, H. R., Reneman, M. F., Posthumus, J. B., & Stewart, R. E. (2008). Reliability and validity of the visual analogue scale for disability in patients with chronic musculoskeletal pain Boonstra, Anne M.; Schiphorst Preuper, Henrica R.; Reneman, Michiel F.; Posthumus, Jitze B.; Stewart, Roy E. *International Journal of Rehabilitation Research*, 31(2), 165–169.
2. Çelik, E. C., Kara, D., Koc, E., & Yayik, A. M. (2018). The comparison of single-dose preemptive intravenous ibuprofen and paracetamol on postoperative pain scores and opioid consumption after open septorhinoplasty: a randomized controlled study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 275(9), 2259–2263. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5065-6>
3. Ciftci, B., Ekinci, M., Celik, E. C., Kacioglu, A., Karakaya, M. A., Demiraran, Y., & Ozdenkaya, Y. (2019). Comparison of Intravenous Ibuprofen and Paracetamol for Postoperative Pain

- Management after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. A Randomized Controlled Study. *Obesity Surgery*, 29(3), 765–770. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3613-1>
4. Duggan, S. T., & Scott, L. J. (2009). Intravenous paracetamol (acetaminophen). *Drugs*, 69(1), 101–113. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969010-00007>
 5. Erdogan Kayhan, G., Sanli, M., Ozgul, U., Kirteke, R., & Yologlu, S. (2018). Comparison of intravenous ibuprofen and acetaminophen for postoperative multimodal pain management in bariatric surgery: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia*, 50(March), 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2018.06.030>
 6. Kalani, N., Sanie, M. S., Zabetian, H., Radmehr, M., Sahraei, R., Kargar Jahromi, H., & Zare Marzouni, H. (2016). Comparison of the Analgesic Effect of Paracetamol and Magnesium Sulfate during Surgeries. *World Journal of Plastic Surgery*, 5(3), 280–286. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27853692> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5109390>
 7. Kinoshita, J., Fushida, S., Kaji, M., Oyama, K., Fujimoto, D., Hirono, Y., Tsukada, T., Fujimura, T., Ohyama, S., Yabushita, K., Kadoya, N., Nishijima, K., Ohta, T., Fushida, S., Li, T., Yamamoto, S., Sato, N., Nakano, T., Ohyama, T. Y. S., ... Kinami, S. (2019). A randomized controlled trial of postoperative intravenous acetaminophen plus thoracic epidural analgesia vs. thoracic epidural analgesia alone after gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer*, 22(2), 392–402. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0863-5>
 8. Mamoun, N. F., Lin, P., Zimmerman, N. M., Mascha, E. J., Mick, S. L., Insler, S. R., Sessler, D. I., & Duncan, A. E. (2016). Intravenous acetaminophen analgesia after cardiac surgery: A randomized, blinded, controlled superiority trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 152(3), 881-889.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.04.078>
 9. Ozmete, O., Bali, C., Cok, O. Y., Ergenoglu, P., Ozyilkan, N. B., Akin, S., Kalayci, H., & Aribogan, A. (2016). Preoperative paracetamol improves post-cesarean delivery pain management: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Anesthesia*, 33(7), 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.02.030>
 10. Sivakumar, W., Jensen, M., Martinez, J., Tanana, M., Duncan, N., Hoesch, R., Riva-Cambrin, J. K., Kilburg, C., Ansari, S., & House, P. A. (2019). Intravenous acetaminophen for postoperative supratentorial craniotomy pain: A prospective, randomized, double-blinded,

placebo-controlled trial. *Journal of Neurosurgery*, 130(3), 766–772.
<https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS171464>

11. Takeda, Y., Fukunishi, S., Nishio, S., Yoshiya, S., Hashimoto, K., & Simura, Y. (2019). Evaluating the Effect of Intravenous Acetaminophen in Multimodal Analgesia After Total Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Arthroplasty*, 34(6), 1155–1161.
<https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.02.033>
12. Wang, V. C., Preston, M. A., Kibel, A. S., Xu, X., Gosnell, J., Yong, R. J., & Urman, R. D. (2018). A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate Intravenous Acetaminophen Versus Placebo in Patients Undergoing Robotic-Assisted Laparoscopic Prostatectomy. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 32(2–3), 82–89. <https://doi.org/10.1080/15360288.2018.1513436>
13. Weibel, S., Jokinen, J., Pace, N. L., Schnabel, A., Hollmann, M. W., Hahnenkamp, K., Eberhart, L. H. J., Poepping, D. M., Afshari, A., & Kranke, P. (2016). Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: A systematic review with trial sequential analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 116(6), 770–783.
<https://doi.org/10.1093/bja/aew101>
14. Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., & Rangaswami, J. (2018). A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging and Disease*, 9(1), 143–150. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>