

**PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN KETOROLAK DAN
DEKSKETOPROFEN SEBAGAI ANALGESIA PASCA BEDAH
TERHADAP AGREGASI TROMBOSIT**

*THE DIFFERENCE EFFECTS OF KETOROLAC AND DEXKETOPROFEN
ADMINISTRATION AS POST OPERATIVE ANALGESIC ON THROMBOCYTE
AGGREGATION*



Tesis

**untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Anestesi**

Ratri Sulistyowati

**PROGRAM PASCASARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
ILMUANESTESI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2009**

TESIS

PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN KETOROLAK DAN DEKSKETOPROFEN SEBAGAI ANALGESIA PASCA BEDAH TERHADAP AGREGASI TROMBOSIT

disusun oleh:

Ratri Sulistyowati

telah dipertahankan di depan Tim penguji
pada tanggal 9 September 2009
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,
Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. M.Sofyan Harahap, SpAn KNA
NIP. 140 337 444

dr. Noor Wijayahadi, Mkes PhD
NIP. 132 149 104

Mengetahui :

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pasca Sarjana UNDIP

Ketua Program Studi
Ilmu Anestesiologi
Fakultas Kedokteran UNDIP

Dr.dr.Winarto, Sp.MK,Sp.M
NIP. 130 675 157

dr. Uripno Budiono, SpAn(K)
NIP. 140 098 893

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh berasal dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, September 2009

dr. Ratri Sulistyowati

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Identitas

Nama : dr. Ratri Sulistyowati
NIM Magister Biomedik : G4A007032
NIM PPDS I Anestesiologi : G3F006066
Tempat / tanggal lahir : Semarang, 17 Juni 1980
Agama : Islam
Jenis Kelamin : Perempuan

Riwayat Pendidikan

1. SDN Siliwangi 03 Semarang : Lulus tahun 1992
2. SMPN 1 Semarang : Lulus tahun 1995
3. SMUN 1 Semarang : Lulus tahun 1998
4. FK UNDIP, Semarang : Lulus tahun 2004
5. PPDS I Anestesiologi FK UNDIP Semarang : Juli 2006-sekarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNDIP Semarang

Riwayat Pekerjaan

Dokter jaga Graha Bina Husada Cikarang Agustus 2004-Maret 2005
Dokter PTT Daerah Konflik dan Bencana Kab Pidie, Nangroe Aceh
Darussalam Maret 2005-Agustus 2005
Dokter Global Assistance November 2005-April 2006

Riwayat Keluarga

1. Nama orang tua Ayah : Soedarmono
Ibu : Soetinah

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh.

Puji syukur *Alhamdulillah* penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah Nya sehingga tugas dalam rangka mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Bagian / SMF Anesthesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / Rumah Sakit Dr. Kariadi dan Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro Semarang.

Tesis ini dibuat dalam rangka menyelesaikan pendidikan spesialis Anesthesiologi dan Magister Ilmu Biomedik yang kami tempuh. Adapun judul tesis adalah :

”PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN KETOROLAK DAN DEKSKETOPROFEN SEBAGAI ANALGESIA PASCA BEDAH TERHADAP AGREGASI TROMBOSIT”

Tesis ini diharapkan sebagai bahan pertimbangan dalam pemilihan obat anestesi dan analgesia pasca bedah (ketorolak dan deksketoprofen) untuk operasi-operasi yang memiliki risiko terjadinya perdarahan selama dan sesudah operasi.

Akhirnya pada kesempatan yang baik ini, ingin penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Soesilo Wibowo, SpAND** selaku Rektor Universitas Diponegoro Semarang.
2. **Prof. Dr. Y. Warella, MPA, PhD** selaku Direktur Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro.
3. **Dr. Budi Riyanto, SpPD-KPTI** selaku Direktur Utama RSUP Dr.Kariadi Semarang, yang telah memberikan ijin epada kami untuk melakukan peneliian ini.

4. **Dr.dr.Winarto, Sp.MK, Sp.M** selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Diponegoro
5. **Dr. Soejoto, PAK, SpKK (K)**; selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
6. **Prof. Dr. dr. Tjahjono, SpPA(K), FIAC** selaku Pengelola Program Studi Magister Ilmu Biomedik Kelas Khusus PPDS I Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, atas motivasi yang diberikan kepada kami untuk menyelesaikan studi ini.
7. **Dr. Hariyo Satoto, SpAn (K)**; selaku Kepala Bagian / SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Universitas Diponegoro / RSUP Dr Kariadi Semarang. Kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan semua petunjuk, bimbingan serta kesempatan pada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Anestesiologi dan Program Magister Ilmu Biomedik.
8. **Dr. Uripno Budiono, SpAn (K)**; selaku Ketua Program Studi Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan semua petunjuk, bimbingan serta kesempatan pada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Anestesiologi dan Program Magister Ilmu Biomedik.
9. **Dr. M.Sofyan Harahap, SpAn KNA** selaku Pembimbing Utama dalam tesis ini. Kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan petunjuk, bimbingan serta waktu dan tenaga sehingga tesis ini dapat selesai.

10. **Dr. Noor Wijayahadi, Mkes PhD** selaku Pembimbing Anggota dalam tesis ini.
Kami mengucapkan terima kasih karena telah memberikan petunjuk, bimbingan serta waktu dan tenaga sehingga tesis ini dapat selesai.
11. Kepada guru-guru kami, staf pengajar Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang : **Prof. Dr. Soenarjo, SpAn, KIC; Prof Dr. H. Marwoto, SpAn, KIC; Dr. Witjaksono, SpAn(K), Mkes; Dr. Abdul Lian Siregar, SpAn, KNA; Dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn(K); Dr. Ery Laksana, SpAn KIC, Dr. Widya, SpAn(K); Dr. Johan Arifin, SpAn, Dr. Doso Sutiyono, SpAn; Dr. Yulia Villyastuti; SpAn, Dr. Danu Susilawati; SpAn, Dr. Himawan, SpAn dan Dr. Aria Dian Primatika, SpAn** yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu di bidang Anestesiologi kepada kami
12. Guru-guru Program Studi Magister Ilmu Biomedik Pascasarjana Universitas Diponegoro yang telah memberi pengetahuan dan bimbingan kepada kami serta memberikan motivasi selama mengikuti program pendidikan magister dan menyusun tesis ini.
13. Tim penguji dan narasumber : **Prof. Dr. dr. H. Tjahjono, SpPA(K), FIAC ; Dr. dr. Pudjadi, SU ; dr Witjaksono SpAn (K) ; dr. M Sofyan HArahap, SpAn KNA ; dan dr. Noor Wijayahadi, M.Kes, PhD, drg Henry Setyawan Susanto, Msc** yang telah berkenan memberikan masukan dan arahan dalam penelitian tesis ini.
14. Tim review DIKLIT RSUP Dr. Kariadi yang telah berkenan memberikan ijin penelitian.
15. Semua rekan sejawat Residen Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Karyawan-karyawati Bagian Anestesiologi dan Program

Studi Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana Universitas Diponegoro yang telah yang telah membantu kami selama dalam penelitian ini sehingga tesis ini dapat selesai.

16. Seluruh pasien yang telah turut serta dalam penelitian ini.

17. Semua pihak yang telah membantu yang tidak mungkin disebut satu persatu.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Akhir kata kami mohon maaf atas segala kesalahan dan kekhilafan, baik yang disengaja maupun yang tidak kami sengaja selama kami menyelesaikan tesis ini.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaatuh.

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR DIAGRAM	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
ABSTRAK.....	xviii
ABSTRACT.....	xix
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1. LATAR BELAKANG	1
1.2. RUMUSAN MASALAH	
.....	
3	
1.3.TUJUAN PENELITIAN.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. MANFAAT PENELITIAN.....	4
1.5. ORIGINALITAS.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. TROMBOSIT.....	7
2.1.1. Produksi Trombosit.....	7
2.1.2. Struktur Trombosit	8

2.1.3. Fisiologi Trombosit	9
2.1.4. Fungsi Trombosit	11
2.1.5 Adhesi dan Agregasi Trombosit	11
2.1.6. Faktor – faktor yang Mempengaruhi Agregasi Trombosit.....	14
2. 2. Tes Agregasi Trombosit	15
2.3. Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS).....	17
2.3.1. Hubungan Aktivitas Struktur	17
2.3.2. Inflamasi.....	19
2.3.3. Nyeri.....	20
2.4. KETOROLAK.....	20
2.4.1. Farmakologi.....	20
2.4.2. Farmakokinetik	21
2.2.3. Farmakodinamik	22
2.5. DEKSKETOPROFEN	23
2.5.1. Farmakologi.....	23
2.5.2. Farmakokinetik	24
2.5.3. Farmakodinamik	25
BAB 3. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS.....	26
3.1. KERANGKA TEORI.....	26
3.2. KERANGKA KONSEP.....	27
3.3. HIPOTESIS	27
BAB 4. METODOLOGI PENELITIAN.....	28
4.1. RANCANGAN PENELITIAN.....	28
4.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	28
4.3. SAMPEL PENELITIAN	28
4.3.1. Kriteria Inklusi.....	29

4.3.2. Kriteria Eksklusi.....	29
4.3.3. Kriteria Drop Out	30
4.3.4. Besar Sampel.....	30
4.4. VARIABEL PENELITIAN.....	30
4.4.1. Variabel Bebas.....	30
4.4.2. Variabel Terikat	30
4.4.3. Definisi Operasional Variabel.....	31
4.5. BAHAN DAN ALAT PENELITIAN.....	31
4.6. CARA KERJA PENELITIAN.....	32
4.6.1. Pengambilan Sampel.....	32
4.6.2. Persiapan Sampel.....	33
4.6.3. Langkah-langkah Pengukuran.....	34
4.7. ALUR PENELITIAN	36
4.8. DATA DAN ANALISA DATA.....	37
BAB. 5 HASIL.....	38
BAB. 6 PEMBAHASAN.....	45
BAB. 7 SIMPULAN DAN SARAN.....	49
DAFTAR PUSTAKA.....	50
LAMPIRAN.....	53

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Skema penelitian sebelumnya	5
Tabel 2. Farmakokinetik Ketorolak.....	21
Tabel 3. Farmakokinetik Deksketoprofen.....	24
Tabel 4. Konsentrasi ADP dan pengenceran.....	34
Tabel 5. Karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok.....	38
Tabel 6. Uji normalitas rerata % agregasi trombosit sebelum perlakuan	39
Tabel 7. Nilai rerata dan simpang baku persentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah 45 menit perlakuan pada kelompok ketorolak dan deksketoprofen (dengan induktor ADP 10 μ M)	40
Tabel 8. Nilai rerata dan simpang baku persentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah 2 hari perlakuan pada kelompok ketorolak dan deksketoprofen (dengan induktor ADP 10 μ M)	40
Tabel 9. Perbedaan rerata persentase agregasi maksimal trombosit sesudah perlakuan pada kelompok deksketoprofen dan ketorolak (dengan induktor ADP 10 μ M)	42
Tabel 10. Perbedaan perubahan persentase agregasi maksimal trombosit antara sesudah pemberian deksketoprofen dan sesudah pemberian ketorolak.....	42

DAFTAR GAMBAR

1. Gambar 1. Skema Aktivasi Trombosit12
2. Gambar 2. Skema Proses Hemostasis..... 13
3. Gambar 3. Boxplot % agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok ketorolak.....41
4. Gambar 4. Boxplot % agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok deksketoprofen41
5. Gambar 5. Boxplot perbandingan perubahan persentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah 45 menit perlakuan pada kelompok deksketoprofen dan ketorolak.....43
6. Gambar 6. Boxplot perbandingan perubahan persentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah 2 hari perlakuan pada kelompok deksketoprofen dan ketorolak44

DAFTAR SINGKATAN

1. OAINS : Obat Anti Inflamasi Non Steroid
2. COX-1 : Sikloksigenase-1
3. COX-2 : Sikloksigenase-2
4. TAT : Tes Agregasi Trombosit
5. NSAID : Non Steroid Anti Inflammatory Drug
6. PDGF : Platelet Derived Growth Factor
7. GPIa : Glikoprotein Ia
8. VWF : *Von Willebrand*
9. ADP : Adenosin Difosfat
10. AMP : Adeno Monofosfat
11. TxA2 : Tromboksan A2
12. PGI2 : Prostaglandin I2
13. PGH2 : Prostaglandin H2
14. PGE2 : Prostaglandin E2
15. PAR1 : Protease Activated Reseptor 1
16. BM : Berat Molekul
17. DDAVP : Deamino 8-D Arginin Vasopresin
18. Tmax : Kadar Maksimal
19. PLA2 : Fosfolipase A2
20. PACKS : Platelet Agregasi Chromogenic Kinetic System
21. PPP : Platelet Poor Plasma
22. BMI : Body Mass Indeks
23. C-Amp : Cyclic AMP/ Adenosine Mono Phosphate Cyclyc
24. GA : General anestesi.
25. ATP : Adenosin trifosfat.

26. GABA : Gamma Amino Butyric Acid.
27. PPP : Platelet Poor Plasma.
28. RBC : Red blood cell.
29. NO : Nitrous oxide.
30. SSP : Susunan saraf pusat.
31. STA₂ : -11-epithia 11-12 methano tromboksane A₂.
32. GPIa : glikoprotein Ia.
33. 5-HT : 5-hidroksitriptamin.
34. PIP₂ : Phosphatidilinositol 4,5-biphosphat.
35. IP₃ : Inositol 1,4,5-triphosphat.
36. GP : Glikoprotein.
37. DAG : Diasilgliserol.
38. CD62P : P-selectin.
39. PLC : Fosfolipase C.
40. dt : Tubuler densa.
41. PA₂ : Fosfolipase A₂.
42. PAF : Platelet Activating Factor.
43. PAR-1 : Protease-activated receptor 1.
44. DDAVP : 1-deamino8-D-arginin vasopressin.

DAFTAR LAMPIRAN

	Hal
Lampiran 1 Contoh Lembar Informed Consent Penelitian.....	53
Lampiran 2 Hasil Uji Analisa Data.....	63
Lampiran 3 Ethical Clearance.....	71
Lampiran 4 Surat Ijin Penelitian DIKLIT RSUP Dr. Kariadi.....	72

ABSTRAK

Latar belakang dan tujuan : Penggunaan OAINS sebagai analgesia pasca bedah mempunyai pengaruh menghambat agregasi trombosit berdasarkan rasio COX-1 / COX-2 yang dimiliki. Penelitian ini bertujuan mengamati perbedaan pengaruh pemberian ketorolak dan deksketoprofen sebagai analgesia pasca bedah terhadap agregasi trombosit.

Metode : Penelitian eksperimental dengan desain *Randomized Controlled Trial Pretest Posttest Design* yang menjalani operasi ortopedi dengan anestesi umum. Pasien dibagi menjadi 2 kelompok (n:24), kelompok Ketorolak atau Deksketoprofen sebagai obat analgesi yang diberi sejak awal induksi sampai dengan 2 hari pasca bedah. Semua spesimen dilakukan pemeriksaan Tes Agregasi Trombosit menggunakan metode PACKS-4. Uji statistik menggunakan *paired t-test* untuk sebelum sesudah perlakuan pada masing-masing kelompok dan *independent t-test* untuk sesudah perlakuan antara kedua kelompok.

Hasil : karakteristik data penderita maupun variabel homogen dan terdistribusi normal ($p>0,05$). Penelitian ini didapatkan perbedaan persentase agregasi maksimal trombosit bermakna ($p<0,0001$) sesudah pemberian ketorolak 45 menit ($59,83\pm 10,31$), 2 hari ($62,78\pm 9,00$) dan sesudah pemberian deksketoprofen 45 menit ($68,29\pm 11,20$), 2 hari ($71,52\pm 8,60$). Terdapat perbedaan bermakna persentase agregasi trombosit antara kelompok ketorolak dan deksketoprofen 45 menit dan 2 hari sesudah perlakuan ($p=0,009$) dan ($p=0,001$). Terdapat perbedaan bermakna pada perubahan persentase agregasi maksimal trombosit sesudah 45 menit dan 2 hari sesudah perlakuan antara kedua kelompok ($p= 0,001$), ($p=0,002$)

Kesimpulan : Ketorolak secara bermakna menurunkan persentase agregasi maksimal trombosit lebih besar daripada deksketoprofen setelah pemberian 45 menit dan 2 hari pasca bedah.

Kata Kunci : ketorolak, deksketoprofen, analgesia pasca bedah, ADP, agregasi trombosit

ABSTRACT

Background and Objective: NSAID as perioperative analgesic agent usage is said to inhibit thrombocyte aggregation depend on COX-1/COX-2 ratio. The aim of this study was to determine the difference effects of ketorolac and dexketoprofen as post operative analgesic on thrombocyte aggregation.

Method : An experimental study with Randomized Control Trial design on 48 patients undergoing general anesthesia. Samples were divided into two groups (n:24, each), The 1st and the 2nd group each received Ketorolac or Dexketoprofen as the analgesic drug perioperative during the procedure, that was given at the beginning of induction until two days post operative. Specimen were taken from each group before treatment (pre-operative) and after treatment (45 minutes after treatment, and 2 days post operative). Statistical analyses were performed with paired t-test and independent t-test (with level of significance, $p < 0.05$).

Result : The patients' characteristics and variables data were homogeny and normal distribution. We found a significant difference ($p < 0.0001$) in percentage of maximal thrombocyte aggregation after 45 minutes ($59,83 \pm 10,31$), and 2 days ($62,78 \pm 9,00$) administration of ketorolac and after 45 minutes ($68,29 \pm 11,20$), and 2 days ($71,52 \pm 8,60$) administration of dexketoprofen. We found a significant difference in percentage of maximal thrombocyte aggregation after 45 minutes and 2 days administration between ketorolac and dexketoprofen groups ($p=0,009$), ($p = 0.001$). There was significant difference on delta pre and post 45 minutes and 2 days administration ketorolac and dexketoprofen ($p=0,001$), ($p=0,002$)

Conclusion : Ketorolac significantly reduced the percentage of maximal thrombocyte aggregation after 45 minutes and 2 days administration than dexketoprofen.

Keywords : ketorolac, dexketoprofen, postoperative analgesic, ADP, thrombocyte aggregation

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Nyeri adalah pengalaman yang tidak menyenangkan pada pasien pasca bedah. Cedera jaringan atau inflamasi akut akan menyebabkan pengeluaran berbagai mediator inflamasi seperti katekolamin, bradikinin, prostaglandin, histamine, 5-hydroxytryptamine, leukotrien, amin, purin, sitokin, dan sebagainya yang dapat mengaktivasi atau mensensitisasi nosiseptor secara langsung atau tidak langsung. Pengelolaan nyeri pasca bedah yang optimal akan menurunkan morbiditas pasien. Tingginya angka morbiditas pasca bedah akan menyebabkan bertambahnya waktu penyembuhan, lama tinggal, dan menambah biaya rawat di rumah sakit. Pengelolaan nyeri pasca bedah yang optimal, bukan saja merupakan upaya mengurangi penderitaan penderita, tetapi juga meningkatkan kualitas hidupnya. Telah terbukti bahwa tanpa pengelolaan nyeri pasca bedah yang adekuat, penderita akan mengalami gangguan fisiologis maupun psikologis yang pada gilirannya secara bermakna meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas.¹⁻³

Tujuan dari pengelolaan nyeri pasca bedah adalah membuat penderita merasa nyaman (*comfort*) karena bebas nyeri, dan harus mampu menghambat alur respon stres akibat suatu pembedahan. Dengan kata lain pengelolaan nyeri pasca bedah yang ideal harus *pain free* dan *stress free*. Pengelolaan nyeri pasca bedah yang efektif seperti disebutkan di atas akan memulihkan fungsi tubuh penderita pasca bedah, guna secara leluasa melakukan gerak nafas, batuk, bahkan bergerak, sehingga penyembuhan berlangsung lebih cepat.³

Prinsip dasar penatalaksanaan nyeri akut harus ditujukan mencegah terjadinya sensitisasi perifer dan sensitisasi sentral. Hal ini bisa dicapai jika penanganan nyeri, sebelum terjadinya nyeri itu sendiri. Jika sudah timbul nyeri, sensitisasi bisa ditekan dengan pemberian obat analgetik anti inflamasi non steroid (OAINS).^{1,4}

Pengelolaan nyeri pasca bedah, agar menghasilkan analgesi yang optimal dan juga dapat menghambat respon stres akibat pembedahan, digunakan metoda analgesia balans, yaitu menekan proses nyeri pada tiga tempat secara bersamaan. Pada proses transduksi

menggunakan OAINS, proses transmisi dengan anestesi lokal dan pada proses modulasi menggunakan opiat. Dengan teknik pendekatan multimodal ini, maka dosis setiap obat menjadi lebih rendah, dengan efek analgesia yang optimal.^{1,4}

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) merupakan obat analgesi yang bekerja pada proses transduksi dengan menghambat sintesa prostaglandin melalui penghambatan enzim siklo-oksigenase. Enzim siklooksigenase dibutuhkan untuk mensintesa suatu sensor nosiseptik perifer yang dapat menimbulkan nyeri. Ketorolak adalah OAINS yang sering digunakan untuk mengatasi nyeri akut pasca bedah. Deksketoprofen adalah OAINS golongan baru yang sedang dikembangkan penggunaannya. Deksketoprofen trometamol pertama kali dipergunakan pada tahun 1996. Deksketoprofen trometamol adalah garam tromethamine yang sangat larut dalam air dan merupakan *dextrorotary enantiomer* murni dari *racemic (rac)* ketoprofen. Ketorolak dan deksketoprofen secara poten menghambat COX-1 dan COX-2. Keduanya menghambat COX-1 dan COX-2 dengan potensi yang berbeda.⁵⁻¹⁰

Ketorolak dosis tunggal 30 mg im memberikan efek analgesi yang ekuivalen dengan morfin 10 mg atau meperidin 100 mg. Sedangkan deksketoprofen ekuivalen dengan tramadol 100 mg atau 100 mg meperidin. Keuntungan dari pemberian OAINS untuk analgesi adalah tidak adanya efek depresi respirasi maupun kardiovaskuler dan bersifat sinergis dengan obat opioid. Dengan demikian OAINS merupakan obat terpilih didalam mengatasi nyeri pasca bedah.^{11,12}

OAINS memiliki efek samping menghambat agregasi trombosit sebanding dengan rasio COX-1/COX-2 yang dimilikinya. OAINS menghambat enzim *siklooksigenase*, menghambat produksi tromboksan A₂ dengan menghambat sintesis prostaglandin. Gangguan tromboksan A₂ ini akan menghambat terjadinya agregasi trombosit.¹¹

Agregasi trombosit adalah reaksi trombosit berupa perlekatan sesama trombosit yang akan membentuk sumbat mekanik selama respon hemostasis normal terhadap cedera vaskuler. Perdarahan selama dan sesudah operasi merupakan masalah yang sering terjadi dalam setiap operasi. Apabila perdarahan ini tidak teratasi akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas selama dan sesudah operasi. Dalam setiap pemberian analgetik, kita harus mempertimbangkan efek samping dan efikasinya.

Termasuk efek obat analgesia terhadap proses hemostasis selama dan sesudah pembedahan. Faktor utama yang bertanggung jawab dalam proses hemostasis adalah vasospasme pembuluh darah, reaksi trombosit (adhesi, pelepasan dan agregasi) dan pengaktifan faktor-faktor koagulasi.^{13,14}

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa ketorolak memiliki kemampuan dalam memperpanjang waktu perdarahan dan menghambat agregasi trombosit¹⁵⁻¹⁸

Penelitian lain menyebutkan bahwa deksketoprofen tidak menyebabkan pemanjangan waktu perdarahan dan peningkatan resiko perdarahan meskipun pada kelompok deksketoprofen menerima heparin dosis rendah.^{19,20}

1.2. Rumusan Masalah

Dari latar belakang masalah tersebut diatas dapat disusun suatu rumusan masalah yaitu :

- 1.2.1 Adakah penurunan persentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah pemberian ketorolak ?
- 1.2.2. Adakah penurunan persentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah pemberian deksketoprofen ?
- 1.2.3. Adakah perbedaan penurunan persentase agregasi maksimal trombosit sesudah pemberian ketorolak dibandingkan sesudah pemberian deksketoprofen?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan adanya perbedaan pengaruh pemberian ketorolak atau deksketoprofen sebagai analgesia pasca bedah terhadap fungsi agregasi trombosit yang dinilai dari persentase agregasi maksimal trombosit.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1 Membuktikan penurunan persentase agregasi maksimal trombosit sesudah pemberian ketorolak.
- 1.3.2.2 Membuktikan penurunan persentase agregasi maksimal trombosit sesudah pemberian deksketoprofen.
- 1.3.2.3 Membuktikan perbedaan penurunan persentase agregasi maksimal trombosit sesudah pemberian ketorolak dan deksketoprofen.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu

Hasil penelitian dapat dijadikan sumbangan teori dalam mengungkapkan pengaruh pemberian ketorolak atau deksketoprofen sebagai analgesi pasca bedah terhadap Test Agregasi Trombosit (TAT).

1.4.2 Aplikasi Klinis

Apabila dari penelitian ini ditemukan adanya perbedaan pengaruh antara pemberian ketorolak atau deksketoprofen sebagai analgesi pasca bedah terhadap Test Agregasi Trombosit (TAT), maka hasil tersebut dapat dipakai sebagai acuan dalam pemilihan analgetik golongan OAINS pada operasi-operasi yang memiliki tendensi terjadinya perdarahan durante dan pasca bedah.

1.4.3 Sebagai Dasar Penelitian Selanjutnya

Sebagai dasar penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme terjadinya gangguan agregasi trombosit setelah pemberian OAINS atau mengetahui pilihan OAINS yang aman terhadap Test Agregasi Trombosit (TAT)

1.5. Originalitas

Penelitian ini merupakan penelitian yang membandingkan perbedaan pengaruh pemberian ketorolak dan deksketoprofen sebagai analgesia pasca bedah terhadap agregasi trombosit.

Tabel 1. Skema penelitian sebelumnya

No	Peneliti Sebelumnya	Hasil	Signifikansi
1	Geisslinger dkk. The effects on platelet aggregation and prostanoid biosynthesis of two parenteral analgesics: ketorolac tromethamine and dipyrrone. Randomized controlled trial. Jumlah sampel 21 subjek perempuan sehat. <i>Journal of Pharmacologie, Austria. 1996; 76.</i>	Biosintesis prostanoid dan agregasi trombosit dihambat pada pemberian ketorolak. ¹⁵	p < 0,05
2	Twaïtes, dkk. Intravenous ketorolac tromethamine worsens platelet function during knee arthroscopy under spinal anesthesia. <i>Journal of anesthesia and analgesia 1996; 82.</i> Randomized controlled trial. Jumlah subjek 30 pasien	Ketorolak memperburuk fungsi trombosit pada anestesi spinal. ¹⁶	p < 0,01
3	Niemi dkk. Platelet dysfunction after intravenous ketorolac or propacetamol. <i>Acta Anaesthesiol Scand 2000;44.</i> Randomised controlled trial. Jumlah pasien 10 subjek.	Disfungsi platelet lebih terganggu pada kelompok ketorolak dibandingkan kelompok propacetamol. ¹⁷	p < 0,05
4	Singer, dkk. The effect of IM ketorolac tromethamine on bleeding time. A prospective, interventional, controlled study. Jumlah subjek 20 orang. <i>New</i>	Perpanjangan waktu perdarahan setelah 4 jam pemberian ketorolak 60 mg im. ¹⁸	p < 0,05

*England Journal of
Medicine,2003;21(5):441-3*

5	<i>Tatang Bisri dkk. Perbandingan Deksketoprofen Trometamol 1,5 mg/kgBB dan Petidin 1 mg/kgBB Intravena sebagai Analgetik Intraoperasi dan Kejadian Efek samping Pascaoperasi pada Pasien Bedah Rawat Jalan. Anestesia & Cirical Care, 2007; 25(259).</i>	<i>Tidak terdapat perbedaan bermakna pemanjangan waktu perdarahan pada kedua kelompok. +19</i>	<i>p >0,01</i>
6	<i>Stuart, dkk. Comparative study of analgesic efficacy and morphine- sparing effect of intramuscular deksketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. British Journal Pharmacol 2003;55:126- 133</i>	<i>Tidak ada peningkatan resiko perdarahan dekske- toprofen dibandingkan ketoprofen atau placebo meskipun pada kelompok deksketoprofen menerima heparin dosis rendah.²⁰</i>	<i>p>0,05</i>

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Trombosit

2.1.1. Produksi Trombosit

Trombosit dihasilkan dalam sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma megakariosit. Prekursor megakariosit-megakarioblast-muncul melalui proses

differentiasi dari sel induk hemopoietik. Megakariosit mengalami pematangan dengan replikasi inti endomitotik yang sinkron, memperbesar volume sitoplasma sejalan dengan penambahan lobus inti menjadi kelipatan duanya. Pada berbagai stadium dalam perkembangannya (paling banyak pada stadium inti delapan), sitoplasma menjadi granular dan trombosit dilepaskan. Produksi trombosit mengikuti pembentukan mikrovessel dalam sitoplasma sel yang menyatu membentuk membran pembatas trombosit. Tiap megakariosit bertanggung jawab untuk menghasilkan sekitar 4000 trombosit. Interval waktu semenjak differentiasi sel induk manusia sampai produksi trombosit berkisar sekitar 10 hari.^{21,22}

Trombopoietin adalah pengatur utama produksi trombosit dan dihasilkan oleh hati dan ginjal. Trombosit mempunyai reseptor untuk trombopoietin (C-MPL) dan mengeluarkannya dari sirkulasi, karena itu kadar trombopoietin tinggi pada trombositopenia akibat aplasia sumsum tulang dan sebaliknya. Trombopoietin meningkatkan jumlah dan kecepatan maturasi megakariosit.²³

Jumlah trombosit normal adalah sekitar $250 \times 10^9/l$ (rentang $150-400 \times 10^9/l$) dan lama hidup trombosit yang normal adalah 7-10 hari. Hingga sepertiga dari trombosit keluaran sumsum tulang dapat terperangkap dalam limpa yang normal, tetapi jumlah ini meningkat menjadi 90% pada kasus splenomegali berat.^{23,24}

2.1.2. Struktur Trombosit

Secara ultrastruktur, trombosit terdiri dari :

a. Zona Perifer

Terdiri atas glikokalik, suatu membran ekstra yang terletak di bagian paling luar dan di dalamnya terdapat membran plasma, dan lebih dalam lagi terdapat sistem kanal terbuka.

b. Zona Sol-Gel

Terdiri atas mikrotubulus, mikrofilamen, sistem tubulus padat (berisi nukleotida adenin dan kalsium). Selain itu juga terdapat trombostenin, suatu protein penting untuk fungsi kontraktil.

c. Zona Organela

Terdiri atas granula padat, mitokondria, granula α dan organela (lisosom dan retikulum endoplasmik). Granula padat berisi dan melepaskan nukleotida adenin, serotonin, katelokamin dan faktor trombosit. Sedangkan granula α berisi dan melepaskan fibrinogen, PDGF (*platelet derived growth factor*), enzim lisosom. Terdapat 7 faktor trombosit yang sudah diidentifikasi dan diketahui ciri-cirinya. Dua diantaranya dianggap penting yaitu faktor trombosit 3 (membran fosfolipoprotein trombosit) dan faktor trombosit 4 (faktor antiheparin).

Glikoprotein permukaan sangat penting dalam reaksi adhesi dan agregasi trombosit yang merupakan kejadian awal yang mengarah pada pembentukan sumbat trombosit selama hemostasis. Adhesi pada kolagen difasilitasi oleh glikoprotein Ia (GPIa). Glikoprotein Ib (terganggu pada sindrom Bernard Soulier) dan IIb/IIIa (terganggu pada trombastenia) penting dalam perlekatan trombosit pada faktor von Willebrand (VWF) dan karenanya juga perlekatan pada subendotel vaskular. Tempat pengikatan untuk IIb/IIIa juga merupakan reseptor untuk fibrinogen yang penting dalam agregasi trombosit.²²

Membran plasma berinvaginasi ke bagian dalam trombosit untuk membentuk suatu sistem membran (kanalikular) terbuka yang menyediakan permukaan reaktif yang luas tempat protein koagulasi plasma diabsorpsi secara selektif. Fosfolipid membran (yang dulu dikenal sebagai faktor trombosit 3) sangat penting dalam konversi faktor koagulasi X menjadi Xa dan protrombin (faktor 11) menjadi trombin (faktor IIa).²³

2.1.3. Fisiologi Trombosit

Pada kondisi fisiologis, trombosit berada pada keadaan istirahat dan tidak berinteraksi dengan komponen darah lainnya atau dengan endotelium. Produk-produk yang aktif secara biologik yang dilepaskan oleh pembuluh darah yang terluka, seperti *Adenosine diphosphate* (ADP), trombin, tromboksan A_2 , epinefrin, dan enzim proteolitik serta stress trauma maupun kontak dengan permukaan sintetis dapat mengaktifkan trombosit.

Trombosit bila diaktifkan, akan mengalami kontraksi dan membentuk pseudopodia. Selama proses kontraksi, berbagai senyawa maupun granula terkonsentrasi pada bagian pusat trombosit dan bila kontraksi makin kuat, membran organela robek selanjutnya isi dikeluarkan lewat sistem kanal terbuka. Senyawa ini kemudian berinteraksi dengan reseptor membran trombosit terdekat, yang akan mengakibatkan pengaktifan lebih lanjut, sehingga makin banyak trombosit yang diaktifkan. Selain berinteraksi dengan trombosit, beberapa senyawa juga berinteraksi dengan sel endotel terdekat. Formasi pseudopodia ini meningkatkan adhesi trombosit (trombosit melekat pada permukaan bukan trombosit, misalnya pada kolagen/membran basalis) maupun agregasi (interaksi antar trombosit).²⁶

Setelah terjadi adhesi trombosit, selanjutnya akan dilepas ADP. Proses ini bersifat reversibel, yang terlihat sebagai gelombang pertama pada tes agregasi trombosit. Bila konsentrasi ADP meningkat, terjadilah agregasi trombosit. Selain ADP, juga dilepas serotonin yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memberi kesempatan untuk pembentukan sumbat hemostatik primer, yang terdiri atas trombosit dan fibrin. Pada kondisi dimana kadar ADP mencapai titik kritis, terjadilah pengaktifan membran fosfolipid (faktor trombosit 3) yang bersifat irreversibel. Membran fosfolipid ini memfasilitasi pembentukan kompleks protein koagulasi yang terjadi secara berurutan.²⁴

Kejadian yang berurutan mulai dari agregasi trombosit, peningkatan reaksi pelepasan, pengaktifan trombosit 3 merupakan proses yang *irreversibel*, tampak sebagai gelombang 2 dalam grafik tes agregasi trombosit. Hasil seluruh proses ini akhirnya terbentuk sumbat hemostatik primer. Granula α , selain melepaskan faktor prokoagulan dan produk yang mengaktifkan trombosit, juga melepas PDGF yang kemudian terikat dengan reseptor, yang akan menghambat sekresi trombosit maupun agregasi yang diinduksi oleh trombin.²⁴ Agonis trombosit terlarut berinteraksi dengan reseptor-reseptor spesifiknya pada permukaan sel. Interaksi tersebut menstimulasi Phospholipase C melalui protein-G. Phospholipase C yang diaktifkan membelah Phosphatidinositol 4,5 – biphosphat (PIP_2) menjadi Inositol 1,4,5-triphosphat (IP_3) dan diasilgliserol. IP_3 merupakan *second messenger* aktif yang memicu peningkatan kalsium intraseluler yang kemudian akan menjadi *second messenger* kunci pada transduksi sinyal intraseluler. Peningkatan kalsium bebas sitolitik menggambarkan sebuah langkah penting pada

aktivasi trombosit, termasuk juga adhesi, perubahan bentuk, sekresi, agregasi, dan aktivitas prokoagulan. Bergantung pada agonis trombosit yang digunakan, kalsium dilepaskan dari tempat penyimpanan utama yaitu pada sistem tubuler densa, dan masuk ke sitosol melalui cairan ekstraseluler menyeberangi membran trombosit melewati Ca-channel spesifik. ADP yang terikat pada reseptor (integrin, aggregin) di permukaan trombosit akan mengaktifkan enzim fosfolipase A untuk memecah fosfolipid membran trombosit sehingga asam arakidonat dilepaskan. Enzim *siklooksigenase-1* (COX-1, prostaglandin sintase) mengkatalisis transformasi asam arakidonat menjadi prostaglandin G₂ (PGG₂), lalu enzim peroksidase mengubah PGG₂ menjadi PGH₂ (prostaglandin H₂). Selanjutnya PGH₂ akan diubah oleh enzim tromboksan sintetase menjadi tromboksan A₂ (TxA₂) yang merupakan agonis trombosit poten.^{22,26} Pemajanan kolagen atau kerja trombin menyebabkan sekresi isi granula trombosit, yang meliputi ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom, β -tromboglobulin, dan faktor penetral heparin (faktor trombosit, faktor trombosit 4). Kolagen dan trombin mengaktifkan sintesis prostaglandin trombosit. Tromboksan A₂ tidak hanya memperkuat agregasi trombosit, tetapi juga mempunyai aktivitas vasokonstriksi yang kuat. Reaksi pelepasan dihambat oleh zat-zat yang meningkatkan kadar cAMP trombosit. Salah satu zat yang berfungsi demikian adalah prostasiklin (PGI₂) yang disintesis oleh sel endotel vaskular. Prostrasiklin merupakan inhibitor agregasi trombosit yang kuat dan mencegah deposisi trombosit pada endotel vaskular normal.²⁷ Proses umpan balik positif ini menyebabkan terbentuknya massa trombosit yang cukup besar untuk menyumbat daerah kerusakan endotel. Sekresi terjadi ketika konsentrasi kalsium sitolitik melebihi tingkat tertentu yang lebih tinggi dibanding kadar yang dibutuhkan untuk menginduksi perubahan bentuk dan aktivasi GP IIa-IIIa. Substansi yang dilepaskan pada saat sekresi trombosit akan membantu koagulasi (fibrinogen yang mengandung α -granul, vWf, trombosit faktor 4, β -tromboglobulin, trombospondin, *trombosit derived growth-factor*, *corpus densa* yang mengandung ADP, ATP, ion kalsium, serotonin).

P-selectin (CD62P) merupakan suatu reseptor adhesi yang terletak pada membran sebelah dalam α -granul pada trombosit istirahat. P-selectin dilepaskan pada permukaan trombosit yang teraktivasi pada saat membran α -granul internal berintegrasi

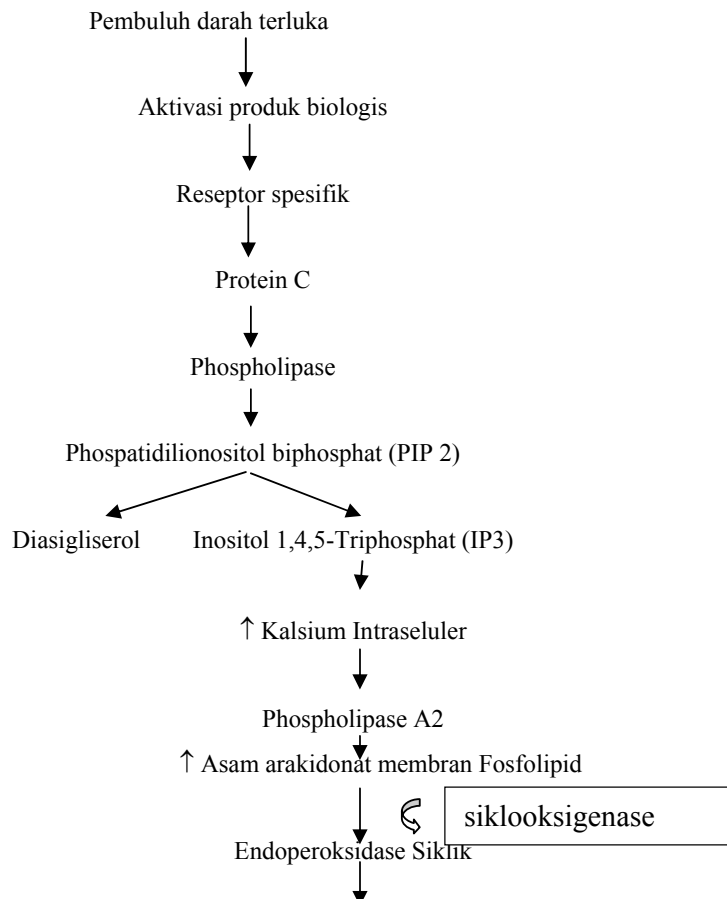
ke dalam membran sitoplasma dan berperan sebagai marker sekresi trombosit. P-selectin berfungsi sebagai reseptor pengikatan trombosit teraktivasi pada leukosit.²²

2.1.4. Fungsi trombosit

Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respons hemostasis normal terhadap cedera vaskular. Tanpa trombosit, dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi serta aktivitas prokoagulannya sangat penting untuk fungsinya.²³

2.1.5. Adhesi dan Agregasi Trombosit

Adhesi trombosit adalah perlekatan antara trombosit dengan permukaan bukan trombosit seperti jaringan subendotel. **Agregasi trombosit** adalah perlekatan antara sesama trombosit.



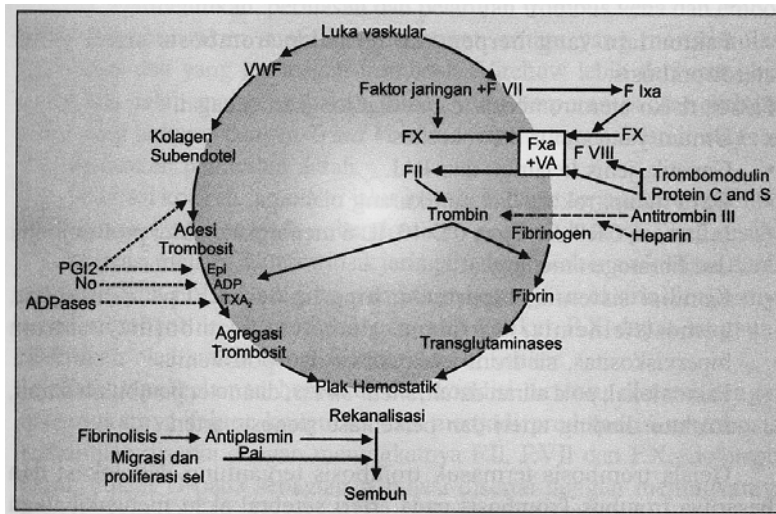
Tromboksan A2
(Agonis Trombosit Poten)

Gambar 1. Skema aktivasi trombosit ²⁶

Dikutip dari : Firkin BG, The Thrombocyte and Its Disorders. Boston : MTP Press Limited; 1984, 56-68.

Masing–masing aktivator mempunyai reseptor pada permukaan trombosit. Reseptor untuk trombin disebut protease-activated reseptor 1 (PAR-1), sedang untuk ADP dikenal 3 reseptor yaitu P2X₁, P2Y₁ dan P2T_{AC}.²⁶ Apabila trombosit dirangsang oleh ADP, maka akan terjadi perubahan pada membran trombosit sehingga reseptor fibrinogen melekat pada trombosit. Pada agregasi trombosit fibrinogen menjadi jembatan antar trombosit.^{27,28}

Von Willebrand Factor (VWF) juga terlibat dalam adhesi trombosit pada dinding pembuluh darah dan pada trombosit lain (agregasi). VWF juga membawa faktor VIII (lihat di bawah) dan dulu dikenal sebagai antigen yang terkait dengan faktor VIII (VIII-Rag). Faktor ini adalah molekul multimerik besar yang kompleks (berat molekul (BM) 0,8-20 x 10⁶) yang tersusun atas beberapa rantai subunit yang bervariasi dari dimer (BM 5 x 10⁵) sampai multimer (BM 20 x 10⁶) yang terikat dengan ikatan disulfida. VWF dikode oleh suatu gen pada kromosom 12 dan disintesis oleh sel endotel dan megakariosit. VWF disimpan dalam badan Weibel-Palade pada sel endotel dan dalam granula α yang spesifik untuk trombosit. Pelepasan VWF dari sel endotel terjadi di bawah pengaruh beberapa hormon. Stress dan olahraga atau pemberian infus adrenalin atau desmopresin (1-deamino8-D-arginin vasopresin, DDAVP) menyebabkan peningkatan yang cukup besar dalam kadar VWF dalam darah.²⁵



Gambar 2. Skema proses hemostasis²⁹

Dikutip dari : Suharti. Dasar-dasar Hemostasis. In : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Keempat. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006. 749-58.

2.1.6 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Agregasi Trombosit

Perlu diketahui terdapat beberapa faktor-faktor yang dapat mempengaruhi agregasi trombosit antara lain :

- Beberapa obat-obat anestesi inhalasi maupun intravena dikatakan mempunyai tendensi menghambat agregasi trombosit dengan potensinya masing-masing.
- Obat-obat anti oksidan (yang sering dikemukakan adalah peran vitamin E dalam menghambat agregasi trombosit dengan menurunkan stimulasi protein kinase dalam proses agregasi).³⁰
- Makanan, sudah banyak penelitian yang mengemukakan bahwa coklat dan bawang mempunyai efek menurunkan persen total agregasi trombosit, sementara diet ikan berlebih dapat menyebabkan penurunan agregasi trombosit karena kandungan rantai Carbon-19 atau Carbon-21 asam lemak atau *eicopentonic acid* (asam lemak omega-3) akan mempengaruhi asam arakidonat dan produksi prostaglandin yang inaktif.^{31,32}

- Pemakaian koloid berlebihan dan tranfusi darah akan mempengaruhi proses agregasi trombosit.
- Diabetes mellitus, akan terjadi peningkatan gambaran permukaan trombosit dari glycoprotein Ib (GP Ib) pada pasien-pasien dengan diabetes mellitus mengalami peningkatan, yang akan me”mediasi” pengikatan dengan *factor von Willebrand* dan GP IIb/IIIa, yang selanjutnya akan membuat terjadinya interaksi trombosit dan fibrin yang menggambarkan jalur akhir (*common pathway*) dari aktivasi platelet. Hal ini akan memicu terjadinya agregasi trombosit.³³
- Pasien dengan hipertensi terjadi agregasi trombosit berukuran besar, adhesi dari endotel dan peningkatan risiko-risiko aterogenik. Nitrous Oxide (NO) dihasilkan dari platelet NO synthase, berarti sama saja dengan terjadinya sintesis NO dari endotel, yang menghambat agregasi platelet dengan meningkatkan kadar cyclic GMP sitoplasma dan memberikan kontribusi dari jalur (*major pathway*) dari struktur antitrombogenik pada endotel, peptida vasoaktif pada hipertensi selain mengubah kontraktilitas vaskuler juga memacu aktivitas trombosit.³⁴
- Pada pasien dengan hiperkolesterol memiliki kadar GPII b/IIIa yang lebih besar daripada pasien dengan kadar lipid yang normal.LDL -cholesterol teroksidasi dan radikal bebas berperan memicu terjadinya hiperagregasi trombosit.³⁵
- Albumin, mempunyai efek antikoagulan dengan menghambat agregasi trombosit.³⁶
- Merokok, dapat menyebabkan terjadinya hiperagregasi trombosit. Nikotin dalam 1-2 batang rokok akan meningkatkan pelepasan sel endotel dalam sirkulasi dan menyebabkan dimulainya proses agregasi trombosit.³⁷

2. 2. Tes Agregasi Trombosit

Tes Agregasi Trombosit berdasarkan transmisi cahaya sampai saat ini masih dianggap sebagai baku emas untuk menilai fungsi agregasi trombosit. Spesimen pemeriksaan yang dipakai adalah plasma dari *whole blood* yang diberi antikoagulan sitrat (*sodium citrate* atau *buffered sodium citrate* 0,11 M) dengan perbandingan 1 : 9, kemudian dipusingkan dengan kecepatan 700 – 800 rpm selama 10 menit untuk mendapatkan PRP (*Trombosit Rich Plasma*). Kandungan PRP terdiri dari 200.000 – 400.000 trombosit/ μ l, sedangkan PPP (*Trombosit Poor Trombosit*), diperoleh dengan sisa bahan dari PRP dipusingkan kembali dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit) yang akan mengandung \pm 70.000 trombosit/ μ l. (h) Respon PRP terhadap agregator menurun dalam 2 – 3 jam sehingga perlu dikerjakan segera dan sampel tidak dapat disimpan. Ketepatan pemeriksaan agregasi tergantung pada cara pengambilan sampel darah, bebas dari pengaruh kalsium dan banyaknya antikoagulan.

Sampel lipemik dan ikterik tidak dapat digunakan. Penderita dipuasakan \pm 6 jam sebelum pengambilan darah untuk menghindari kekeruhan plasma akibat kadar trigliserid yang tinggi dan tidak merokok. Selama maupun sesudah pengumpulan spesimen hanya diperbolehkan menggunakan gelas plastik atau *siliconized*.

Alat yang digunakan adalah agregometer dengan daya pemantauan agregasi turbidimetrik seperti yang pertama kali digambarkan oleh Born. Perubahan pada absorbansi dicatat sebagai *Plasma Rich Trombosit* yang digerakkan dalam suatu *cuvette* dengan *strirrer* dan menggunakan reagen agonis / induktor yaitu ADP (1 ; 2 ; 5 ; 10 μ M). Peningkatan transmisi dicatat sebagai agregasi trombosit. Pada praktek ada juga yang menggunakan larutan NaCl sebagai kontrol atau pengganti konsentrasi 1 μ M.²⁵

Analisis agregasi trombosit digambarkan dalam kurva yang menunjukkan adanya gelombang primer dan sekunder. Sebelum penambahan reagen tampak getaran acak, setelah pencahayaan reagen tampak respon yang lamban atau tertunda atau terjadi getaran yang diikuti perubahan bentuk trombosit. Proses perubahan ini merupakan respon trombosit yang pertama terhadap rangsangan dan tampak sebagai penurunan dalam getaran dan peningkatan intensitas cahaya pada sensor. Gumpalan kecil dari trombosit mulai terbentuk secara terus menerus akan membentuk massa yang besar. Hal ini dicatat sebagai kenaikan kurva yang disebut sebagai gelombang primer. Apabila kenaikan hampir mendekati tahap akhir, dapat terjadi 2 kemungkinan terhadap sisanya

yaitu bila terjadi reaksi pelepasan maka proses agregasi berlanjut menjadi irreversible dan terbentuk gelombang sekunder dengan kurva yang akan terus naik, sedangkan bila tidak terjadi pelepasan maka garis akan berbalik sendiri dan turun menurun sampai ke garis dasar.

Agregasi trombosit dengan **Tes Agregasi Trombosit (TAT)**. TAT dilakukan berdasarkan perubahan transmisi cahaya sampai sekarang masih dianggap sebagai baku emas untuk menilai fungsi agregasi trombosit. Hasilnya akan didapatkan persentase maksimum agregasi trombosit yang terjadi dengan pemberian ADP 2 μM ; 5 μM dan 10 μM sebagai induktor agonis trombosit.³⁷

Agregometer yang digunakan adalah PACKS 4 dengan prinsip metode turbidimetri. Larutan NaCl 0,9 % dipakai sebagai kontrol sehingga benar-benar tidak akan menimbulkan respons berarti terdapat agregasi spontan. Kadar ADP terendah yang dipakai adalah 2 μM sebagai pedoman untuk menetapkan kemungkinan hiperagregasi yaitu bila nilai rujukan tertinggi disertai pola kurva agregasi *irreversible*. Kadar ADP 5 μM masih merupakan induktor lemah yang belum mampu memacu terbentuknya agregasi trombosit optimal. Kadar ADP 10 μM merupakan kadar tertinggi / terkuat pada mayoritas subyek sehat dan dapat dipakai sebagai pedoman untuk menetapkan keadaan hipoagregasi apabila nilai persentase agregasi maksimal lebih rendah dari rentang nilai rujukan terendah disertai pola kurva agregasi *reversible*.

2.3. Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS)

2.3.1. Hubungan Aktivitas Struktur

OAINS adalah suatu kelompok obat yang heterogen secara kimia. Prototipe obat golongan ini adalah aspirin karena itu obat golongan ini sering disebut juga sebagai obat mirip aspirin (*aspirin-like drugs*) aktivitas antiinflamasi dari OAINS terutama diperantarai melalui hambatan biosintesis prostaglandin. Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG2 terganggu. Setiap obat menghambat siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda.^{38,39}

Obat-obat tersebut ditandai dengan sifatnya mampu mengurangi nyeri, panas dan inflamasi dan disertai gangguan inflamasi nyeri dan lainnya. Obat-obat tersebut meliputi

salisilat (*acetylsalicylic acid, diflunisal, benoxylate*) derivat *anthranilic acid* (*mefenamic acid, meclofenamic acid, flufenamic acid, niflumic acid*), derivat *phenylpropionic acid* (*fenoprofen, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen, finbufen, tiaprofenic acid*), *indoles* (*indomethacin, ketorolak, sulindac, tolometin, etodolac*), *oxicams* (*piroxicam, tenoxicam, meloxicam*) dan derivat *acetic acid* (*diclofenac, alclofenac*). OAINS ini termasuk non selektif menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) yang memicu asam arakidonat untuk mensintesis proinflamatori prostaglandin E2 (PGE2), namun mempunyai efek samping akibat kurangnya prostaglandin di lambung menimbulkan iritasi dan ulserasi. *Siklooksigenase* adalah hemoprotein yang terikat membran, fungsi ganda dan intraselular yang mengadakan katalisis bi-oksigenasi asam arakidonat menjadi prostaglandin G2 dan direduksi jadi prostaglandin H2, jadi memacu jalur prostanoide dari kaskade asam arakidonat. Transformasi prostaglandin H2 akan membentuk banyak macam prostaglandin dan tromboksan termasuk prostaglandin yang diperlukan untuk menimbulkan fungsi yang benar dari beberapa sistem dan organ, misalnya: proteksi mukosa lambung, fungsi renal, homeostasis vaskular (prostaglandin I2 atau *prostacyclin*), kontraksi otot polos, kelahiran dan agregasi platelet.

Enzim siklooksigenase terdapat dalam 2 isoform tersebut COX-1 dan COX-2. Penemuan dua bentuk enzim *constitutive cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *inducible cyclooxygenase-2* (COX-2) dapat menimbulkan berbagai faktor seperti endotoksin bakterial (*lipopolysaccharide*), interleukin-1, phorbol esters dan mitogen lain yang hanya terdapat dalam sel inflamasi yang dirangsang.

COX-1 bertanggung jawab terhadap produksi prostaglandin yang diperlukan untuk hemostasis normal, fungsi lambung dan ginjal. COX-2 akan menghindari terjadinya efek toksik terhadap sintesa prostaglandin di lambung, sintesa prostasiklin endotelial (resiko pendarahan). Sebaliknya inhibitor spesifik COX-2 seperti *rofecoxib* yang bekerjanya terlalu berlebihan (*power full*) ke COX-2, perlu waspada penggunaannya pada penderita hipertensi dan kegagalan jantung kongestif (*congestive heart failure*) karena hambatan yang kuat terhadap PGI2 (*prostasiklin*) menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan tromboksan-A pada COX-1 tidak dihambat sama sekali, sehingga tidak punya daya anti trombotik yang diperlukan pada penderita dengan

venous trombosis jantung. OAINS dengan selektif inhibitor COX-2 menghambat siklooksigenase yang terdapat pada sel inflamasi juga bahan-bahan yang menimbulkan inflamasi. OAINS tersebut antara lain diaryl substituted furanones (rofecoxib), diaryl substituted pyrazoles (celecoxib), indole acetic acids (etodolac) dan sulfonanilides (nimesulide).³⁸

2.3.2. Inflamasi

Inflamasi merupakan proses yang sangat kompleks yang meliputi ikut sertanya aktifitas banyak tipe sel dan mediator.

Secara normal cedera jaringan atau adanya bahan asing menjadi pemicu kejadian yang mengikutsertakan partisipasi dari enzim, mediator, cairan ekstrasvasasi, migrasi sel, kerusakan jaringan dan mekanisme penyembuhan. Hal tersebut menimbulkan tanda inflamasi berupa: kemerahan, pembengkakan, panas, nyeri dan hilangnya fungsi. Rangsangan yang menimbulkan inflamasi sangat berbeda-beda tetapi prosesnya diperantarai oleh sejumlah mediator, termasuk: prostaglandin, leukotrien, interleukin, oksigen radikal bebas dan oksidan lain (nitric oxide, kloramin, asam hipoklorus) yang secara langsung dapat menimbulkan kerusakan jaringan, inaktivasi dari inhibitor protease, misalnya: α 1-antitrypsin, inhibitor spesifik dari elastase neutrofil, dapat merusak matriks jaringan ikat. Bahan-bahan tersebut dihasilkan oleh sel inflamasi yang meliputi polimorfonuklear leukosit (neutrofil, eosinofil, basofil), sel endotel, sel mast, makrofag (monosit dan limfosit). Rangsangan lain untuk terjadinya inflamasi termasuk histamin, kejadian imunologik, faktor kemotaktik, dan lain-lain. Prostanoid termasuk prostaglandin, tromboksan dan leukotrien merupakan mediator lipid yang disalurkan lewat membran fosfolipid oleh kerja beberapa enzim antara lain fosfolipase A₂, siklooksigenase, lipoksigenase dan enzim spesifik untuk sintesis prostanoid tertentu. Prostaglandin hasil dari jalur *siklooksigenase* merubah asam arakhidonat menjadi autokoid melibatkan fase proses inflamasi, reaksi panas dan nyeri dan fungsi fisiologis termasuk mobilitas intestinal, agregasi trombosit, tonus vaskular, fungsi renal, sekresi lambung, integritas mukosa lambung.

Respon inflamasi terjadi dalam 3 fase yang berbeda sesuai mekanisme yang berbeda:

- Fase akut transien: vasodilatasi lokal dan meningkatnya permeabilitas kapiler.
- Fase sub-akut lambat: infiltrasi leukosit dan sel fagosit
- Fase kronik proliferasif: degenerasi jaringan dan fibrosis

2.3.3. Nyeri

Pertimbangan dari macam nyeri dan intensitas nyeri merupakan penilaian efikasi analgesik. Untuk beberapa nyeri pasca bedah, OAINS lebih superior daripada analgesik opioid. Nyeri disertai inflamasi dan kerusakan jaringan mungkin disebabkan stimulasi lokal dari serat nyeri dan meningkatkan sensitivitas nyeri (hiperalgesi). Sebagian sebagai akibat dari peningkatan eksitabilitas dari neuron sentral dalam korda spinal (*central sensitization*).

Prostaglandin dapat meningkatkan kepekaan reseptor nyeri akibat rangsangan mekanik atau kimia dengan menurunkan nilai ambang polimodal nosiseptor dari serat saraf C. Efek analgesik OAINS dengan menghambat sintesis prostaglandin.³⁸

OAINS bekerja di perifer dengan cara menghambat sintesis prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase. Enzim siklooksigenase dibutuhkan untuk mensintesis prostaglandin E₂, suatu nosiseptik perifer. Produksi prostaglandin tergantung dari pelepasan asam arakhidonat akibat fosfolipase A₂ pada membran sel fosfolipid. Prostaglandin tidak secara langsung menyebabkan nyeri. Keberadaan prostaglandin menyebabkan sensitivitas bradikinin dan substansi nyeri lain meningkat. Selanjutnya pada tahap modulasi dimana stimulasi menuju sumsum tulang belakang ke cabang terminal lainnya, akan terjadi sekresi substansi P yang menyebabkan vasodilatasi. Substansi P ini akan menstimulasi sel mast untuk mensekresi histamin dan serotonin dari trombosit.

2.4. Ketorolak

2.4.1. Farmakologi

Ketorolak adalah suatu OAINS yang menunjukkan efek analgesik yang potensial namun efek anti inflamasinya sedang, dapat diberikan secara IM atau IV. Obat ini

sangat berguna untuk mencegah nyeri pasca bedah, baik sebagai obat tunggal atau diberikan bersama opioid. Keadaan ini menunjukkan bahwa ketorolak bersifat potensiasi dalam efek anti nosiseptif dengan obat-obat opioid. Berbeda dengan opioid yang tergantung dosis untuk efek analgesinya, ketorolak dan obat-obat OAINS yang lain, menunjukkan suatu dosis puncak dalam efek analgesi operatifnya.⁴⁰

Ketorolak secara kompetitif menghambat kedua isoenzim siklooksigenase (COX), COX-1 dan COX-2, dengan cara memblokir ikatan arakhidonat yang menghasilkan efek farmakologis antiinflamasi, analgesia, dan antipireksia.

Ketorolak 30 mg IM memberikan efek analgesi yang setara dengan morfin 10 mg atau meperidin 100 mg. Keuntungan penting dari ketorolak untuk terapi analgesi yaitu tidak menimbulkan depresi ventilasi atau depresi kardiovaskuler.^{11,12}

2.4.2. Farmakokinetik

Tabel 2. Farmakokinetik Ketorolak⁴¹

Formula Kimia	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃
Bioavailabilitas	100 %
Metabolisme	Hepatik
Eliminasi half-life	3,5-9,2 jam, dewasa muda; 4,7-8,6 jam, orang tua (rata-rata umur 72)
Ekskresi	Ginjal : 91,4 % (mean) Empedu : 6,1 % (mean)
Rute pemberian	Oral Intarmuskular Intravena

2.4.2.1. Metabolisme

Metabolisme sebagian besar di hepar melalui proses hidroksilasi dan konjugasi.

2.4.2.2. Eliminasi

Ketorolak adalah bentuk rantai campuran rasemik S dan R enantiomer. S-enantiomer dieliminasi dua kali lebih cepat dibandingkan R- enantiomer. Waktu paruh S-enantiomer kurang lebih 2,5 jam dan R-enantiomer mendekati 5 jam. 92% dosis diekskresikan melalui urin dan 6 % melalui feses. Dan *clearance* obat ini lebih rendah bila dibandingkan obat-obat opioid . *Clearance* obat jauh lebih rendah lagi pada orangtua dan dosis ketorolak yang diberikan harus kurang dibanding dengan dewasa muda. Ketorolak dimetabolisme terutama oleh sitokrom P450 kemudian dikonjugasi asam glukoronat. Pada pemberian dosis tunggal intravena waktu paruh 5,2 jam , puncak analgetik dicapai dalam 120 menit, onset 30 menit. Lama analgetik 4-6 jam. Ekskresi terutama melalui ginjal (91,4%), 6,1% melalui feses. Absorpsi cepat dan sempurna di lambung dalam bentuk metabolit tidak aktif.

Ketorolak dapat digunakan sebagai obat tambahan pada terapi analgesia dengan morfin, menghasilkan penurunan dosis morfin dan mempertinggi efek analgesia dibandingkan penderita-penderita yang tidak mendapat ketorolak.⁴²

2.4.3. Farmakodinamik

Pengaruh pemberian ketorolak terhadap beberapa sistem dalam tubuh manusia adalah sebagai berikut :

Sistem kardiovaskuler, ketorolak tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada parameter jantung dan hemodinamik tidak banyak dipengaruhi.

Sistem pernafasan tidak terdapat depresi pernafasan.

Sistem pencernaan, ketorolak 30 mg menyebabkan mual dan muntah yang lebih jarang dibanding dengan morfin 10 mg dan 12 mg, dapat menyebabkan iritasi lambung, perdarahan gastrointestinal.⁴²

Sistem saraf pusat, pada dosis berulang penggunaan ketorolak 30 mg menunjukkan rasa kantuk sebesar 14 %.

Dibidang hematologi, ketorolak menghambat agregasi trombosit, dapat memperpanjang waktu perdarahan, menghambat agregasi hilang dalam waktu 24 jam

sampai 48 jam setelah obat dihentikan. Penghambatan agregasi trombosit ini melalui mekanisme penghambatan sintesis tromboxan A₂. Tromboxan A₂ (TXA₂) berfungsi meningkatkan agregasi trombosit, sebagai akibat penurunan TXA₂, agregasi trombosit akan menurun dan pada akhirnya terjadi pemanjangan waktu perdarahan. Terjadinya hambatan agregasi trombosit setelah pemberian ketorolak, karena ketorolak lebih banyak menghambat COX-1 dibanding COX-2.

Pada hepar, terjadi peningkatan fungsi hepar dalam batas normal yang sifatnya sementara selama terapi.

Seperti OAINS pada umumnya, ketorolak menghambat produksi tromboxan A₂ sehingga agregasi trombosit terganggu dan waktu perdarahan memanjang. Hambatan produksi tromboxan A₂ ini terjadi dalam mekanisme hambatan sintesis prostaglandin.

Ketorolak meniadakan pembentukan tromboxan dalam waktu 45 menit. Setelah pemberian 0,4 mg/kgBB ketorolak iv maka agregasi trombosit akan terhambat dan disfungsi trombosit ini akan terus kelihatan selama 24 jam setelah pemberian.

Dengan dasar mekanisme hemostasis, dapat dipahami bahwa perdarahan yang berlebihan (pasca bedah) dapat terjadi karena adanya gangguan pada komponen yang berperan pada mekanisme tersebut, yaitu gangguan pembuluh darah, gangguan faktor-faktor pembekuan darah (koagulasi) atau gangguan trombosit. Perdarahan dapat disebabkan oleh satu faktor atau beberapa faktor diatas, juga bersifat hereditas atau didapat. Penentuan penyebab perdarahan sangat penting untuk dapat memilih terapi yang tepat.

2.5. Deksketoprofen

2.5.1. Farmakologi

Deksketoprofen trometamol merupakan garam trometamine dari *S-(+)-2-(3-benzoylphenyl) propionic acid*. Deksketoprofen dikembangkan dari molekul ketoprofen. Ketoprofen merupakan senyawa stereo isomer yaitu senyawa yang memiliki 2 molekul isomer yang saling berbeda putaran optiknya, yaitu *S(+)-enantiomer* (dextro) dan *R(-) enantiomer* (levo). Kedua isomer ini terdapat dalam jumlah campuran 1:1 dalam molekul induk ketoprofen. Dalam penelitian farmakokinetik terhadap molekul ketoprofen, terbukti bahwa efektivitas yang timbul dari ketoprofen dihasilkan dari

enansiomer S(+)-enansiomer (dextro) sedangkan enansiomer satunya R(-)-enansiomer (Levo) tidak memiliki efek klinis. Dari penelitian ini maka disintesis suatu molekul baru deksketoprofen yang merupakan isomer S(+)-enansiomer (dextro) dengan membuang komponen R(-)-enantiomer (levo).⁸⁻¹⁰

Deksketoprofen trometamol 50 mg setara dengan tramadol 100 mg dan petidin 100 mg. Jadi potensi analgesi deksketoprofen trometamol sama dengan dua kali petidin dan tramadol.^{8,19}

2.5.2. Farmakokinetik

Tabel 3. Farmakokinetik deksketoprofen

Formula Kimia	C ₁₆ H ₁₄ O ₃
Berat Molekul	254,3 g/mol
Bioavailabilitas	99 %
Metabolisme	Hepatik
Eliminasi half-life	1-2,7 jam, dewasa muda
Ekskresi	Ginjal
Rute pemberian	Oral Intramuskuler Intravena

Studi farmakokinetik yang dilakukan dengan menggunakan deksketoprofen trometamol pada hewan, menunjukkan kisaran absorpsi yang tinggi untuk obat ini setelah pemberian peroral atau IM. Ekskresi terutama melalui urin, sebagai glukorokonjugasi obat yang tidak terurai. Ditekankan juga bahwa tidak ada inversi dari enansiomer S(+) ke R (-). Setelah pemberian IM pada manusia C max dapat dicapai dalam waktu 20 menit (berkisar antara 10-45 menit). Pada dosis tunggal 25 sampai 50 mg menunjukkan AUC yang proporsional setelah pemberian secara IM atau IV. Pada studi farmakokinetik dosis ganda diketahui bahwa tidak ada perbedaan Cmax dan AUC antara dosis tunggal dan dosis ganda setelah pemberian terakhir. Hal ini menunjukkan

bahwa tidak ada akumulasi obat. Memiliki ikatan protein plasma yang tinggi (90%) dengan obat lain, dengan nilai volume distribusi rata-rata dibawah 0,25 l/kg. Waktu paruh distribusi mendekati 0,35 dan waktu paruh eliminasi berkisar antara 1-2,7 jam . jalur eliminasi utama untuk deksketoprofen adalah konjugasi glukoronida diikuti dengan ekskresi melalui ginjal.

2.5.3. Farmakodinamik

. Pengaruh pemberian deksketoprofen terhadap beberapa sistem dalam tubuh manusia adalah sebagai berikut :

Sistem kardiovaskuler, deksetoprofen tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada parameter jantung dan hemodinamik tidak banyak dipengaruhi. Hati-hati pada pasien gangguan jantung, dapat menyebabkan retensi cairan.

Sistem pernafasan tidak terdapat depresi pernafasan.

Sistem pencernaan, jarang menyebabkan iritasi lambung, perdarahan gastrointestinal.

Sistem saraf pusat, meningitis aseptik yang terutama muncul pada pasien SLE atau jaringan ikat tipe campuran

Dibidang hematologi, deksketoprofen dapat menghambat agregasi trombosit. Deksketoprofen merupakan OAINS penghambat siklooksigenase non spesifik yang menghambat COX-1 dan COX-2 secara seimbang.

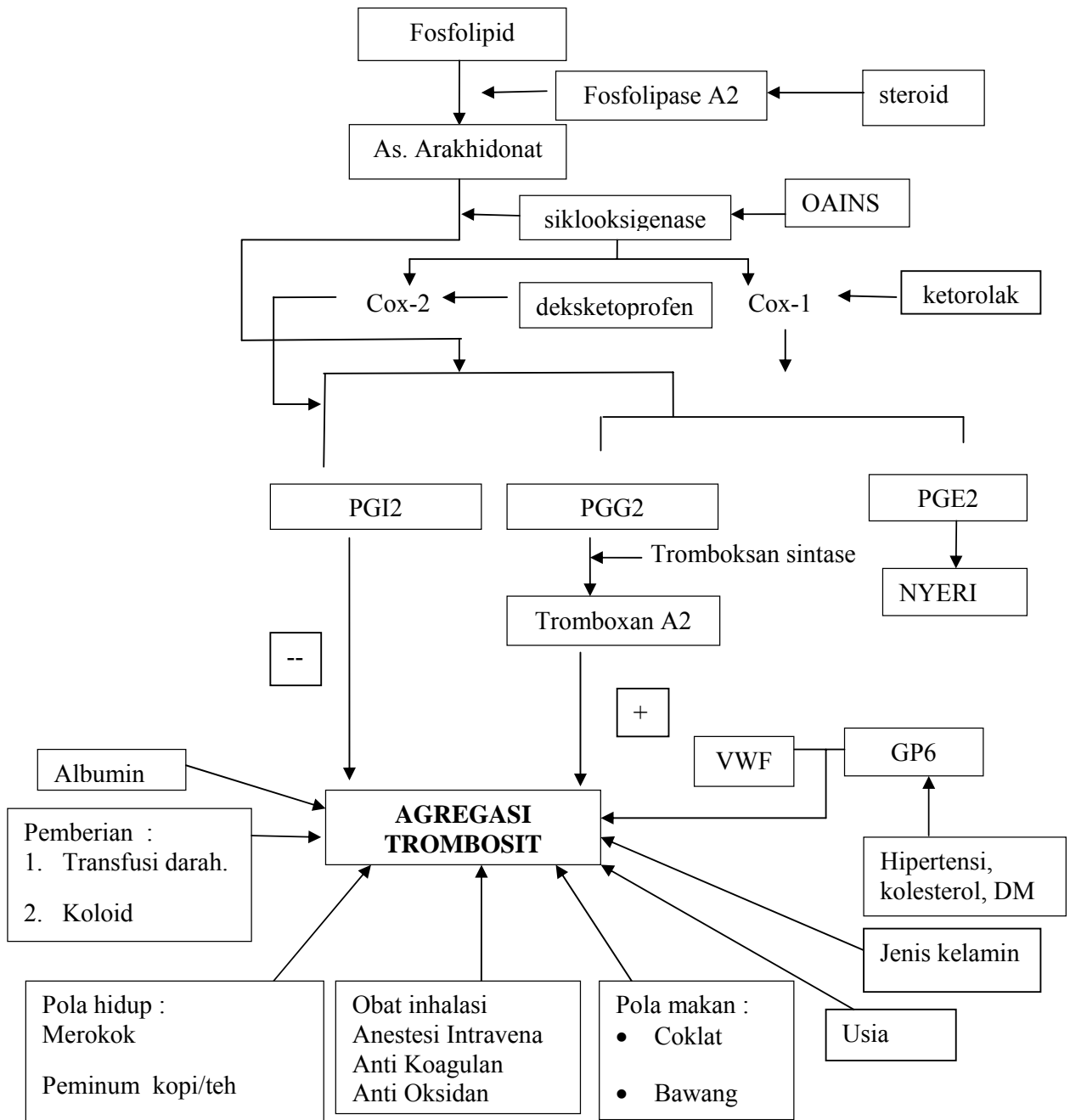
Penggunaan bersama deksketoprofen dengan dosis pencegahan heparin berat molekul rendah pada periode pasca operasi telah diuji secara klinis dan tidak ada efek pada parameter koagulasi yang telah ditetapkan.

Pada hepar, terjadi peningkatan fungsi hepar dalam batas normal yang sifatnya sementara selama terapi.

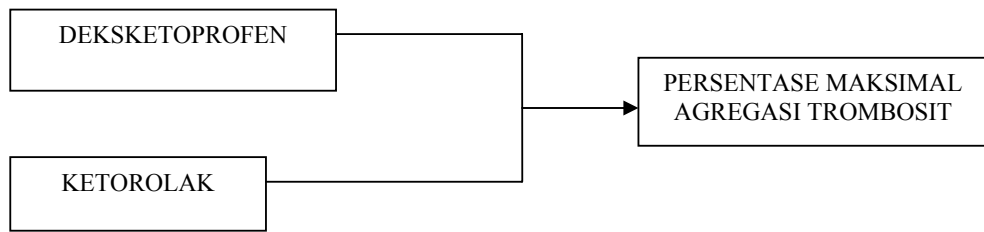
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS

3.1.KERANGKATEORI



3.2.KERANGKA KONSEP



3.3.HIPOTESIS

Terdapat penurunan persentase agregasi maksimal trombosit sesudah pemberian ketorolak

Terdapat penurunan persentase agregasi maksimal trombosit sesudah pemberian deksketoprofen

Terdapat penurunan persentase agregasi maksimal trombosit yang lebih besar sesudah pemberian ketorolak dibanding sesudah pemberian deksketoprofen

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan uji klinik tahap 2, dengan bentuk “*Randomized Clinical Controlled Trial*” (*pretest dan posttest design*). Dalam rancangan eksperimental, pengukuran atau observasi dilakukan diawal & setelah perlakuan.⁴³

4.2. Ruang Lingkup, Tempat dan Waktu Penelitian

Ruang lingkup keilmuan penelitian meliputi Anestesiologi, Farmakologi dan Patologi Klinik. Tempat penelitian adalah Instalansi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang. Waktu penelitian dimulai bulan Desember 2008 sampai dengan Juni 2009.

4.3. Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi target : semua pasien bedah orthopedi General Anestesi di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RSUP Dr. Kariadi pada bulan Desember 2008 sampai Juni 2009.

Populasi terjangkau : semua pasien di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RSUP Dr. Kariadi pada bulan Desember 2008 sampai Juni 2009.

Sampel diambil dari pasien yang menjalani operasi ortopedi elektif di Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang pada bulan Desember 2008 sampai dengan Juni 2009 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, kemudian dilakukan *consecutive sampling* dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan tabel random yang sudah dibuat. Peneliti tidak mengetahui pasien berikutnya (*blind*) karena urutan pasien berdasarkan pendaftaran di loket Instalasi Bedah Sentral yang berubah setiap harinya. Kedua kelompok penelitian ini diberi perlakuan yang berbeda sebagai berikut :

Kelompok 1 (K1) : menggunakan ketorolak 30 mg iv sebagai obat analgetik
OAINS perioperasi

Kelompok 2 (K2) : menggunakan deksketoprofen 50 mg iv sebagai obat analgetik
OAINS perioperasi

4.3.1 Kriteria inklusi :

- Usia antara 19 - 40 tahun
- Status fisik ASA I-II
- Menjalani operasi ortopedi dengan anestesi umum
- Lama operasi 1 - 3 jam
- Berat badan normal (BMI 18-23 kg/m²)

4.3.2. Kriteria eksklusi :

18. Pasien dengan kontra indikasi pemakaian obat anestesi yang digunakan yaitu isoflurane, penthotal, tracrium, fentanyl, ketorolak dan deksketoprofen.
19. Pasien yang mengkonsumsi obat-obatan antikoagulan, dan sejenisnya.
20. Pasien dengan kadar trombosit < 100.000 / μ L
21. Pasien dengan kadar kolesterol > 200 mg/dl
22. Pasien yang mendapat pemberian koloid > 1000 cc selama perlakuan (selama pemberian OAINS)
23. Pasien yang mendapat pemberian tranfusi darah selama perlakuan (selama pemberian OAINS)
24. Pasien riwayat merokok
25. Pasien riwayat DM
26. Pasien riwayat hipertensi

4.3.3. Kriteria drop out :

- Terjadi perdarahan masif durante operasi
- Darah membeku pada pemeriksaan

4.3.4. Besar sampel penelitian

Besar sampel pada penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus:⁴³

$$N1 = N2 = \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta) \times Sd}{d^2} \right)^2$$

N : jumlah sampel

Sd : perkiraan simpang baku = 0,14 (*clinical judgement*)

d : selisih rerata kedua keompok = 0,1 (*clinical judgment*)

α : tingkat kemaknaan (tingkat kesalahan tipe I) \rightarrow 5 % maka $Z\alpha = 1,960$

β : tingkat kesalahan β (tingkat kesalahan II) = 10 % maka $Z\beta = 1,282$
(*power 90%*)

Dari perhitungan di atas didapatkan jumlah sampel : N = 23,9 orang.

Dalam penelitian ini akan digunakan sampel sebesar 24 orang

Total sampel adalah 48 orang dibagi menjadi 2 kelompok

Kelompok I (kelompok ketorolak) : 24 orang

Kelompok II (kelompok deksketoprofen) : 24 orang

4.4. Variabel Penelitian

4.4.1. Variabel bebas

Pemberian ketorolak dan deksketoprofen selama perioperasi

4.4.2. Variabel terikat

Persentase agregasi maksimal trombosit

4.4.3. Definisi Operasional Variabel

1. Pemberian Ketorolak

Merupakan variabel bebas dengan skala nominal, dimana ketorolak 30 mg iv setiap 8 jam sebagai OAINS diberikan pada sampel kelompok I, digunakan *sebelum* induksi sampai dengan dua hari pasca bedah.

2. Pemberian Deksketoprofen

Merupakan variabel bebas dengan skala nominal, dimana deksketoprofen 50 mg iv setiap 8 jam sebagai OAINS diberikan pada sampel kelompok II, digunakan *sebelum* induksi sampai dengan dua hari pasca bedah.

3. Persentase Agregasi Maksimal Trombosit

Merupakan variabel terikat dengan skala numerik yang menunjukkan persentase agregasi maksimal trombosit yang terbentuk oleh darah sampel yang diberi induktor agregasi berupa ADP 2 μ M , 5 μ M , dan 10 μ M. Pengukuran dilakukan menggunakan alat monitoring agregasi turbidimetri *PACKS - 4 (Platelet Agregasi Chromogenic Kinetic System)* pada Laboratorium Patologi Klinik RSUP. Dr. Kariadi Semarang memakai reagen agregasi trombosit *Helena cock*

4.5. Bahan dan Alat Penelitian²⁷

4.5.1. Bahan & alat yang digunakan untuk pengambilan sampel sebelum perlakuan

27. spuit 10 cc
28. tabung *vaccum* plastik
29. *citrate anticoagulant* 3,8 %

4.5.2. Bahan & alat yang digunakan selama perlakuan

30. Mesin anesthesia
31. Isoflurane, N₂O, O₂
32. Thiopentone
33. Atracrium besilat
34. Fentanyl
35. Ketorolak
36. Deksketoprofen

4.5.3. Bahan & alat yang digunakan untuk persiapan sampel

37. Alat *Centrifuge* darah (alat pemusing)

4.5.4. Bahan & alat yang digunakan untuk prosedur pemeriksaan agregasi trombosit

38. Reagen ADP HELENA
39. 0,85 % saline
40. *Aquabidest*

41. Plasma segar, PRP dan PPP normal
42. *Pipette* plastik
43. tabung plastik
44. *Pipette* 50 μ l
45. PACKS-4 unit
46. *Cuvette* for PACKS-4
47. Magnet *Strirer*

4.6. Cara Kerja Penelitian

4.6.1. Pengambilan Sampel

Seleksi penderita dilakukan saat kunjungan prabedah di RSUP. Dr. Kariadi Semarang pada penderita yang akan menjalani operasi ortopedi elektif dengan anestesi umum, berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya. Penderita diberikan penjelasan tentang hal – hal yang akan dilakukan, serta bersedia untuk mengikuti penelitian dan mengisi *informed consent*. Pasien secara *random* dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok I : ketorolak dan kelompok II : deksketoprofen, sehingga masing-masing kelompok berjumlah 24 orang.

Semua pasien dipuasakan 6 jam sebelum operasi, kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi sebelum operasi dengan menggunakan Ringer Laktat. Sampel diambil dari akses jalur pembuluh darah vena perifer sebanyak 10 cc. Sampel dimasukkan tabung *vaccum* plastik yang sudah berisi *citrate anticoagulant*. Sampel segera dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi sebagai sampel sebelum perlakuan untuk dilakukan pemeriksaan agregasi trombosit.

Sebelum operasi pasien mendapatkan perlakuan OAINS yang berbeda sesuai kelompok perlakuan. Kelompok I mendapatkan ketorolak 30 mg iv dan kelompok II mendapatkan deksketoprofen 50 mg iv. Saat operasi semua pasien diinduksi dengan thiopentone 5mg/kgBB, setelah reflek bulu mata hilang diberikan atracurium besilat 0,5 mg/kgBB, kemudian dilakukan intubasi endotrakea. Untuk rumatan anestesi pada kedua kelompok medapat perlakuan sama, menggunakan isoflurane 0,8-1,2 vol % , N2O 50% dan O2 50% sampai operasi berakhir. Kedua kelompok dapat diberikan penambahan obat pelumpuh otot atracurium besilat 0,2 mg/kgBB bila diperlukan dan pemberian

fentanyl sebagai analgetik intravena rumatan. Kurang lebih 45 menit setelah pemberian OAINS, sampel darah pada kedua kelompok perlakuan diambil, sebanyak 10 cc, dimasukkan ke dalam tabung *vaccum* plastik yang sudah berisi *citrate anticoagulant*. Sampel segera dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Kariadi sebagai sampel sesudah perlakuan untuk dilakukan pemeriksaan agregasi trombosit. Setelah 2 hari pasca bedah, sampel darah pasien yang mendapatkan OAINS sesuai kelompok perlakuan diambil sebanyak 10 cc untuk dilakukan pemeriksaan agregasi trombosit.

4.6.2. Persiapan Sampel²⁷

1. Beri label PRP dan PPP pada masing – masing tabung
2. Siapkan tabung
 - a. Untuk *Platelet Rich Plasma* (PRP), darah dipusingkan dengan kecepatan 900 rpm selama 10 menit pada suhu ruang (20 – 25oC), jangan diberhentikan selama proses pemusingan, jika proses pemusingan sudah selesai menggunakan *pipette* plasma darah dipindahkan dari sel darah ke tabung plastik yang sudah diberi label PRP dan tutup, ditunggu 45 menit sebelum dilakukan pengukuran
 - b. Untuk *Platelet Poor Plasma* (PPP), darah dipusingkan dengan kecepatan 3000 rpm selama 20 menit pada suhu ruang (20 – 25oC), jika proses pemusingan selesai, plasma darah dipindahkan menggunakan *pipette* ke tabung plastik yang sudah diberi label PPP dan ditutup
3. PRP dan PPP didiamkan pada suhu ruang sampai selesai
4. Jumlah platelet normalnya 200.000/mm³. Jika jumlah PLT > 200.000/mm³ maka PRP harus *diadjust* dengan PPP sampai jumlahnya menjadi normal (diukur dengan alat autologous platelet). Jika jumlah PLT < 200.000/mm³ maka pasti hasilnya akan bervariasi.

(catatan : Pengukuran sampel tidak boleh > 3 jam setelah pengambilan sampel)

4.6.3. Langkah-langkah Pengukuran²⁷

Siapkan plasma PRP dan PPP

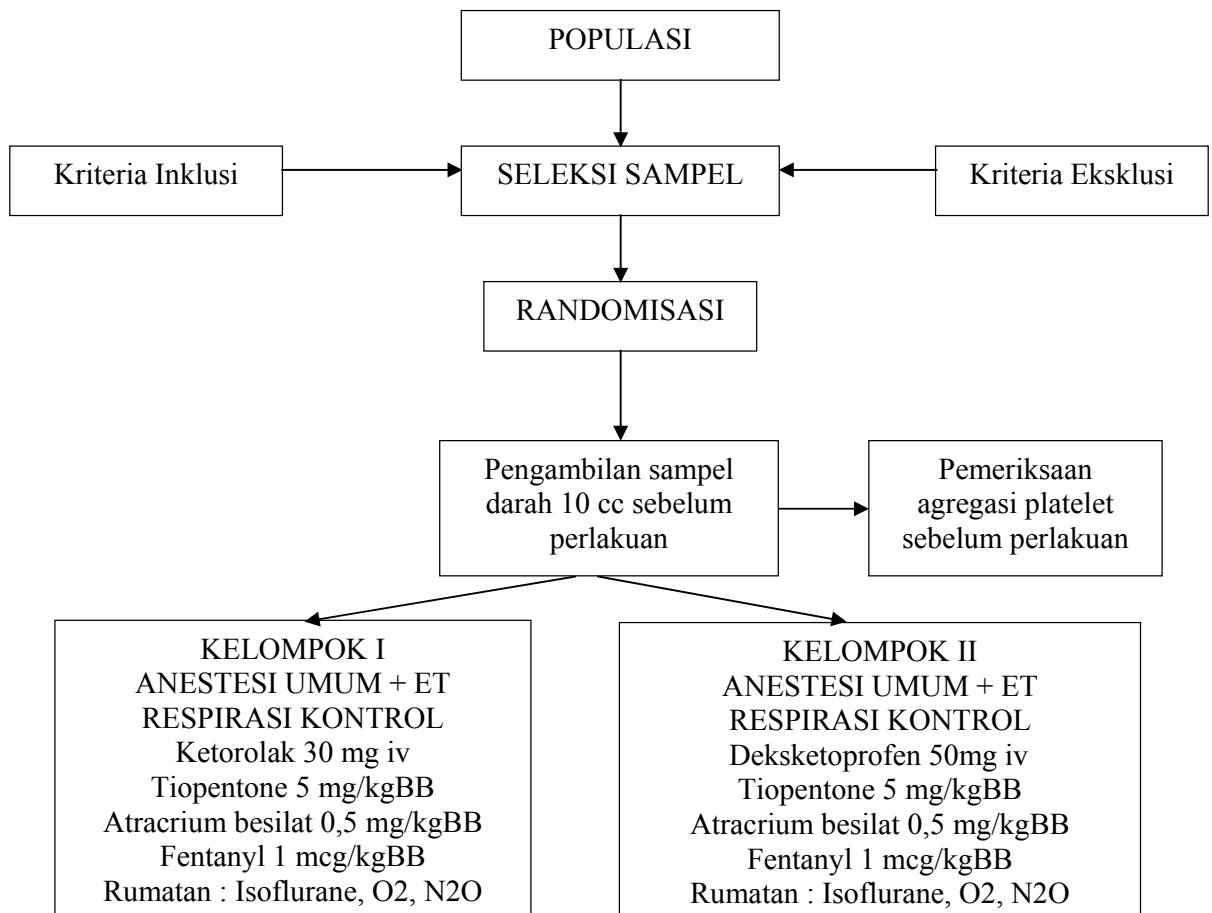
7. Siapkan Reagen agregasi yang digunakan
8. Siapkan larutan kerja ADP dengan mengencerkan larutan *stock* ADP dengan *saline* mengikuti instruksi

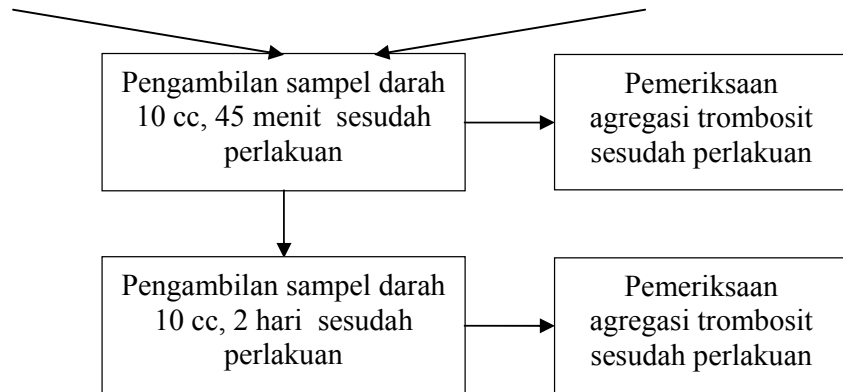
Tabel 4. Konsentrasi ADP dan Pengenceran

Pengenceran	Konsentrasi	Konsentrasi Akhir	ADP	<i>Saline</i>
Stock	200 μ M	20	50 μ L	-
1:2	100 μ M	10	50 μ L	50 μ L
1:4	50 μ M	5	50 μ L	150 μ L
1:8	25 μ M	2,5	20 μ L	140 μ L
1:10	20 μ M	2	20 μ L	180 μ L
1:20	10 μ M	1	10 μ L	190 μ L

9. Siapkan unit PACKS-4, rekomendasi dari buku operating manual PACKS-4
10. *Pipette* 450 μ l PRP dan 500 μ l PPP ke dalam masing – masing *covette*, kemudian sampel diinkubasi pada suhu 37°C selama 3 – 5 menit.
11. Masukkan *cuvette* PPP ke dalam *channel* 1 – 4 dan unit akan mengukur nilai agregasi 100 %.
12. Masukkan magnet stir bar ke masing–masing *cuvette* PRP (4 *cuvette*) dan masukkan keempat *cuvette* ke masing–masing *channel*.
13. Menambahkan 50 μ l larutan reagen agregasi ke dalam masing-masing *channel* dan hasil agregasi akan tampil

4.7. ALUR PENELITIAN





4.8. DATA DAN ANALISIS DATA

- Data yang terkumpul kemudian diedit, di-koding dan di-entry ke dalam file komputer. Setelah itu dilakukan *cleaning data*.
- Analisis deskriptif dilakukan dengan menghitung proporsi gambaran karakteristik responden menurut kelompok perlakuan (ketorolak dan deksketoprofen). Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.
- Uji normalitas Kolmogorov Smirnov untuk menilai homogenitas data, sebelum dilakukan analisis analitik
- Dilakukan pembuatan boxplot pada gambaran persentase agregasi maksimal trombosit menurut kelompok perlakuan (ketorolak dan deksketoprofen).
- Analisis analitik dilakukan untuk menguji perbedaan persentase agregasi trombosit sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok dengan uji *independent t-test*, sedangkan perbedaan persentase agregasi trombosit sebelum dan sesudah perlakuan pada masing- masing kelompok dengan uji *paired t-test*.
- Semua uji analitik menggunakan $\alpha = 0,05$.
- Semua perhitungan statistik menggunakan software SPSS 15.0

BAB 5

HASIL

Telah dilakukan penelitian tentang perbedaan pemberian deksketoprofen dan ketorolak sebagai analgesia pasca bedah terhadap agregasi trombosit pada 48 orang penderita yang menjalani operasi ortopedi dengan anestesi umum setelah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi tertentu.

Tabel 5. Karakteristik umum subyek pada masing-masing kelompok

No	Variabel	Kel. Ketorolak (n=24)	Kel. Deksketoprofen (n=24)	<i>p</i>
1	Umur (tahun)	27,38±6,72	28,92±7,06	0,444
2.	Jenis Kelamin			
	Perempuan	13 (54,1 %)	12 (50%)	
	Laki-laki	11(45,9%)	12 (50%)	
3	<i>Body Mass Index</i>	23,05±1,15	23,08±1,38	0,929

4	Tekanan Darah Sistol (mmHg)	120,71±11,91	125,00±13,14	0,242
5	Tekanan Darah Diastol (mmHg)	73,21±13,35	70,67±11,63	0,486
6	Nadi	85,46±8,65	83,75±8,70	0,499
7	Lama Operasi (menit)	58,13±13,42	60,17±14,47	0,615
8	Jumlah Trombosit	184.375±10.965	183.968±11.129	0,897
9	Kadar Albumin	3,41±0,29	3,54±0,25	0,122
10	Kadar Kolesterol	133,83±14,07	129±12,51	0,217
11	Status ASA			
	ASA I	22 (91,6%)	21 (87,5%)	
	ASA II	2 (8,4%)	3 (12,5%)	

Uji normalitas *Kolmogorov Smirnov* digambarkan pada tabel 6, dimana karakteristik umum subyek pada masing – masing kelompok memiliki distribusi yang normal ($p > 0,05$), sehingga untuk uji homogenitas diperlukan analisis statistik dengan *independent t test*. Hasilnya didapatkan data yang homogen (perbedaan yang tidak bermakna, $p > 0,05$) dari semua variabel yakni umur, jenis kelamin, BMI, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, nadi, status ASA, lama operasi, kadar kolesterol, kadar gula darah sewaktu, dan jumlah trombosit sebelum dilakukan perlakuan.

Tabel 6. Uji normalitas rerata persentase agregasi maksimal trombosit (dengan induktor ADP 10 μ M)

Variabel	Perlakuan	<i>p</i>	Keterangan
% agregasi maks trombosit	Sebelum	0,224	Distribusi normal
	45 menit	0,853	Distribusi normal
	2 hari	0,986	Distribusi normal

Pada tabel 6 menunjukkan data sebelum dan sesudah perlakuan didapatkan hasil uji normalitas Kolmogorov Smirnov menunjukkan nilai persentase agregasi maksimal trombosit berdistribusi normal ($p > 0,05$).

Data kemudian dianalisis secara parametrik menggunakan uji *pair t-test* untuk melihat perbedaan persentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah perlakuan dengan 10 μM ADP.

Tabel 7. Nilai rerata dan simpang baku persentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah 45 menit perlakuan pada kelompok ketorolak dan deksketoprofen (dengan induktor ADP 10 μM)

No	Keterangan	Sebelum	Sesudah 45 menit	<i>p</i>
1	Kel Ketorolak	81,60 \pm 7,60	59,83 \pm 10,31	<0,0001*
2	Kel.Deksketoprofen	81,23 \pm 6,69	68,92 \pm 11,20	<0,0001*

- = bermakna ($p < 0,05$)
- *Paired t-test*

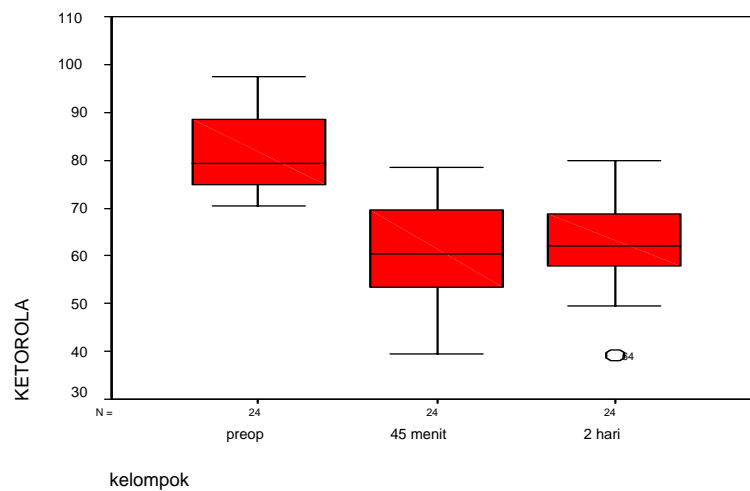
Tabel 8. Nilai rerata dan simpang baku persentase agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah 2 hari perlakuan pada kelompok ketorolak dan deksketoprofen (dengan induktor ADP 10 μM)

No	Keterangan	Sebelum	Sesudah 2 hari	<i>p</i>
----	------------	---------	-------------------	----------

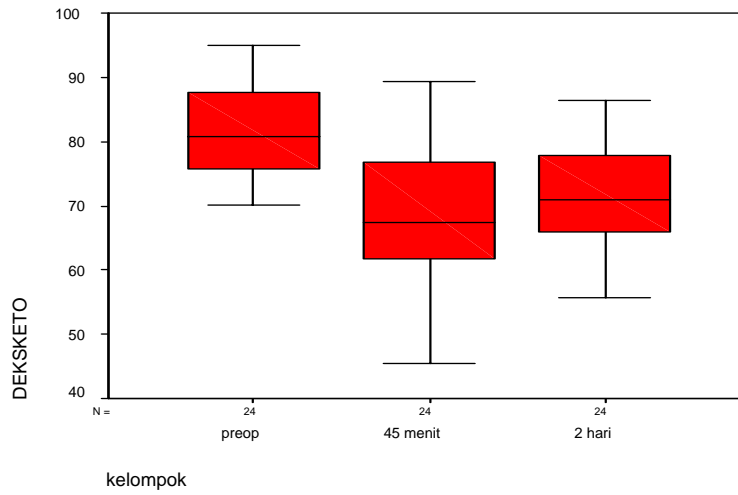
1	Kel Ketorolak	81,60±7,60	62,78±9,00	<0,0001
2	Kel.Deksketoprofen	81,23±6,69	71,52±8,60	<0,0001

- = bermakna (p<0,05)
- *Paired t-test*

Tabel 7 dan 8 nampak bahwa sebelum dan sesudah 45 menit perlakuan maupun sebelum dan sesudah 2 hari perlakuan pada kelompok ketorolak p<0,0001 dan pada kelompok deksketoprofen didapatkan perbedaan yang bermakna terhadap persentase agregasi maksimal trombosit dengan p <0,0001



Gambar 3. Boxplot rerata % agregasi maksimal trombosit sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan pada kelompok ketorolak



Gambar 4. Boxplot rerata % agregasi maksimal trombosit sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok deksketoprofen

Gambar 3 dan 4 menunjukkan bahwa nilai median dan rata-rata persentase agregasi maksimal trombosit pada kelompok ketorolak lebih rendah baik pada 45 menit maupun 2 hari setelah perlakuan daripada kelompok deksketoprofen.

Tabel 9. Perbedaan rerata persentase agregasi maksimal trombosit sesudah perlakuan pada kelompok deksketoprofen dan ketorolak (dengan induktor ADP 10 μ M)

No	Keterangan	Kel Ketorolak	Kel. Deksketoprofen	<i>p</i>
1	Sebelum	81,60 \pm 7,60	81,23 \pm 6,69	0,902
2	Sesudah 45 menit	59,83 \pm 10,31	68,92 \pm 11,20	0,009*
3	Sesudah 2 hari	62,78 \pm 9,00	71,52 \pm 8,60	0,001*

- = bermakna ($p < 0,05$)
- *Independent t-test*

Tabel 9 digambarkan bahwa sebelum diberi perlakuan antara kelompok deksketoprofen dan ketorolak ditemukan perbedaan persentase agregasi maksimal trombosit yang tidak bermakna $p = 0,902$ ($p > 0,05$), kemudian setelah 45 menit diberi

perlakuan antara kelompok deksketoprofen dan ketorolak ditemukan perbedaan perbedaan agregasi maksimal trombosit yang bermakna $p = 0,009$ ($p < 0,05$). Setelah 2 hari diberi perlakuan antara kelompok deksketoprofen dan ketorolak ditemukan perbedaan yang bermakna $p = 0,001$ ($p < 0,05$)

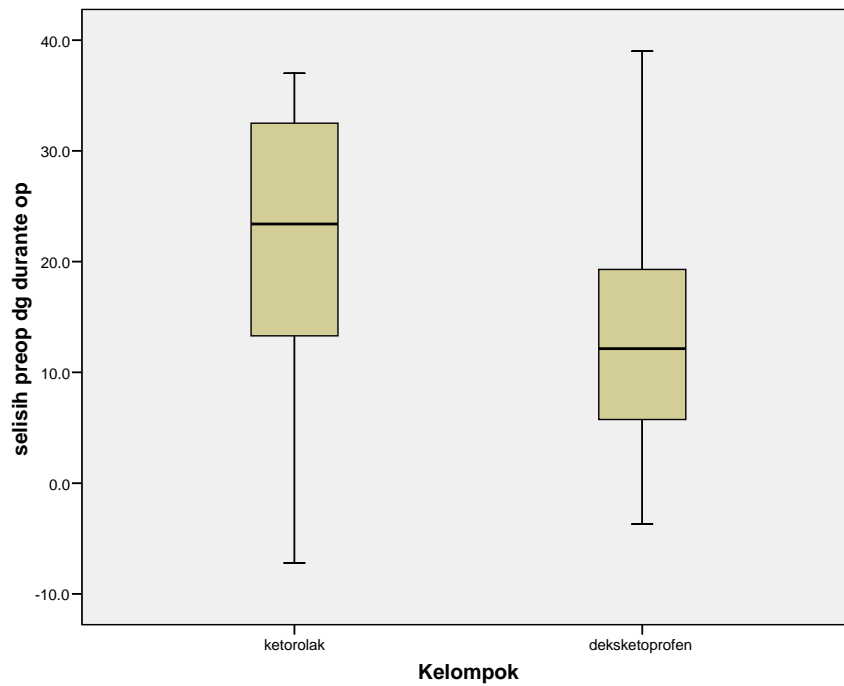
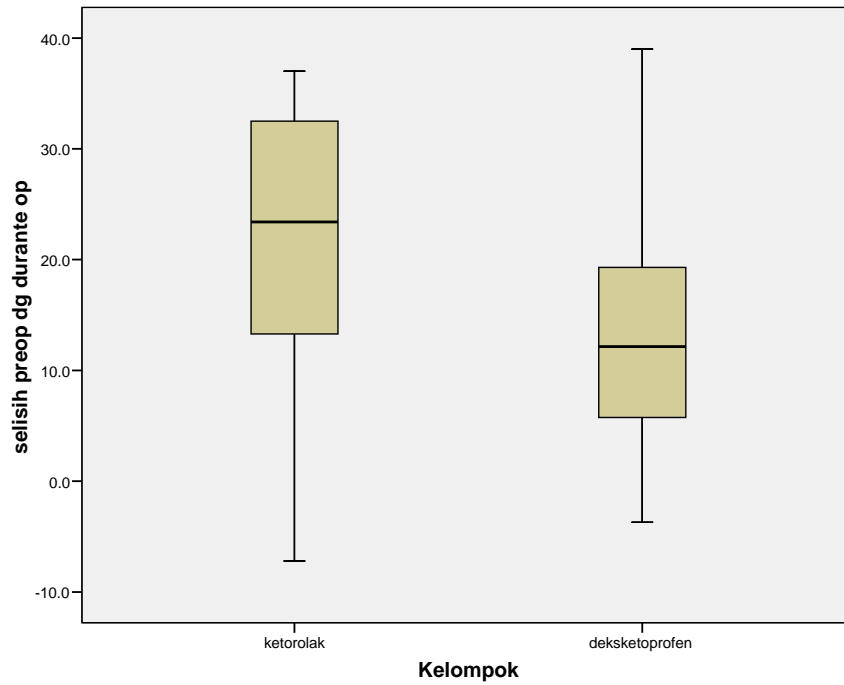
Tabel 10. Perbedaan perubahan persentase agregasi maksimal trombosit antara sesudah pemberian deksketoprofen dan sesudah pemberian ketorolak

No	Keterangan	Kel Ketorolak	Kel.Deksketoprofen	<i>p</i>
1	Sesudah 45menit	21,76±11,79	12,96±11,42	0,001*
2	Sesudah 2hari	18,82±9,98	9,70±9,16	0,002*

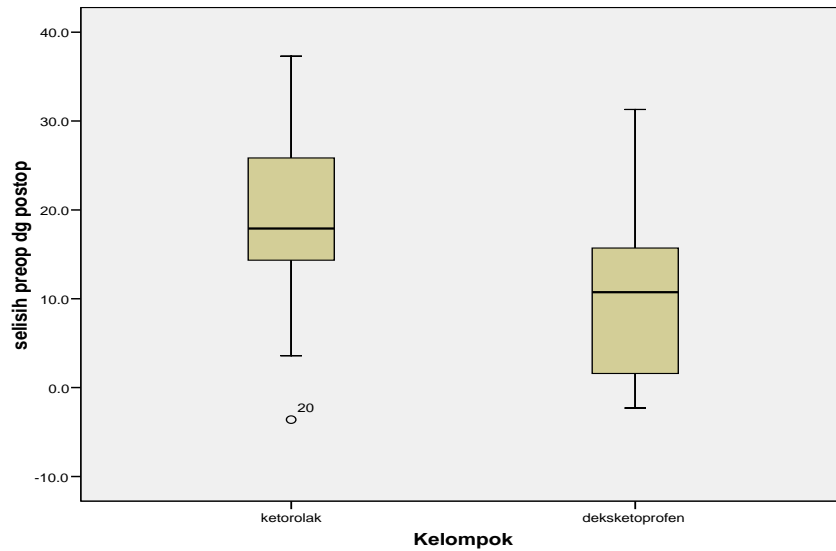
- = bermakna ($p < 0,05$)
- *Independent t-test*

Tabel 10 menunjukkan perubahan persentase agregasi trombosit setelah 45 menit terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok ketorolak dan deksketoprofen $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Perubahan persentase agregasi maksimal trombosit setelah 2 hari perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna $p = 0,002$ ($p < 0,05$).

Hasil tersebut terlihat penurunan persentase maksimal agregasi trombosit yang lebih besar pada kelompok ketorolak daripada kelompok deksketoprofen.



Gambar 5. Boxplot perbandingan perubahan persentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah 45 menit perlakuan pada kelompok deksketoprofen dan ketorolak



Gambar 6. Boxplot perbandingan perubahan persentase agregasi maksimal trombosit antara sebelum dan sesudah 2 hari perlakuan pada kelompok deksketoprofen dan ketorolak

Gambar 5 dan 6 menunjukkan bahwa nilai tengah dan rata-rata perubahan persentase agregasi maksimal trombosit pada kelompok ketorolak lebih besar daripada kelompok deksketoprofen baik pada 45 menit maupun 2 hari setelah perlakuan.

BAB 6

PEMBAHASAN

Aktivitas antiinflamasi dari OAINS terutama diperantarai melalui hambatan biosintesis prostaglandin. Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakhidonat menjadi PGG₂ terganggu. Setiap OAINS menghambat siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda. Enzim siklooksigenase terdapat dalam isoform disebut COX-1 dan COX-2. Kedua isoform tersebut dikode oleh gen yang berbeda dan ekspresinya bersifat unik. Secara garis besar COX-1 esensial dalam pemeliharaan sebagai fungsi dalam kondisi normal diberbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna dan trombosit. Di mukosa lambung, aktivasi COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif. Siklooksigenase-2 (COX-2) ini diinduksi berbagai stimulus inflamator termasuk sitokin, endotoksin dan faktor pertumbuhan (growth factors). Tromboksan A₂ yang disintesis trombosit oleh COX-1, menyebabkan agregasi trombosit, vasokonstriksi dan proliferasi otot polos. Sebaliknya prostasiklin (PGI₂) yang disintesis oleh COX-2 di endotel makrovaskular melawan efek tersebut dan menyebabkan penghambatan agregasi trombosit, vasodilatasi dan efek anti-proliferatif. Kemampuan menurunkan agregasi trombosit pada OAINS tergantung dari rasio COX-1/COX-2 yang dimiliki. Makin besar rasio COX-1/COX-2 maka akan semakin menghambat terjadinya agregasi trombosit, karena hambatan COX-1 lebih besar daripada hambatan COX-2.

Sementara nilai rujukan % agregasi maksimal trombosit dengan induktor ADP 10 μ M : 66,3 - 97,7 %, dikatakan bahwa induktor ADP > 5 μ M secara langsung akan memacu pembentukan agregasi trombosit tanpa tergantung kandungan ADP yang dilepaskan oleh trombosit sendiri. ADP dengan dosis ini dianggap dapat digunakan sebagai pedoman untuk menetapkan keadaan hipoagregasi apabila nilai % agregasi maksimal trombosit lebih rendah dari rentang nilai rujukan terendah, sehingga pada penelitian ini induktor yang paling tepat digunakan yaitu dengan dosis ADP 10 μ M.

Pada penelitian Tes Agregasi Trombosit dilakukan pemberian induktor dosis tinggi diharapkan akan menyebabkan agregasi trombosit primer *irreversible* diikuti pelepasan granula padat dan granula α yang kemudian menyebabkan aktivasi jalur asam

arakidonat dan pembentukan tromboksan A₂, menghambat aktivitas enzim adenil siklase sehingga terjadi penurunan siklik AMP (cAMP). ADP yang disekresi granula padat akan merangsang agregasi lebih lanjut sehingga agregasi trombosit bertambah, dan sewaktu-waktu dapat membentuk kurva bifasik.⁴⁵

Pada kelompok ketorolak dan deksketoprofen dengan induktor 10 µM antara sebelum dan sesudah perlakuan didapatkan perbedaan yang bermakna $p < 0,0001$ ($p < 0,05$). Hasil ini didukung penelitian sebelumnya yang dilakukan, dimana dikatakan ketorolak 30 mg terbukti menurunkan agregasi trombosit yang dirangsang ADP secara *in vitro*. Dengan ADP 10 µM diharapkan terjadi pelepasan granula sekunder dari permukaan trombosit dan terbentuklah agregasi sekunder, dimana perlu diingat agregasi sekunder terjadi akibat pelepasan granula padat setelah terjadinya agregasi primer sehingga kembali membuat jalur arakidonat dan terbentuk tromboksan A₂. Tromboksan A₂ ini akan menurunkan konsentrasi cAMP (*Adenosin Mono Phosphat cyclic*) yang berfungsi mengendalikan konsentrasi ion kalsium bebas yang dibutuhkan dalam proses agregasi. Kadar cAMP yang tinggi menyebabkan kadar ion kalsium dalam trombosit bebas yang digunakan dalam proses agregasi.²⁰

Ketorolak dan deksketoprofen menyebabkan perbedaan bermakna dalam menurunkan persentase agregasi trombosit sesudah 45 menit, dan 2 hari pasca operasi. Namun penurunan persentase agregasi trombosit durante operasi lebih besar dibandingkan pasca operasi. Hal ini dikarenakan banyak faktor diantaranya pengaruh obat-obatan anestesi lainnya. Sedangkan efek OAINS 2 hari pasca operasi lebih mencerminkan pengaruh OAINS terhadap agregasi trombosit karena tidak berinteraksi dengan obat-obat anestesi lainnya. Penelitian ini juga disebutkan bahwa setelah 45 menit dan 2 hari pemberian deksketoprofen 50 mg dan sesudah pemberian ketorolak 30 mg dengan induktor 10 µM ditemukan perbedaan yang bermakna dengan $p < 0,05$ dimana pada kedua kelompok terjadi penurunan rerata persentase agregasi maksimal trombosit.

Hal tersebut memperkuat pernyataan yang mengatakan pemberian ketorolak secara bermakna menurunkan persentase agregasi trombosit bila dibandingkan dengan deksketoprofen. Pemberian induktor ADP 10 µM merupakan induktor terkuat yang umumnya digunakan sebagai pedoman untuk menetapkan keadaan hipoagregasi apabila nilai persentase agregasi maksimal trombosit lebih rendah dari rentang nilai rujukan

terendah dan disertai pola kurva agregasi *reversible*. Alasan pemilihan ADP sebagai induktor disamping induktor lain seperti : epinefrin, kolagen, trombin, asam arakidonat yaitu karena dianggap paling tepat dalam menilai fungsi agregasi trombosit, dimana hanya selektif untuk agregasi trombosit dan stimulasinya bersifat langsung. Bersama epinefrin merupakan induktor berkekuatan lemah dan menimbulkan respon yang sama namun dilaporkan 30 % dari populasi normal tidak memberi respon terhadap epinefrin. Sedangkan kolagen dan trombin sebagai induktor kuat berperan utama memacu trombosit melepaskan ADP dan tromboksan A₂.⁹

Dari penelitian ini terdapat perbedaan yang bermakna pada besarnya penurunan persentase maksimal agregasi trombosit setelah 45 menit dan 2 hari perlakuan. Pada kelompok ketorolak menurunkan persentase maksimal agregasi trombosit secara bermakna dibandingkan kelompok deksketoprofen. Perbedaan besarnya penurunan persentase maksimal agregasi trombosit dikarenakan perbedaan rasio hambatan COX-1/COX-2. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa ketorolak memiliki rasio hambatan COX-1/COX-2 yang lebih besar daripada deksketoprofen.

Hasil penelitian ini didukung penelitian sejenis yang menyatakan bahwa ketorolak menurunkan agregasi trombosit, namun penelitian tersebut juga menghubungkan dengan kejadian memanjangnya waktu perdarahan secara signifikan. Penggunaan ketorolak preoperatif juga akan meningkatkan perdarahan pada anak-anak yang menjalani tonsilektomi.

Penelitian sebelumnya seperti Tatang Bisri dkk (2007) yang membandingkan deksketoprofen dan petidin sebagai analgesi durante operasi, dimana deksketoprofen tidak memperpanjang waktu perdarahan mendukung penelitian ini.¹⁹ Menurut beberapa sumber dinyatakan bahwa potensi hambatan agregasi trombosit akibat obat – obat anestesi OAINS ini bersifat *reversible*, akan kembali ke fungsi semula seiring dengan hilangnya paparan obat.

Berbeda dengan penelitian – penelitian sebelumnya, dimana penelitian pada deksketoprofen hanya meneliti tentang resiko banyaknya perdarahan dan pemanjangan waktu perdarahan, penelitian ini selain melihat perbedaan respon pemberian deksketoprofen maupun ketorolak sebagai analgesia pasca bedah terhadap rerata

agregasi maksimal yang terjadi, juga membandingkan besarnya penurunan persentase maksimal agregasi trombosit. Bila keduanya digabungkan semakin mendukung bahwa ketorolak secara bermakna selain menurunkan rerata agregasi maksimal trombosit, memperpanjang waktu perdarahan juga menyebabkan terjadinya penurunan agregasi trombosit lebih besar daripada deksketoprofen. Hal ini menunjukkan bahwa ketorolak lebih dominan menghambat COX-1 dibandingkan deksketoprofen. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan pertimbangan tambahan dalam memilih obat analgesi perioperasi terutama pada pasien dengan kelainan perdarahan atau yang beresiko terjadi perdarahan masif perioperatif, deksketoprofen dianggap lebih baik daripada ketorolak.²⁵

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. SIMPULAN

1. Ketorolak menurunkan agregasi trombosit dengan induktor ADP 10 μ M secara bermakna 45 menit dan 2 hari setelah pemberian
2. Deksketoprofen menurunkan agregasi trombosit dengan induktor ADP 10 μ M secara bermakna 45 menit dan 2 hari setelah pemberian
3. Penurunan agregasi trombosit dengan induktor ADP 10 μ M lebih besar sesudah pemberian ketorolak dibanding penurunan agregasi trombosit sesudah pemberian deksketoprofen.

7.2. SARAN

1. Penelitian ini dapat dijadikan dasar pertimbangan dalam memilih obat analgesia perioperasi, deksketoprofen lebih terpilih daripada ketorolak pada penderita dengan kelainan koagulasi maupun pada operasi yang cenderung terjadi perdarahan masif.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut apakah pemberian obat anti perdarahan dapat mengurangi efek ketorolak dalam menghambat proses agregasi trombosit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Meliala L, Pinzon R. Breakthrough in Management Acute Pain. Bagian Ilmu Penyakit Saraf RS Bethesda Yogyakarta.2008 : 1-20.
2. Tanra , A.H. Nyeri akut : Manajemen dan Pengelolaannya, Pertemuan Ilmiah Regional I, PERDOSSI, Makasar. 1999 : 17-21.
3. Ding Y, Fredman B, White PF. Use of ketorolac and fentanyl during outpatient gynaecologic surgery. *Anesth Analg* 1998 ; 77: 205-10
4. Tanra,AH. Konsep Baru Pengelolaan Nyeri. Anestesiologi di Indonesia Menjelang Era Global. Bandung: PIB X-IDSAI Bandung. 2000 : 141-149.
5. Freddy, W.P. Analgesik-Antipiretik , Anelgesik antiinflamai nonsteroid, Farmakologi dan Terapi. Edisi 3. Jakarta : Balai Penerbit FKUI,1987 : 183-197.
6. Payan, DG. Katzung BG. Obat anti-inflamasi nonsteroid, analgesic non opioid. Katzung BG 4th ed. Jakrta : EGC,1998 : 558-574.
7. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents. In : Gooldman and Gilman's. The pharmalogical basic of therapeutics, 6th Edition. Macmillan's Publising Co Inc. 1980 : 682-723.

8. Barbanoj M, Antoniojoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of deksketoprofen. *Clin Pharmacokinetic*.2001; 40(40):245-62.
9. Mauleon D, Artigas R. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*. 1996;52 supp 5:24-25;discussion 45-6.
10. Valles J, Artigas R. Clinical pharmacokinetics of parenteral dexketoprofen trometamol in healthy subject. *Clin Pharmacol*. 2006 Jun;28 suppl A:7-12.
11. Wong HY. Non opioid analgesic : use in the perioperative periode. In Collins VJ. *Physiologic and pharmacologic bases of anesthesia*. Pennsylvania:Willam and Willkins;1996,599-610
12. Gibbs NM, Sear JW. Effect of ketorolac, bupivacain and low dose heparin on thromboembolastographic variables in vitro. *Br. J. Anaesth*.1995 ; 75 :27-30.
13. Baldy, CM. Pembekuan. Price SA, Wilson LM. *Patofisiologi konsep linis proses-proses penyakit*. Edisi ke 4. Jakarta: EGC. 1995;264-5.
14. Guyton and Hall. *Buku ajar fisiologi kedokteran*. Edisi ke 9. Jakarta: EGC, 1997; 579-82.
15. Geisslinger G, Peskar BA, Pallapies D, Sitti R, Levy M et al. The effects on platelet aggregation and prostanoid biosynthesis of two parenteral analgesics. *Journal of Pharmacologie, Austria*. 1996; 76(4): 592-7.
16. Thwaites BK, Nigus DB, Bouska GW, Mongan PD, Ayala EY, Merrill GA. Intravenous ketorolac tromethamine worsens platelet function during knee arthroscopy under spinal anesthesia. *Journal of anesthesia and analgesia* 1996; 82
17. Niemi TT, Backman JT, Syrjala MT, Vinnika LU, Rosenberg PH. Platelet dysfunction after intravenous ketorolac or propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44.
18. Singer AJ, Mynster CJ, McMahon BJ. The effect of IM ketorolac tromethamine on bleeding time. *The New England Journal of Medicine* 2003;21(5): 441-3..
19. Dame L, Bisri T, Wargahadibrata H. Perbandingan Deksketoprofen Trometamol 1,5mg/kgBB dan Petidin 1 mg/kkBB Intravena sebagai Analgetik Intraoperasi dan Kejadian Efek Samping Pascaoperasi pada Pasien Bedah Rawat Jalan RSUP Hasan Sadikin Bandung. *Anestesia & Critical care* Vol 25,Sept 2007;217.
20. Hanna MH, Elliot KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular deksketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Pharmacol* 2003;55:126-133
21. Fluid and Blood Therapy. In : Stoelting RK, Miller RD, editors. *Basics of Anesthesia*. 4th Ed. Philadelphia : Churchill Livingstone; 2000. p 233-46.
22. Fries D, Innerhofer P, Klinger A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A et al. The Effect of the Combined Administration of Colloids and Lactated Ringer's Solution on the Coagulation System : An In Vitro Study Using Thrombelastograph® Coagulation Analysis (ROTEG®). *Anesth Analg* 2002 ; 94: p 1280-7.
23. Konrad CJ, Markl TJ, Schuepfer GK, Schmek J, Gerber HR. In Vitro Effects of Different Medium Molecular Hydroxyethyl Starch Solutions and Lactated Ringer's Solution on Coagulation Using SONOCLOT. *Anesth Analg* 2000; 90 : p274-9.

24. Sunatrio S . Tatalaksana Cairan Intraoperatif dan Pilihan Cairan. Naskah lengkap KONAS IDSAI, Makasar 2004. p 56 -73.
25. Wiliam W. The thrombocyte. Morphology and Physiology 2008; 1-62.
[on line] : URL. http://www.clt.astate.edu/wwilliam/hem_i_wbc_morphology_and_physiology.htm
26. Firkin BG. The Thrombocyte and Its Disorders. Boston : MTP Press Limited ; 1984, 56 - 68.
27. Petunjuk Prosedur Pemeriksaan Agregasi Trombosit. Semarang : Laboratorium Patologi Klinik RS Dr. Kariadi.
28. Hawinger J. Hemostasis and Thrombosis. In : Colman R, Hirsh J, Marder V. Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia : JB Lippincott ; 1994, 603 – 28.
29. Suharti. Dasar-dasar Hemostasis. In : Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, editors. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Keempat. Jakarta : Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006. 749-58.
30. Freedman JE, Keany JF. Vitamin E inhibition of trombosit aggregation is dependent of antioxidant activity. Journal of Nutrition 2001; 131: 374-7.
31. Rahman K, Billington D. Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits ADP-induced trombosit aggregation in human. Journal of Nutrition 2000; 130: 2662-5.
32. Allison GL, Lowe GM,. Aged garlic extract and its constituents inhibit thrombocyte aggregation trough multiple mechanism. Journal of Nutrition 2006 : 136: 7828-88.
33. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis : Epidemiology, pathophysiology, and managementft. JAMA 2002; 287:2570-81.
34. Camilleti A, Morreti N, Giacchetti G, Faloia E, Martelli D, Mantero F et al. Decreased nitric oxide levels and increased calcium content in platelets of hypertensive patient. Division of Endocynology. University of Ancona, Am J Hypertensi 2001;14 382-6.
35. Labbios M, Martinez M, Gabril F, Guiral V, Martinez E, Aznar J. Effect of atorvastatin upon platelet activation in hypercholesterolemia, evaluated by flowcymetry. Departement of Internal Medicine, Clinic University Hospital, Valencia Spain, 2005; 115:263-70.
36. Ashby B, Colman RW, Daniel JI, , Kunapuli S, Smith JB. Trombosit Stimulatory and Inhibitory Receptors. In : Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN, editors. Hemostasis and Thrombosis : Basic Principles and Clinical Practice 4th ed. Philadhelphia: Lippincot Williams and Walkins; 2001, 505-20.`
37. Lisyani BS. Tes agregasi trombosit untuk pemantauan terapi anti trombosit. Dalam : Purwanto AP, Vincencia L, Megawati T. Kumpulan naskah simposium penyakit jantung koroner. Semarang : CV Agung ; 2005,p 23 – 34
38. Dutmer E, Batenburg E, Koerts J, Laar M. Platelet fuction is inhibited by non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2002; 41: 458-61.

39. Bagian Farmakologi FK UI. Farmakologi dan Terapi. Jakarta : Gaya Baru; 2007: 230-34.
40. Marino Pl, Sutin Km. Analgesia and sedation. The ICU book 3rd ed . Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2007 : 247-52.
41. Ketorolac Drug Information . Available on : <http://www.drugs.com/MTM/ketorlak.html>.
42. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA. Analgesic-antipyretic agents. In : Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th ed. The McGraw-Hill Companies ; 2006.
43. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar – dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke 2. Jakarta : CV Sagung Seto ; 2002, 146 – 54.
44. Liu M, Wallmon A, Olsson-Mortlock C, Wallin R, Salden T. Mixed Tocopherols Inhibits Platelets Aggregation in Humans Potential Mechanism. Journal of Nutrition 2003; 77: p 700-6.

