



**PENGARUH KETOROLAK INTRA VENA TERHADAP
KADAR KREATININ URIN ENAM JAM PASCA BEDAH
DENGAN ANESTESI UMUM**

ARTIKEL ILMIAH

**Diajukan untuk memenuhi tugas dan
melengkapi syarat dalam menempuh
Program Pendidikan Sarjana
Fakultas Kedokteran**

Oleh:

**Maria Kristi Widhi Handayani
G2A003113**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2007**

HALAMAN PENGESAHAN

ARTIKEL KARYA TULIS ILMIAH

PENGARUH KETOROLAK INTRA VENA TERHADAP KADAR KREATININ

URIN PASIEN PASCA BEDAH DENGAN ANESTESI UMUM

yang disusun oleh

Maria Kristi Widhi Handayani

G2A003113

telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 25 Juli 2007 dan telah diperbaiki sesuai

saran-saran yang diberikan

TIM PENGUJI

Ketua Penguji

dr. Erie BPS Andar, Sp BS, PAK

NIP. 130 937 127

Dosen Penguji

Dosen Pembimbing

dr. Hardian

Prof. dr. H.Marwoto, Sp An, KIC

NIP. 131 875 466

NIP. 130 516 880

THE EFFECT OF INTRA VENOUS KETOROLAC IN SIX HOURS POST OPERATIVE URINE CREATININE IN PATIENTS WITH GENERAL ANESTHESIA

Maria Kristi Widhi Handayani¹, Marwoto²

ABSTRACT

Background: Ketorolac is a potent agent from non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) family that frequently used in a combined analgesic. In reducing pain it inhibits prostaglandin synthesis. This lowering level of prostaglandin creates endogen vasoconstriction in renal arteries, followed by decreasing glomerular filtration rate (GFR). Decreasing GFR correlates with decreasing creatinine secretion since creatinine only secreted by kidney. The aim of this study is to find out how much IV ketorolac can decrease urine creatinine.

Patients and Methods: This study is a 3rd phase of 2nd stage clinical trial with parallel design without matching, included 42 patients, divided into 2 groups using consecutive sampling and followed by block randomization. Samples were patients undergoing to elective surgery in Dr. Kariadi Hospital Semarang that fulfilling inclusion criteria that are: 16-40 years old, ASA physical status I-II, using general anesthesia, length of operation 2-3 hours, no contra indication for anesthetic agent, normal weight (Brocca 90%-110%); and not fulfilling exclusion criteria that are: having muscle, heart, or kidney diseases, and those that are cured with cimetidine, isoniazid, or gentamicin. The collected data for this study consist of demographics data and urine creatinine before and after operation. The data normality test was Shapiro-Wilk.

Result: The demographics and urine creatinine before operation data of ketorolac group and control group revealed no significant differences so that both group can be compared. The result of this study indicated that there were significant changes at urine creatinine in ketorolac group but no significant changes if we compared it with control group.

Conclusion: Thirty milligrams of ketorolac tromethamine intravenous decreases urine creatinine in patient with general anesthesia but it is not significant changes if compared with control.

Keywords: anesthesia, ketorolac, urine creatinine

¹ Student of Medical Faculty Diponegoro University

² Tutors at Department of Anesthesiology Medical Faculty Diponegoro University

PENGARUH KETOROLAK INTRA VENA TERHADAP KADAR KREATININ URIN 6 JAM PASCA BEDAH DENGAN ANESTESI UMUM

Maria Kristi Widhi Handayani¹, Marwoto²

ABSTRAK

Latar Belakang: Ketorolak adalah salah satu obat golongan anti inflamasi non steroid (AINS) yang cukup sering digunakan dalam kombinasi penghilang rasa nyeri. Ketorolak menghambat sintesa prostaglandin yang merupakan salah satu mediator nyeri, namun hal ini juga menyebabkan vasokonstriksi endogen yang diikuti oleh penurunan filtrasi glomerulus. Turunnya filtrasi glomerulus disertai dengan penurunan sekresi kreatinin yang semata-mata diekskresikan oleh ginjal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui berapa besar ketorolak intra vena menurunkan kadar kreatinin urin. (70 kata)

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinik tahap 2 fase 3 dengan desain paralel tanpa *matching*. Subyek penelitian sejumlah 42 pasien diambil menggunakan *consecutive sampling* yang dibagi menjadi 2 kelompok menggunakan *block randomization*. Subyek penelitian adalah pasien yang akan menjalani operasi elektif di RS Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi yaitu: berumur 16-40 tahun, status fisik ASA I-II, menggunakan anestesi umum, lama operasi 2-3 jam, tidak ada kontra indikasi atas obat anestesi yang digunakan, berat badan normal (Brocca 90%-110%); dan tidak memenuhi kriteria eksklusi yaitu: memiliki penyakit otot, hati, atau ginjal; atau mendapat terapi simetidin, isoniazid, atau gentamisin. Data yang dikumpulkan merupakan data demografik dan kadar kreatinin urin sebelum dan sesudah operasi. Uji normalitas data menggunakan Shapiro-Wilk.

Hasil: Data demografi pasien kelompok ketorolak dan kelompok placebo berbeda tidak bermakna demikian pula dengan kadar kreatinin sebelum perlakuan sehingga kedua kelompok dapat diperbandingkan. Hasil penelitian menunjukkan adanya perubahan kadar kreatinin urin yang bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok ketorolak namun dijumpai juga perubahan kadar kreatinin urin yang tidak bermakna antara kelompok ketorolak dan kelompok kontrol.

Kesimpulan: Ketorolak 30 mg intra vena menurunkan kadar kreatinin urin secara tidak signifikan dibandingkan dengan kontrol pada pasien pasca bedah dengan anestesi umum.

Kata Kunci: anestesi, ketorolak, kadar kreatinin urin

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

PENDAHULUAN

Rasa nyeri yang timbul karena proses pembedahan sebaiknya ditangani dengan sempurna karena dampak dari nyeri tersebut dapat mempengaruhi fungsi organ penderita^{1,2}. Penanganan nyeri dengan hanya menggunakan satu jenis obat dapat menimbulkan efek samping yang berat dan memakan biaya yang besar, oleh sebab itu diperlukan kombinasi agen penghilang rasa nyeri³. Anti inflamasi non steroid (AINS) adalah golongan obat yang sering dikombinasikan dengan opioid untuk mengurangi rasa nyeri^{3,4}. Ketorolak adalah salah satu AINS yang cukup poten, seperti AINS yang lain, obat ini mengurangi nyeri dengan menghambat sintesa prostaglandin, salah satu mediator nyeri^{5,6}. Agen ini menyebabkan terjadinya vasokonstriksi endogen, yang diikuti dengan penurunan perfusi ginjal, dan filtrasi glomerulus⁷. Kreatinin merupakan hasil akhir metabolisme fosfokreatin di tubuh kita, zat ini tidak dapat digunakan lagi dan hanya diekskresikan melalui ginjal^{8,9}. Kreatinin difiltrasi secara bebas oleh glomerulus dan sebagian kecil disekresi oleh tubulus ginjal^{10,11}. Jika diasumsikan bahwa kreatinin diekskresikan semata-mata oleh filtrasi glomerulus, maka penurunan perfusi ginjal akan menyebabkan penurunan kadar kreatinin yang diekskresikan dalam urin^{12,13}.

Berdasarkan landasan berpikir itulah, peneliti ingin mengetahui berapa besar ketorolak yang diberikan secara intra vena menyebabkan penurunan kadar kreatinin urin 6 jam post operasi.

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis tahap dua (menggunakan manusia sebagai subyek penelitian) fase tiga (bertujuan untuk mengevaluasi obat atau cara pengobatan

baru dibanding dengan pengobatan yang telah ada/terapi standar) dengan desain paralel tanpa *matching*.

Variabel bebas dari penelitian ini adalah pemberian ketorolak tromethamine 30mg iv sedangkan variabel tergantungnya adalah kadar kreatinin urin dari pengumpulan urin selama 6 jam (*6 hour spot urine collection*).

Penelitian dilakukan dengan pengambilan sampel urin dari pasien yang mengalami pembedahan dengan anestesi umum di RS dr. Kariadi Semarang dari tanggal 3 April 2007 sampai dengan 30 Mei 2007. Data yang dikumpulkan berupa data primer berupa kadar kreatinin urin pada kelompok perlakuan (ketorolak 30 mg iv) maupun kelompok kontrol (NaCl) sebelum dan sesudah operasi. Urin yang digunakan adalah urin tampung 6 jam (*6 hour spot urin collection*) sebelum dan sesudah operasi, walaupun ada juga beberapa pasien yang dipasang kateter. Pemilihan waktu 6 jam dikarenakan waktu paruh terakhir ketorolak yang berkisar antara 4 sd 7,9 jam setelah pemberian dosis 30mg iv pada orang dewasa muda sehat. Pemeriksaan kadar kreatinin urin dilakukan oleh Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi Semarang.

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling* dan dilakukan randomisasi (*r*) menggunakan cara randomisasi blok agar diperoleh hasil yang seimbang antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Besar sampel semula direncanakan 48 pasien namun *drop out* 6 pasien (3 dari kelompok perlakuan, 3 dari kelompok kontrol) karena ketidaksamaan pengambilan sampel dengan residen pembimbing dan ketidakpatuhan pasien sehingga hasil tidak akan valid jika menggunakan perhitungan semula dimana peneliti menetapkan *power* penelitian sebesar 90%, oleh sebab itu peneliti menurunkan *power* penelitian menjadi 80% sehingga besar

sampel minimal yang dibutuhkan untuk penelitian ini menjadi 36 orang, dengan konsekuensi penelitian ini hanya mempunyai peluang sebesar 80% untuk mendeteksi perbedaan hasil klinis (dalam sampel penelitian) bila perbedaan tersebut dalam populasi memang ada, dari yang sebelumnya penelitian ini diperkirakan mempunyai peluang tersebut sebesar 90%.

Penelitian ini menggunakan data dari 42 penderita, seluruhnya dipuasakan 6 jam; mendapat premedikasi sulfas atropin 0,01 mg/kgBB, midazolam 0,7 mg/kgBB intramuskuler, dan ondansetron 4 mg intramuskuler 30 menit sebelum induksi; induksi dengan *thiopentone* 5 mg/kgBB, *fentanyl* 2 µg/kgBB intravena untuk fasilitas pemasangan pipa endotrakeal; rumatan anestesi dengan O₂ 50% dan N₂O 50%, isofluran 0,5-1 MAC, serta penambahan 0,5 mg/kgBB *atracurium besylate* untuk rumatan pelumpuh otot, tramadol 100 mg diberikan 20 menit setelah pemberian *fentanyl*. Dua puluh dua orang dari kelompok perlakuan mendapatkan ketorolak 30 mg iv (volume 1 cc) satu jam sebelum operasi diperkirakan selesai sedangkan 22 orang dari kelompok kontrol mendapatkan larutan salin dengan volume yang sama. Kriteria inklusi dari sampel penelitian ini adalah: umur 16 sd 40 tahun, status fisik ASA I sd II, menjalani operasi dengan anestesi umum, lama operasi 2 sd 3 jam, tidak ada kontraindikasi pemakaian obat anestesi yang digunakan, dan berat badan normal (Brocca 90% sd 110%). Kriteria eksklusi dari sampel penelitian ini adalah: pasien dengan penyakit otot, penyakit jantung, penyakit ginjal, serta pasien yang mendapat terapi simetidin, isoniazid, gentamisin.

Pengujian data menggunakan uji normalitas data (Shapiro-Wilk) dan data dari dua kelompok diolah dengan menggunakan uji Mann-Whitney, selain itu untuk tiap-tiap

kelompok dilakukan uji t (*paired t-test*) atau uji non parametriknya menggunakan komputer dengan program *SPSS 15 for Windows*, dengan derajat kemaknaannya $p < 0.05$.

HASIL

Dari data yang telah dikumpulkan didapatkan jumlah seluruh subyek penelitian sebesar 42 pasien yang dibagi 2 kelompok dimana kelompok 1 sejumlah 21 orang yang menerima ketorolak 30 mg intra vena dan kelompok 2 sejumlah 21 orang yang menerima cairan salin intra vena dengan volume yang ekuivalen dengan volume ketorolak (1 ml).

Proporsi subyek penelitian ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Proporsi Subyek Penelitian

No	Variabel		Kelompok		P
			Ketorolak (I)	Plasebo (II)	
1	Jenis kelamin	Laki-laki	11 (52,4%)	9 (42,9%)	0,542*
		Perempuan	10 (47,6%)	12 (57,1%)	
2	Status fisik	ASA I	8 (38,1%)	12 (57,1%)	0,222*
		ASA II	13 (61,9%)	9 (42,9%)	

* uji Mann-Whitney

Tabel 1 menunjukkan bahwa kelompok I terdiri atas 11 orang laki-laki dan 10 orang perempuan, 8 orang dengan status fisik ASA I dan 13 orang dengan status fisik ASA II sementara kelompok II terdiri atas 9 orang laki-laki dan 12 orang perempuan, 12 orang dengan status fisik ASA I dan 9 orang dengan status fisik ASA II. Uji Mann-

Whitney menunjukkan $p > 0,05$ pada variabel jenis kelamin dan status fisik (berbeda tidak bermakna).

Tabel 2 berisi data dasar subyek penelitian yang memberikan gambaran karakteristik kedua kelompok.

Tabel 2. Data Dasar Subyek Penelitian

No	Variabel	Kelompok		P
		Ketorolak (I)	Plasebo (II) <i>Mean ± SD</i>	
		<i>Mean ± SD</i>		
1	Umur (tahun)	29,8 (8,04)	29,0 (8,92)	0,579*
2	BMI (kg/m ²)	20,8 (2,14)	21,2 (2,74)	0,753*
3	Lama anestesi (menit)	132,1 (55,85)	133,8 (57,96)	0,957**
4	Kadar kreatinin urin sebelum perlakuan (mg/dL)	124,2 (69,71)	108,7(74,076)	0,700**

Keterangan:

* Uji Mann-Whitney

** *Independent t-test*

$p < 0,05$ menunjukkan perbedaan yang bermakna dan $p > 0,05$ berarti berbeda tidak bermakna.

Berdasarkan data dasar subyek penelitian di atas ternyata kedua kelompok tersebut secara statistik menunjukkan berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$), sehingga layak untuk diperbandingkan.

Berikut ini perbandingan kadar kreatinin urin sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok yang sama.

Tabel 3. Perbandingan Kadar Kreatinin Urin Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Kelompok	Kadar Kreatinin Sebelum	Kadar Kreatinin Sesudah	P
	<i>Mean ± SD</i>	<i>Mean ± SD</i>	
Ketorolak (I)	124,2 (69,70) mg/dL	82,6 (59,33) mg/dL	0,009*
Plasebo (II)	108,7 (74,08) mg/dL	77,0 (50,93) mg/dL	0,106

Keterangan :

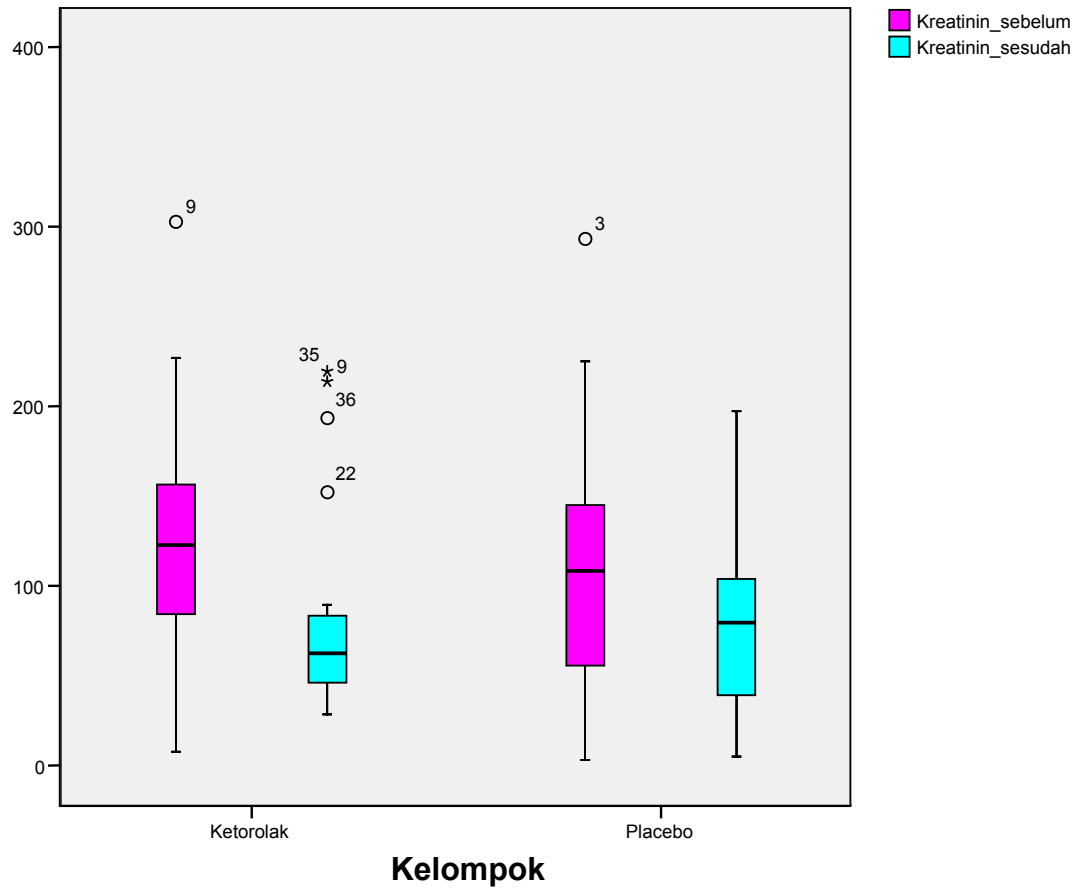
*berbeda bermakna ($p < 0,05$)

Kadar kreatinin sebelum: kadar kreatinin yang diperoleh dari urin tampung 6 jam sebelum operasi.

Kadar kreatinin sesudah : kadar kreatinin yang diperoleh dari urin tampung 6 jam setelah operasi selesai.

Tabel 3 menunjukkan adanya perubahan kadar kreatinin urin yang bermakna ($p < 0,05$) pada kelompok ketorolak (I) dengan uji Wilcoxon dan perubahan kadar kreatinin urin yang tidak bermakna ($p > 0,05$) pada kelompok plasebo (II) dengan uji t-berpasangan.

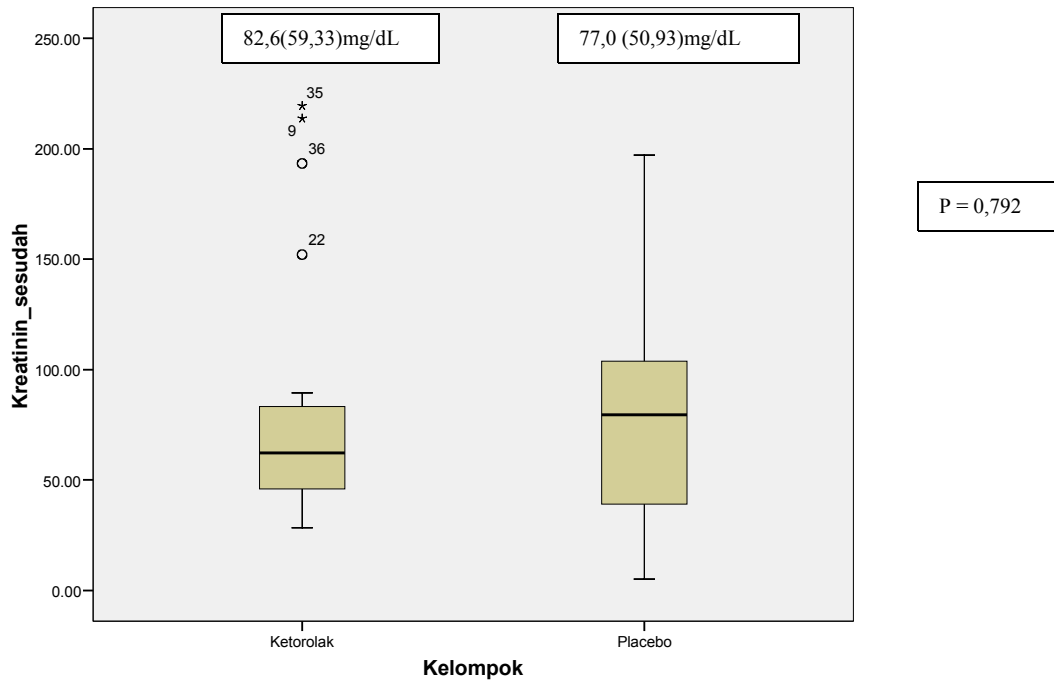
Grafik 1 menunjukkan perubahan kadar kreatinin urin pada kedua kelompok.



Grafik 1. Kadar Kreatinin Urin Sebelum dan Sesudah Perlakuan

Dari grafik 1 dan tabel 3 kita dapat melihat perubahan yang terjadi pada kadar kreatinin urin sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok.

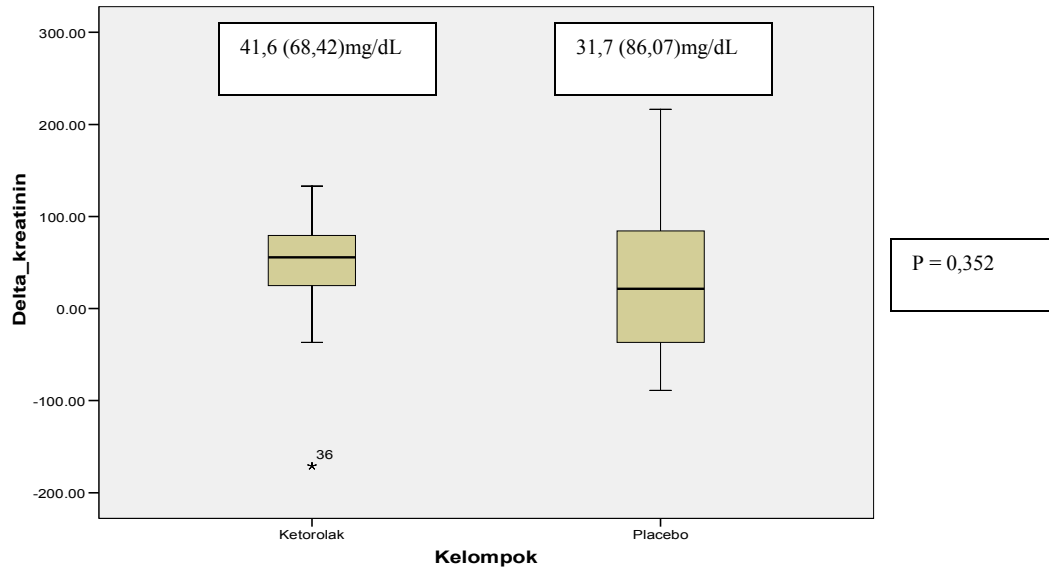
Berikut ini perbandingan kadar kreatinin urin sesudah perlakuan pada kedua kelompok.



Grafik 2. Kadar kreatinin sesudah perlakuan

Dari grafik 2, terlihat bahwa kadar kreatinin urin setelah perlakuan pada kedua kelompok berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$) meskipun pada tabel 3 dan grafik 1 terlihat ada penurunan kadar kreatinin urin pada kelompok ketorolak.

Dari grafik 3 dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan yang tidak bermakna antara perubahan kadar kreatinin sebelum dan sesudah perlakuan ($p > 0,05$).



Grafik 3. Delta Kadar Kreatinin Urin Sebelum dan Sesudah Perlakuan

DISKUSI

Ketorolak merupakan obat golongan anti inflamasi non steroid (AINS) dari golongan *pyrrolopyrone* yang secara luas digunakan sebagai analgetik post operatif^{6,14}. Obat ini merupakan analgesia yang bekerja di luar susunan saraf pusat dengan cara menghambat sintesa prostaglandin tanpa mempengaruhi reseptor opioid sehingga tidak menyebabkan depresi pernafasan, perlambatan motilitas usus, efek psikomotorik, dan terjadinya ketergantungan obat^{14,15}. Kerjanya sebagai penghambat enzim siklooksigenase dan sintesa prostaglandin yang merupakan vasodilator renal menyebabkan agen ini dapat memperkecil aliran darah ginjal⁷.

Kreatinin merupakan hasil akhir metabolisme fosfokreatin di tubuh kita, produksinya pada orang yang sehat sangat tergantung pada *lean body mass* dan relatif konstan dalam 24 jam^{8,9,16}. Zat ini tidak dapat digunakan lagi dan hanya diekskresikan melalui ginjal^{8,9}. Kreatinin difiltrasi secara bebas oleh glomerulus dan sebagian kecil

disekresi oleh tubulus ginjal^{10,11}. Diasumsikan bahwa kreatinin diekskresikan semata-mata oleh filtrasi glomerulus, sehingga penurunan perfusi ginjal akan menyebabkan penurunan kadar kreatinin yang diekskresikan dalam urin^{12,13}

Pemeriksaan kreatinin urin adalah penghitungan jumlah kreatinin dalam urin. Tes ini menggunakan *spot urine collection*, yaitu menampung urin dalam sebuah wadah setiap kali berkemih. Pemeriksaan ini tidak invasif dan dapat digunakan sebagai *screening test* untuk memeriksa fungsi ginjal ataupun sebagai bagian dari pemeriksaan klirens kreatinin.¹⁷

Penurunan ekskresi kreatinin mengindikasikan adanya penurunan filtrasi glomerulus meskipun sebesar 10% kreatinin disekresikan secara aktif oleh tubulus renalis¹⁸. Pada keadaan yang normal, jumlah kreatinin yang disekresikan tubulus hanya minimal mempengaruhi GFR (*Glomerular Filtration Rate*)¹⁸.

Tanpa adanya penyakit ginjal yang mendasari, *renal toxicity* yang disebabkan oleh AINS sering diasosiasikan dengan penurunan volume dan hipotensi. Dalam keadaan ini, sirkulasi ginjal benar-benar tergantung pada prostaglandin yang merupakan vasodilator namun hal ini dapat dicegah dengan pemberian hidrasi pasien yang baik⁷. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa terdapat penurunan volume urin yang bermakna pada 6 jam pertama sejak pemberian dosis tunggal ketorolak¹⁹, sementara itu penelitian meta-analisis yang menganalisa artikel dari MEDLINE, EMBASE, dan Cochrane Controlled Trial Register databases melaporkan bahwa tidak ada kasus gagal ginjal *post-operative* yang membutuhkan dialisis dan bahwa AINS menurunkan klirens kreatinin sebesar 22ml/menit di hari pertama, meningkatkan serum kreatinin sebesar 15 μ mol/L di hari kedua.²⁰

Pada penelitian ini didapatkan adanya penurunan kadar kreatinin urin pada kedua kelompok, namun penurunan pada kelompok ketorolak (I) bermakna secara statistik ($p < 0,05$) sementara penurunan pada kelompok placebo (II) tidak bermakna secara statistik. Hal ini sesuai dengan teori.

Namun penelitian ini juga menghasilkan kadar kreatinin urin sesudah operasi yang berbeda tidak bermakna dari kedua kelompok ($p > 0,05$) demikian pula dengan besarnya perubahan kadar kreatinin urin kedua kelompok yang berbeda tidak bermakna ($p > 0,05$). Hal ini berlawanan dengan hipotesis yang berusaha dibuktikan oleh peneliti.

Hasil yang menyimpang dari teori ini dapat terjadi karena berbagai hal, beberapa di antaranya merupakan keterbatasan penelitian ini, seperti:

1. Pemeriksaan kadar kreatinin urin yang dilakukan adalah pemeriksaan untuk urin tampung 6 jam. Biasanya yang diperiksa adalah urin tampung 24 jam namun dalam penelitian ini digunakan urin tampung 6 jam dengan dua alasan. Yang pertama adalah waktu paruh terminal ketorolak pada orang dewasa muda sehat yang berkisar antara 4 sd 7,9 jam setelah pemberian dosis 30mg iv²¹. Alasan kedua adalah tidak mungkin bagi peneliti untuk menghubungi pasien 24 jam sebelum operasi mengingat jadwal operasi di RS Dr. Kariadi baru ditempelkan pukul 3 sore sedangkan hampir semua operasi elektif dilakukan pada pagi hari.
2. Pemeriksaan urin tampung ini sangat dipengaruhi oleh kepatuhan pasien, apakah pasien benar-benar menjalankan instruksi yang telah diberikan oleh peneliti saat meminta informed consent. Ada sebuah data dari kelompok plasebo yang memiliki nilai ekstrim rendah, yaitu kadar kreatinin urin sebelum perlakuan 3,09mg/dL dan kadar kreatinin urin setelah perlakuan 5,12mg/dL. Dari literatur

diketahui bahwa kadar kreatinin urin $\leq 5\text{mg/dL}$ menunjukkan bahwa kemungkinan besar urin tersebut ditambahi dengan air²². *Data error* dapat terjadi karena data ini juga harus dimasukkan dalam analisis.

3. Kemungkinan jumlah sampel yang digunakan terlalu kecil. Semula peneliti ingin meneliti sejumlah 48 pasien dengan perhitungan α (tingkat kemaknaannya) = 0,05 dan $1-\beta$ (power) = 0,9. Karena pada prakteknya *loss* 6 orang pasien dan keterbatasan waktu dan biaya untuk mengulangi penelitian, peneliti mengurangi power penelitian menjadi 0,8 sehingga jumlah sampel minimum yang diperlukan hanya 36 orang. Resiko dari pengurangan power penelitian ini adalah penelitian hanya mempunyai peluang sebesar 80% untuk mendeteksi perbedaan hasil klinis (dalam sampel penelitian) bila perbedaan tersebut dalam populasi memang ada, dari yang sebelumnya penelitian ini diperkirakan mempunyai peluang tersebut sebesar 90%. Atau dapat dikatakan penelitian ini menjadi kurang sensitif dibandingkan yang semula direncanakan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian yang dilakukan diperoleh penurunan kadar kreatinin urin yang bermakna pada kelompok ketorolak dibandingkan dengan kadar kreatinin urin sebelum perlakuan ($p < 0,05$), namun penurunan ini tidak bermakna secara statistik jika dibandingkan dengan kelompok kontrol yang mendapat larutan salin ($p > 0,05$).

Saran peneliti adalah jika akan diadakan penelitian serupa dengan penelitian ini, sebaiknya menggunakan urin tampung 24 jam dan memakai sampel dalam jumlah yang lebih besar.

UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan banyak terima kasih kepada dr. Rosa Afriani yang telah banyak membantu penulis dalam proses penelitian ini; staf laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi; dan semua pihak yang telah membantu hingga artikel ilmiah ini selesai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pederson D. Accelerated surgical stay programme. *Annals of surgery* 1994; 219: 374-81
2. Bardram L, Funch-Jensen P, Crawford ME, Kehlet H. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia and early oral nutrition and mobilisation. *Lancet* 1995; 345: 763-64
3. Wong HY. Non opioid analgesic: use in the perioperative periode. In: Collins VJ. Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia. Pennsylvania: William & Wilkins, 1996: 599-610
4. Stoelting RK. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Pharmacology and physiology in anesthetic practice, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott – Raven Publisher, 1999: 247-55
5. Ferrante FM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Ferrante FM, Boncouer TRY, editors. Postoperative pain management. New York: Churchil Livingstone, 1993: 133-40
6. Stern RJ. Drugs, diseases & anesthesia. Philadelphia: Lippicott – Raven, 1997: 310-13
7. Laisalmi M, Maija AT, Koivusalo Honkanen E, Valta P, Lindgren L. The effect of ketorolac and sevoflurane anesthesia on renal glomerular and tubular function. 2001. http://www.anesthesia_analgesia.org/cgi/search?qbe=anesthanalg;93/5/1210&journalcode=anesthanalg&minscore=5000

8. Rodwell VW. Konversi asam amino menjadi produk khusus. Dalam: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, editors. Biokimia Harper (terjemahan). Edisi 25. Jakarta: EGC, 2001: 340
9. Marks DB, Marks AD, Smith CM. Produk khusus yang berasal dari asam amino. Dalam: Biokimia Kedokteran Dasar: Sebuah pendekatan klinis. Jakarta: EGC, 2000: 610
10. Arthur V. Renal physiology. New York: Mc Graw-Hill Inc, 1991: 19-52
11. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anesthesia for patients with renal disease. In: Clinical anesthesiology. 4th ed. New York: McGraw-Hill Inc, 2006: 742-44
12. Effendi I, Markun HMS. Pemeriksaan penunjang pada penyakit ginjal. Dalam: Sudoya AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, penyunting. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Jilid I. Edisi 4. Jakarta: Badan Penerbit FK UI, 2006: 508-10
13. Behnia R. Renal physiology, physiopathology and effect on kidney function. In: Collins VJ. Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia. Baltimore: William & Wilkins. 1996: 421-45
14. Pavy TJG, Paech MJ, Evans SF. The Effect of Intravenous Ketorolac on Opioid Requirement and Pain After Caesarean Delivery. 2001. http://www.anesthesia_analgesia.org/cgo/content/full/92/4/1010?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&searchid=1&FIRSTINDEXTITLE=&resourcetype=HWCIT

15. Ferrante FM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Ferrante FM, Boncouer TRY, editors. Postoperative pain management. New York: Churchil Livingstone, 1993: 133-40
16. Human Biomonitoring Commision of the German Federal Environment Agency. Standardisation of Substance Consentration in Urine-Creatinine. Published in: Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz. 2005. 48 (5): 616-18 (in German). http://www.umweltdaten.de/daten_e/monitor/creatinine.pdf
17. Anonym. Creatinine-Urine.MedlinePlus Medical Encyclopedia. 2007. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003610.htm>
18. Seth S, Schieber A. Acute Renal Failure. In: Pharmacotherapy Self-Assesment Program. 4th ed. 151-52. taken from: <http://www.accp.com/p4b9samplemod2.pdf>
19. Capuzzo M, Carrer S, Sgarbi A, Verri M, Alvisi R, Gritti G. The effect of single-dose non-steroidal anti-inflamatory drugs on urinary output. Clinical Intensive Care 1996; 10; 55-60
20. Anonim. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on postoperative renal function: A meta-analysis. <http://www.aaic.net.au/logon.asp?d=1999045&username=&ppv=Y&IP=202.150.68.114&L=43&Redir=/Article.asp?D%3D1999045>
21. Ketorolac (systemic), USP DI (E) Drug information for the health care profesional (monograph on CD-ROM), anonim. National Multimedia Development Center, producers. Jakarta: NM2DC; 2005
22. Anonim. Technical Brief: Urine Creatinine.San Diego Refference Laboratory. <http://sdrl.com/tech.briefs/UrineCreatinine.html>