

KARYA AKHIR

EVALUASI EFEK ANALGESI PEMAKAIAN  
KETOPROFEN DAN KETOROLAK INTRAVENA  
PASCA TONSILEKTOMI



Oleh :  
MERIWJANTI

Pembimbing  
Dr. ABDUL LIAN. SpAn

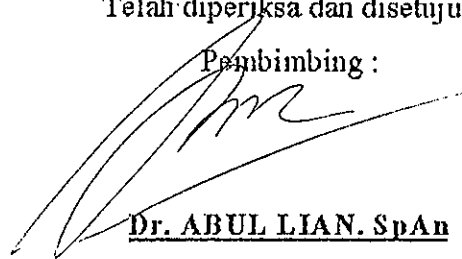
BAGIAN ANESTESIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG

2001

**HALAMAN PENGESAHAN**

Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani :  
**Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**  
**Semarang**

Telah diperiksa dan disetujui,  
Pembimbing :

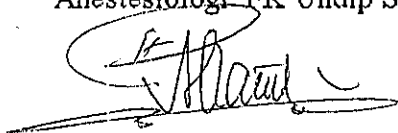


**Dr. ABUL LIAN. SpAn**

NIP. 130 605 723

Ketua Bagian

Anestesiologi FK Undip Semarang

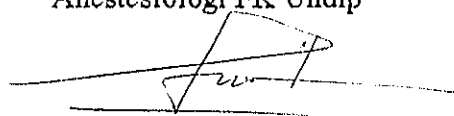


**Dr. H. Marwoto, SpAn KIC**

NIP. 130 516 880

Ketua Program Studi

Anestesiologi FK Undip



**Dr. Soenarjo, SpAn, KIC**

NIP. 130 352 558

## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, atas segala berkah dan karuniaNya kami dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Atas kesempatan, bantuan, dorongan dan bimbingan yang diberikan kepada saya selama melakukan penelitian dan menyelesaikan karya akhir ini, saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Prof. Dr. Haditopo Tjokro hadikusumo ( Alm ). Guru Besar Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
2. Dr. M. Anggoro DB Sachro, SpA(K), DTM & H  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang.
3. Dr. Gatot Soeharto, MKes, MMR. Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang.
4. Dr. H. Marwoto, SpAn KIC. Ketua Bagian Anestesiologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi. Semarang.
5. Dr. Soenarjo, SpAn. KIC. Ketua Program Studi Anestesiologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi. Semarang
6. Dr. Abdul Lian, SpAn. Pembimbing Karya Akhir ini.
7. Dr. Johny Syoeib, SpBD. Kepala Instansi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang.
8. Seluruh staf Pengajar / dokter spesialis Bagian Anestesiologi FK UNDIP Semarang.

9. Sejawat Residen Bagian Anestesiologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

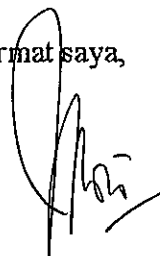
10. Seluruh staf dan karyawan / Karyawati SMF Anestesiologi FK UNDIP dan Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang.

11. Seluruh penderita yang secara sukarela telah bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini.

Kami menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh karenanya kami sangat mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan sehingga dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu anestesi.

Akhirnya kami mohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala kesalahan, baik yang kami sengaja maupun tidak sengaja selama kami menjalani pendidikan di Bagian Anestesiologi FK Undip / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Hormat saya,



Meriwijanti

## RINGKASAN

**Latar belakang :** Tonsilektomi menyebabkan nyeri. Penelitian terdahulu telah banyak dilakukan dalam mengurangi insiden nyeri. Obat ketorolak, ketoprofen diberikan sebelum tonsilektomi.

**Tujuan :** Membandingkan efektivitas analgesi ketorolak dengan ketoprofen dalam mengatasi nyeri pasca tonsilektomi.

**Metode:** Penelitian dilakukan di instalasi bedah sentral RSUP Dr Kariadi, tanggal 1-12-2000 hingga 1-5-2001, 40 orang penderita, usia 16-40 tahun, status fisik ASA I-II, uji statistik independent t-test. Penderita dibagi menjadi dua, kelompok I (20) ketorolak 30 mg I.V, kelompok II (20) ketoprofen 100 mg I.V. Kuantitas nyeri dinilai menggunakan VAS (*Visual analouge scale*). Pengamatan tentang nyeri, tekanan darah, frekwensi denyut jantung, frekwensi napas dan efek samping obat dilakukan pada menit ke 0, 30, 60 pasca sadar, jam ke 4, 8, 12,16, 20, 24.

**Hasil:** Ketorolak 30 mg LV memiliki efektivitas analgesi lebih baik (  $p < 0,05$  ), dibanding dengan ketoprofen 100 mg IV. Waktu perdarahan sebelum dan selama operasi berbeda tidak bermakna. Efek samping mual -- muntah hanya didapatkan 1 ( 5% ) pada masing-masing kelompok.

**Kesimpulan :** Ketorolak 30 mg LV memiliki efektifitas analgesi lebih baik dibanding ketoprofen 100 mg IV. Efek samping tidak didapatkan.

**Kata kunci:** Nyeri, pasca bedah, ketoprofen, ketorolak, tonsilektomi.

## ABSTRACT

**Background:** Tonsillectomy procedure cause pain and various methods to control post tonsillectomy pain have been tried in the past. Ketorolac and ketoprofen were used before tonsillectomy procedure in adults patients.

**Objective:** To compare ketorolac with ketoprofen after elective tonsillectomy.

**Method:** This experimental study was conducted at Central Operation Theatre Kariadi General Hospital from 1<sup>th</sup> December 2000 until 1<sup>th</sup> May 2001. Fourty adult patients age 16 - 40 years old, underwent elective tonsillectomy procedure with general anesthesia ASA I-II . T-test independent statistics test was used in this study. A standard anesthesia was used. Patients received ketoprofen 100 mg I.V, ketorolac 30 mg I.V by infusion before induction of anaesthesia. Bleeding times was measured before and during surgery. Pain was evaluated using a visual analogue scale ( VAS ). Pain, blood preasure, heart rate, respiratory rate and other adverse reaction was assesed at 0 , 30, 60 minute, 4, 8, 12, 16, 20, 24 hour.

**Results:** Ketorolac VAS value was better than ketoprofen ( $p < 0,05$ ). Bleeding times was prolonged ( $p < 0,05$ ) but normal. No difference in the incidence of other adverse reactions.

**Conclusions:** Ketorolac is more effective than ketoprofen for analgesia after tonsillectomy and less incidence of other adverese reactions.

**Key Words :** Pain, postoperative, ketorolac, ketoprofen, tonsillectomy.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGESAHAN.....	i
KATA PENGANTAR.....	ii
RINGKASAN.....	iv
ABSTRAK.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
I. PENDAHULUAN	
I.1. Latar belakang masalah.....	1
I.2. Perumusan masalah.....	4
I.3. Tujuan penelitian.....	4
I.4. Manfaat penelitian.....	4
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
III. KERANGKA TEORI, KONSEP, HUBUNGAN VARIABEL, HIPOTESIS, KERANGKA KERJA DAN DEFINISI OPERASIONAL.	
III.1. Kerangka teori.....	22
III.2. Kerangka konsep.....	23
III.3. Hubungan variabel.....	24
III.4. Hipotesis.....	25
III.5. Definisi operasional.....	25
III.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	26

IV. .	METODOLOGI PENELITIAN	
IV.1.	Ruang lingkup Penelitian.....	27
IV.2.	Desain Penelitian .....	27
IV.3	Kerangka kerja.....	28
IV. 4	Populasi dan Sampel Penelitian.....	29
IV.5	Cara kerja Penelitian .....	30
IV.6.	Pengukuran, Alat dan Obat-obatan Penelitian.....	31
IV.7.	Pengumpulan Data dan Analisa Data .....	31
V.	HASIL PENELITIAN.....	32
VI	PEMBAHASAN.....	42
VII	KESIMPULAN.....	49
VIII	SARAN .....	50
	DAFTAR PUSTAKA.....	51



## BAB I PENDAHULUAN

### I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Nyeri tetap merupakan problem dalam dunia kedokteran karena bukan hanya berkaitan dengan kerusakan dari saraf dan jaringan tetapi juga menyangkut kelainan *mediator* dan *neurotransmitter*. Para ahli menyadari tentang betapa pentingnya arti pengendalian nyeri pasca operasi yang adekuat. Masalahnya mencakup aspek manusia dan dikaitkan dengan arti klinis serta biaya yang harus dikeluarkan.<sup>①</sup> Nyeri menurut *International Association of The Study of Pain* didefinisikan sebagai sensorial dan pengalaman emosional yang tidak menyenangkan akibat adanya kerusakan jaringan yang nyata atau berpotensi rusak.<sup>②</sup> Sebagian pakar menganggap nyeri merupakan proses mekanisme pertahanan tubuh, untuk memberi kesadaran bahwa tubuhnya sedang sakit, mereka beranggapan nyeri merupakan penderitaan yang sangat mengerikan melebihi datangnya maut, ketakutan penderita untuk operasi adalah kemungkinan adanya nyeri pasca bedah, setelah pengaruh obat bius hilang. Faktor psikologik juga sangat berpengaruh terhadap perasaan nyeri penderita. Kecemasan, kurang tidur, depresi dan rasa sakit telah diketahui merupakan lingkaran setan. Kecemasan, ketakutan akan mengakibatkan kurang tidur, meningkatkan sensasi nyeri. Untuk mencapai hal tersebut perlu dikenal mekanisme timbulnya nyeri pasca bedah, dampak negatif adanya nyeri, upaya mengurangi nyeri pasca bedah dan memilih analgetik yang rasional untuk mengatasi nyeri pasca bedah.<sup>③</sup> Persepsi tentang berat ringannya rasa nyeri diberikan oleh kortek berasal dari bermacam-macam *signal* yang diterima oleh tubuh. Intensitas dan kualitas nyeri secara umum akan dapat memberikan gambaran tentang kerusakan tersebut dimana intensitas nyeri itu bisa berbeda-beda setiap individu.<sup>④</sup>

Tonsilektomi merupakan tindakan pembedahan yang paling sering dilakukan oleh dokter THT. Data jumlah penderita tonsilitis kronis di poliklinik RS Dr. Kariadi Semarang th. 1978 adalah 23,36% dari kunjungan baru <sup>(3)</sup>. Thn 1998 bulan Januari – Desember terdapat 31 kasus tonsilektomi, bulan Januari – Desember Thn 1999 terdapat 56 kasus. Pada operasi tonsilektomi fosa tonsilaris tidak ditutupi lagi oleh membran mukosa, tinggal akiran saraf. Jaringan granulasi secara perlahan-lahan terbentuk menutupi akiran-akiran saraf ini untuk menghilangkan nyeri. <sup>(4)</sup> Operasi ini menyebabkan nyeri, perdarahan dan udem pada bagian terluka, tenggorokan merasa sakit, kesukaran waktu menelan, gangguan makan minum, mual – muntah sehingga jatuh kedalam keadaan dehidrasi. <sup>(4)</sup> *Insidence* perdarahan pasca tonsilektomi pada *studi retrospektif* : 10,1%, dengan gejala : perdarahan lewat mulut, reflek menelan terus menerus di ruang pemulihan, kesadaran menurun. Perdarahan sering disebabkan karena tehnik operator, penyakit perdarahan sebelumnya, penggunaan obat tertentu dalam waktu lama, terdapat sisa operasi jaringan tonsil yang mengakibatkan gangguan kontraktibilitas pembuluh darah. *Metode Deseksi* dikatakan mengakibatkan perdarahan 1,8%, *metode Guiltone* lebih sedikit menyebabkan perdarahan oleh karena jaringan yang diambil lebih sedikit. <sup>(5)</sup> Sebagian dari obat analgetik oral dan sistemik telah dicoba sebelumnya dengan bermacam-macam cara untuk mengatasi nyeri setelah tonsilektomi. Termasuk lokal anestesi ( Cambell, 1953 ), campuran lokal penisilin – steroid ( Randel, 1967 ), Prokain intravena ( Somers, 1951 ), antibiotika sistemik ( Orzac, 1956 ; Delian 1986 ) Steroid ( Anderson, 1975 ) dan radiasi lokal ( Hope, 1954 ). <sup>(6)</sup> Penatalaksanaan nyeri secara umum adalah dengan pemberian obat-obatan inhibisi. Inhibisi sentral dengan pemberian jenis opiat, inhibisi perifer yakni dengan memberikan analgesik. Pemberian analgesik *Non steroid anti inflammatory drugs (NSAID)* sebelum tindakan bertujuan untuk menghambat produksi prostaglandin didaerah dimana ditemukannya trauma. Mekanisme NSAID di perifer menginhibisi kerja enzim *cyclo-oxygenase*. Enzim ini bekerja sebagai biosintesa prostaglandin,

prostasiklin, dan tromboksan. Pelepasan prostaglandin dari jaringan yang rusak atau trauma akan memberi reaksi lokal berupa inflamasi yang oleh otak dinilai sebagai nyeri.<sup>(6,7)</sup> Obat non steroid anti inflamasi telah banyak digunakan untuk mengatasi nyeri dengan keunggulan sedikit menyebabkan mual muntah dan tidak menyebabkan sedatif dan depresi napas, sebaiknya diberikan sebelum terjadi kerusakan jaringan. Efek samping waktu perdarahan sedikit meningkat tanpa mengganggu faktor koagulasi.<sup>(8)</sup> Terjadi *sedative*, depresi napas bila disertai penggunaan opioid. Studi perbandingan berbagai potensi analgetik NSAID masih jarang dilakukan, sedangkan jenis operasi akan mempengaruhi efektifitas dan efek sampingnya.<sup>(9)</sup> Pemakaian dosis tunggal NSAID Ibuprofen sebelum operasi telah dibuktikan efektif menurunkan nyeri pasca bedah mulut.<sup>(7)</sup>

Ketoprofen ( *m-benzoyl hydratropic acid* ) merupakan obat analgesik antiinflamasi bukan steroid golongan asam *propionat*, penghambat sintesa prostaglandin, tidak menyebabkan depresi pernapasan, Niemi dkk ( 1997 ), Gandini R dkk ( 1983 ) ketoprofen sedikit meningkatkan waktu perdarahan tetapi secara statistik tidak bermakna, mula kerja 5 - 7 menit, *durasi* 8 - 12 jam, puncak analgetik dicapai dalam 120 menit, waktu paruh 2-4 jam.<sup>(8,9,10)</sup> Ketoprofen mempunyai *dual mode of action* yaitu: sensitisasi *perifer* di *nosiseptor* sehubungan dengan *inhibisi* sintesa prostaglandin dan *sensitisasi* sentral di kornu posterior medula spinalis ( reseptor NMDA ).<sup>(10,11,12,13,14,15)</sup>

Ketorolak adalah NSAID golongan *pyrolo pirole*, menghambat jalur *siklooksigenase* yang menghambat sintesa prostaglandin, secara *reversibel* menghambat sintesa tromboksan. Pada tonsilektomi waktu perdarahan meningkat sedikit tetapi masih dalam batas normal, tidak meningkatkan perdarahan pada lapangan operasi, efektif untuk mengatasi nyeri.<sup>(16,17)</sup> sebagai *antinociceptive* pada sensitisasi perifer, menghambat *nociceptive* dalam spinal ( glutamate, N- methyl-D- aspartate / NMDA, substansi P )<sup>(18,19)</sup>. Waktu paruh 5,2 jam, puncak analgetik dicapai dalam 120 menit, *onset* 30 menit, *durasi* 4-6 jam.

<sup>(20,21)</sup> Cara kerja dari obat NSAID ini tidak berbeda satu dengan lainnya, namun efektifitas dari satu jenis dengan jenis lain bisa berbeda. Secara farmakodinamik ( aktivitas analgesik, antiinflamasi, efek hematologis dan gastrointestinalis ) maka ketorolak ini mempunyai efektifitas berbeda bermakna dengan NSAID lainnya ( Gillis dan Brogden, 1997 ).<sup>(6)</sup> Berdasar pertimbangan diatas perlu penelitian menilai efektifitas analgesi ketorolak 30 mg I.V dibanding ketoprofen 100 mg I.V dimana dosis keduanya dikatakan setara, dilakukan pada orang dewasa supaya dapat lebih dipercaya.

## I.2. PERUMUSAN MASALAH

Apakah obat: ketorolak 30 mg I.V dan ketoprofen 100 mg I.V sama efektif dalam mengatasi nyeri pasca tonsilektomi.

## I.3. TUJUAN PENELITIAN

Membandingkan efektivitas analgesi ketorolak 30 mg I.V dan ketoprofen 100 mg I.V pada penderita pasca tonsilektomi.

## I.4. MANFAAT PENELITIAN

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk masukan pelayanan penderita khususnya dalam pengelolaan nyeri pasca operasi

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1. PATOFISIOLOGI NYERI

Reseptor nyeri didalam kulit dan jaringan semuanya merupakan ujung saraf bebas. Terdiri dari *pleksus perifer* serabut saraf tak bermielin, diaktivasi oleh rangsangan dan intensitas tinggi berupa suhu, mekanik, elektrik, kimiawi. Nyeri dihantarkan melalui 2 macam serabut syaraf: Serabut A delta (bermielin, menghantarkan nyeri secepat yang dirasakan, melokalisasi nyeri dengan baik) dan serabut C tak bermielin menghantarkan dengan kecepatan sangat rendah.<sup>(22,23,24)</sup> Secara umum nyeri bisa diakibatkan oleh ① adanya kelainan organ, ② adanya lesi dari sistem saraf pusat (SSP) atau perifer, ③ gangguan kejiwaan (psikogen).

Tekanan menyebabkan kerusakan sel yang membebaskan kalium ( $k^+$ ), sintesa prostaglandin (PG), bradikinin. Keberadaan PG akan mempertinggi sensitivitas bradikinin (BK) dan substansi lain yang bisa menyebabkan rasa nyeri. Berikutnya stimulasi menuju sumsum tulang belakang dan kecabang terminal lainnya dimana nantinya terjadi sekresi substansi P (SP) yang menyebabkan vasodilatasi, *udem neurogenik*. SP ini akan menstimulasi sel mast untuk mensekresi histamin (H) dan serotonin (5-HT) dari platelet. Histamin dan serotonin masuk ekstraseluler yang menyebabkan hiperalgesia.<sup>(22,23,24)</sup>

Mekanik, kimia, termis merupakan stimulus ujung saraf bebas dikulit dan jaringan. Reaksi terhadap kerusakan jaringan akan menyebabkan bebasnya histamin, serotonin, prostaglandin, kalium yang akan menstimulasi nosiseptor,<sup>(22,23)</sup> melalui jaringan saraf yang tidak bermielin ( serabut C ) dan serabut A - delta menuju ke sumsum tulang belakang. Nyeri perifer ( kulit, persendian, perios, pembuluh darah ) merupakan gabungan saraf yang berasal dari organ-organ dalam, melalui ramus komunikans albus akan menuju kornu

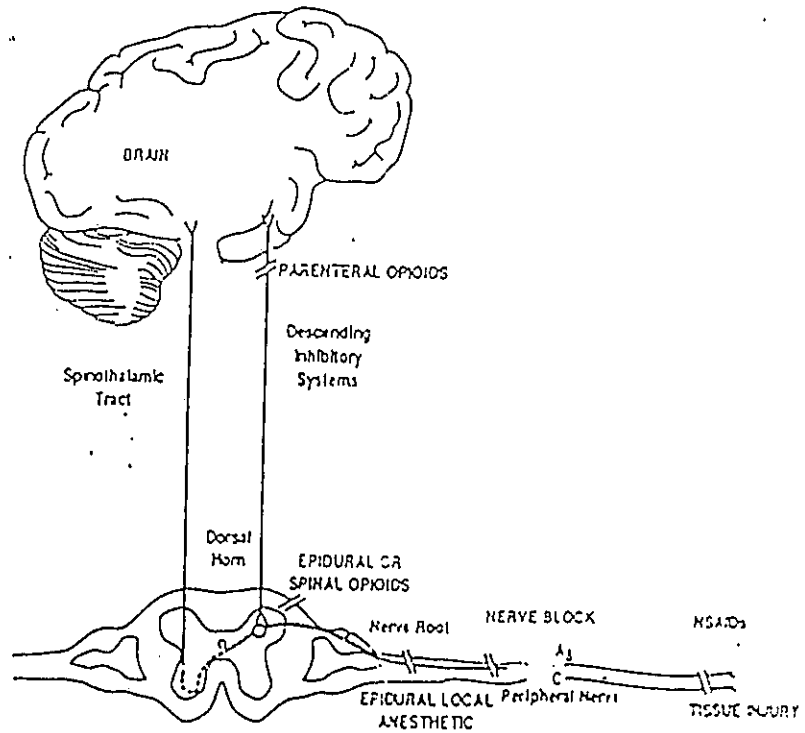
dorsalis sumsum tulang belakang, dari sini melalui traktus spino talamikus lateralis akan disampaikan ke bagian posteromedial dan posterolateral talamus dan berakhir dibagian sentral kortek sehingga memberi persepsi nyeri. <sup>(22,23,24,25,26,27)</sup>

Terdapat empat proses yang terjadi antara kerusakan jaringan ( sebagai sumber stimuli nyeri ) sampai dirasakan sebagai persepsi nyeri, yaitu rangkaian proses elektrofisiologik yang secara kolektif disebut *nosisepsi*. <sup>(22,23,24,25,26,27)</sup>

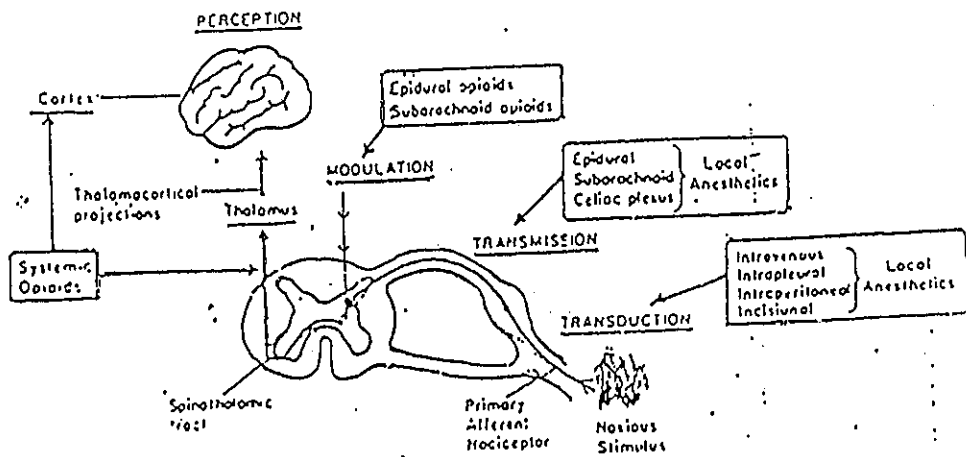
1. **Proses Transduksi**, merupakan proses dimana suatu stimuli nyeri ( *noxious stimuli* ) dirubah menjadi aktivitas listrik yang akan diterima ujung saraf ( *nerve ending* ) rangsangan ini dapat berupa stimuli fisik (tekanan), suhu ( panas ), atau kimia ( substansi nyeri ). *Mediator* kimia yang dapat merangsang reseptor *chemo sensitive* adalah bradikinin, histamin, serotonin, ion kalium, prostaglandin, ion hidrogen, ATP, dan substansi P. Proses *transduksi* ini dapat dihambat oleh obat anti inflamasi bukan steroid ( NSAID ) dikatakan dapat menghambat sintesa *siklo-oksigenase* sehingga tidak terbentuk prostaglandin, prostaglandin berperan dalam menimbulkan sensasi nyeri ( reaksi peradangan ), yaitu berpengaruh terhadap mekanisme penghantaran aferen nosiseptor dari jaringan perifer. Akibat tidak terbentuk sintesa prostaglandin maka rangsangan aferen untuk sensasi nyeri ke saraf pusat ( thalamus ) ditiadakan.
2. **Proses Transmisi**, Dimaksudkan sebagai penyaluran *impuls* melalui saraf sensoris. Impuls ini akan disalurkan oleh serabut saraf A delta bermielin dan serabut saraf C tak bermielin sebagai neuron pertama, dari perifer ke medula spinalis, dimana *impuls* tersebut mengalami modulasi sebelum diteruskan ke talamus oleh traktus spinotalamikus sebagai neuron kedua, selanjutnya disalurkan ke daerah somatosensoris di korteks serebri melalui neuron ketiga, dimana impuls tersebut diterjemahkan dan dirasakan sebagai persepsi nyeri. Proses transmisi ini dapat dihambat oleh anestesi lokal.

3. *Proses Modulasi*, adalah proses interaksi antara sistem analgesik endogen yang dihasilkan oleh tubuh kita dengan impuls nyeri yang masuk ke kornu posterior medula spinalis. Merupakan proses *asenden* yang dikontrol oleh otak. Sistem analgesik endogen ini meliputi endorfin, enkefalin, nor adrenalin, serotonin, dopamin, 5 HT<sub>2</sub>, dan GABA, memiliki efek menekan *impuls* nyeri pada kornu posterior medula spinalis, sedangkan substansi P, ATP dan *excitatory amino acid* meningkatkan *impuls* nyeri. Kornu posterior ini dapat diibaratkan sebagai pintu tertutup dan terbuka untuk menyalurkan *impuls* nyeri. Peristiwa tertutup atau terbukanya pintu nyeri tersebut diperankan oleh sistem analgesik endogen tersebut diatas. Proses ini menyebabkan persepsi nyeri menjadi sangat subyektif orang perorang.
4. *Proses Persepsi* adalah hasil akhir proses interaksi kompleks dari proses transduksi, transmisi, dan modulasi yang diterjemahkan oleh daerah somatosensorik korteks serebri menghasilkan suatu perasaan subyektif sebagai persepsi nyeri.

Secara umum pengobatan nyeri adalah dengan mempergunakan obat-obat analgetik. Obat *anti-inflamasi non steroid* ( NSAID ) merupakan jenis obat yang mekanismenya diperifer, menghambat siklo-oksigenase. Enzim ini berfungsi sebagai sintese prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan. Pelepasan prostaglandin dari jaringan yang rusak memberi reaksi lokal berupa inflamasi yang oleh otak akan dinilai nantinya sebagai nyeri. <sup>(22,23,24,25,26)</sup>

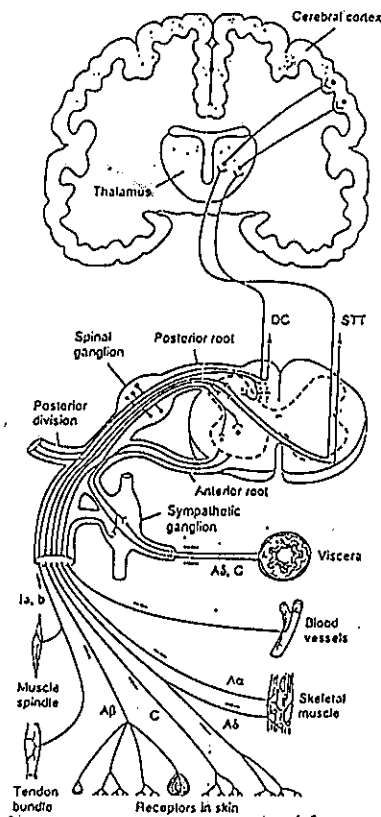


Gambar 1: Jalur nyeri akut. ( Diambil dari kepustakaan nomer: 22 )



Gambar 1: Konsep analgesia, merupakan proses intervensi polifarmakologik terhadap perjalanan nyeri mulai dari proses transduksi, transmisi, dan modulasi. ( Diambil dari kepustakaan nomer: 27 )





Gambar 3: Jalur nyeri ( Diambil dari kepustakaan nomer: 26 )

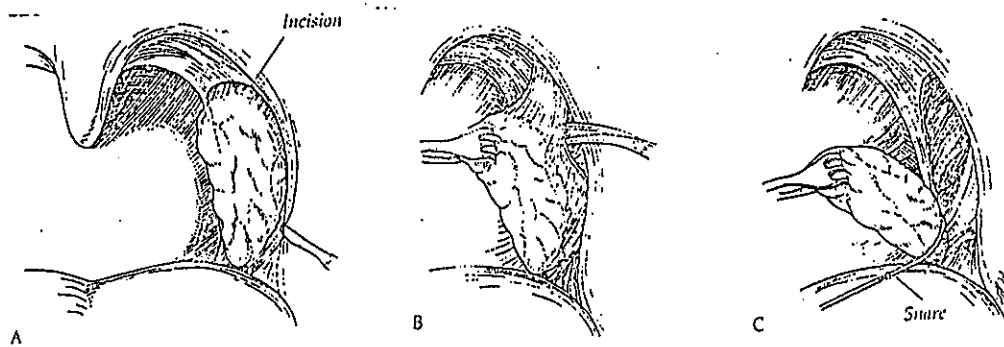
## II.2. TONSILEKTOMI

Tonsilektomi adalah tindakan paling sering dilakukan dibagian THT. Komplikasi terutama perdarahan, infeksi, nyeri telinga, edema subglotis sesudah ekstubasi yang menyebabkan obstruksi jalan napas, trauma otot menelan, dan kurang geraknya otot setempat, gangguan makan minum, dehidrasi sehingga memerlukan analgesi dan cairan infus. Persiapan yang baik ( operator terlatih, perawat terampil, peralatan memadai ) komplikasi akan minimal. Walaupun tindakan ini demikian sederhana, tetapi kadang dapat menimbulkan kesukaran dalam pemberian anestesiya oleh karena letak kelenjar tersebut pada jalan napas dibagian atas. <sup>(28,29)</sup> Pratt mengemukakan 377 kematian dari 6.175.729 operasi atau 1: 16.381 karena reaksi anestesi ( trauma akibat intubasi, aritmia

jantung, hipertermia maligna ), henti jantung, perdarahan, jika dilakukan oleh ahli bedah, anesthesiolog yang berpengalaman adalah 0,006%.<sup>(9)</sup>

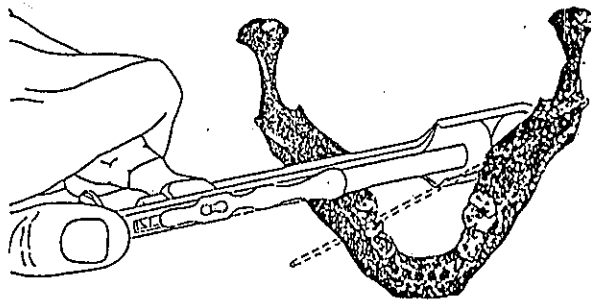
Poliklinik THT RS Dr. Kariadi Semarang (Thn 1978 ) 23,36% dari seluruh pengunjung baru menderita tonsilitis kronis.<sup>(9)</sup> Bulan Januari – Desember thn 1998 terdapat 31 kasus, Bulan Januari – Desember thn 1999 terdapat 56 kasus tonsilektomi. Rumusan baku indikasi tonsilektomi dan adenoidektomi tidak ada. Untuk tiap keadaan, harus dilakukan penilaian kasus demi kasus. Secara umum pemikiran untuk membuang tonsil atau adenoid adalah karena efek obstruksi dan gangguan yang ditimbulkan terhadap fungsi faal normal *tuba eustachius, koana, nasofaring*.<sup>(28,29)</sup> Etiologi: hiperplasia tonsil, adenoid mulai usia muda berlanjut sampai usia 10 – 12 tahun, yang mungkin tidak akan berkembang lagi dan akan mengecil ( involusi ). Pada tonsilitis hiperplastik pembesaran disebabkan oleh peningkatan seluruh struktur seluler, jaringan ikat cenderung meningkat.<sup>(29)</sup>

**Teknik diseksi-jerat:** Pada anestesi umum, operasi dilakukan dengan posisi supinasi, kepala ekstensi. Pada anestesi lokal diperlukan posisi setengah duduk, kepala tegak. Tonsil dipegang dengan klem dan dilepas dari jaringan sekitar, pilar anterior dipisahkan terlebih dahulu baru kemudian kutub atas. *Incisi* dimulai dari kutub atas diteruskan kedepan, kebelakang diantara pilar tonsil. *Incisi* hanya dilakukan pada mukosa. Pilar posterior dapat dilihat dengan mengangkat kutub atas dan bagian tersebut dibebaskan dari tonsil. Jerat melalui bagian tonsil yang bebas, dikencangkan, memotong kutub bawah rata dengan lidah. Sisa tonsil pada plica triangularis dikeluarkan dengan jerat atau gunting.<sup>(28)</sup>



Gambar 4: Tehnik di seksi jerat. ( Dari kepustakaan nomer 28 )

**Tehnik sluder guillotine:** Tehnik ini sudah jarang dipakai. Operasi menggunakan *spatula* berlubang, tonsil didorong kedalam dengan jari, pisau pemotong yang berada didalam didekatkan, dilakukan memotong tonsil seolah-olah seperti *guillotine*.<sup>(28)</sup>



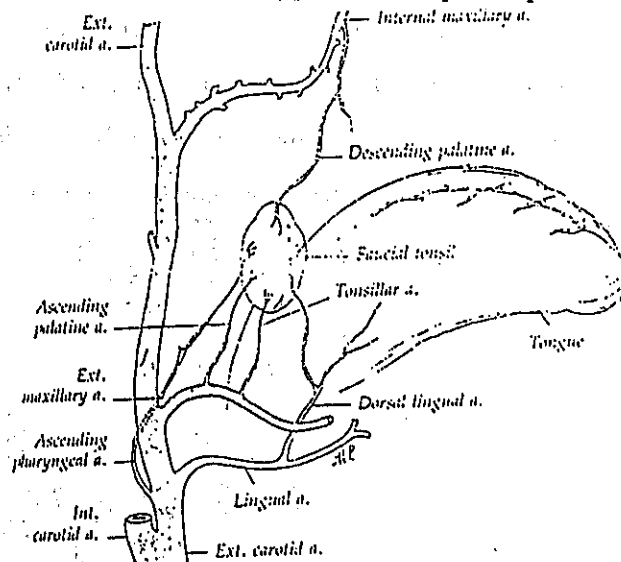
Gambar 5: Tehnik sluder guillotine. ( dari kepustakaan nomer 29)

### II.3. ANATOMI:

Tonsila palatina merupakan anggota dari lingkaran *waldeyer*. ( terdiri dari jaringan retikulum dan sel-sel limpatik ). Terletak didaerah orofaring, batas depan. palatoglossus, belakang m. palatofaringeus. Dipisahkan dengan m. konstriktor superior oleh kapsul fibrous yang merupakan lanjutan dari fascia faringobasilaris. Kapsul ini melekat erat pada tonsil dan masuk kedalam parenkim sebagai septa-septa, melalui septa ini pembuluh darah masuk tonsil.<sup>(28,30)</sup>

#### II.4. VASKULARISASI TONSILA PALATINA:<sup>(28,29,30)</sup>

- A. tonsilaris merupakan arteri utama, cabang A. Fasialis, cabang A. maksilaris eksterna masuk tonsil dari lateral dekat pole bawah.
- A. lingualis dorsalis cabang A. Lingualis memberi darah untuk bagian anterior inferior.
- A. Palatina asenden cabang A maksilaris eksterna untuk daerah posterior inferior.
- A. Faringealis asenden cabang A karotis eksterna masuk dari posterior kira – kira ditengah-tengah tonsil.
- A. palatina desenden cabang A. maksilaris interna untuk *pole* atas.
- Pembuluh darah balik adalah V. Paratonsilar mulai dari pleksus sekeliling kapsul masuk pleksus faringeus dan akhirnya masuk V. Jugularis Interna. Vena ini cukup besar sehingga sering perdarahan pada operasi.



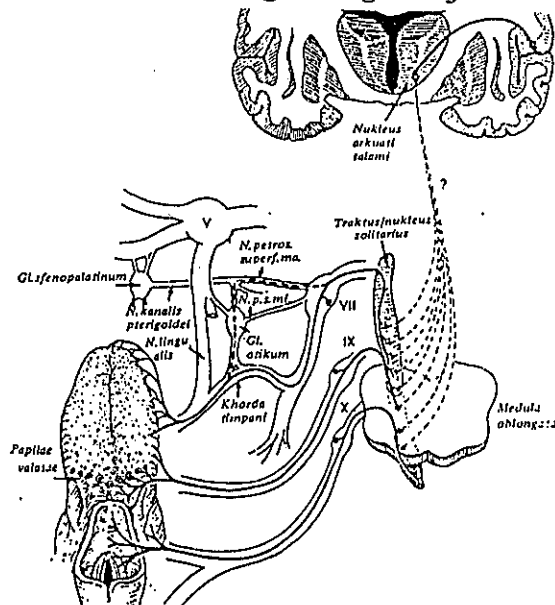
Gambar 6: Aliran Darah pada Tonsil. ( dari Kepustakaan No. 30 )

#### II.5. JALUR SYARAF :

Jalur saraf sensoris tonsil terutama dari cabang tonsil saraf glosofaringeus. Inti pada ganglia glosofaringeus. Bagian atas tonsil di inervasi

oleh sedikit saraf palatina. Cabang maksilaris saraf trigeminus berasal dari ganglion pterigopalatina. (31)

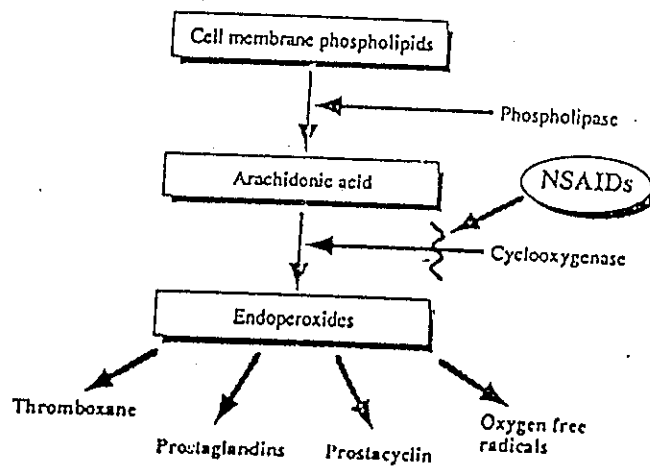
Saraf glossofaringeus terdiri dari serabut motorik dan sensorik. Serabut motoriknya sebagian bersifat somatomotorik dan sekretomotorik. Bagian somatomotorik merupakan juluran perifer sel-sel yang menyusun inti ambiguus. Inti ini terletak di formasio retikularis medula oblongata, dorsal dari oliva inferior. Serabut eferen sekretomotorik berasal dari nukleus salivatorius inferior dan merupakan serabut preganglioner bagi ganglion optikum. Serabut aferen dan eferen yang menyusun saraf glossofaringeus meninggalkan medula oblongata dari permukaan lateralnya. Bersama-sama saraf X, saraf asesorius, saraf IX ini meninggalkan tengkorak melalui foramen jugulare. Dalam perjalanannya ke tepi ia melewati arteria karotis interna dan vena jugularis interna. Kemudian diapit oleh arteria karotis interna dan eksterna. Disini ia bercabang, cabang somatomotoriknya mensarafi otot stilofaringeus. Cabang viseromotorik dinamakan saraf *Jacobsoni* menuju ke kavum timpani dan tuba eustakii. Cabang viseromotorik lainnya dinamakan rami atau pleksus faringeus, tonsilaris, lingualis, karotikus. Masing-masing menuju kawasan yang ditujunya. (23,31)



Gambar 7: lintasan impuls gustatorik. (Dikutip dari referensi No 31)

Pada tonsilektomi fosa tonsilaris tidak ditutupi lagi oleh membran mukosa, tinggal akhiran saraf. Jaringan granulasi secara perlahan-lahan terbentuk menutupi akhiran saraf ini untuk menghilangkan nyeri. Perdarahan dan trombosis adalah 2 aspek yang mempengaruhi hasil operasi. Pembentukan sumbatan hemostatik pada tempat luka yang berperan adalah fungsi trombosit, faktor pembekuan dan pembuluh darah. Hasil akhir adanya perdarahan adalah terbentuknya sumbatan / trombus. Terdiri dari trombosit yang menyatu menempel pada permukaan jaringan rusak dan pada endotel pembuluh darah sekitar luka, kemudian membentuk fibrin. Didalam trombosit terdapat granul yang akan dilepaskan bila ada aktivasi membran trombosit oleh kolagen / trombin. Pelepasan granul ini akan juga melepaskan *arachidonat* dari membran, yaitu suatu substansi yang akan membentuk tromboksan A<sub>2</sub>. Tromboksan A<sub>2</sub> ini dibentuk lewat jalur *siklo-oksigenase* dan menghambat enzim *adenilat siklase* yang diperlukan untuk merubah ATP menjadi siklik AMP dan mencegah pelepasan calcium<sup>(33,34,35)</sup>. NSAID adalah penghambat *siklo-oksigenase* sehingga akan menyebabkan defisiensi tromboksan A<sub>2</sub> dan gangguan pembentukan sumbatan trombosit.<sup>(23,4,32,36,37,38,39,40)</sup>

Tes penyangin untuk kelainan pembekuan antara lain *bleeding time (BT)* waktu yang diperlukan untuk terjadinya jendalan setelah terjadi luka. Normal: 1-3 menit. Pemanjangan berarti ada gangguan fungsi dan jumlah trombosit.<sup>(40)</sup>



Gambar 7: Mekanisme penggunaan NSAID. ( Diambil dari kepustakaan nomer 38 )

## II.6. JALUR PROSTAGLANDIN

Prostaglandin dianggap sebagai analog senyawa tidak alamiah dengan nama *trivial asam prostanat* ( bersifat asam ). Prostaglandin praktis terdapat disemua jaringan dan mempunyai spektrum aktivitas yang sangat luas. Pada kadar kecil, berbagai prostaglandin menimbulkan efek yang berbeda-beda secara kualitatif dan kuantitatif terhadap berbagai faal maupun patologis. Pada reaksi peradangan dapat terjadi oleh berbagai rangsangan seperti bakteri, toksin, zat kimiawi, sinar, listrik, mekanik, trauma tajam / tumpul dan sebagainya. Dasar reaksi peradangan ialah vasodilatasi, permeabilitas endotel, pembuluh darah arteriol dan kapiler yang meningkatkan perembesan sel-sel darah dan cairan darah keruangan intertisiel. Semuanya ini menyebabkan timbulnya gejala peradangan ( pembengkakan ) karena perembesan cairan kedalam ruang *intertisiel dan dolor* ( rasa nyeri ). Reseptor nyeri dirangsang oleh berbagai zat kimia yang dilepaskan pada proses peradangan, ambang nyeri *reseptor* nyeri diturunkan oleh adanya produksi prostaglandin sehingga rangsang nyeri dapat diteruskan lewat *reseptor* nyeri kepusat nyeri. Prostaglandin disini memegang peranan sangat penting walaupun mekanisme molekulnya belum jelas hingga sekarang. Selain prostaglandin tersebut, akan dilepaskan juga berbagai mediator

kimia lain seperti serotonin, histamin, bradikinin. Mengenai peranan prostaglandin pada reaksi peradangan (*dolor*/nyeri) dapat dibuktikan dengan menyuntikkan PGE<sub>2</sub> dan PGI<sub>2</sub> intradermal. Dalam waktu singkat akan terlihat eritema, vasodilatasi, edema dan *hiperalgesia* (rasa nyeri hebat) yang berlangsung sampai 10 jam lamanya. Reaksi peradangan ini dapat dihambat oleh analgetik bukan steroid. Hal ini karena hambatan pada enzim *cyclo-oxygenase* sehingga tidak terbentuk prostaglandin.<sup>(22,23,24,25,26,27)</sup>

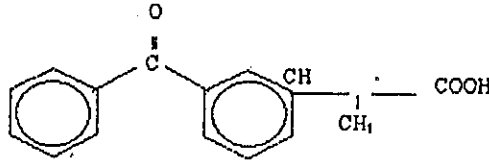
Pemaparan terhadap obat antiplatelet akan menambah resiko perdarahan walau apapun tehnik anestesi yang digunakan, jika memungkinkan aspirin dihentikan 1 minggu<sup>(37)</sup>, bahkan 3 minggu<sup>(39)</sup>, NSAID 2 hari sebelum operasi.<sup>(24,37,38)</sup>

Perdarahan merupakan salah satu komplikasi tonsilektomi yang perlu mendapat perhatian, walau jarang terjadi. Disebabkan karena tehnik operator kurang baik, penyakit perdarahan, penggunaan obat tertentu dalam waktu lama, sisa jaringan limfoid yang tidak terangkat sehingga mengganggu kontraktilitas pembuluh darah. Perdarahan primer timbul dalam 24 jam pertama dan berasal dari arteri / vena, sekunder timbul 3 - 10 hari pasca bedah berasal dari parenkim.<sup>(40)</sup> Unlu Y mencatat angka kejadian sebesar 1,8% terjadi pada metode diseksi dengan anestesia umum tetapi tidak terjadi pada metode *guillotine*.<sup>(9)</sup> Obat-obat koagulasi dan hemostatika hanya berpengaruh pada perdarahan sistem kapiler, kerjanya pada ujung-ujung arteri dan vena yang kecil, sifatnya memperkuat dinding pembuluh darah.<sup>(9)</sup> Metode *sluder* menimbulkan perdarahan paling sedikit, karena jaringan yang terambil jauh lebih sedikit.<sup>(9)</sup> Gejala perdarahan pasca operasi adalah perdarahan lewat mulut, hidung, adanya reflek menelan terus menerus selama dikamar pemulihan, kemunduran keadaan umum.<sup>(9)</sup>



## II.7. KETOPROFEN

Ketoprofen ( Orudis, Profenid ) adalah obat analgetik antiinflamasi bukan steroid, golongan asam propionat dari derivat 2 - phenylpropionic acids. Struktur kimia ( 2 - ( 3 benzoilphenyl ) propionic acid ).<sup>(41,42)</sup>



( Diambil dari kepustakaan 37 )

Pertama kali disintesa oleh *Farge, Messer dan Mountennier* 1967 di Paris kemudian dikembangkan oleh *Rhone Poulenc laboratories* dan dipublikasikan oleh *Julou* dkk. Bentuk kapsul, injeksi, supositoria, topikal gel. Berat molekul 254,29. Mempunyai waktu paruh yang pendek, mudah dimetabolisme, efek terapeutik yang luas, pada pemakaian dosis multipel tidak ada efek kumulatif, onset cepat.<sup>(41,42,43,44)</sup>

## II.8. FARMAKOKINETIK

- Mula kerja 5 - 7 menit, durasi 8 - 12 jam, puncak analgetik tercapai pada 120 menit, waktu paruh 5,2 jam.<sup>(20,21)</sup>
- Ekskresi melalui urin berupa glukaronik ester.<sup>(41)</sup>
- Efek toksik ketoprofen adalah sedasi, diare, *emesis*. Dosis yang dianjurkan maksimum 300 mg sehari (4,3 mg/kg/hari untuk 70 kg berat badan).<sup>(41)</sup>
- Ketoprofen mempunyai efek, antiinflamasi, analgesi ( 6-12 kali lebih poten dari naproxen, indomethacin ), menghambat *agregasi platelet* secara *invitro* melalui penghambatan produksi enzim *siklooksigenase* dan jalur *lipooksigenase*.
- Untuk mengatasi nyeri sangat poten bekerja pada perifer , 70 kali lebih poten dari aspirin<sup>(41)</sup>

- Menghambat asam *arachidonat*, sangat poten menghambat *siklooksigenase* ( 6 – 12 kali lebih poten dari naproxen dan indomethacin menghambat sintesa prostaglandin 800 – 1500 kali lebih poten dari aspirin.<sup>(41)</sup>
- Beberapa peneliti menyimpulkan keefektifan ketoprofen intravena sebanding dengan efek analgetik kuat golongan morfin, petidin, pentazozim.<sup>(19)</sup> Ketoprofen 1,5 mg/KgBb I.V memiliki tingkat analgesik sama dengan fentanil 2 µg/kg I.V.<sup>(14)</sup>
- Mempunyai *dual mode of action* yaitu<sup>(45)</sup>: sensitisasi perifer di *nosiseptor* sehubungan dengan inhibisi sintesa prostaglandin dan sensitisasi sentral di kornu posterior medula spinalis ( reseptor NMDA ).<sup>(9,10,11,12,13,14,15)</sup>
- Penggunaan NSAID preoperasi berguna menghambat *siklooksigenase*, menurunkan sintesa prostaglandin, menurunkan *hiperalgesia*, menurunkan nyeri setelah operasi. Pemberian ketorolak secara oral dan rektal sama efektifnya dengan parenteral bila diberikan sebelum operasi.<sup>(41)</sup>
- Efek pada akut inflamasi ( meningkatkan permeabilitas vaskuler, edema eritema ), pada subakut inflamasi ( abses, granuloma formasi ), pada kronis inflamasi ( artritis, sinovitis), Penelitian yang dilakukan pada tikus bahwa ketoprofen 20 kali lebih poten dari ibuprofen, 30 kali dari fenilbutazon, 160 kali dari aspirin. Ketoprofen menghambat *lipooksigenase* pada asam *arachidonat* sehingga menghambat progresifitas kerusakan jaringan sendi inflamasi, menurunkan jumlah sel inflamasi. Jalur ini memproduksi asam nonsiklik monohidroksi dan leukotrien. Hanya leukotrien (B<sub>4</sub>,C<sub>4</sub>,D<sub>4</sub>) menyebabkan kenaikan permeabilitas pembuluh darah.<sup>(41)</sup>

## II.9. FARMAKODINAMIK

Efek pada kardiovaskuler, pernafasan dan sistem syaraf otonom Willer JC tahun 1989 didapatkan hasil bahwa pemberian ketoprofen tidak berpengaruh terhadap sistem diatas.<sup>(14)</sup>

Efek pada saluran pencernaan: terdapat toleransi yang baik bila dibanding dengan salisilat.<sup>(14)</sup>

Efek pada hepar belum ada laporan khusus, kecuali peninggian beberapa enzim yang ternyata juga tidak khas. Tidak berpengaruh terhadap gula darah walaupun diberikan pada penderita diabetes melitus.<sup>(15)</sup>

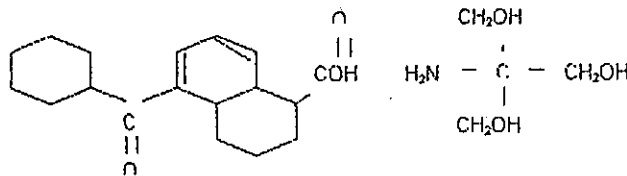
Efektif bila digunakan pada kolik ginjal.<sup>(15)</sup>

Efek pada sistem hematologi, secara *reversibel* menghambat fungsi trombosit sehingga waktu perdarahan sedikit memanjang.<sup>(10,12)</sup> Niemi dkk ( 1997 ), Gandini R dkk ( 1983 ) Ketoprofen tidak meningkatkan waktu pembekuan ( *partial thromboplastin time* )<sup>(12)</sup> NSAID mempengaruhi perdarahan *gastrointestinal* bila terdapat riwayat *erosi gaster* sebelumnya.<sup>(15)</sup>

## II.10. KETOROLAK<sup>(16,17,18,19,20,21)</sup>

NSAID golongan *pyrolo pirole*, mempunyai mula kerja cepat, tidak menyebabkan ketergantungan obat, dapat diberikan secara parenteral, tanpa iritasi pada tempat suntikan. Mekanisme kerjanya menghambat jalur *siklo oksigenase*, menghambat sintesa prostaglandin sehingga menghambat *impuls* nyeri diperifer tanpa mempengaruhi receptor opioid.

Nama kimia: (+/- 5-Benzoyl-2,3-dihydro-1-H-pyrrolizine-1-carboxylic acid, 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propanediol).



(diambil dari kepustakaan no 37).

Rumus molekul: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Berat molekul: 376,41. Larut dalam air. Ketorolak injeksi boleh dicampur dengan larutan garam fisiologis, dekstrose 5%, ringer laktat.

## II.11. FARMAKOKINETIK

Pada pemberian dosis tunggal intravena waktu paruh 5,2 jam, puncak analgetik dicapai dalam 120 menit, *onset* 30 menit. Lama analgesik 4-6 jam, ekskresi terutama melalui ginjal (91,4%), 6,1 % melalui *feces*. Absorpsi cepat dan sempurna dalam bentuk metabolit tidak aktif.

## II.12. FARMAKODINAMIK

**Efek pada sistem Hemodinamik** tidak banyak dipengaruhi.

**Efek pada sistem pernafasan** *Brandon Bravo* membuktikan tidak terdapat depresi pernafasan.

**Efek pada saluran pencernaan** Ketorolak 30 mg menyebabkan *nausea* dan muntah yang lebih jarang dibandingkan dengan morfin 10 & 12 mg, dapat menyebabkan iritasi lambung, ulkus atau perdarahan *gastrointestinal* dengan atau tanpa disertai tanda-tanda dan harus diberikan dengan pengawasan yang ketat pada pasien dengan riwayat penyakit saluran pencernaan. Pada usia lanjut dan lemah mental akan rentan terhadap komplikasi tersebut, angka kejadian meningkat sesuai dengan dosis dan lama terapi.

**Efek pada sistem Kardiovaskuler** Ketorolak 10 & 90 mg i.v tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada parameter jantung & hemodinamik.

**Efek pada Susunan saraf pusat** *Mac Donald dkk*, pada dosis berulang menunjukkan bahwa pada penggunaan ketorolak 30 mg secara berulang menunjukkan rasa kantuk sebesar 14%.

**Tidak dianjurkan pada penggunaan selama kehamilan.**

**Efek pada ibu menyusui** Tidak dianjurkan. Dibuktikan bahwa sekresi ketorolak pada air susu terbatas, menunjukkan ratio air susu plasma 0,015 dan 0,037.

**Efek pada anak.** Keamanan dan kasiat belum dapat dipastikan. Oleh karena itu, tidak dianjurkan untuk anak dibawah 16 tahun.

**Penggunaan pada orang tua.** Efek samping terjadi pada penderita usia > 65 tahun dibandingkan dengan pasien yang lebih muda.

Ketorolak tromethamin bukan agonis / antagonis narkotik. Pasien tidak menunjukkan simptom subjektif atau objektif dari gejala putus obat pada penghentian tiba-tiba setelah pemberian intravena.

**Pada gangguan ginjal** Ketorolak tromethamin dan metabolitnya diekskresi terutama melalui ginjal, kontraindikasi bila diberikan pada penderita gangguan fungsi ginjal sedang sampai berat, hipovolemik karena perdarahan, dehidrasi berat, tergantung dari produksi prostaglandin untuk mempertahankan perfusi ginjal *glomerular filtration rate*. Pada situasi seperti ini, penggunaan obat yang menghambat sintesa prostaglandin diduga dapat menyebabkan penurunan aliran darah ke ginjal. Dianjurkan berhati-hati jika digunakan pada keadaan seperti itu.

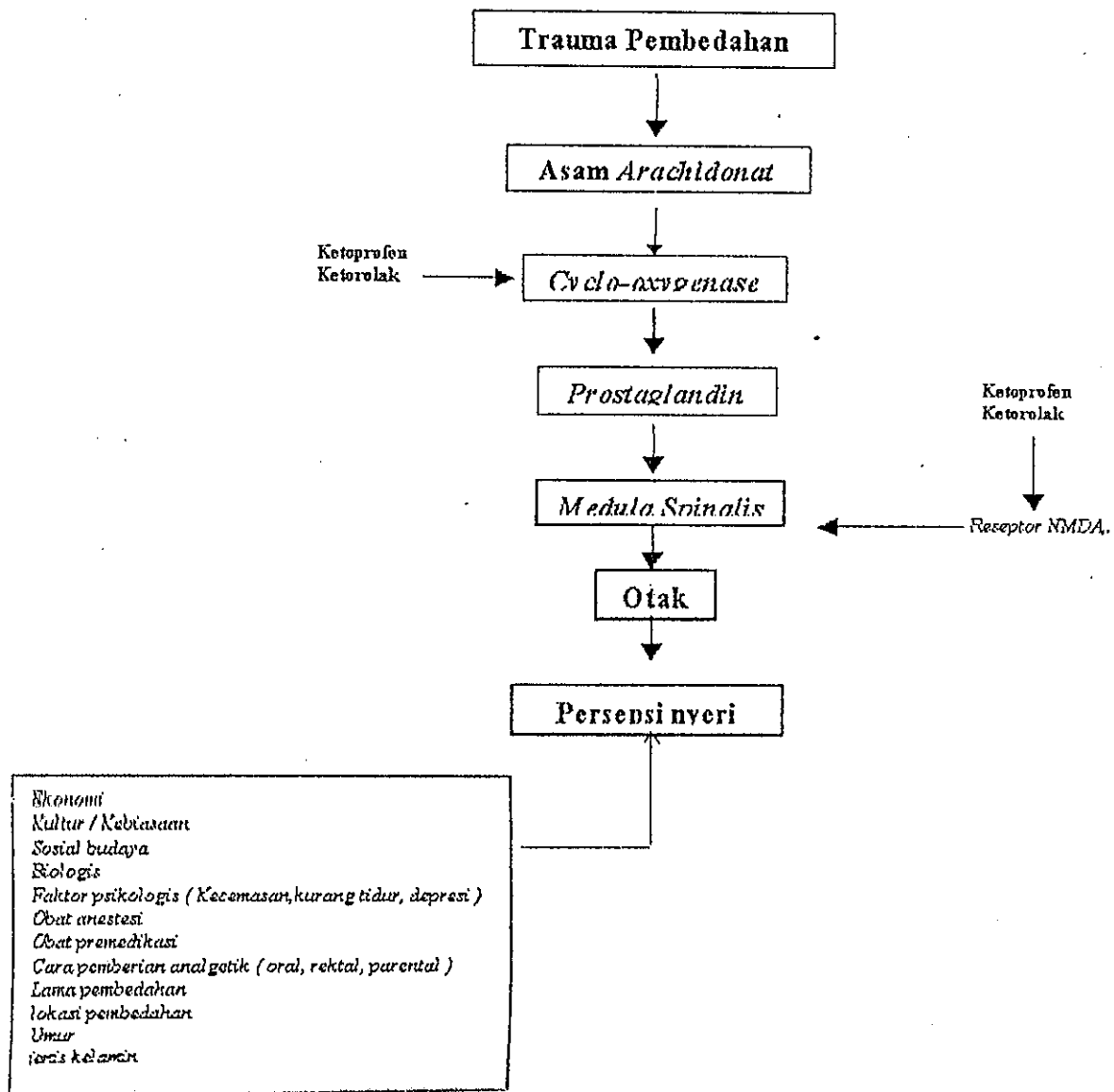
**Pada Hidung, tenggorok, telinga:** Prosedur operasi tonsilektomi dengan atau tanpa adenoidektomi kadang menimbulkan nyeri dan perdarahan, dehidrasi, mual, muntah, sedasi, depresi napas. Insiden perdarahan setelah operasi tonsilektomi pada studi retrospektif 10,1%. Waktu perdarahan sedikit meningkat.

**Hematologi :** Ketorolak menghambat fungsi trombosit dan dapat memperpanjang waktu perdarahan, dapat meningkatkan resiko perdarahan, penghambat fungsi platelet, hilang dalam waktu 24 jam sampai 48 jam setelah obat dihentikan. Tidak mempengaruhi : Jumlah *platelet*, *Prothrombin time (PT)*, *Partial thromboplastin (PTT)*.

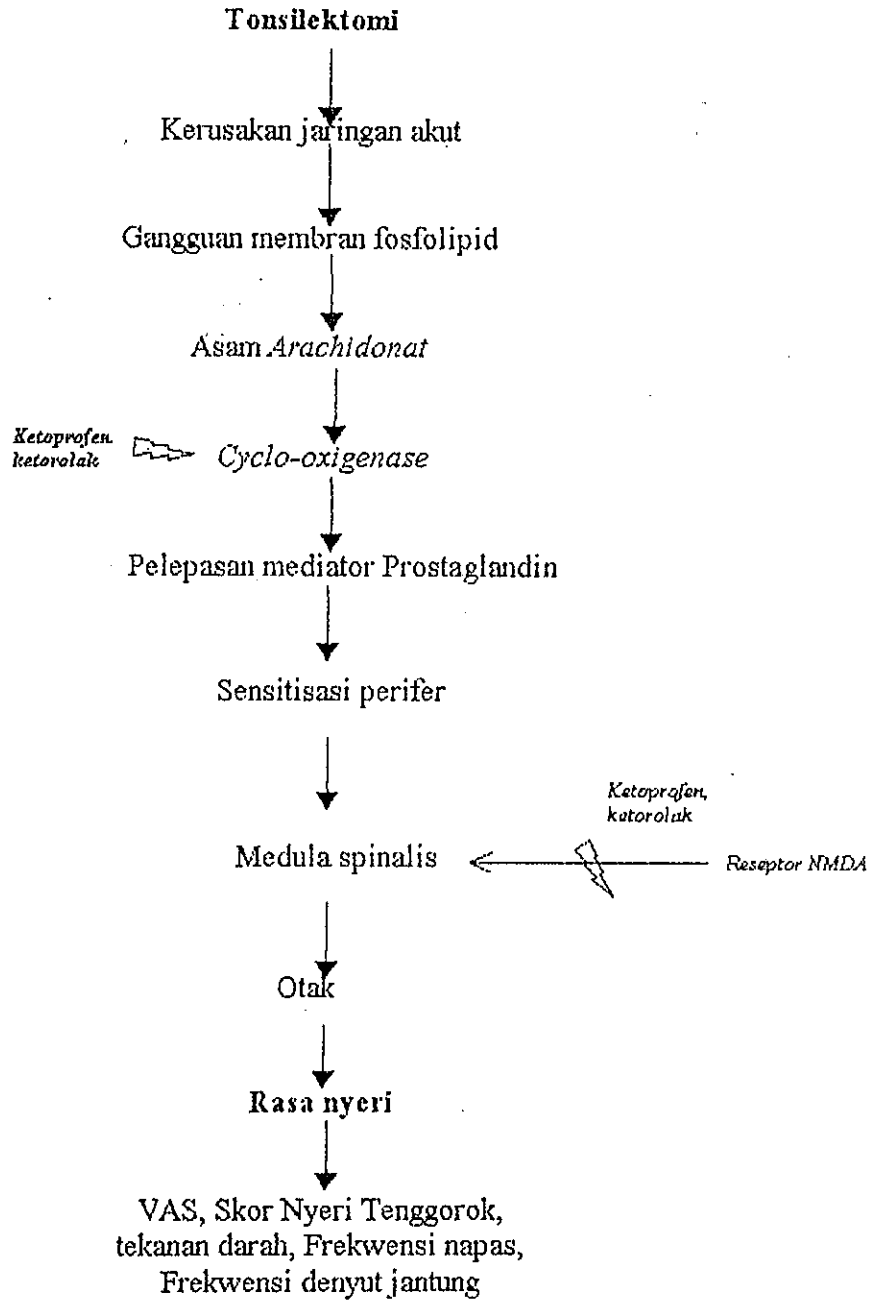
**Efek pada Hepar:** Terjadi peningkatan fungsi hepar dalam batas normal yang sifatnya sementara selama terapi ( lebih dari 3 kali normal ) transaminase serum.

**BAB III**  
**KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, KERANGKA KERJA**  
**HUBUNGAN ANTAR VARIABEL, HIPOTESIS DAN DEFINISI**  
**OPERASIONAL**

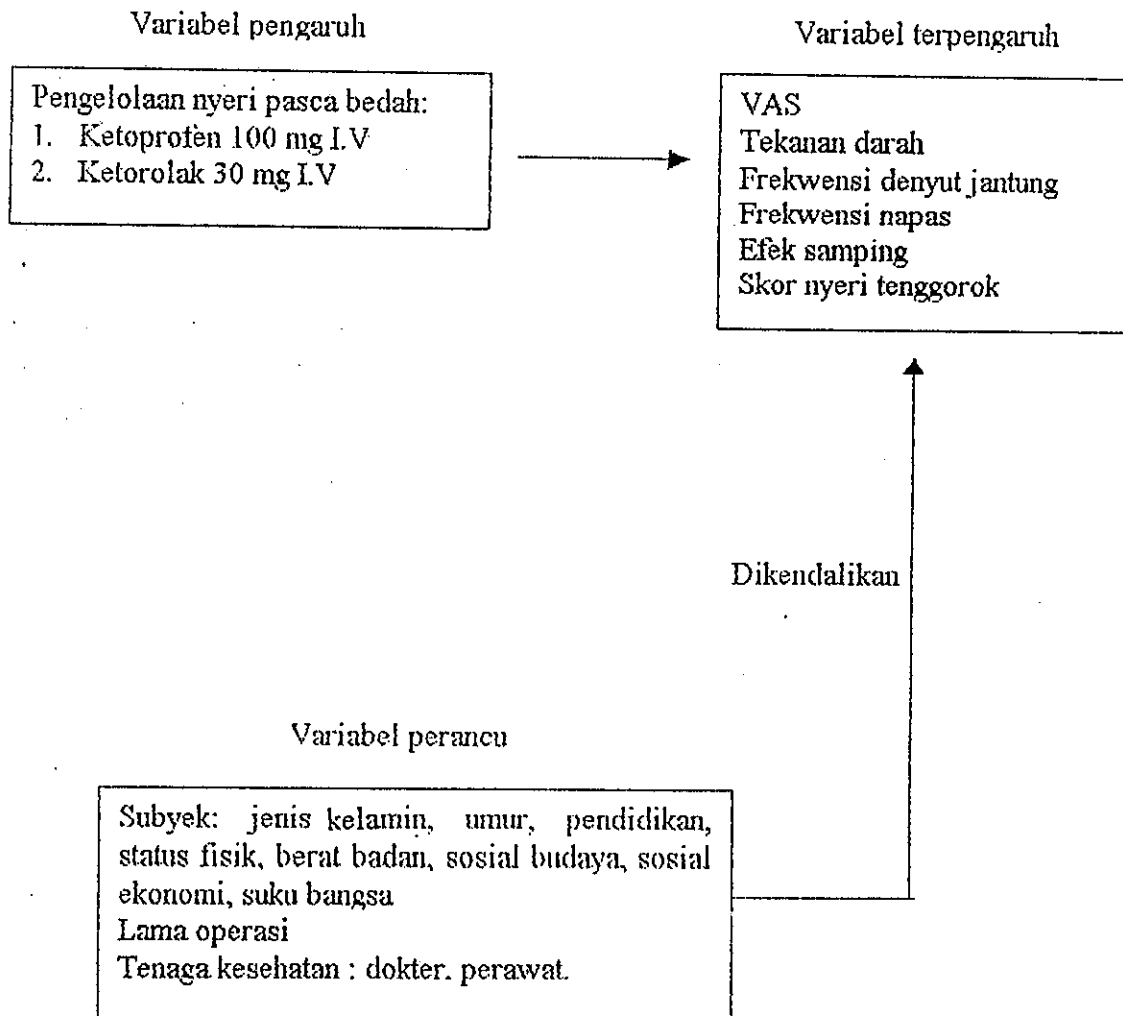
**III.1. KERANGKA TEORI**



III.2 KERANGKA KONSEP



### III.3 HUBUNGAN ANTAR VARIABEL





### III.4 HIPOTESIS

Pemberian dosis tunggal ketorolak 30 mg I.V mempunyai efektifitas analgesi yang sama dalam mengatasi nyeri pasca tonsilektomi dibanding dengan ketoprofen 100 mg.I.V.

### III.5 DEFINISI OPERASIONAL

- Subyek penelitian adalah penderita usia 16 – 40 tahun, status fisik ASA I – II yang telah lolos seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.
- Jenis operasi adalah tonsilektomi dan atau adenoidektomi.
- Intubasi secara nasal.
- Derajat nyeri ditentukan dengan menggunakan VAS (*Visual Analogue Scale*) yang terdiri dari sebuah penggaris dengan skala 0 – 100. Skor 0 – 39 berarti tidak ada sakit, skor 40 – 79 berarti sakit, dan skor 80 - 100 berarti sakit sekali. <sup>(44)</sup>
- Semua pasien diukur memakai skor nyeri tenggorok (SNT) <sup>(46)</sup>
  - 0 = Tidak ada nyeri tenggorok pasca ekstubasi
  - 1 (ringan) = Nyeri tenggorok tidak ada, nyeri telan tidak ada.
  - 2 (sedang) = Nyeri tenggorok tidak ada, nyeri telan ada.
  - 3 (Berat) = Nyeri tenggorok ada, tanpa menelan sakit
- Waktu : pengukuran dilakukan dalam ruang pemulihan, dilakukan pada menit ke 0, ke 30, ke 60, dan selanjutnya tiap 4 jam.
- Status kardiorespirasi: sebagai parameter dalam penelitian ini dibatasi hanya tekanan darah (TD), frekwensi denyut jantung (FDJ), frekwensi napas (FN).
- Ketoprofen 100 mg I.V dalam 100 ml normal salin selama 30 menit adalah jumlah dosis yang diberikan satu kali pemberian sebelum induksi.
- Ketorolak 30 mg I.V adalah jumlah dosis yang diberikan satu kali pemberian sebelum induksi.

- Waktu perdarahan diperiksa dengan cara *Duke* sebelum operasi dan 30 menit setelah irisan operasi. Bersihkan anak daun telinga dengan alkohol 70%, biarkan kering, tusuk pinggir anak daun telinga dengan lanset sedalam 2 mm, jika terlihat darah mulai keluar jalankan *stopwatch*, isap tetes darah yang keluar tiap 30 detik memakai sepotong kertas saring, jangan sampai menekan kulit waktu menghisap darah, hentikan *stopwatch* sewaktu darah tidak dapat dihisap lagi, catat waktunya. ( Normal: 1 – 3 menit )<sup>(40)</sup>

### III.6 KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

#### Kriteria Inklusi:

Subyek penelitian ini adalah penderita pria dan wanita, usia 16 – 40 tahun, status fisik ASA I – II, operasi elektif tonsilektomi, anestesi umum, pemasangan endotrakheal.

#### Kriteria eksklusi:

Resiko faktor perdarahan lambung sebelumnya, tidak ada riwayat *haematemesis* sebelumnya, *dispepsia*, kanker ( resiko 40% mengalami perdarahan bila menggunakan NSAID, umur diatas 60 tahun perokok, alkohol meningkatkan perdarahan *Upper gastro intestinal bleeding* 40 %, riwayat *ulkus peptikum*, menggunakan kortikosteroid, antikoagulan, kelainan koagulopati, hamil, menyusui, kelainan fungsi ginjal, kelainan fungsi hati, kelainan jantung, alergi terhadap ketoprofen dan ketorolak atau NSAID yang lain, penggunaan NSAID, analgetik sebelumnya penderita gangguan napas, pengobatan sistem saraf sentral, obat yang mengganggu faktor pembekuan.

**BAB IV**  
**METODOLOGI PENELITIAN**

**IV.1. RUANG LINGKUP PENELITIAN**

**IV.1.1. Subyek penelitian:**

Semua penderita yang dipersiapkan untuk tonsilektomi di RS Dr.Kariadi Semarang, posisi terlentang dengan anestesi umum serta memenuhi kriteria seleksi tertentu.

**IV.1.2. Tempat penelitian:**

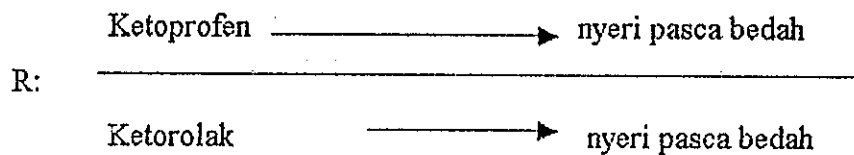
Instalasi Bedah Sentral dan ruang perawatan RS.Dr. Kariadi, Semarang.

**IV.1.3. Waktu penelitian:**

Dimulai sejak proposal ini disetujui hingga 5 bulan. ( 1-12 -2000 hingga 1-5-2001 )

**IV.2. DESAIN PENELITIAN.**

Jenis penelitian ini termasuk *eksperimental* <sup>(47)</sup> berupa penelitian analitik uji klinik tahap II dilakukan secara *random sampling* dengan bentuk rancangan *post test only control group design*, <sup>(47)</sup> sebagai berikut:



### IV.3. KERANGKA KERJA

#### POPULASI TERJANGKAU

Seleksi penderita:

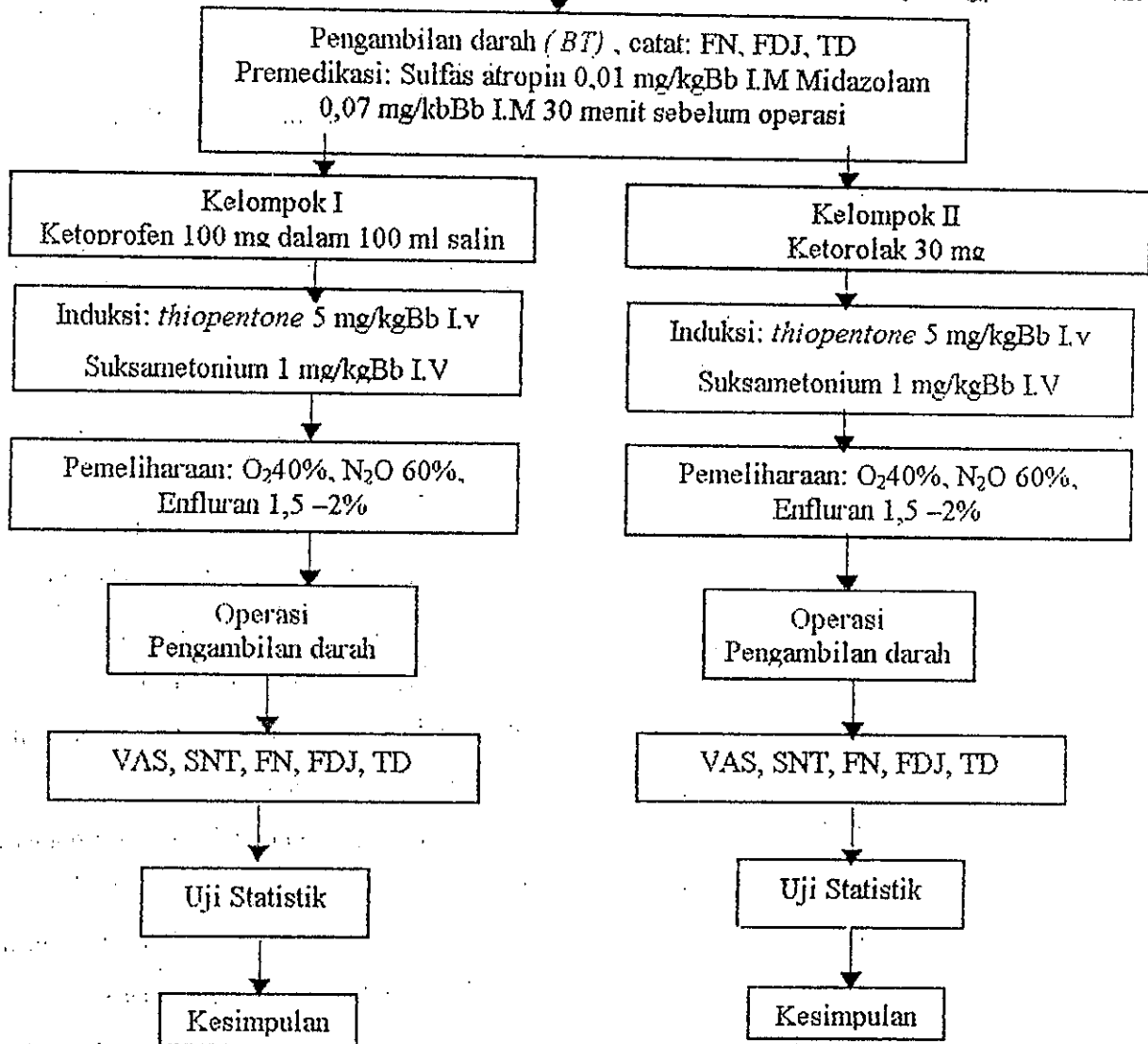
Kriteria inklusi :

- Umur 16 – 45 tahun
- *Informed consent*
- Operasi elektif
- ASA I-II
- Normal waktu pendarahan

Kriteria eksklusi :

❖ *Kontra indikasi* :

- Kelainan waktu pendarahan
- Gastro intestinal ulserasi
- Memakai NSAID lain, ketoprofen, ketorolak
- Alergi NSAID
- Obat yg digunakan
- Asma, jantung, pasien menolak



#### IV.4. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN.

Penelitian dilakukan terhadap semua penderita yang dipersiapkan untuk tonsilektomi dan atau adenoidektomi di IBS RS Dr. Kariadi dengan tehnik anestesi umum, usia 16 – 40 tahun, ASA I-II, posisi terlentang.

Mengingat keterbatasan waktu dan jumlah populasi serta tidak mungkin populasi tersebut tersedia dalam waktu yang bersamaan, maka pemilihan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*, dimana setiap penderita yang memenuhi kriteria seperti yang telah disebutkan diatas dimasukkan dalam sampel penelitian sampai jumlah yang diperlukan terpenuhi.<sup>(47)</sup>

Banyak hal yang dapat mengganggu hasil penelitian ( variabel perancu ) sehingga perlu randomisasi dan pengendalian variabel-variabel tersebut dengan melakukan seleksi penderita yang kriterianya sebagaimana telah terpapar dalam kerangka kerja diatas.

Secara statistik jumlah sampel minimal yang diperlakukan dalam penelitian ini agar sifatnya representatif atau bisa digeneralisasikan adalah<sup>(47)</sup>

$$N = 2 \left[ \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) \times S}{d} \right]^2$$
$$N = 2 \left[ \frac{(1,645 + 0,842) \times 2,1}{1,65} \right]^2$$
$$N = 20,03 \rightarrow 20$$

Keterangan:

$Z_{\alpha}$  dan  $Z_{\beta}$  = deviat baku normal untuk  $\alpha$  ( tingkat kesalahan tipe I ) dan  $\beta$  ( tingkat kesalahan tipe II ). Pada penelitian ini ditetapkan  $\alpha = 0,05$  atau tingkat kemaknaannya 95% ( $p < 0,05$ ), dan  $\beta = 0,200$

atau tingkat ketajamannya (*power*) 80%. Nilai  $Z_{\alpha}$  untuk  $\alpha = 0,05$  adalah 1,645 dan  $Z_{\beta}$  untuk  $\beta = 0,200$  adalah 0,842 (dari tabel).

S = Simpang baku dari VAS berdasarkan penelitian sebelumnya yang diharapkan.

D = Beda lama analgesi yang bisa ditolelir. Nilai S dan d ditetapkan berdasarkan judgment dari hasil penelitian sebelum ini yang menggunakan ketoprofen.

Yaitu efek analgetik maksimal didapatkan sekitar 120 menit; VAS nyeri dicatat pada skala  $10,4 \pm 2,1$  mm dengan demikian diharapkan menurunkan 87,5%<sup>(48)</sup>

Maka rumus diatas didapatkan:  $n \text{ total} = 40$

Jumlah sampel dalam penelitian ini minimal adalah 40 penderita Dengan cara randomisasi penderita dibagi menjadi 2 kelompok masing-masing kelompok I ketoprofen 20 penderita dan kelompok II ketorolak 20 penderita. Semua penderita diberi penjelasan pada saat sebelum operasi tentang hal-hal yang berhubungan dengan prosedur yang akan dijalani serta bersedia untuk mengikuti penelitian dan mengisi lembar *informed consent* dan telah mendapatkan ijin dari komite etik kedokteran.

#### IV.5. CARA KERJA PENELITIAN

Seleksi penderita dilakukan saat kunjungan pra bedah. Penderita yang memenuhi kriteria dipilih sesuai dengan urutan nomer acak dan dibagi 2 kelompok yaitu kelompok ketoprofen dan kelompok ketorolak. Setelah disetujui komite etik, sampel diukur tekanan darah, nadi dan laju nafas istirahat sebagai data dasar.

Pasien dipuasakan 6 jam pra bedah, premedikasi diberikan sulfas atropin 0,01 mg/kg I.M dan Midazolam 0,07 mg/Kg Bb I.M. diruangan. Di kamar operasi (IBS) di pasang infus dengan kateter iv ukuran G18. Diberikan cairan (NaCl 0,9%), Segera kelompok I diberi Ketoprofen 100 mg I.V dalam cairan

normal salin 100 ml, kelompok II diberi Ketorolak 30 mg I.V, sebelum induksi. Induksi dengan *thiopentone* 5 mg/kgBb I.V dan suksametonium 1 mg/kgBb I.V kemudian dilakukan intubasi nasal. Operasi dilakukan. Pasien dilakukan pemeriksaan waktu perdarahan 30 menit setelah obat analgesi dimasukkan dengan cara Duke. Pemeliharaan anestesi menggunakan O<sub>2</sub> 40%, N<sub>2</sub>O 60%, Enfluran 1,5 – 2 vol%. Derajat nyeri dinilai dengan menggunakan VAS yang terdiri dari garis dengan skala 0 – 100. Skor 0 – 39 berarti tidak sakit, skor 40 – 79 berarti sakit, dan skor 80 – 100 berarti sakit sekali. Tekanan darah, frekwensi denyut jantung, frekwensi napas, VAS, Skor nyeri tenggorok, diukur menit ke 0, ke 30, ke 60 setelah operasi, diulang selanjutnya tiap 4 jam selama 24 jam. Dicatat kemungkinan penyulit dan efek samping dan kemudian diberikan pengobatan pada penderita.

#### IV.6. PENGUKURAN ALAT DAN OBAT-OBATAN

Pengukuran tekanan darah dilakukan dengan menggunakan *tensimeter criticon dinamap 845 XT*. Penghitungan frekwensi napas menggunakan *stop watch*.

Alat lain yang dibutuhkan:

Infus set. Kateter I.V G18. *Stopwatch* Alba, lanset, Skor VAS, Skor nyeri tenggorok, kertas penghisap darah.

Bahan<sup>2</sup> yang dibutuhkan: Ketoprofen injeksi. Ketorolak injeksi.

#### IV.7. PENGUMPULAN DATA DAN ANALISA DATA

Data dicatat dalam suatu lembar penelitian yang telah dirancang secara khusus, satu lembar untuk satu penderita, yang kemudian dipisahkan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok ketoprofen dan kelompok ketorolak. Data yang terkumpul selanjutnya diolah dengan menggunakan metode statistik SPSS dan uji statistik dengan *uji independent T test*.<sup>(49)</sup>

**BAB V**  
**HASIL PENELITIAN**

Penelitian dilakukan terhadap 40 penderita yang dibagi menjadi dua kelompok, 20 penderita kelompok ketoprofen 100 mg IV dan 20 penderita kelompok ketorolak 30 mg IV. Pada penelitian ini tidak ada sampel yang dikeluarkan. Uji Statistik untuk membandingkan kedua kelompok digunakan *Chi - Square test* untuk data normal meliputi variabel jenis kelamin, tingkat pendidikan, sedangkan untuk data numerik meliputi umur, berat badan, tekanan darah, laju nadi, laju napas, nilai VAS, nilai Skor Nyeri Tenggorok menggunakan *Independent T-test*. Uji kemaknaan digunakan harga *p* dua ekor (*Two - tail significance*) dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ .

Karakteristik penderita dan tanda vital preoperasi pada kedua kelompok berbeda tidak bermakna ( tabel 1 dan 2 ).

**Tabel 1. Data Demografi Penderita Kedua Kelompok**

Variabel	Kelompok Ketoprofen (n=20)	Kelompok Ketorolak (n=20)	p	Uji
Jenis kelamin :				
▪ Laki-laki	11 (68,75 %)	5 (31,25%)	0.105	X <sup>2</sup>
▪ Perempuan	9 (37,5%)	15 (62,5 %)		
Pendidikan :				
▪ SD	2	5	0.325	X <sup>2</sup>
▪ SMP	4	6		
▪ SMA	11	6		
▪ SMEA	2	1		
▪ Mahasiswa	1	2		
Berat badan	50.25±12.16	49.80±10.66	0.902	t
Lama operasi	44.80±22.75	38.25±19.08	0.392	t
Usia	22.70±5.92	24.35± 8.85	0.493	t
Haemoglobin	13.09±1.825	13.23±1.40	0.780	t
Clotting time	485.15±145.13	529.60±98.83	0.265	t

Keterangan: berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ).

Data demografi kedua kelompok secara statistik berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).



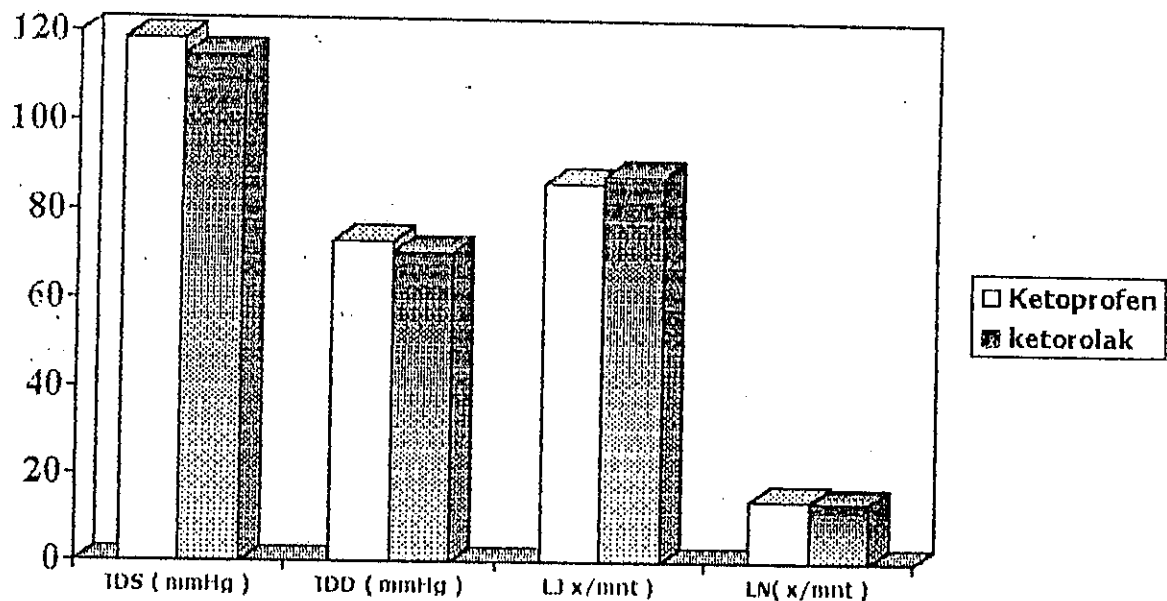
Tabel 2. Tekanan Darah, Frekwensi Napas dan Frekwensi Denyut Jantung.

Variabel	Kel. Ketoprofen	Kel. Ketorolak	P
TDS (mmHg)	118,65 ± 26,64	114,95 ± 15,51	0,595
TDD (mmHg)	73,3 ± 8,58	70,95 ± 7,11	0,352
FDJ (x/mnt)	86,6 ± 15,72	88,35 ± 17,03	0,737
FN(x/mnt)	14,45 ± 1,39	14,00 ± 0,00	0,165

TDS : Tekanan darah sistolik      TDD : Tekanan darah diastolik

FDJ : Frekwensi Denyut jantung      FN : frekwensi napas

Uji beda tekanan darah sistolik, diastolik, frekwensi napas dan frekwensi denyut jantung kedua kelompok berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).



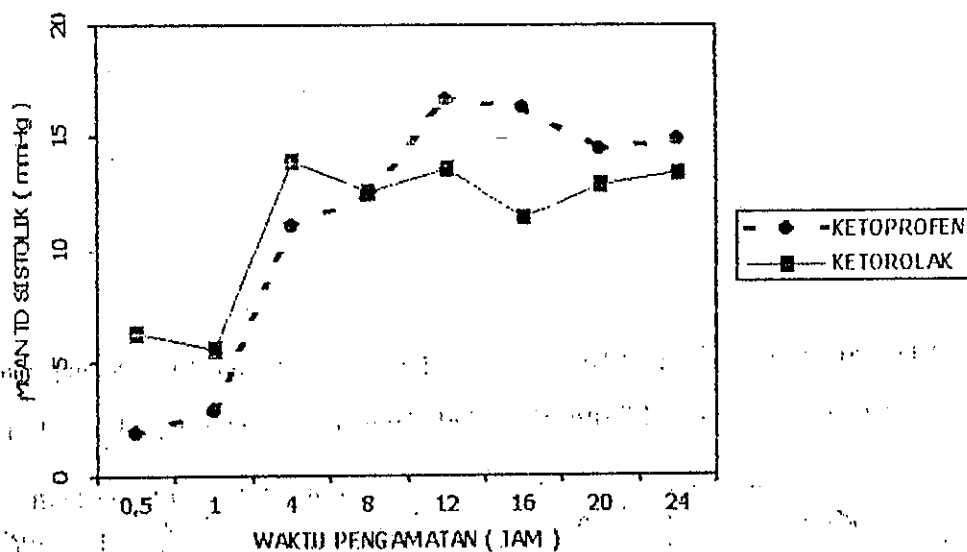
Grafik 1. Tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, frekwensi napas dan frekwensi denyut jantung kedua kelompok sebelum operasi berbeda tidak bermakna ( $p < 0,05$ ).

Tabel 3. Tekanan darah sistolik dan diastolik kedua kelompok selama 24 jam pasca bedah.

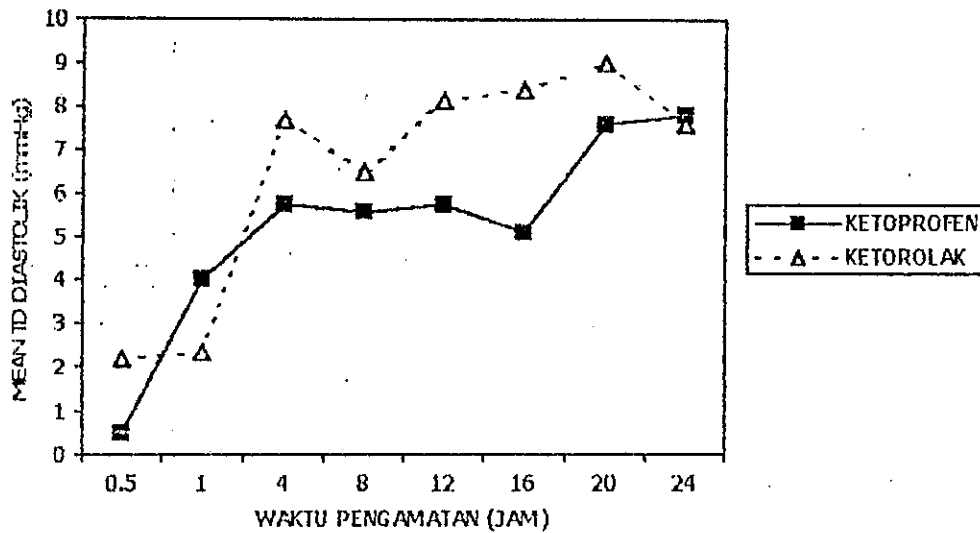
Waktu	Kelompok Ketoprofen		Kelompok Ketorolak		P	
	TDS	TDD	TDS	TDD	TDS	TDD
Setelah Intubasi	136,2 ± 16,93	85,25 ± 16,78	128,35 ± 14,5	79,75 ± 12,63	0,123	0,249
Menit ke 0	128,15 ± 15,7	72,85 ± 10,64	125,85 ± 14,53	74,65 ± 10,78	0,633	0,598
30	130,05 ± 17,21	73,35 ± 11,3	119,6 ± 12,52	72,45 ± 11,93	0,034	0,808
60	125,3 ± 16,04	68,85 ± 11,98	120,3 ± 10,28	72,3 ± 9,17	0,249	0,313
Jam ke IV	117,15 ± 10,45	67,1 ± 8,63	111,95 ± 8,26	66,95 ± 8,38	0,89	0,956
VIII	115,8 ± 12,49	67,3 ± 8,97	113,3 ± 7,48	61,15 ± 7,36	0,447	0,745
XI	111,5 ± 8,63	67,1 ± 7,93	112,3 ± 7,69	66,5 ± 8,57	0,759	0,819
XVI	111,85 ± 10,44	67,75 ± 7,97	114,5 ± 6,49	66,25 ± 7,11	0,342	0,534
XX	113,75 ± 10,1	65,25 ± 5,83	113 ± 8,07	65,65 ± 7,14	0,797	0,847
XXIV	113,3 ± 9,09	65,05 ± 6,73	112,45 ± 7,87	67,05 ± 6,52	0,754	0,346

Tekanan darah sistolik pada menit ke 0, 60, jam ke 4, 8, 12, 16, 20, 24 antara kedua kelompok berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Pada menit ke 30 kedua kelompok berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ).

Tekanan darah diastolik pada menit ke 0 hingga jam ke 24 berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).



Grafik 2. Perubahan rerata tekanan sistolik selama pasca bedah. Tekanan darah sistolik pada menit ke 0, 30, 60, jam ke 4, 8, 12, 16, 20, 24 antara kedua kelompok berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).



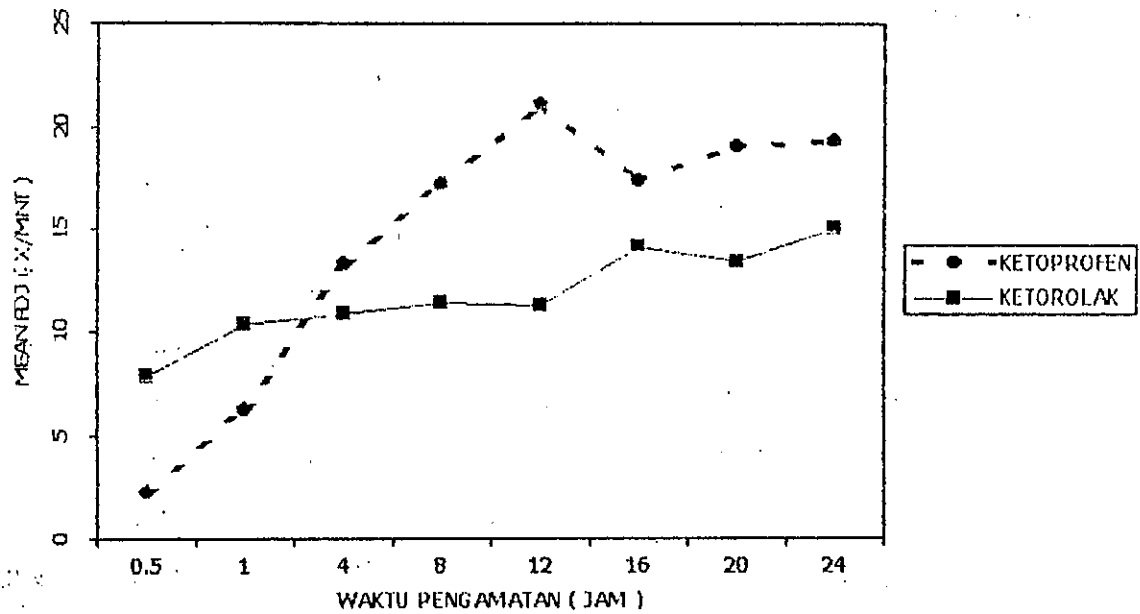
Grafik 3. Perubahan rerata tekanan diastolik selama pasca bedah. Tekanan darah diastolik kelompok ketoprofen pada menit ke 0 hingga jam ke 24 berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Tekanan darah diastolik kelompok ketorolak pada menit ke 0 hingga jam ke 24 berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Tabel 4. Frekwensi Denyut Jantung Kedua Kelompok Selama 24 jam Pasca Bedah

Waktu	Ketoprofen	Ketorolak	P
Menit ke 0	96,85 ± 17,61	96,95 ± 17,18	0,986
30	94,55 ± 15,98	89,05 ± 14,1	0,256
60	90,55 ± 13,44	86,55 ± 13	0,345
Jam ke IV	83,55 ± 11,27	86 ± 14,69	0,557
VIII	79,6 ± 9,05	85,5 ± 12,13	0,089
XII	75,7 ± 7,54	85,65 ± 7,88	0,00
XVI	79,45 ± 9,62	82,8 ± 9,49	0,275
XX	77,75 ± 8,43	83,55 ± 7,67	0,029
XXIV	77,5 ± 10,37	81,85 ± 7,71	0,141

Uji beda frekwensi denyut jantung kedua kelompok pada menit ke 0, 30, 60, jam ke 4, 8, 12, 16, 24, berbeda tak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Pada jam ke 20 berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ).

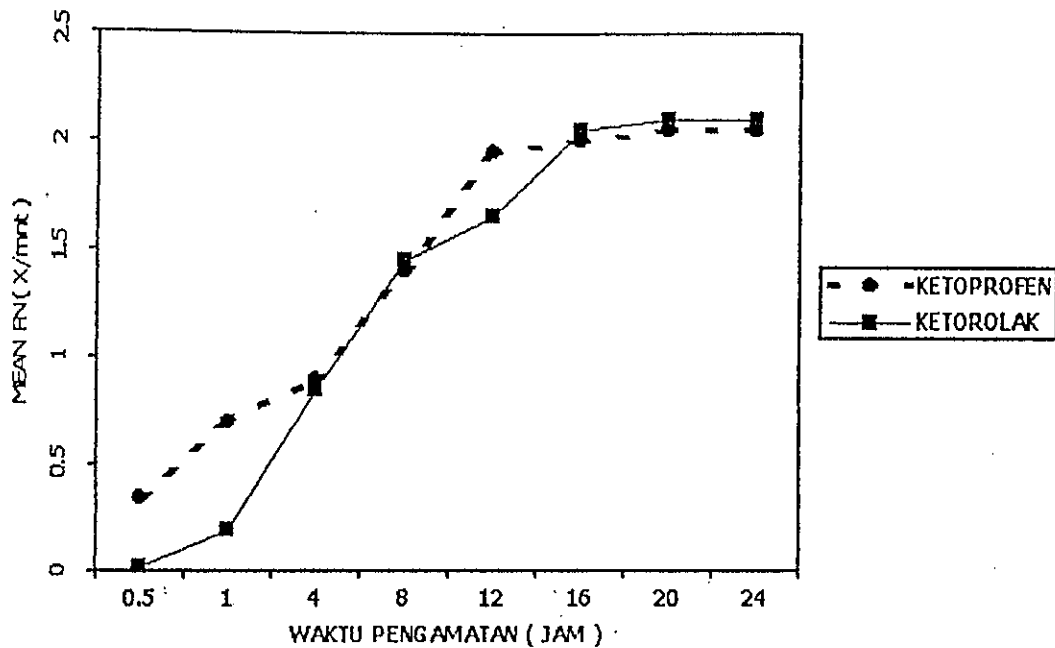


Grafik 4. Rerata frekwensi denyut jantung kelompok ketoprofen pada menit ke 0 hingga jam ke 24, berbeda tidak bermakna ( $p > 0.05$ ). Rerata frekwensi denyut jantung kelompok ketorolak pada menit ke 0 hingga jam ke 24, berbeda tidak bermakna ( $p > 0.05$ ).

Tabel 5. Laju Napas Kedua Kelompok Selama 24 jam Pasca Bedah.

Waktu	Ketoprofen	Ketorolak	P
Menit ke 0	16,2 ± 1,99	15,9 ± 0,64	0,986
30	15,85 ± 1,35	15,85 ± 0,49	0,256
60	15,5 ± 1,28	15,7 ± 0,47	0,345
Jam ke IV	15,3 ± 1,45	15,05 ± 0,60	0,558
VIII	14,8 ± 1,64	14,45 ± 1,19	0,089
XII	14,25 ± 1,21	14,25 ± 1,12	0,000
XVI	14,2 ± 1,20	13,85 ± 0,93	0,275
XX	14,15 ± 1,18	13,8 ± 0,89	0,298
XXIV	14,15 ± 1,18	13,8 ± 0,89	0,298

Uji beda frekwensi napas kedua kelompok pada menit ke 0, 30, 60, jam ke 4, 8, 16, 20, 24 berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), jam ke 12 berbeda bermakna ( $p < 0,05$ ).

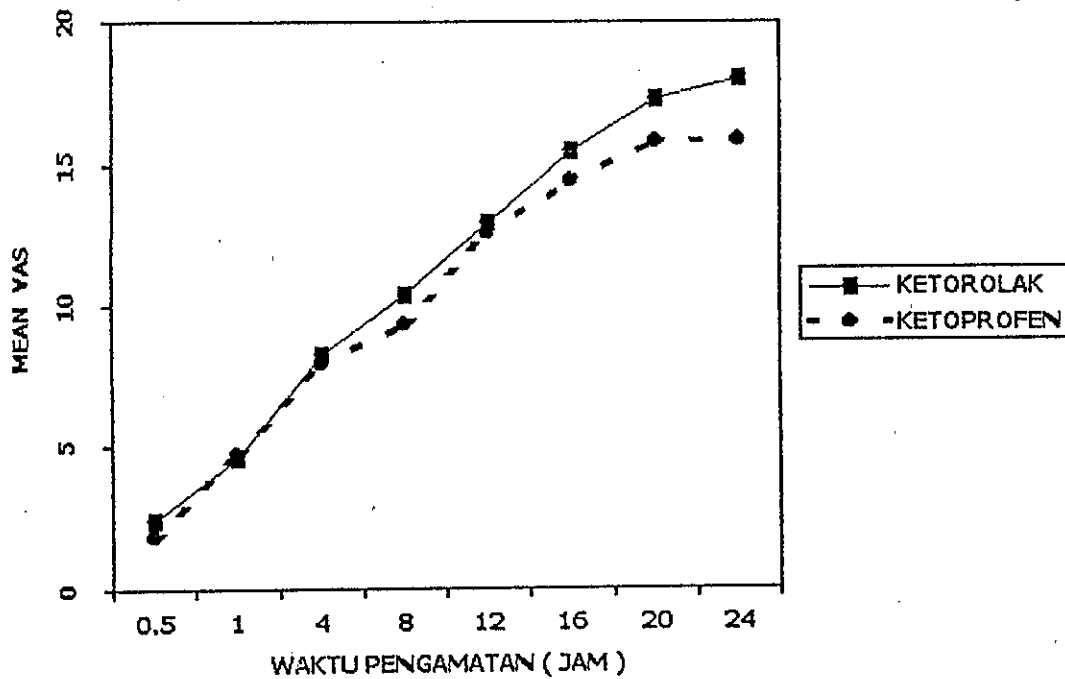


Grafik 5 Rerata frekwensi napas kelompok ketoprofen menit ke 0, 30, 60, jam ke 4, 8, 12, 16, 20, 24, berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). kelompok ketorolak menit ke 0, 30, 60, jam ke 4, 8, 12, 16, 20, 24, berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Tabel 6. Distribusi VAS Kedua Kelompok Selama 24 jam Pasca Sadar.

Waktu	Ketoprofen		Ketorolak		P
Menit ke 0	34,55 ±	2,82	30,55 ±	7,25	0,027
30	32,1 ±	3,61	28,7 ±	6,69	0,055
60	29,95 ±	3,75	25,85 ±	7,06	0,029
Jam ke IV	26,3 ±	5,42	22,6 ±	6,6	0,060
VIII	24,15 ±	4,28	21,2 ±	5,75	0,073
XII	21,55 ±	4,96	18,1 ±	4,85	0,032
XVI	19,05 ±	4,33	16,05 ±	4,55	0,039
XX	17,2 ±	3,66	14,7 ±	3,89	0,043
XXIV	16,5 ±	3,15	14,65 ±	3,83	0,104

Uji beda nilai VAS kedua kelompok pada menit ke 0,30,60, jam ke 12, 16, 20 berbedabermakna ( $p < 0,05$ ). Pada waktu jam ke 4, 8, 24 berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).



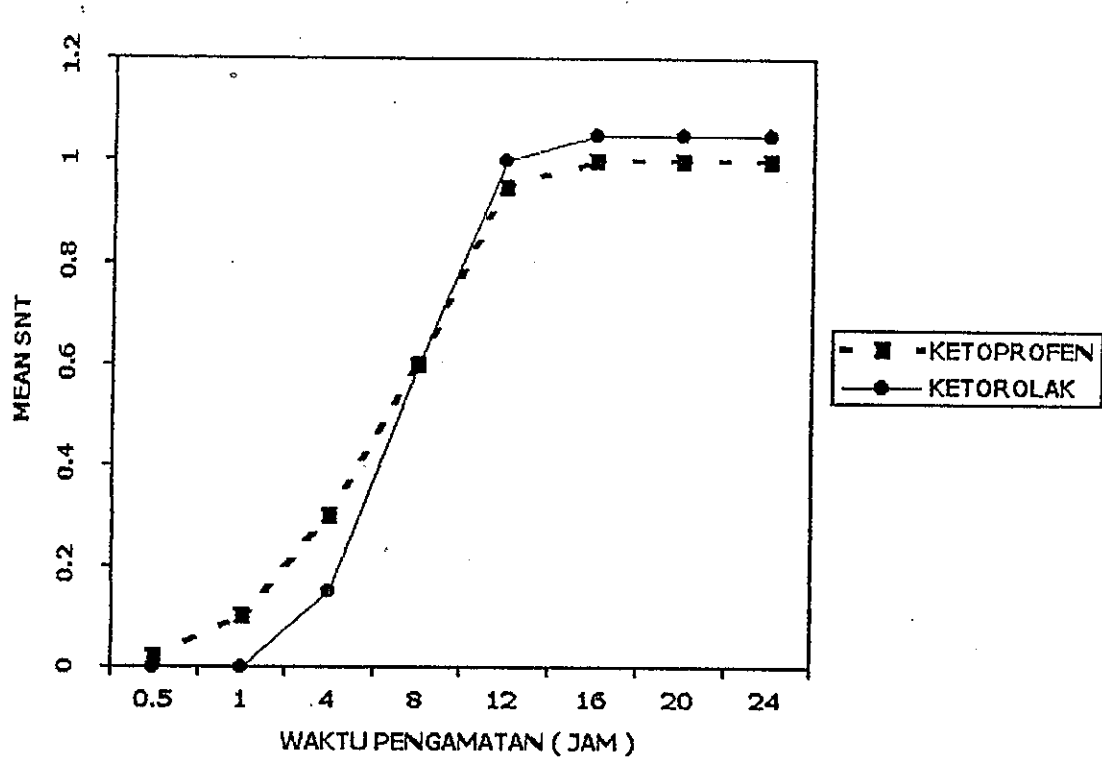
Grafik 6. Perubahan rerata nilai VAS kelompok ketoprofen pada menit ke 0,30,60, jam ke 12, 16, 20, 24, berbeda tidak bermakna ( $p < 0,05$ ). kelompok ketorolak pada menit ke 0,30,60, jam ke 12, 16, 20, 24, berbeda tidak bermakna ( $p < 0,05$ ).

Tabel 7. Distribusi Skor Nyeri Tenggorok kedua kelompok 24 jam pasca sadar.

Waktu	Ketoprofen	Ketorolak	P
Menit ke 0	2,2 ± 0,41	2,1 ± 0,31	0,058
30	2,25 ± 0,44	2,1 ± 0,31	0,674
60	2,1 ± 0,31	2,1 ± 0,31	0,145
Jam ke IV	1,9 ± 0,31	1,95 ± 0,39	0,828
VIII	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,61	0,574
XII	1,25 ± 0,44	1,1 ± 0,31	0,334
XVI	1,2 ± 0,41	1,05 ± 0,22	0,159
XX	1,2 ± 0,41	1,05 ± 0,22	0,159
XXIV	1,2 ± 0,41	1,05 ± 0,22	0,159

SNT : Skor Nyeri Tenggorok.

Uji beda nilai skor nyeri tenggorok pada menit ke 0 hingga jam ke 24 berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).



Grafik 7 Perubahan rerata nilai skor nyeri tenggorok.

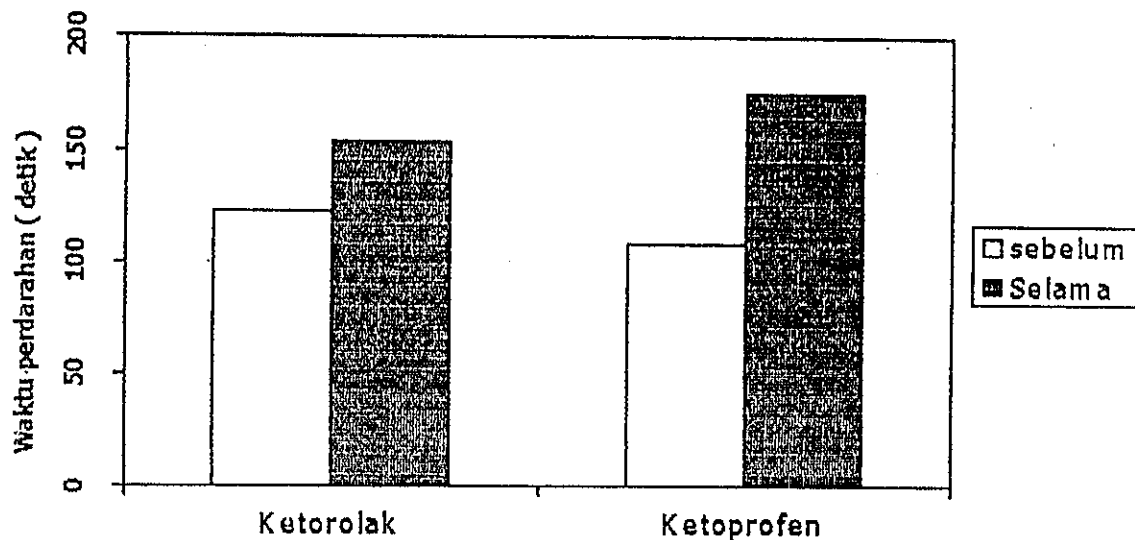
Rerata nilai skor nyeri tenggorok kelompok ketoprofen pada menit ke 0 hingga jam ke 24 berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), kelompok ketorolak pada menit ke 0 hingga jam ke 24 berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Tabel 8. Efek Samping Waktu Perdarahan Sebelum Perlakuan dan Selama Operasi.

	Ketoprofen	Ketorolak	P
BT Sebelum Operasi	109 ± 40,12	129,3 ± 92,78	0,375
BT selama Operasi	175,2 ± 47,77	154 ± 30,72	0,11

BT : *Bleeding time.*

Uji beda waktu perdarahan kedua kelompok sebelum operasi dan selama operasi berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).



Grafik 8. Perubahan rerata waktu perdarahan kelompok ketoprofen sebelum operasi dan selama operasi berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ), kelompok ketorolak sebelum operasi dan selama operasi berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ).

Tabel 9. Efek Samping Kedua Kelompok

	Kelompok ketoprofen	Kelompok ketorolak
Mual	1	1
Muntah	1	-
Kembung	-	-
Konstipasi	-	-
Nyeri lambung	-	-
Depresi napas	-	-

Efek samping rasa mual kelompok ketoprofen 1(5%) penderita dan 1 (5%) dari kelompok ketorolak. Muntah 1 (5%) dari kelompok ketoprofen, Tidak didapatkan pada kelompok ketorolak. Efek samping depresi napas, nyeri lambung, konstipasi, kembung tidak dijumpai pada kedua kelompok.



## BAB VI

### PEMBAHASAN

Nyeri merupakan penderitaan yang paling sering ditemukan dan tetap merupakan problem dalam dunia kedokteran. Hal ini disebabkan karena perasaan nyeri bukan hanya berkaitan dengan kerusakan secara struktural dari saraf dan jaringan, tetapi menyangkut juga kelainan pada *neurotransmitter*. Persepsi rasa nyeri dimodulasi oleh kortek yang dapat mengubah yakni meningkatkan atau menurunkan persepsi terhadap bermacam-macam *signal* yang diterima oleh tubuh. *Signal* ini disebabkan stimulus tertentu akan disampaikan melalui *tranduksi*, *transmisi*, dan akan sampai ke sistem saraf pusat yang akan menentukan persepsi nyeri. Secara umum persepsi rasa nyeri merupakan suatu *signal* dari kerusakan jaringan dimana kerusakan ini dapat dilokalisir. Intensitas dan kualitas nyeri dapat memberikan gambaran tentang tingkatan dari kerusakan tersebut dan intensitas nyeri ini bisa berbeda-beda pada setiap individu <sup>(1)</sup>. Penting mengetahui mekanisme timbulnya nyeri, upaya mengurangi rasa nyeri dan memilih analgetik yang rasional untuk mengatasi nyeri pasca bedah. Tujuan pemberian *NSAID* sebelum operasi yaitu sebelum terjadi pelepasan prostaglandin akibat trauma operasi, menghambat produksi prostaglandin di daerah trauma, menekan nyeri pasca bedah dan menekan komplikasi akibat nyeri. Mekanisme *NSAID* di perifer menginhibisi kerja enzim *cyclo-oxygenase*. Enzim ini bekerja sebagai biosintesa prostaglandin, tromboksan. Pelepasan prostaglandin dari jaringan yang rusak atau trauma akan memberi reaksi lokal berupa inflamasi yang oleh otak dinilai sebagai nyeri. <sup>(6,7,31,30)</sup> Didalam studi yang terdahulu, telah didemonstrasikan bahwa pemberian analgetik sebelum irisan bedah dapat mengurangi nyeri pasca bedah dan hiperalgesia disekitar luka operasi, seperti pada bedah mulut dengan dosis tunggal ibuprofen ( Clifford JW dkk 1993 ), tonsilektomi dengan ketorolak 1 mg/kgBb ( Rusy dkk 1995 ), tonsilektomi dengan ketoprofen 100 mg, dan ketorolak 30 mg ( Tarkilla P dkk 1998 ), tonsilektomi dengan *fentanil citrate oral* ( Richard MD dkk 1998 ), tonsilektomi dengan *oral clonidine* ( Mikawa dkk 1996 ), tonsilektomi dengan *spray topical lidocaine* ( Elhakim M dkk 1995 ). <sup>(7,8,51,52,53,54,55)</sup>

Penderita dalam penelitian ini memiliki status fisik ASA I – II, pendidikan cukup, mengerti informasi derajat nyeri dengan menggunakan skala VAS. Data demografi dan data klinis dasar didapatkan bahwa berbeda tidak bermakna, hal ini menunjukkan bahwa variabel-variabel tersebut telah tersebar secara merata pada kedua kelompok sehingga pengaruhnya terhadap nilai VAS dapat diabaikan. Sjaftar dkk tahun 1987 didapatkan hasil bahwa efektifitas analgesi ketoprofen 100 mg *supositoria* sebanding dengan petidin 100 mg kontinu drip.<sup>(56)</sup> Bernard MJ dkk tahun 1994 didapatkan hasil bahwa efektifitas analgesi ketoprofen 200 mg intravena sebanding dengan morfin *extradural* 4 mg pada nyeri pasca *hip knee arthroplasty*.<sup>(57)</sup> Basuki G dkk tahun 1998 didapatkan hasil bahwa efektifitas analgesi ketoprofen 1,5 mg / kgbb IV sama dengan fentanil 2ug/kg IV pada appendektomi anak.<sup>(58)</sup> Timerding dkk 1997 didapatkan hasil bahwa efektifitas analgesi ketorolak 30 mg intravena sama dengan petidin 50 – 100 mg IV , morfin 2-4 mg IV.<sup>(59)</sup> Bernard M tahun 1994 efek analgesi ketoprofen 100 mg tercapai bila terdapat inhibisi sintesa prostaglandin dengan konsentrasi kecil dalam plasma sebesar 2 ug/liter.<sup>(58)</sup> Ketoprofen menembus *blood brain barrier* secara cepat dalam 15 menit, konsentrasi dalam cairan serebrospinal *equilibrium* dengan serum selama 2 – 13 jam ( Netter 1985 ).<sup>(59)</sup> Jallad dkk efek analgesi ketorolak 30 mg tercapai bila terdapat inhibisi sintesa prostaglandin dengan konsentrasi kecil dalam plasma sebesar 0,040 mg/liter/kg atau 2,24 – 2,99 mg/l.<sup>(60)</sup>

Pada penelitian ini tidak sulit mengevaluasi VAS, karena umumnya berpendidikan SMP, sedang umur penderita antara 16 – 40 tahun dengan demikian komunikasi dan penilaian derajat nyeri menjadi lebih mudah. Tabel 6 VAS kedua kelompok menit ke 0, 30, 60, jam ke 12, 16, 20 berbeda bermakna. Kelompok ketorolak VAS nya lebih rendah dibanding kelompok Ketoprofen. Pada penelitian ini sebelum induksi, selama dan sesudah operasi sama sekali tidak diberikan obat opioid. Gillis dkk tahun 1997 cara kerja NSAID dengan NSAID tidak berbeda satu dengan lainnya namun secara farmakodinamik ( aktifitas analgesi, antiinflammasi, antipiretik, efek hematologis, efek gastrointestinal ) ketorolak mempunyai *efficacy* yang signifikan berbeda dengan NSAID lainnya.<sup>(60)</sup> Pada penemuan metaanalisa

McCormack bahwa ketorolak 10 – 30 mg lebih baik analgesianya dari ketoprofen 100 mg.<sup>(50)</sup> Mahernoor dkk tahun 1992 pemberian sirup ketorolak 1 mg/kgBB dibanding sirup acetaminofen 10 mg/kgBB nilai VAS nya berbeda bermakna, dikatakan tidak diberikan opioid sebelum maupun sesudah operasi.<sup>(61)</sup> Tarkilla dan Saarnivaara tahun 1998 VAS Ketoprofen 100 mg IV dan Ketorolak 30 mg IV, diklofenak 75 mg pada tonsilektomi berbeda tidak bermakna dimana sebelumnya telah diberikan *oxycodone* sebelum induksi, ( *onset* 5 menit *durasi* 4 jam ), dikatakan pemberian analgetik NSAID dan opioid yang cukup sebelum operasi akan menghasilkan nilai VAS yang berbeda tidak bermakna.<sup>(62)</sup> Kehlet H dkk tahun 1993, Clifford JW tahun 1993 dikatakan kombinasi obat NSAID dan opioid menekan sensitisasi perifer dan sentral secara bersamaan bersifat sinergis sehingga dihasilkan analgesia yang optimal, menghambat respon stress akibat pembedahan, secara dramatis akan meningkatkan lama rawat inap, mobilisasi yang cepat, pemberian nutrisi oral sedini mungkin.<sup>(7, 62)</sup>

Pemeriksaan kortisol kadar ketoprofen dan ketorolak tidak dilakukan dalam plasma oleh karena keterbatasan sarana / prasarana yang ada, namun melihat hasil nilai VAS kedua kelompok dapat dijadikan gambaran besarnya kadar obat-obat tersebut dalam plasma.

Disimpulkan bahwa ketorolak 30 mg IV memiliki efektifitas analgesi yang lebih baik (  $p < 0,05$  ), dalam mengatasi nyeri pasca tonsilektomi dibanding dengan ketoprofen 100 mg IV.

Efek tekanan darah sistolik dan diastolik ( tabel 3 ) pada kedua kelompok berbeda tidak bermakna (  $p < 0,05$  ). Tekanan darah sistolik menit ke 0, 60, jam ke 4, 8, 12, 16, 20, 24, kedua kelompok berbeda tidak bermakna (  $p > 0,05$  ) tetapi pada menit ke 30 berbeda bermakna (  $p < 0,05$  ). Tekanan darah diastolik pada menit ke 0 hingga jam ke 24 berbeda tak bermakna (  $p > 0,05$  ). Schwenger KJ dkk tahun 1997 didapatkan hasil bahwa pemberian ketorolak 30 mg IV tidak berpengaruh terhadap tekanan darah diastolik, sistolik.<sup>(60)</sup> Willer JC dkk tahun 1989 didapatkan hasil bahwa pemberian ketoprofen tidak berpengaruh terhadap tekanan darah dan laju jantung.<sup>(14)</sup>

Efek frekwensi denyut jantung ( tabel 4 ) kedua kelompok pada umumnya berbeda tak bermakna. Waktu paruh ketoprofen 2-4 jam, puncak 120 menit, durasi 8-

12 jam, Ketorolak 5,2 jam, puncak 120 menit, durasi 4-6 jam. Penelitian MC. Ardle dkk bahwa ketorolak tidak berpengaruh pada parameter jantung dan hemodinamik.<sup>(50)</sup>

Efek frekwensi napas ( tabel 5 ) kedua kelompok didapatkan berbeda tidak bermakna (  $p>0,05$  ). Penelitian Hamunenck dkk tahun 1997 didapatkan ketorolak tidak mendepresi ventilasi.<sup>(50)</sup> Mahernoor FW dkk tahun 1992 didapatkan hasil bahwa ketorolak tidak mendepresi napas.<sup>(61)</sup> Menurut Rich GF dkk tahun 1992 didapatkan bahwa ketorolak dosis 30 mg – 90 mg tidak mendepresi napas dan tidak mempengaruhi hemodinamik.<sup>(62)</sup> Bernard M dkk tahun 1994 didapatkan ketoprofen 200 mg tidak mendepresi napas.<sup>(63)</sup> Souter AJ dkk tahun 1994 didapatkan ketorolak 0,4 mg/kg BB tidak mempengaruhi frekwensi napas, *tidal volume*, dan *minute volume*.<sup>(61)</sup>

Pada ( tabel 7 ) dapat dilihat bahwa nilai Skor nyeri tenggorok antara kedua kelompok pada menit ke 0 hingga jam ke 24, berbeda tidak bermakna, secara klinis berbeda tetapi secara statistik berbeda tidak bermakna.

Efek samping ( tabel 8 ) waktu perdarahan sebelum dan selama operasi berbeda tidak bermakna (  $p>0,05$  ). Waktu perdarahan sebelum perlakuan kelompok ketoprofen  $109 \pm 40.12$ , kelompok ketorolak  $129 \pm 92.78$  . Nilai setelah perlakuan kelompok ketoprofen  $175 \pm 47.77$ , kelompok ketorolak  $154 \pm 30.72$  berarti terjadi peningkatan waktu perdarahan tetapi peningkatan tersebut tidak melebihi limit batas atas nilai normal waktu perdarahan yaitu 1-3 menit.<sup>(40)</sup> Bailey dkk tahun 1997 didapatkan peningkatan waktu perdarahan yang masih dalam batas normal pada ketorolak, kontraindikasi bila diberikan pada penderita gangguan hemostasis sebelumnya, dan bila diberikan sebagai *prophylactic analgesic* sebelum operasi besar.<sup>(64)</sup> Varrassi G dkk tahun 1994 didapatkan pemberian ketorolak kontinu 2 mg/jam selama 24 jam tidak merubah *protrombin time (PT)*, dan *partial thromboplastin time (PTT)*.<sup>(66)</sup> Brian K dkk tahun 1995 pemberian ketorolak sebelum *cholecystectomy* tidak meningkatkan perdarahan.<sup>(65)</sup> Niemi TT dkk tahun 1997 ketorolak 30 mg, ketoprofen 100 mg meningkatkan waktu perdarahan tetapi masih dalam batas normal<sup>(9)</sup> Sutters tahun 1995 berkesimpulan bahwa ketorolak tidak meningkatkan resiko perdarahan.<sup>(16)</sup> Moir DD tahun 1998 alat untuk menghitung jumlah

perdarahan akibat operasi, darah yang terserap dikain, darah dalam *suction* adalah: *Rustad-ohlin perdometer ( a Haemoglobine extraction-dilution method )* ( akurasi 98%).<sup>(66)</sup> Pada penelitian ini tidak dihitung jumlah perdarahan karena alat tersebut tidak didapatkan. Gibbs NM dkk tahun 1995 didapatkan bahwa kelainan haemostasis dan trombosis adalah proses yang kompleks, melibatkan interaksi dinamik antara platelet, faktor pembekuan dan endotel vaskuler, untuk masa sekarang ini satu-satunya tes koagulasi rutin yang menilai kontribusi endotel vaskuler adalah waktu perdarahan.<sup>(67)</sup> *Agent inhalasi* dan obat-obat untuk keperluan induksi pada penelitian ini diketahui tidak meningkatkan waktu perdarahan dan jumlah perdarahan sesuai penelitian Hirakata dkk tahun 1995 bahwa enfluran tidak menimbulkan efek *reduksi ligand-binding affinity of the platelet Tromboksen A<sub>2</sub> reseptor*.<sup>(68)</sup> Kokki dkk tahun 1998 didapatkan pemberian ketoprofen 0,3 mg/kg BB dan 1 mg/kgBB aman untuk anak.<sup>(69)</sup> Nikanne tahun 1997 ketoprofen 0,5 mg/kgBB dan 2 mg/kgBB IV tidak meningkatkan perdarahan<sup>(70)</sup>

Efek samping mual yang didapatkan pada kelompok ketoprofen adalah sebanyak 1 orang ( 5 %), sebanyak 1 orang ( 5 %) pada kelompok ketorolak. Muntah didapatkan 1 orang pada kelompok ketoprofen. Varrasi ketorolak menyebabkan mual-muntah,<sup>(56)</sup> sakit kepala, drowsiness, dizziness.<sup>(50)</sup> Nikanne ketoprofen 2 mg/kgBB menimbulkan reaksi alergi berupa urtikaria, dikatakan pada penelitian ini juga menggunakan tracurium yang juga menyebabkan *histamin release*.<sup>(70)</sup> Kokki mual-muntah tidak didapatkan.<sup>(69)</sup>

## **BAB VII**

### **KESIMPULAN**

Ketorolak 30 mg Intravena memiliki efektivitas analgesi yang lebih baik dari ketoprofen 100 mg intravena pasca bedah tonsilektomi.

Ketoprofen 100 mg IV dan ketorolak 30 mg tidak menyebabkan gangguan tekanan darah, frekwensi denyut jantung, frekwensi napas pasca tonsilektomi.

## BAB VIII

### SARAN

Pada nyeri pasca tonsilektomi dapat digunakan ketorolak 30 mg I.V. untuk pelayanan yang lebih baik bagi penderita.

Nyeri bersifat sangat subyektif, para meter yang dipakai dalam menilai nyeri inipun bersifat subyektif. Untuk gambaran obyektif dari penilaian nyeri perlu dilakukan pemeriksaan kadar kortisol dalam plasma.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar, dosis obat yang berbeda dan jenis operasi lain.

## Daftar Kepustakaan

1. Knape KG. Postoperative analgesia in geriatric patients. In: Smith RB, Gurkowski MA, Bracken CA. Anesthesia and pain control in the geriatric patient. New York. Mc Graw-Hill Inc 1995: 457 – 75.
2. Riwanto I. Pengelolaan nyeri pasca bedah. Dalam: Soetedjo, Indra W, Hertanto WS, Soeharyo H. Penatalaksanaan nyeri masa kini dan mendatang. Badan penerbit Universitas Diponegoro. Semarang 1996: 1 – 49.
3. Aritomoyo D. Insiden tonsilitis akuta dan kronika pada poliklinik RS DR. Kariadi Semarang Tahun 1978. Dalam: Roezin A, Nizar NW. Kumpulan naskah Kongres Nasional VI PERHATI. Medan 1980: 249 – 56.
4. Tewary AK, Cable HR, Barr GS. Steroids and control of post-tonsillectomy pain. The journal of laryngology and otology 1993; 107: 605 – 6.
5. Unlu Y, Tekalan SA, Cemiloglu R, Ketency I, Kutluhan A. Guillotine and dissection tonsillectomy in children. The Journal of Laryngology and Otology 1992; 106: 817 – 20.
6. Purba JS. Peran Neurotransmitter dalam patofisiologi nyeri. Sub bagian Neuroendokrin, Bagian Neurologi, RSCM Jakarta: 1-7
7. Clifford JW, Mun SC. Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. Anesthesia Analgesia 1993; 77: 362 – 79.
8. Tarkkila P, Saarnivaara L. Ketoprofen, diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults?. British journal of anaesthesia 1999; 82 (1): 56 – 60.
9. Niemi TT, Taxell C, Rosenberg PH. Comparison of effect of intravenous ketoprofen, ketorolac and diclofenac on platelet function in volunteers. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 1997; 41: 1353 – 8.



10. Gandini R, Cunietti E, Pappalepore V. Effects of intravenous high doses of ketoprofen on blood clotting, bleeding time and platelet aggregation in man. *The Journal of International Medical Research* 1983; 11: 243 – 7.
11. El Baz MA, Nasser MTE. Emergency treatment of renal colic with intravenous ketoprofen. *International Urology and Nefrology* 1995; 27 : 245 – 9.
12. Rorarius MG, Souminen P, Baer GA, Romppanen O, Tuimala R. Diclofenac and ketoprofen for pain treatment after elective caecarean section. *Brithish Journal of Anaesthesia* 1993; 70: 293 – 7.
13. Niemi L, Touminem M, Pitkanen, Rosenberg PH. Comparison of parenteral diclofenac and ketoprofen for postoperative pain relief after maxillofacial surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995; 39: 96-9.
14. Willer JC, Broucker T, Bussel B, Brami AR, Harrewyn JM. Central analgesia effect of ketoprofen in humans: electrophysiological evidence for a supraspinal Mechanism in a double-blind and cross-over study. *Pain* 1989;38:1 – 7.
15. Rhone Poulenc Rorer. A New Concept in Analgesia. In: Medical affairs presentation on RPR national sales conference. Perth 1995: 22 – 24 January.
16. Sutters KA, Levine JD, Dibble S. Analgesic efficacy and safety of single dose intramuskuler ketorolac for postoperative pain management in children following tonsillectomy. *Pain* 1995; 61: 145 – 53.
17. Murphy WG, Davies MJ, Eduardo A. The haemostatic response to surgery and trauma. *Br J Anaesthesia* 1993; 70: 205 – 13.
18. Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257: 1276 – 9.
19. Mc Cormack K. Non steroidal antiinflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994; 59: 9 – 43.

20. Buckley MM-T, Brogden RN. Ketorolac a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 39: 86 – 109.
21. Jung D, Mroszczak EJ, Wu A, et al. Pharmacokinetic of ketorolac and p-hydroxy ketorolac following oral and intramuskular administration of ketorolac tromethamine. *Pharmaceutical Res* 1989; 35: 423 – 5.
22. Vadeboncouer TR. Management of postoperative pain. In: Longnecker DE, Murphy FL. *Introduction to anesthesia*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia. WB Saunders Company 1997: 456 – 66.
23. Guyton AC, Hall JE. Sensory receptors neuronal circuits for processing information tactile and position senses. In: *Human Physiology and Mechanisms of Disease*. 9<sup>th</sup> ed. Mississippi. WB Saunders Company 1997: 385 – 90.
24. Bowdel TA. Pharmacology of analgesia. In: Healy TEJ, Cohen PJ. *A Practice of anesthesia*. Ed 6<sup>th</sup>. Philadelphia. Little Brown Company 1995: 900 – 24.
25. Wong HY. Non opioid analgesics use in perioperative period In: Collins VJ. *Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia*. 1<sup>st</sup> ed. Baltimore. Williams and Wilkins company 1996: 544 -- 81, 599 – 610.
26. Morgan GE, Mikhail MS. Pain management. In: *Clinical Anesthesiology*. 2<sup>th</sup> ed. Los Angeles. Prentice – Hall International. Inc 1996: 274 – 7.
27. Tamra AH. Nyeri akut mekanisme dan prinsip pengelolaannya. Dalam: *Pertemuan Ilmiah Regional I Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. Simposium Nyeri*. Desember 1999; 17 – 23.
28. Ballenger JJ. Anatomy of The oral cavity and pharynx : physiologic and surgical aspects. In: *Ballenger JJ. Diseases of the nose, throat, ear, head, and neck*. 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Lea & Febiger 1991; 259 – 71.
29. Staf ahli bagian THT RSCM FKUI Indonesia. Tonsil. Dalam: *Penyakit telinga, hidung, tenggorok, kepala dan leher*. Jakarta. Binarupa Aksara 1994; 346 – 58.

30. Beasley P. Anatomy of pharynx and oesophagus. In: Kerr AG, Groves J, Wright D. Basic Sciences Scott-brown's Otolaryngology. 5<sup>th</sup> ed. London. Butterworths 1987; 267 – 70.
31. Sidharta P. Pemeriksaan nervus glossofaringeus dan nervus vagus. Dalam: Tata pemeriksaan klinis dalam neurologi. Bagian neurologi universitas Atmajaya. Edisi ke- 2. Jakarta. PT Dian Rakyat 1980; 335 – 7
32. Langman MJS, Weil J, Wainwright P, Lawson DH. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994; 343: 1075 – 8.
33. Lea. F. Disorders of hemostasis and coagulation. In: Lee GR, Bitheu TC, Foerster J, Athens JW, Iuhem JN. Wintrobe's Clinical Hematology. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia. Lea and Febiger 1993; 1405 – 6.
34. Dordoni PL, Della M, Stefanelli A. Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function. Anaesthesia 1994; 49: 1046 – 9.
35. Firkin BG. The pletelet and its disorders. 1<sup>st</sup> ed. England. MTP Press Limited 1984; 25 – 8, 42 – 5, 100 – 1.
36. Rodriguez LAG, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994; 343: 769 – 72.
37. Andrew J, Souter, Fridman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Anesthesiology Analgesia 1994; 79 : 1178 – 90.
38. Levine HL, May M. Office evaluation of nasosinus disorders. In: Endoscopic sinus surgery. 1<sup>st</sup> ed. New York. Thieme Medical Publishers, INC 1992; 63, 107.
39. Handler SD, Richmond KH, Miller L, Baranak CC. Post tonsilektomy hemorrhage: Incidence, prevention and management. Laryngoscope 1986; 96: 1243 – 7.

40. Gandasoebrata R. Masa perdarahan. Dalam: Penuntun Laboratorium Klinik. Jakarta. Penerbit Dian Rakyat 1968; 52-3.
41. Kantor TG. Ketoprofen: A Review of its pharmacologic and clinical properties. *Pharmacotherapy* 1986; 6 ( 3 ) : 93 – 103.
42. Queneau P, Decousus H, Ollagnier M, Cherrah Y, Perpoint B, Hocquart J. Chronokinetics of ketoprofen administered orally and by continuous intravenous infusion. *Revue du Rhumatisme* 1985; 52 (6): 403 – 8.
43. Guyonnet JC, Julou L. Relation ship between the inhibitory activity on RCS and prostaglandins synthesis and the antiinflammatory activity of ketoprofen and several other non steroidal antiinflammatory agents. *Rheumatology Rehabilitation* 1976; suppl: 11 –4.
44. Schachtel BP. Sore throat pain. In: Max BM, Portenoy RK, Laska EM. *Advances in pain research and therapy the design of analgesic clinical trials*. New york. Raven Press 1991; 18; 393 – 407.
45. Woolf CJ. A New strategy for the treatment of inflammatory pain prevention or elimination of central sensitization. *Drugs* 1994; 47 ( suppl 5 ) : 1 – 9.
46. David M, Stout. Corelation of endotracheal tube size with sore throat and hoarness following general anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 67: 419 – 21.
47. Praktinya AW. *Dasar-dasar metodologi penelitian kedokteran dan kesehatan*. Jakarta. PT Raja Grafindo Persada 1986; 23 – 32, 33 – 46, 146 – 51.
48. Castagnera L, Macouillard G, Destribats B, Esposito J, Harrewyn JM. Study of the analgesic effectiveness of intravenous ketoprofen in orthopedic surgery. *Paris* 1988; 64: 2179 – 82.
49. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-daeaar metodologi penelitian klinis*. Jakarta. Binarupa Aksara 1995; 10 – 25, 156 – 64, 187 – 97.
50. Gillis JC, Brogden RN. Ketorolac A Reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs* 1997; 53: 139-88.

51. Rusy LM, Houck CS, Sullivan LJ, Ohlms LA. A Double blind evaluation of ketorolac tromethamine versus acetaminophen in pediatric tonsillectomy : Analgesia and bleeding. *Anesthesia and analgesia* 1995; 80: 226- 9.
52. Richard MD, Melissa W, Patrick BK, Thomas KH, Michael JA. Premedication of pediatric tonsillectomy patients with oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesia and Analgesia* 1998; 86 : 66 – 70.
53. Mikawa. Katsuya, Nishina, Kahoru, Moekawa, Nobuhiro. Oral clonidine premedication reduces postoperative pain in children. *Anesthesia and Analgesia* 1996;82 : 225 – 30.
54. Elhakim M, Abdel H. Comparison of preoperative with postoperative topical lidocain spray on pain after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995; 39 : 1032 – 5.
55. Varrassi G, Panella L, Piroli A, Mariangeli F, David N, Wolman I. The effects of perioperative ketorolac infusion on postoperative pain and endocrine – metabolic response. *Anesthesia and Analgesia* 1994 ; 78 : 514 – 9.
56. Sjaftar, Tanra AH, Pieter J, Radjawane LE. Analgesia pasca bedah studi perbandingan ketoprofen supositoria dengan “ continous intravenous pethidine drips”. *Muktamar ahli bedah Indonesia ke IX. Bali. 5-9 juli. 1987.*
57. Basuki G, Sugesti S, Mardani H. Ketoprofen intravena 300 mg VS 200 mg perhari untuk nyeri pasca bedah tulang elektif. *Anastesia and critical care* 1998; 15 : 1-5.
58. Bernard M, Hommeril JL, Gouin F, Pinaud M. Ketoprofen for pain after hip and knee arthroplasty. *British journal of anaesthesia* 1994 ; 72 : 383 – 7.
59. Netter P, Lopicque F, Bamwarth B, Tanisier JN, Thomas P, Royer RJ. Diffusion of intramuscular ketoprofen into the cerebrospinal fluid. *European journal of clinical pharmacology* 1985; 29 : 319 – 21.
60. Forrest JB, Ellen L, Hettinger, Révell S. Ketorolac for postoperative pain management in children. *Drugs safety* 1997 ; 16 : 309 – 29.

61. Mahernoor FW, Jones MB, Richard EL, Schweiger C, White PF. Comparison of ketorolac and morphine as adjuvants during pediatric surgery. *Anesthesiology* 1992; 76 : 368 – 72.
62. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesthesia Analgesia* 1993; 77: 1048-56.
63. Rich GF, Schacterler, jeffrey C, Dafazio CA, Adams JM. Ketorolac doesnt decrease the MAC of halothane or depress ventilation in RATS. *Anesthesia and Analgesia*. 1992; 75 : 99 – 102.
64. Bailey, Richard, Christopher, Burgess, Lawrence. Ketorolac tromethamine and haemorrhage in tonsillectomy: Aprospective, randomized, double blind study. *Laryngoscope* 1997; 107 : 166 – 9.
65. Brian K, Brouska GW, Mongan PD, Ayala EF, Merill GA. Intravenous ketorolac tromethamine doesnt worsen platelet function during knee arthroscopy under general anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 81 : 119 – 24.
66. Moir DD. Anaesthesia for caesarean section an evaluation of a method using low concentrations of halothane and 50 per cent of oxygen. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 80 : 690 – 6.
67. Gibbs NM, Sear JW. Effect of ketorolac, bupivacaine and low dose heparin on thrombelastographic variables in vitro clinical investigation. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 75: 27-30.
68. Hirakata H, Ushikubi K, Shuh N, Yoshio H. The effect of inhaled anesthetics on the platelet aggregation and the ligand-binded affinity of the platelet thromboxane A<sub>2</sub> receptor. *Anesthesia & Analgesia* 1995; 81: 114-8.
69. Kokki H, Nikanne E, Touvinen K. I.V. Intraoperative ketoprofen in small children during adenoidectomy: a dose finding study. *British Journal of Anaesthesia* 1998;81:870-4.

70. Nikanne E, Kokki H, Touvinen K. Comparison of perioperative ketoprofen 2.0 mg.kg<sup>-1</sup> with 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> I.V. in small children during adenoitectomy. *British Journal of Anaesthesia* 1997; 79: 606 – 8.