



**PENGARUH KETOROLAK INTRAVENA DAN  
DEKSKETOPROFEN INTRAVENA SEBAGAI  
ANALGESIA PASCABEDAH TERHADAP WAKTU  
PERDARAHAN**

**LAPORAN AKHIR PENELITIAN**

**KARYA TULIS ILMIAH**

Diajukan untuk Memenuhi Tugas dan  
Melengkapi Syarat dalam Menempuh  
Program Pendidikan Sarjana  
Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :

**KRISTIKA CATUR SETYONO**

G2A005109

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2009**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**Laporan Akhir Penelitian Karya Tulis Ilmiah**

**PENGARUH KETOROLAK INTRAVENA DAN  
DEKSKETOPROFEN INTRAVENA SEBAGAI  
ANALGESIA PASCABEDAH TERHADAP WAKTU  
PERDARAHAN**

Disusun oleh :

**KRISTIKA CATUR SETYONO**

**G2A005109**

Telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas  
Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang pada tanggal 21 Agustus 2009 dan  
telah diperbaiki sesuai dengan saran-saran yang diberikan

Semarang, 26 Agustus 2009

Pembimbing

dr. Widya Istanto, Sp.An, KAKV

NIP. 19660423199703 1 001

Ketua Penguji

Penguji

Prof. dr. H. Marwoto, Sp.An, KIC  
NIP. 19450507197 5 011

dr. Hariyo Satoto, Sp.An(K)  
NIP. 19511214197912 1 001

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
DAFTAR ISI .....	iii
DAFTAR TABEL .....	v
DAFTAR GAMBAR .....	vi
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	2
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1. Tujuan Umum .....	3
1.3.2. Tujuan Khusus .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	4
2.1. Hemostasis .....	4
2.1.1. Trombosit .....	4
2.1.2. Waktu Perdarahan .....	7
2.2. Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid .....	8
2.2.1. Ketorolak .....	10
2.2.2. Deksketoprofen .....	12
2.3. Kerangka Teori .....	14
2.4. Kerangka Konsep .....	15
2.5. Hipotesis .....	15
BAB III METODE PENELITIAN .....	16
3.1. Rancangan Penelitian .....	16
3.2. Sampel .....	16
3.3. Data Penelitian .....	18
3.4. Bahan dan Alat Penelitian .....	18

3.5. Cara Pengumpulan Data .....	19
3.6. Alur Penelitian .....	20
3.7. Analisis .....	20
BAB IV HASIL PENELITIAN .....	21
BAB V PEMBAHASAN .....	24
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	28
6.1. Kesimpulan .....	28
6.2. Saran .....	28
DAFTAR PUSTAKA .....	29
LAMPIRAN .....	32

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Data karakteristik demografi subjek penelitian .....	21
Tabel 2. Data waktu perdarahan sebelum dan sesudah pemberian OAINS .....	22
Tabel 3. Data selisih waktu perdarahan antara sebelum dengan sesudah perlakuan .....	22

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Fungsi Trombosit .....	6
Gambar 2. Biosintesis Prostaglandin .....	9
Gambar 3. Struktur Kimia Ketorolak .....	10
Gambar 4. Spektrum OAINS berdasar sifat hambatannya pada COX .....	11
Gambar 5. Grafik rerata waktu perdarahan pada kedua kelompok perlakuan .....	23

# PENGARUH KETOROLAK INTRAVENA DAN DEKSKETOPROFEN INTRAVENA SEBAGAI ANALGESIA PASCABEDAH TERHADAP WAKTU PERDARAHAN

Kristika Catur Setyono<sup>1</sup>, Widya Istanto<sup>2</sup>

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Ketorolak dan deksketoprofen merupakan golongan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS). Kemampuan OAINS untuk mengatasi nyeri dapat digunakan untuk pengelolaan nyeri pascabedah. Secara umum OAINS menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX) sehingga sintesis prostaglandin terhambat. Hambatan pada enzim COX-1 akan menghambat sintesis tromboksan A<sub>2</sub> sehingga akan mempengaruhi waktu perdarahan.

**Tujuan:** Mengetahui perbedaan pengaruh ketorolak intravena dan deksketoprofen intravena sebagai analgesia pascabedah terhadap waktu perdarahan.

**Metode:** Metode penelitian ini dilakukan dengan rancangan *Randomized Clinical Controlled Trial ( pretest and posttest control group design )* selama periode Maret-Juni 2009. Data yang dikumpulkan adalah data primer hasil pengukuran waktu perdarahan sebelum perlakuan dan dua hari sesudah perlakuan. Subjek penelitian adalah pasien yang menjalani operasi ortopedi elektif dengan anestesi spinal di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RSUP Dr. Kariadi Semarang yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok I: mendapat ketorolak 30 mg iv dan kelompok II: mendapat deksketoprofen 50 mg iv. Data yang diteliti adalah selisih waktu perdarahan pada kedua kelompok. Analisis statistik dilakukan dengan uji *Mann-Whitney* untuk data selisih waktu perdarahan dengan bantuan Program SPSS 15.

**Hasil:** Rerata selisih waktu perdarahan kelompok I lebih tinggi dibandingkan kelompok II dengan perbedaan yang bermakna ( $p=0,000$ ).

**Kesimpulan:** Ketorolak intravena menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang dibandingkan deksketoprofen intravena.

**Kata kunci:** Ketorolak intravena, deksketoprofen intravena, waktu perdarahan.

<sup>1</sup> Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

<sup>2</sup> Staf Pengajar Bagian Anestesiologi/SMF Anestesi RSUP Dr. Kariadi Semarang

# ***THE EFFECT OF INTRAVENOUS KETOROLAC AND INTRAVENOUS DEXKETOPROFEN AS POSTOPERATIVE ANALGESIA ON BLEEDING TIME***

Kristika Catur Setyono<sup>1</sup>, Widya Istanto<sup>2</sup>

## ***ABSTRACT***

***Background:*** Ketorolac and dexketoprofen are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). NSAIDs are particularly effective to reduce pain sensation and can be used as postoperative pain management. Their action are primarily by inhibiting cyclooxygenase (COX), the key enzyme catalyzing the biosynthesis of prostaglandins. The inhibition of COX-1 may inhibit the synthesis of thromboxane A<sub>2</sub> which is can interfere bleeding time.

***Objective:*** To define the effect of intravenous ketorolac and intravenous deksketoprofen as postoperative analgesia on bleeding time.

***Methods:*** The methodology of study was Randomized Clinical Controlled Trial ( pretest and posttest control group design ). Conducted in March-June 2009. Data was collected from primer data of bleeding time before and two days after got NSAIDs. Subject were patient of elective orthopedic surgery with spinal anesthesia in Central Surgery Instalation of Dr. Kariadi General Hospital. Subject were divided into 2 groups, group I: got ketorolac 30 mg iv and group II: got dexketoprofen 50 mg iv. Data that been researched was bleeding time in both of groups. Statistical analysis was used SPSS Version 15 by using Mann-Whitney test.

***Results:*** Mean of bleeding time delta in group I is higher than group II with significantly different ( $p=0,000$ ).

***Conclusion :*** Intravenous ketorolac prolong bleeding time than intravenous dexketoprofen.

***Key words:*** Intravenous ketorolac, intravenous dexketoprofen, bleeding time.

<sup>1</sup> Medical Student of Medical Faculty Diponegoro University Semarang

<sup>2</sup> Staff of Anaesthesiology Department Medical Faculty Diponegoro University/Dr. Kariadi General Hospital Semarang



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) merupakan obat yang memiliki kemampuan untuk mengatasi nyeri, sehingga dapat digunakan untuk pengelolaan nyeri pascabedah. Secara umum OAINS menghambat aktivitas enzim siklooksigenase (COX) sehingga sintesis prostaglandin terhambat.<sup>1</sup>

Pada penggunaan OAINS dapat terjadi inhibisi COX-1 yang sangat penting bagi proses-proses fisiologis pertahanan tubuh. Terhambatnya enzim COX-1 akan menghambat sintesis tromboksan A<sub>2</sub> sehingga mempengaruhi waktu perdarahan.<sup>1</sup>

Ketorolak adalah obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang sudah digunakan sejak tahun 1990 dan merupakan OAINS parenteral yang diindikasikan untuk nyeri pascaoperasi. Ketorolak selain digunakan sebagai antiinflamasi juga memiliki efek analgesik yang bisa digunakan sebagai pengganti morfin pada keadaan pascaoperasi sedang sampai berat.<sup>2</sup>

Deksketoprofen adalah OAINS golongan baru yang sedang dikembangkan penggunaannya. Deksketoprofen merupakan *dextrorotary enantiomer* yang aktif dari bentuk ketoprofen rasemat.<sup>3</sup> Deksketoprofen secara poten menghambat COX-1 dan COX-2. Hal ini berkontribusi besar pada efek analgesiknya.<sup>4</sup>

Penggunaan OAINS sebagai analgesia pascabedah selain menguntungkan juga mempunyai efek samping. Efek samping yang ditimbulkan oleh penggunaan

OAINS dapat berupa gangguan pada fungsi hemostasis. Seperti halnya OAINS lainnya, ketorolak memperpanjang waktu perdarahan. Ketorolak dan OAINS lainnya dalam pemakaiannya harus memperhatikan risiko terjadinya perdarahan pascaoperasi.<sup>5,6</sup> Berbeda dengan OAINS pada umumnya, deksketoprofen merupakan OAINS golongan baru yang telah diubah struktur kimianya. Merupakan turunan dari ketoprofen, yang telah dihilangkan salah satu rantai yang merugikan. Hal ini mengurangi kemungkinan efek samping dan toksisitas obat.<sup>4</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Adam J Singer et al menyimpulkan adanya peningkatan waktu perdarahan bermakna secara statistika pada efek ketorolak tromethamine terhadap waktu perdarahan.<sup>7</sup> Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Stuart-Taylor et al menyimpulkan bahwa tidak ada peningkatan resiko perdarahan deksketoprofen dibandingkan ketoprofen atau natrium diklofenak meskipun pada kelompok deksketoprofen menerima heparin dosis rendah.<sup>8</sup>

Berdasarkan hal tersebut di atas peneliti ingin mengetahui perbedaan waktu perdarahan antara ketorolak intravena dan deksketoprofen intravena.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Uraian ringkas dalam latar belakang masalah di atas memberikan dasar bagi peneliti untuk merumuskan pertanyaan penelitian: Apakah ada perbedaan antara ketorolak intravena dan deksketoprofen intravena sebagai analgesia pascabedah terhadap waktu perdarahan?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum :**

Mengetahui perbedaan pengaruh ketorolak intravena dan deksketoprofen intravena sebagai analgesia pascabedah terhadap waktu perdarahan.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus :**

1. Menilai perbedaan waktu perdarahan sebelum dan sesudah pemberian ketorolak intravena
2. Menilai perbedaan waktu perdarahan sebelum dan sesudah pemberian deksketoprofen intravena
3. Membandingkan perbedaan waktu perdarahan sesudah pemberian ketorolak intravena dan sesudah pemberian deksketoprofen intravena

### **1.4. Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumbangan teori dalam upaya menerangkan perbedaan waktu perdarahan antara ketorolak intravena dan deksketoprofen intravena sebagai analgesia pascabedah.
2. Apabila dari penelitian ini ditemukan adanya perbedaan waktu perdarahan antara ketorolak intravena atau deksketoprofen intravena sebagai analgesia pascabedah, maka hasil tersebut dapat dipakai sebagai acuan dalam pemilihan analgetik golongan OAINS pada operasi-operasi yang memiliki tendensi terjadinya perdarahan durante dan pascabedah.
3. Penelitian ini dapat menjadi landasan untuk penelitian lebih lanjut.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Hemostasis**

Hemostasis merupakan proses yang amat kompleks, berlangsung terus-menerus dalam mencegah kehilangan darah secara spontan, serta menghentikan perdarahan akibat kerusakan sistem pembuluh darah. Setiap kerusakan endotel pembuluh darah merupakan rangsangan yang poten untuk pembentukan bekuan darah. Proses yang terjadi secara lokal berfungsi untuk menutup kebocoran pembuluh darah, membatasi kehilangan darah yang berlebihan, dan memberi kesempatan untuk perbaikan pembuluh darah. Terdapat beberapa mekanisme kontrol dari proses ini antara lain: sifat antikoagulan dari sel endotel normal, adanya inhibitor faktor koagulan aktif dalam sirkulasi, dan produksi enzim fibrinolitik untuk melarutkan bekuan. Terjadinya abnormalitas hemostasis kebanyakan sebagai akibat defek dari salah satu atau lebih dari tahapan proses koagulasi.<sup>9</sup>

##### **2.1.1. Trombosit**

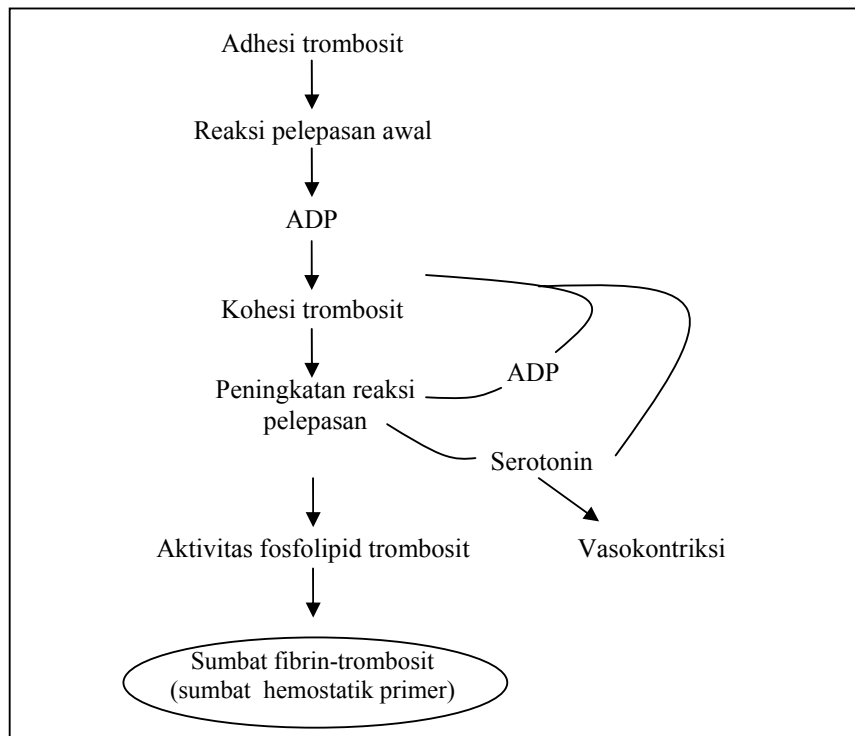
Trombosit merupakan sel terkecil diantara berbagai sel dalam sirkulasi darah, dengan diameter hanya 2 – 5  $\mu\text{m}$ , dan dengan ketebalan 0,5  $\mu\text{m}$ . Masa hidup trombosit berkisar antara 7 -10 hari.<sup>10</sup> Trombosit dihasilkan dalam sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma megakariosit. Trombosit merupakan sel tak berinti yang akan menempel pada pembuluh darah atau jaringan yang luka,

mengalami agregasi satu dengan yang lain, dan memfasilitasi terjadinya hemostasis.<sup>11</sup>

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<sub>2</sub>, epinefrin, dan enzim proteolitik serta stress trauma maupun kontak dengan permukaan sintetis dapat mengaktifkan trombosit. Parameter yang mempengaruhi respon trombosit antara lain: (1) kedalaman cedera yang terjadi, dengan cedera yang lebih dalam akan lebih banyak material yang bereaksi dengan trombosit; (2) usia individu, karena komposisi dinding pembuluh darah juga akan berubah dengan bertambahnya usia; (3) hematokrit, kenaikan jumlah eritrosit akan meningkatkan interaksi trombosit dengan dinding pembuluh darah; (4) kecepatan aliran darah dan ukuran pembuluh darah, hal ini berhubungan dengan waktu yang digunakan trombosit untuk berinteraksi dengan dinding pembuluh darah atau trombosit lainnya.<sup>11</sup>

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 semakin 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), maupun agregasi (interaksi antar trombosit). Setelah terjadi adhesi trombosit, selanjutnya akan dilepas ADP. Bila konsentrasi ADP makin meningkat terjadilah agregasi trombosit. Selain ADP, juga dilepas serotonin yang menyebabkan vasokonstriksi, sehingga memberi kesempatan untuk menyiapkan pembentukan sumbat hemostatik primer, yang terdiri atas trombosit dan fibrin. Pada kondisi dimana kadar ADP mencapai titik kritis, terjadilah pengaktifan membran fosfolipid. Membran fosfolipid ini memfasilitasi pembentukan kompleks protein koagulasi yang terjadi secara berurutan.<sup>9</sup>



**Gambar 1.** Fungsi trombosit.<sup>9</sup>

### **2.1.2. Waktu perdarahan**

Waktu perdarahan merupakan pemeriksaan untuk mengetahui fungsi trombosit. Deskripsi tentang waktu perdarahan pertama kali diperkenalkan oleh Milian seorang dokter Perancis pada tahun 1901. Pada tahun 1910 mulai dikenal metode Duke untuk pemeriksaan waktu perdarahan dan kemudian dikenal metode lain yang disebut metode Ivy. Metode DUKE lebih mudah dan sederhana untuk dilaksanakan di banyak laboratorium tetapi tidak cukup sensitif untuk mendeteksi kelainan hemostasis meskipun trombosit berada dalam jumlah yang sedikit. Sedangkan metode Ivy memerlukan fasilitas yang lebih baik dan membutuhkan waktu yang lebih banyak dalam pelaksanaannya, sehingga secara umum tidak digunakan dalam pemeriksaan rutin laboratorium. Kedua metode tersebut berbeda dalam pelaksanaannya:<sup>12</sup>

- (1) Duke, yaitu dengan membuat luka pada cuping telinga menggunakan lancet. Cuping telinga dibersihkan terlebih dahulu dengan menggunakan alkohol. Darah yang keluar dari lokasi tusukan kemudian dicatat menggunakan kertas saring dengan jeda waktu 30 detik. Tes berakhir jika sudah tidak ada darah lagi yang menetes atau keluar. Waktu normal adalah 1-3 menit.<sup>12,13</sup>
- (2) Ivy, pemeriksaan dilakukan dengan cara memberi tekanan pada lengan atas dengan memasang manset tekanan darah. Setelah itu, dibuat insisi kecil pada daerah fleksor lengan bawah. Selama prosedur tekanan pada lengan atas dipertahankan pada 40 mmHg. Pada keadaan normal, perdarahan akan berhenti dalam waktu 3-8 menit.<sup>12,13</sup>

## 2.2. Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS)

OAINS adalah suatu kelompok obat yang heterogen. Kelompok obat ini paling sering diresepkan diseluruh dunia. Prototipe obat golongan ini adalah aspirin, karena itu obat golongan ini sering disebut juga sebagai obat mirip-aspirin (*aspirin-like drugs*).<sup>14,15</sup>

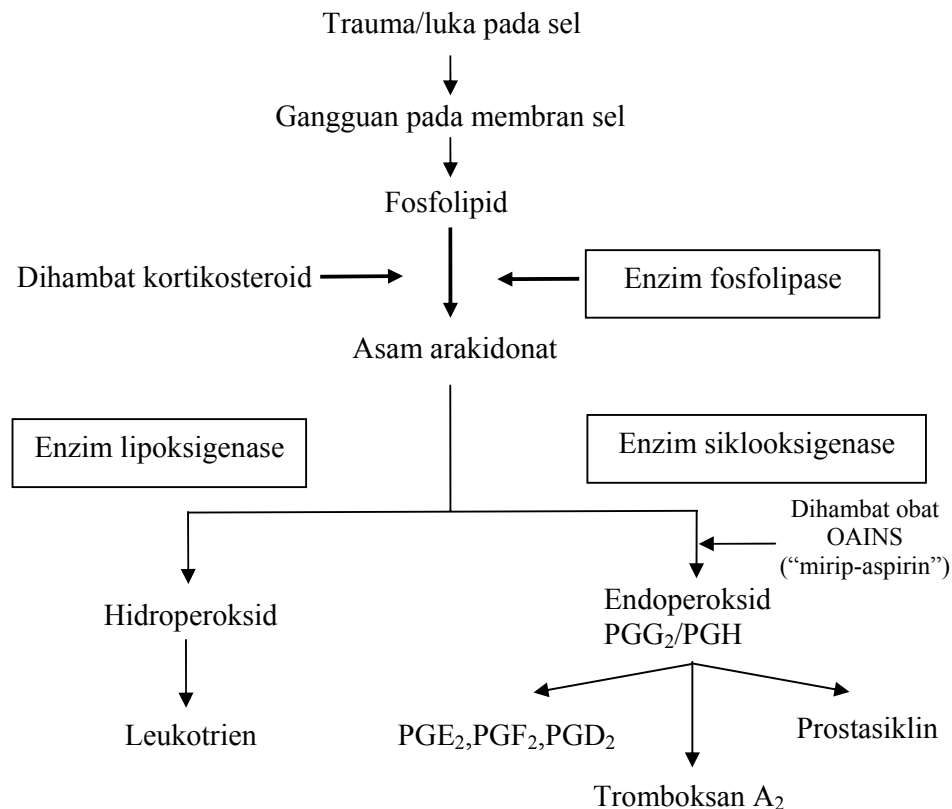
Aktivitas antiinflamasi dari OAINS terutama diperantari melalui hambatan biosintesis prostaglandin. Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG<sub>2</sub> terganggu. Setiap obat menghambat enzim siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda.<sup>15</sup>

Enzim siklooksigenase terdapat dalam dua 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 berbagai fungsi dalam kondisi normal di berbagai jaringan khususnya ginjal, saluran cerna, dan trombosit. Di mukosa lambung, aktivasi COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif. Siklooksegenase-2 diinduksi oleh berbagai stimulus inflamasi, termasuk sitokin, endotoksin dan faktor pertumbuhan (*growth factors*). Tromboksan A<sub>2</sub>, yang disintesis trombosit oleh COX-1, menyebabkan agregasi trombosit, vasokonstriksi dan proliferasi otot polos. Sebaliknya prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) yang disintesis oleh COX-2 di endotel makrovaskular melawan efek tersebut dan menyebabkan penghambatan agregasi trombosit, vasodilatasi dan efek anti-proliferatif.<sup>15</sup>



Semua obat mirip-aspirin bersifat antipiretik, analgesik, dan antiinflamasi. Ada perbedaan aktivitas di antara obat-obat tersebut, misalnya: parasetamol (asetaminofen) bersifat antipiretik dan analgesik tetapi sifat antiinflamasinya lemah sekali.<sup>15</sup>

Selain menimbulkan efek terapi yang sama obat mirip-aspirin juga memiliki efek samping serupa, karena didasari oleh hambatan pada sistem biosintesis PG. Selain itu kebanyakan obat bersifat asam sehingga lebih banyak terkumpul dalam sel yang bersifat asam misalnya di lambung, ginjal dan jaringan inflamasi.<sup>15</sup>

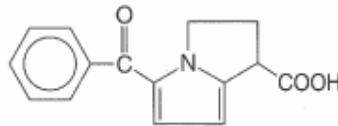


**Gambar 2.** Biosintesis Prostaglandin<sup>15</sup>

Efek samping yang paling sering terjadi adalah induksi tukak peptik yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat perdarahan saluran cerna. Efek samping lain ialah gangguan fungsi trombosit akibat penghambatan biosintesis tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) dengan akibat perpanjangan waktu perdarahan.<sup>15</sup>

### 2.2.1. Ketorolak

Ketorolak merupakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) yang sudah digunakan sejak tahun 1990 dan merupakan OAINS parenteral yang diindikasikan untuk nyeri pascaoperasi.<sup>2</sup>



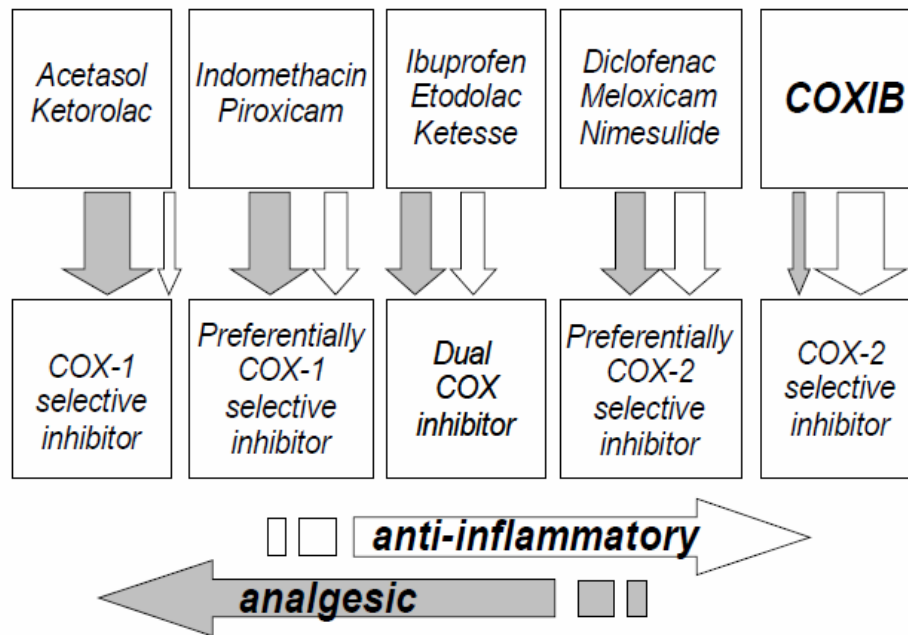
**Gambar 3.** Struktur kimia Ketorolak.<sup>16</sup>

Ketorolak memiliki aktivitas analgesik sistemik yang lebih besar daripada aktivitas anti-inflamasinya. Seperti halnya OAINS lain, ketorolak menghambat sintesis prostaglandin, hambatan ini terutama pada enzim COX-1, sehingga dapat menghambat agregasi trombosit dan dapat menyebabkan tukak peptik. Ketorolak memiliki juga memiliki aktivitas antiinflamasi pada penggunaan secara *topical* di daerah mata.<sup>16,17</sup>

Ketorolak memiliki onset yang cepat dalam aksinya, ikatan protein yang luas, dan durasi aksi yang singkat. Bioavailabilitas oral sekitar 80%. Ekskresinya

melalui urin sekitar 90% dari obat yang tereliminasi. Kecepatan eliminasi ini menurun pada orang lanjut usia dan pada pasien dengan gagal ginjal.<sup>16</sup>

## Pembagian *cyclooxygenase inhibitor*



**Gambar 4.** Spektrum OAINS berdasar sifat hambatannya pada COX.<sup>17</sup>

Ketorolak digunakan sebagai analgetik dalam jangka waktu yang singkat (kurang dari 5 hari) untuk perawatan nyeri sedang sampai berat dan diberikan intramuscular, intravena atau melalui oral.<sup>16</sup>

Berbeda dengan opioid, pada ketorolak toleransi, *withdrawal*, dan depresi respirasi tidak terjadi. Ketorolak 30 mg IM memberikan efek analgesi yang setara dengan morfin 10 mg atau meperidin 100 mg. Seperti halnya OAINS lainnya, sensitif terhadap aspirin merupakan kontraindikasi penggunaan ketorolak.<sup>16</sup>

Ketorolak dapat diberikan secara oral, IV, atau IM. Untuk pasien dengan usia di bawah 65 tahun diberikan dosis 30 mg IV atau 60 mg IM, diikuti dengan

30 mg IM atau IV setiap 6 jam (dosis maksimum adalah 120 mg per hari) selama 5 hari. Untuk pasien dengan usia  $\geq 65$  tahun, atau dengan gangguan fungsi ginjal dosis yang digunakan adalah 15 mg IV atau 30 mg IM, diikuti dengan 15 mg IM atau IV setiap 6 jam (dosis maksimum adalah 60 mg per hari) selama 5 hari. Injeksi ketororolak IV lebih diutamakan karena injeksi secara IM dapat menyebabkan *hematoma*.<sup>2</sup>

### 2.2.2. Deksketoprofen

Deksketoprofen merupakan *S(+)-enantiomer (dextro)* yang aktif dari bentuk ketoprofen rasemat. Deksketoprofen secara poten menghambat COX-1 dan COX-2.<sup>17</sup> Deksketoprofen trometamol pertama kali dipergunakan pada tahun 1996. Deksketoprofen dikembangkan dari molekul ketoprofen. Ketoprofen merupakan senyawa stereo isomer yaitu senyawa yang memiliki dua 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 *S(+)-enantiomer (dextro)* sedangkan *R(-)-enantiomer (levo)* tidak memiliki efek klinis. Dari penelitian ini maka disintesis suatu molekul baru deksetoprofen yang merupakan isomer *S(+)-enantiomer (dextro)* dengan membuang komponen *R(-)-enantiomer (levo)*.<sup>3</sup>

Dosis pemberian deksetoprofen pada pasien dewasa normal adalah 50 mg setiap 8-12 jam (2-3 amp/hari). Pada pasien usia lanjut diberikan 50 mg (1

amp/hari). Deksketoprofen trometamol 50 mg setara dengan tramadol 100 mg dan petidin 100 mg. Jadi potensi analgesik deksketoprofen trometamol sama dengan dua kali petidin dan tramadol.<sup>3</sup>

Deksketoprofen disenyawakan dengan garam trometamol adalah untuk meningkatkan farmakokinetik deksketoprofen. Keuntungan dari bentuk garam trometamol:<sup>3</sup>

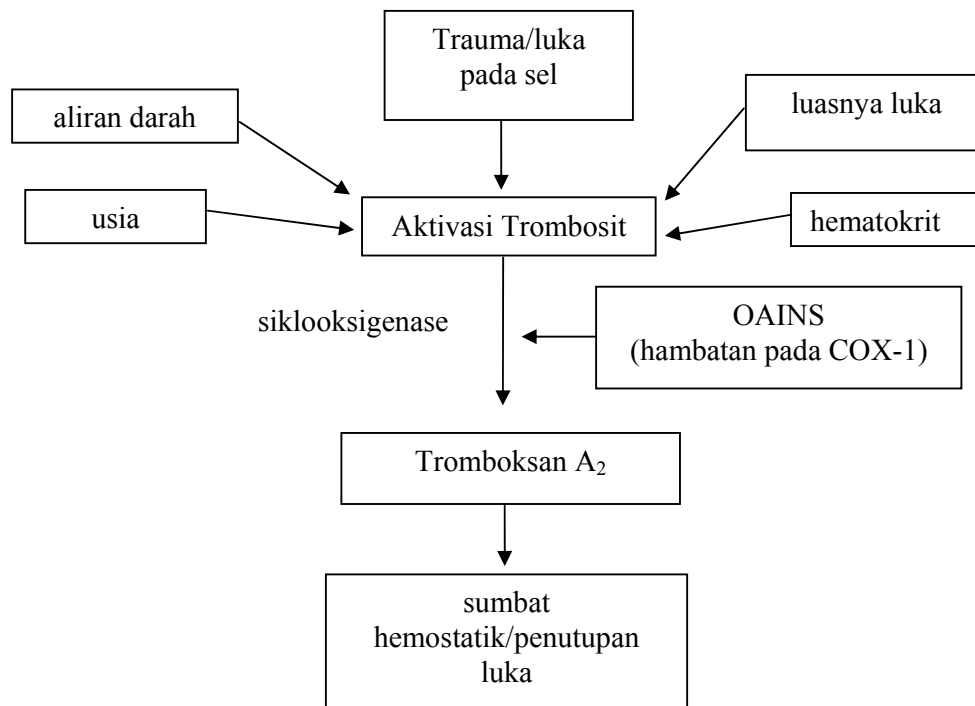
1. kelarutan dan absorpsi dalam saluran cerna jauh lebih cepat sehingga waktu untuk mencapai kadar maksimal (Tmax) jauh lebih cepat yaitu sekitar 30 menit.
2. efek samping lebih minimal, dengan absorpsi yang cepat, maka waktu kontak dengan mukosa saluran pencernaan juga lebih cepat sehingga mengurangi iritasi saluran cerna.
3. dengan dosis yang kecil dan merupakan molekul murni (tidak dimetabolisme menjadi molekul lain) menyebabkan deksketoprofen memiliki indeks terapi yang lebih luas, mengurangi beban kerja ginjal dan hati serta pada pemakaian jangka panjang akan mengurangi efek samping.

Kontraindikasi:

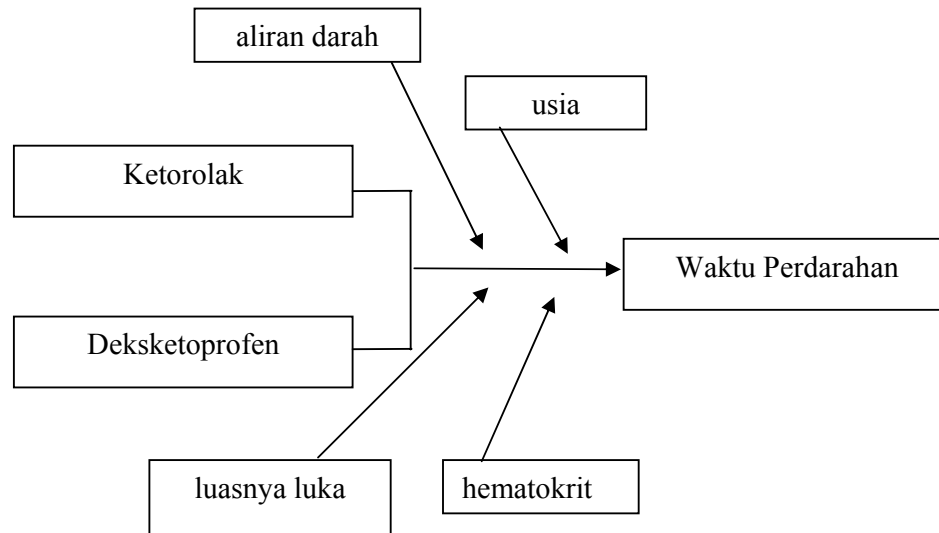
- a. pasien yang hipersensitif terhadap deksketoprofen
- b. pasien dengan suspek ulkus gastrointestinal, atau riwayat ulkus gastrointestinal
- c. pasien dengan perdarahan gastrointestinal atau perdarahan aktif atau kelainan perdarahan

- d. pasien dengan diathesis hemoragik dan gangguan koagulasi lain, atau pasien yang menerima terapi antikoagulan
- e. selama periode kehamilan dan menyusui

### 2.3. Kerangka Teori



## 2.4. Kerangka Konsep



## 2.5. Hipotesis

Pemberian ketorolak intravena menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang dibandingkan deksketoprofen intravena.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Rancangan Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian *Randomized Clinical Controlled Trial* ( *pretest and posttest control group design* ). Dalam rancangan eksperimental, pengukuran atau observasi dilakukan diawal dan sesudah perlakuan.<sup>18</sup>

#### **3.2. Sampel**

Sampel penelitian adalah pasien yang menjalani operasi ortopedi elektif dengan kriteria sebagai berikut:

1. Kriteria inklusi:

- a) Usia antara 17- 40 tahun
- b) Status fisik ASA I-II
- c) Menjalani operasi ortopedi dengan anestesi spinal
- d) Lama operasi 1- 3 jam

2. Kriteria eksklusi:

- a) Kontra indikasi anestesi spinal dan pemakaian obat analgesi yang digunakan ketorolak dan deksketoprofen.
- b) Mengonsumsi obat-obatan antikoagulan dan sejenisnya.
- c) Kadar trombosit < 100.000 /  $\mu$ L
- d) Kadar kolesterol > 200 mg/dl



- e) Mendapat pemberian koloid > 1000 cc selama perlakuan (selama pemberian OAINS)
- f) Mendapat pemberian tranfusi darah selama perlakuan (selama pemberian OAINS)

### 3. Besar Sampel

Untuk menghitung besar sampel penelitian digunakan rumus besar sampel untuk uji hipotesis dua kelompok independen, yaitu<sup>19</sup>

$$n_1 = n_2 = 2 \left( \frac{(Z\alpha + Z\beta) \times S}{(x_1 - x_2)} \right)^2$$

n : jumlah sampel

S : simpang baku kedua kelompok = 2,9 [dari pustaka]

$x_1 - x_2$  : perbedaan klinis yang diinginkan = 2 [ *clinical judgment*]

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

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

$$n_1 = n_2 = 2 \left( \frac{(1,96 + 1,282) \times 2,9}{2} \right)^2$$

$$= 44$$

Total sampel adalah 44 orang dibagi menjadi 2 kelompok :

1. Kelompok I = 22 orang
2. Kelompok II = 22 orang

### **3.3. Data Penelitian**

Data penelitian merupakan data primer yang didapat dengan mencatat waktu perdarahan sebelum perlakuan dan dua hari sesudah perlakuan. Penelitian ini dilakukan bersama dengan residen anestesi dan dibantu oleh mahasiswa. Data penelitian didapat dalam periode Maret-Juni 2009

### **3.4. Bahan dan Alat Penelitian**

1. Ketorolak
2. Deksketoprofen
3. Lancet steril
4. Alcohol 70%
5. Kapas
6. Stopwatch / penunjuk waktu
7. Kertas saring
8. Alat tulis untuk mencatat hasil

### 3.5. Cara Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan adalah data primer hasil pengukuran waktu perdarahan sebelum perlakuan dan dua hari sesudah perlakuan. Seleksi penderita dilakukan saat kunjungan prabedah di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada penderita yang akan menjalani operasi ortopedi elektif dengan anestesi spinal, 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:

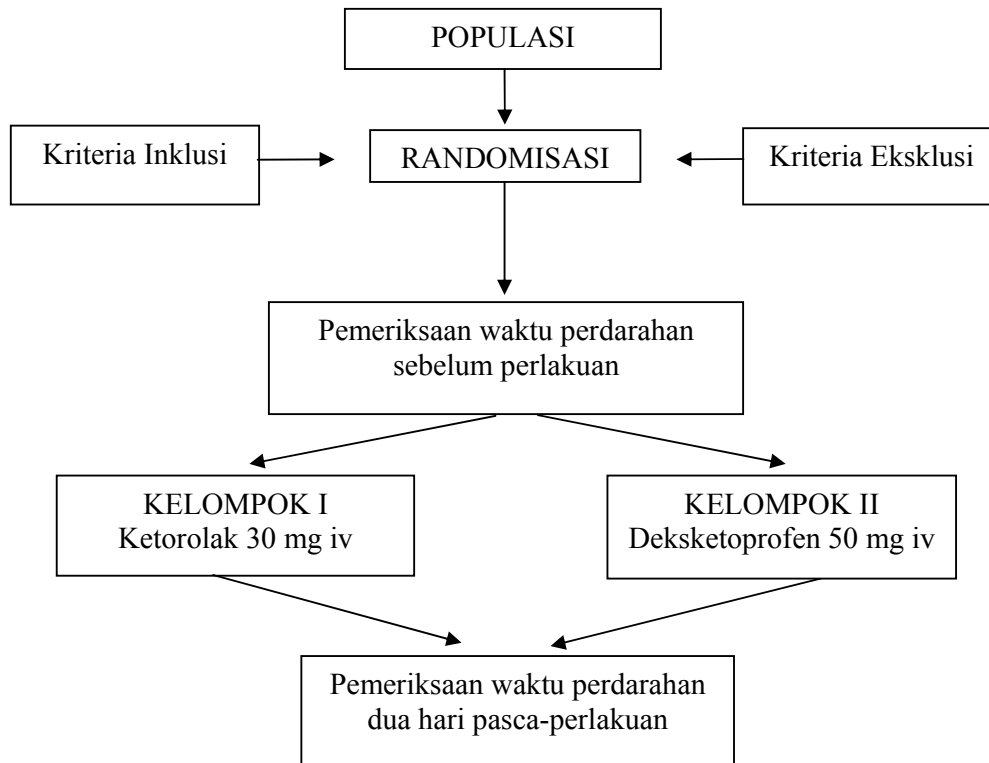
Kelompok I: ketorolak

Kelompok II: deksketoprofen

sehingga masing-masing kelompok berjumlah 22 orang.

Sebelum operasi dilakukan, diperiksa waktu perdarahan pasien dengan metode DUKE kemudian mendapatkan perlakuan OAINS yang berbeda sesuai kelompok perlakuan. OAINS diberikan setiap 8 jam selama 2 hari. Kelompok I mendapatkan ketorolak 30 mg iv dan kelompok II mendapatkan deksketoprofen 50 mg iv. Setelah dua hari pascabedah, dilakukan pemeriksaan waktu perdarahan kembali.

### 3.6. Alur Penelitian



### 3.7. Analisis

Data hasil pengukuran waktu perdarahan sebelum perlakuan dan dua hari setelah perlakuan yang telah terkumpul kemudian diolah dengan program SPSS 15.0 dan dinyatakan dalam rerata  $\pm$  simpang baku (*mean*  $\pm$  SD) disertai kisaran (*range*). Distribusi data diuji dengan uji normalitas *Shapiro-Wilk*. Uji statistik dilakukan dengan uji *Mann-Whitney* dengan  $p < 0,05$  dianggap ada beda bermakna. Penyajian dalam bentuk tabel dan grafik.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN

Subjek penelitian ini adalah pasien yang menjalani operasi ortopedi elektif dengan anestesi spinal di Instalasi Bedah Sentral (IBS) RSUP Dr. Kariadi Semarang. Jumlah subjek penelitian 44 orang yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu, kelompok I: mendapat ketorolak 30 mg iv, kelompok II: mendapat deksketoprofen 50 mg iv. Data karakteristik demografi penderita berupa umur, jenis kelamin dan status fisik dapat dilihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Data karakteristik demografi subjek penelitian

Variabel	Kelompok Ketorolak (n=22)	Kelompok Deksketoprofen (n=22)
Umur (tahun)	27,68 ± 7,18	27,50 ± 7,58
Jenis kelamin		
– Laki-laki	14	14
– Perempuan	8	8
Status fisik		
ASA I	4	5
ASA II	18	17

Data untuk umur disajikan dalam bentuk *mean ± SD*

Kedua kelompok menunjukkan karakteristik demografi yang seimbang, sehingga kedua kelompok layak untuk dibandingkan

Waktu perdarahan sebelum dan sesudah pemberian OAINS pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 2.** Data waktu perdarahan sebelum dan sesudah pemberian OAINS

Variabel	Kelompok Ketorolak (n=22)		Kelompok Deksketoprofen (n=22)	
	Rerata ± SB	Median (min s.d maks)	Rerata ± SB	Median (min s.d maks)
Sebelum Perlakuan (menit)	1,86 ± 0,27	1,88 (1,5 s.d 2,25)	1,83 ± 0,29	1,75 (1,5 s.d 2,25)
Sesudah Perlakuan (menit)	2,4 ± 0,53	2,25 (1,5 s.d 3,33)	1,85 ± 0,3	1,79 (1,5 s.d 2,5)

Waktu perdarahan pada kedua kelompok sebelum perlakuan menunjukkan nilai yang homogen, sehingga kedua kelompok memang sebanding dan layak untuk dibandingkan.

Selisih waktu perdarahan antara sebelum perlakuan dengan sesudah perlakuan pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 3.

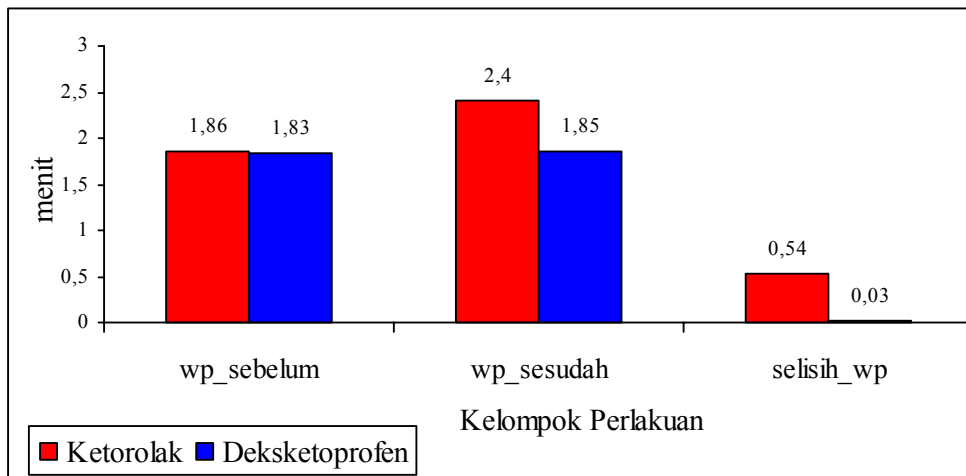
**Tabel 3.** Data selisih waktu perdarahan antara sebelum dengan sesudah perlakuan

Variabel	Kelompok Ketorolak (n=22)		Kelompok Deksketoprofen (n=22)		p
	Rerata ± SB	Median (min s.d maks)	Rerata ± SB	Median (min s.d maks)	
Selisih Waktu Perdarahan (menit)	0,54 ± 0,44	0,46 (0 s.d 1,17)	0,03 ± 0,16	0 (-0,25 s.d 0,25)	0,000

Keterangan : Uji statistik dilakukan dengan uji Mann-Whitney. Nilai  $p < 0,05$  : berbeda bermakna,  $p > 0,05$  : berbeda tidak bermakna.

Data pada tabel 3 menunjukkan bahwa selisih waktu perdarahan sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok I lebih panjang dibandingkan kelompok II dengan perbedaan yang bermakna ( $p=0,000$ ).

Gambaran mengenai waktu perdarahan baik sebelum dan sesudah perlakuan serta selisih waktu perdarahan pada kedua kelompok dapat dilihat pada gambar 1.



**Gambar 5.** Grafik rerata waktu perdarahan pada kedua kelompok perlakuan

Dari gambar 5 tampak bahwa waktu perdarahan sebelum perlakuan pada kedua kelompok adalah homogen dan tidak memiliki perbedaan yang besar. Waktu perdarahan dua hari sesudah perlakuan lebih tinggi pada kelompok ketorolak. Selisih waktu perdarahan antara sebelum perlakuan dengan dua hari sesudah perlakuan lebih tinggi pada kelompok ketorolak.

## **BAB V**

### **PEMBAHASAN**

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa selisih waktu perdarahan sebelum dan sesudah pemberian OAINS lebih panjang pada kelompok ketorolak dibandingkan kelompok deksketoprofen. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian ketorolak intravena menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang dibandingkan pemberian deksketoprofen intravena dan secara statistik perbedaan selisih waktu perdarahan pada kedua kelompok ini berbeda bermakna ( $p=0,000$ ). Kenyataan ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Adam J Singer et al yang menyimpulkan adanya peningkatan waktu perdarahan bermakna secara statistika pada efek ketorolak tromethamine terhadap waktu perdarahan.<sup>7</sup>

Pada penelitian ini juga menunjukkan kelompok deksketoprofen menyebabkan waktu perdarahan lebih pendek dibandingkan kelompok ketorolak. Kenyataan ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Stuart-Taylor et al yang menyimpulkan bahwa tidak ada peningkatan risiko perdarahan deksketoprofen dibandingkan ketoprofen atau natrium diklofenak meskipun pada kelompok deksketoprofen menerima heparin dosis rendah.<sup>8</sup>

Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) merupakan obat analgesi yang bekerja pada proses transduksi dengan menghambat berbagai mediator proses inflamasi. Aktivitas antiinflamasi dari OAINS terutama diperantarai melalui hambatan biosintesis prostaglandin. Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase (COX) sehingga konversi asam arakidonat menjadi  $PGG_2$



terganggu. Setiap obat menghambat enzim siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda.<sup>15</sup>

Tromboksan  $A_2$ , yang disintesis trombosit dengan bantuan COX-1 menyebabkan agregasi trombosit, vasokonstriksi dan proliferasi otot polos. Sebaliknya prostasiklin ( $PGI_2$ ) yang disintesis dengan bantuan COX-2 melawan efek tersebut dan menyebabkan penghambatan agregasi trombosit, vasodilatasi dan efek anti-proliferatif.<sup>15</sup>

Ketorolak termasuk golongan OAINS yang bersifat *nonselective inhibitor* atau bersifat menghambat enzim COX-1 dan COX-2. Namun ketorolak memiliki aktivitas hambatan lebih besar terhadap enzim COX-1.<sup>17</sup> Hambatan pada enzim COX-1 akan menyebabkan sintesis tromboksan  $A_2$  terhambat, yang merupakan salah satu faktor penting dalam agregasi trombosit dan pembekuan darah, sehingga dengan terhambatnya agregasi trombosit akan menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang.<sup>1</sup>

Sementara itu, deksketoprofen merupakan OAINS yang bersifat *dual COX inhibitor* atau secara poten menghambat COX-1 dan COX-2. Aktivitas hambatan enzim COX pada deksketoprofen bersifat seimbang atau menghambat kedua enzim COX sama besar.<sup>17</sup> Terhambatnya enzim COX-1 akan menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang, akan tetapi deksketorprofen juga menghambat enzim COX-2 yang mana dengan terhambatnya enzim COX-2 maka sintesis prostasiklin ( $PGI_2$ ) juga akan terhambat sehingga pengaruhnya pada waktu perdarahan lebih sedikit.

Dengan terhambatnya tromboksan A<sub>2</sub> maka fungsinya dalam proses agregasi trombosit akan terganggu. Gangguan agregasi trombosit ini dapat menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang atau terjadinya risiko perdarahan yang lebih besar. Choy YS et al meneliti mengenai pengaruh infus ketorolak perioperative pada fungsi platelet dan kehilangan darah. Meneliti efek pemberian infus ketorolak baik pada general anestesi maupun spinal anestesi. Dari penelitian ini didapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dalam kehilangan darah namun terjadi gangguan fungsi platelet yang berbeda bermakna pada spinal anestesi.<sup>20</sup>

Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) memiliki potensi sebagai substitusi opioid pada pengelolaan nyeri derajat berat dikarenakan dapat digunakan secara intravena. Ketorolak yang diberikan secara intravena memiliki efektifitas yang sama dengan morfin dalam pengelolaan nyeri bedah dan nyeri akibat kanker dengan beberapa efek samping. Penelitian yang dilakukan oleh George A Jelinek tentang pengaruh ketorolak dan morfin pada nyeri derajat berat menyebutkan bahwa perdarahan gastrointestinal merupakan risiko paling tinggi pada penggunaan ketorolak secara intravena.<sup>21</sup>

Waktu perdarahan yang lebih pendek pada kelompok deksketoprofen juga dapat disebabkan karena struktur kimianya. Berbeda dengan OAINS pada umumnya, deksketoprofen merupakan OAINS baru yang telah diubah struktur kimianya. Deksketoprofen dihasilkan melalui pemurnian suatu campuran rasemat ketoprofen. Dalam campuran rasemat, biasa terdapat dua *enantiomer* yaitu *enantiomer dextro* dan *levo* dimana biasanya hanya satu *enantiomer* yang

memiliki profil efikasi dan sisanya selain tidak aktif juga memberikan kontribusi efek samping. Dalam suatu penelitian tentang molekul ketoprofen, terbukti bahwa efikasi yang dihasilkan selama ini didapat dari *enantiomer dextro* yang kemudian saat ini dikenal sebagai deksketoprofen. Salah satu keuntungan deksketoprofen yaitu memiliki kemampuan penghambatan enzim siklooksigenase lebih kuat dimana deksketoprofen bersifat dual COX inhibitor, sehingga menghambat enzim COX-1 dan COX-2 sama besarnya.<sup>4</sup>

## **BAB VI**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **6.1. Kesimpulan**

Pemberian ketorolak intravena menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang dibandingkan deksketoprofen intravena dan secara statistik bermakna.

#### **6.2. Saran**

1. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai deksketoprofen dibandingkan dengan OAINS lainnya
2. Menggunakan deksketoprofen sebagai analgesia pascabedah dapat dianjurkan untuk mengurangi resiko perdarahan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dachlan I, Seswandhana MR, Ismunanto A. Pengaruh non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) penghambat selektif cyclo-oxgenase-2 dan NSAIDs non-selektif terhadap waktu perdarahan pasca-tindakan bedah minor. *Berkala Ilmu Kedokteran* 2001; 33(3): 139-44.
2. Marino PL, Sutin KM. Analgesia and sedation. *The ICU book*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 247-52.
3. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40(4): 245-62.
4. Meliala L, Pinzon R. Breakthrough in management of acute pain. *DEXA MEDIA* 2007; 4(20): 151-55.
5. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Adjuncts to anesthesia. *Clinical anesthesiology*. 4<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2005: 283.
6. Megia MJF, Joga BG, Garcia AF, Hernandez DB, Velasco EM. The role of hospital pharmacists in promoting the safe use of ketorolac and dexketoprofen. *EJHP* 2008; 14: 35-8. Available from URL: [www.ejhp.eu](http://www.ejhp.eu) (accessed 6 March 2009).
7. Singer AJ, Mynster CJ, McMahon BJ. The effect of IM ketorolac tromethamine on bleeding time. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 441-3. Available from URL: [www.journals.elsevierhealth.com](http://www.journals.elsevierhealth.com) (accessed 6 february 2009).
8. 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: 126-33.

9. Suharti. Dasar-dasar hemostasis. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 4<sup>th</sup> ed. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006 : 759-58.
10. White JG. Platelet structure. In: Alan DM, editor. *Platelets*. 2<sup>nd</sup> ed. Amsterdam: Academic Press; 2007: 45.
11. Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U, Kaushansky K, Kipps TJ, editors. *Platelet Morphology, Biochemistry, and Function [computer program]*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2006.
12. Chao HH, Hui CC. Comparison of the duke and ivy bleeding times in normal subjects and in patients with different platelet counts. *J Med Sci* 1988; 8(4): 227-34.
13. Lind SE, Kurkjian CD. The bleeding time. In: Alan DM, editor. *Platelets*. 2<sup>nd</sup> ed. Amsterdam: Academic Press; 2007: 485-7.
14. Dutmer EAJK, Batenburg EMK, Koerts J, Laar MAFJ. Platelet function 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.
15. *Bagian Farmakologi FK UI. Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Gaya Baru; 2007: 230-34.

16. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA. Analgesic-antipyretic agents; Pharmacotherapy of Gout. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics [computer program]. 11<sup>th</sup>ed. The McGraw-Hill Companies ; 2006.
17. Koo PJS. Management of acute pain. Journal of Pharmacy Practice 2003; 16(4):231-48
18. Harun SR, Putra ST, Wiharta AS, Chair I. Uji klinis. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, eds. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. edisi 2. Jakarta: Sagung Seto; 2002: 144-64.
19. Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH. Perkiraan besar sampel. Dalam : Sastroasmoro S, Ismael S, penyunting. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto; 2002: 260-9.
20. The Effect of Perioperative Infusion on Platelet Function And Blood Loss. Korean Journal Anesthesiology. Oct,2005. Available from URL: [www.koreanmed.org/SearchBasic.php](http://www.koreanmed.org/SearchBasic.php) (accessed 6 february 2009).
21. Jelinek GA. Ketorolac versus morphine for severe pain. BMJ 2000; 321: 1236-1237.

## LAMPIRAN

### A. Uji normalitas untuk mengetahui distribusi data normal atau tidak

#### Tests of Normality

	kelompok perlakuan	Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
selisih waktu perdarahan	ketorolak	,863	22	,006
	deksketoprofen	,871	22	,008

Nilai Sig. atau p dari uji normalitas data diatas menunjukkan hasil  $< 0,05$ , sehingga dapat disimpulkan bahwa distribusi data tidak normal. Langkah selanjutnya adalah dengan melakukan transformasi data ke dalam bentuk lain. Dalam penelitian ini, transformasi data yang dipilih adalah dalam bentuk Absolut. Transformasi Absolut dipilih karena data penelitian merupakan bilangan real, artinya terdapat nilai negatif dan positif. Hasil uji normalitas data yang ditransformasikan ke dalam bentuk absolut adalah sebagai berikut:

#### Tests of Normality

	kelompok perlakuan	Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.
selisih waktu perdarahan_abs	ketorolak	,863	22	,006
	deksketoprofen	,755	22	,000

Hasil uji normalitas data yang telah ditransformasikan ke dalam bentuk absolut pun masih menunjukkan bahwa data tetap tidak terdistribusi normal (Sig.  $< 0,05$ ). Transformasi data ke bentuk lainnya perlu dilakukan, untuk mendapatkan kemungkinan data terdistribusi normal. Transformasi data yang kedua ini,



dilakukan dengan Sqrt. Hasil uji normalitas data yang ditransformasikan ke dalam bentuk Sqrt adalah sebagai berikut:

#### Tests of Normality

kelompok perlakuan	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
selisih waktu perdarahan_sqrt ketorolak	,882	22	,013
deksketoprofen	,747	22	,000

Hasil uji normalitas data yang telah ditransformasi untuk kedua kalinya yaitu ke dalam bentuk Sqrt pun masih menunjukkan bahwa data tetap tidak terdistribusi normal (Sig. < 0,05). Dengan demikian, untuk uji komparatif dilakukan dengan uji nonparametrik yaitu dengan uji *Mann-Whitney*.

#### B. Uji *Mann-Whitney*

##### Test Statistics(a)

selisih waktu perdarahan	
Mann-Whitney U	69,000
Z	-4,114
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000

a. Grouping Variable: kelompok perlakuan

Hasil uji *Mann-Whitney* menunjukkan bahwa nilai Sig. < 0,05, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan selisih waktu perdarahan yang bermakna antara kelompok ketorolak dengan kelompok deksketoprofen.

### C. Data Deskriptif

#### Descriptives

kelompok perlak		Statistic	Std. Error
selisih waktu perdar ketorolak	Mean	,5423	,09452
	95% Confidenc Lower Bound Interval for Mea	,3457	
	Upper Bound	,7388	
	5% Trimmed Mean	,5375	
	Median	,4600	
	Variance	,197	
	Std. Deviation	,44335	
	Minimum	,00	
	Maximum	1,17	
	Range	1,17	
	Interquartile Range	,92	
	Skewness	,095	,491
	Kurtosis	-1,744	,953
	deksketoprofen	Mean	,0264
95% Confidenc Lower Bound Interval for Mea		-,0461	
Upper Bound		,0989	
5% Trimmed Mean		,0293	
Median		,0000	
Variance		,027	
Std. Deviation		,16355	
Minimum		-,25	
Maximum		,25	
Range		,50	
Interquartile Range		,33	
Skewness		,088	,491
Kurtosis		-,830	,953

#### D. Box Plot

