

**PENELITIAN**

**Pengaruh Pemberian Ketorolak 30 mg Intravena pada Penderita dengan Anestesi Spinal Terhadap Fungsi Pembekuan Darah : *Protrombin Time, Partial Tromboplastin Time with Kaolin***

Aryono Hendrasto\*, Johan Arifin\*, Mohammad Sofyan Harahap\*

\*Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Undip/ RSUP Dr. Kariadi, Semarang

**ABSTRACT**

**Background:** *The use of ketorolak as an analgesic have been increasing recently because of its advantage in fasting ambulatory patient, but it will extend bleeding time by its aggregation disturbances. Despite of trombosit function disturbances, the bleeding can also caused by vessels and coagulation disturbances. There is a relation between trombosit and coagulation function.*

**Purpose:** *To establish that administration of intravenous 30 mg ketorolak in patient with spinal anesthesia will extend coagulation function (prothrombin time and partial thromboplastin time).*

**Method:** *An experimental study with randomized post test only controlled group design in 30 patients who underwent elective surgery with spinal anesthesia. Patients divided in two groups randomizely : group P received 30 mg ketorolak iv and group K received placebo (NaCl 0,%). PT and PTT examination will be held before operation and 60 minutes after administration of ketorolak or placebo. The results were analyzed by using T-test parametric statistical assay, with reliability  $p < 0,05$ .*

**Results:** *Independent T-test assay for post operative PT and PTTK variable showed no significant differences between group P and group K. On Paired T-test assay, for pre and post operative PT variable in P group showed no significant differences ( $p = 0,327$ ). For pre and post operative PTTK in P group showed significant differences ( $p = 0,029$ ). On Paired T-test assay, for pre and post operative PT variable in K group showed no significant differences ( $p = 0,062$ ). For pre and post operative PTTK variable in K group there were also no significant differences ( $p = 0,160$ ).*

**Conclusion:** *Administration of single dose intravenous 30 mg ketorolak in patients with spinal anesthesia has no influence to extrinsic coagulation pathway function (PTTK) although this extention still in normal value or not visible clinically.*

**Keywords:** *ketorolak, spinal anesthesia, trombosit aggregation, PT and PTTK*

**ABSTRAK**

**Latar belakang :** *Saat ini penggunaan ketorolak sebagai analgesik meningkat karena sifatnya yang menguntungkan untuk mempercepat ambulatory pasien, namun mempunyai efek samping memperpanjang waktu perdarahan (bleeding time) melalui gangguan fungsi trombosit. Perdarahan juga dapat disebabkan gangguan pembuluh darah dan fungsi koagulasi. Ada hubungan saling terkait antara fungsi trombosit dan fungsi koagulasi.*

**Tujuan :** *Membuktikan bahwa pemberian ketorolak 30 mg intravena pada penderita dengan spinal anestesi menyebabkan pemanjangan fungsi koagulasi (protrombin time dan partial tromboplastin time)*

**Metode :** *Merupakan penelitian eksperimental dengan randomized post test only controlled group pada 30 penderita yang akan menjalani operasi elektif dengan anestesi*

spinal. Penderita secara random dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok P yang mendapat ketorolak 30 mg iv dan kelompok K yang mendapat placebo ((NaCl 0,9%). Pemeriksaan PT, PTT dilakukan menjelang operasi dan 60 menit setelah pemberian ketorolak atau placebo. Hasilnya dinilai dengan menggunakan uji statistikparametric T-test, dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ .

**Hasil:** Uji Independent T-test variable PT post tindakan dan PTTK post tindakan antara kelompok P dan kelompok K menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ). Uji Paired T-test, untuk variabel PT pre tindakan dan PT post tindakan pada kelompok P menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p = 0,237$ ). Untuk variable PTTK pre tindakan dan PTTK post tindakan pada kelompok P menunjukkan perbedaan bermakna ( $p = 0,029$ ). Uji Paired T-test, untuk variabel PT pre tindakan dan PT post tindakan pada kelompok K menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p = 0,062$ ). Untuk variabel PTTK pre tindakan dan PTTK post tindakan pada kelompok K menunjukkan perbedaan tidak bermakna ( $p = 0,160$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian dosis tunggal ketorolak 30 mg intravena pada penderita dengan anestesi spinal tidak berpengaruh terhadap fungsi koagulasi jalur ekstrinsik (PT) tapi akan memperpanjang fungsi koagulasi jalur intrinsik (PTTK) namun pemanjangan ini masih dalam batas normal atau tidak nampak secara klinis.

**Kata kunci:** ketorolak, anestesi spinal, agregasi trombosit, PT, PTTK

## PENDAHULUAN

Ketorolak adalah suatu obat anti inflamasi non steroid (AINS) yang mempunyai sifat analgesik poten untuk nyeri ringan sampai sedang dan hanya mempunyai sifat anti inflamasi sedang, dapat diberikan oral, intramuskular (IM) atau intravena (IV).<sup>1,2,3</sup>

Obat ini sangat efektif digunakan sebagai analgesi post operatif, baik sebagai obat tunggal maupun bersama opioid karena sifat potensiasi antara ketorolak dan opioid sehingga dosis opioid dapat diturunkan. Ketorolak dosis tunggal, 30 mg IM memberikan efek analgesi yang ekuivalen dengan morfin 10 mg atau meperidin 100 mg.<sup>4</sup> Keuntungan dari pemberian ketorolak untuk analgesi adalah tidak ada efek depresi respirasi maupun kardiovaskuler dan bersifat sinergis dengan obat opioid.<sup>5,6</sup>

Namun demikian, ketorolak mempunyai efek samping seperti pada umumnya AINS yaitu dapat menghambat produksi tromboksan dan agregasi trombosit

karena yang sifatnya menghambat sintesis prostaglandin. *Bleeding time* (waktu perdarahan) mungkin meningkat dengan pemberian dosis tunggal ketorolak IV pada pasien dengan anestesi spinal.<sup>7</sup> Ketorolak menghambat siklooksigenase yang potensinya sama dengan aspirin dan AINS yang lain.

Respon trombosit terhadap ketorolak pada anestesi general berbeda dengan anestesi spinal. Selama anestesi general pada pembedahan, timbul stres neuroendokrin, sedang pada anestesi spinal tidak terjadi. Respon stress akan meniadakan efek ketorolak terhadap *bleeding time*.<sup>7</sup> Trauma bedah (nyeri) menyebabkan respon neuroendokrin melalui respon inflamatori lokal dan aktivasi dari serabut saraf aferen somatik dan viscera.<sup>8</sup>

Reflek respon neuroendokrin terhadap nyeri menyebabkan peningkatan tonus simpatis, peningkatan katekolamin dan sekresi hormon katabolik, misalnya kortisol, adrenokortikotropik, ADH,

glukagon, aldosteron, renin, angiotensin II dan penurunan sekresi hormon anabolik.<sup>9</sup> Pengurangan respon neuroendokrin dan nyeri post operatif mempercepat pemulihan penderita post operatif.<sup>10</sup>

Respon neuroendokrin merupakan faktor penting dalam post operatif hiperkoagulabilitas. Meningkatkan koagulasi dengan cara menurunkan anti koagulan alami, meningkatkan faktor prokoagulan, menghambat fibrinolisis, meningkatkan reaktivitas trombosit dan viskositas plasma.<sup>11</sup>

Blokade neuroaksial (anestesi spinal) dapat menekan atau meniadakan respon neuroendokrin. Untuk memaksimalkan penekanan dari respon neuroendokrin ini, blok neuroaksial harus sudah terjadi sebelum insisi dan tetap berlangsung setelah periode post operatif.<sup>8</sup>

Pengaruh pemberian ketorolak terhadap beberapa sistem tubuh antara lain :

1. Sistem kardiovaskular, ketorolak tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada parameter jantung dan tidak banyak mempengaruhi hemodinamik<sup>12</sup>
2. Sistem pernapasan, tidak terdapat depresi pernapasan<sup>3</sup>
3. Sistem pencernaan, ketorolak 30 mg menyebabkan mual dan muntah yang lebih jarang dibandingkan dengan morfin 10 dan 12 mg, dapat menyebabkan iritasi lambung, perdarahan gastrointestinal<sup>2,3</sup>
4. Sistem saraf pusat, penggunaan ketorolak 30 mg pada dosis berulang menunjukkan rasa kantuk sebesar 14%<sup>13</sup>
5. Di bidang hematologi, ketorolak menghambat agregasi trombosit dan dapat memperpanjang waktu perdarahan, penghambatan ini hilang

dalam waktu 24-48 jam setelah obat dihentikan<sup>1,2,3</sup>

Trombosit ikut aktif berinteraksi dengan sistem koagulasi. Trombosit teraktivasi melepaskan 5 prokoagulan, yaitu III, IV, V, VIII dan XIII<sup>14</sup>. Trombosit mempunyai daya kohesi satu dengan yang lainnya karena pengaruh ADP dan tromboksan A2.

Proses koagulasi (pembekuan darah) berlangsung melalui beberapa tahap dengan pembentukan fibrin sebagai hasil akhir. Jalur intrinsik membutuhkan faktor pembekuan VIII, IX, X, XI dan XII, serta memerlukan protein prekalikrei (PK), *high-molecular-weight kininogen* (HMWK), ion kalsium dan fosfolipid yang disekresi dari trombosit. Semua jalur itu pada pokoknya untuk mengubah faktor X (inaktif) menjadi Xa (aktif). Jalur koagulasi ekstrinsik diawali adanya trauma jaringan yang akan melepaskan faktor jaringan (faktor III). Faktor jaringan bekerja pada faktor VII, mengubahnya menjadi VIIa, yang secara langsung mempengaruhi faktor X<sup>15</sup>. Baik jalur intrinsik maupun ekstrinsik akan bertemu membentuk jalur bersama, yang akhirnya akan mengaktifkan faktor X.

*Protrombin Time* (PT) menilai jalur koagulasi ekstrinsik dan jalur koagulasi bersama. PTTK menilai jalur koagulasi intrinsik dan jalur koagulasi bersama. Sejauh ini belum pernah diteliti bagaimana pola fungsi koagulasi pada penggunaan ketorolak dosis 30 mg IV. Hipotesis penelitian ini, pemberian ketorolak 30 mg iv memperpanjang fungsi pembekuan darah yang ditunjukkan dengan adanya pemanjangan PT dan PTTK pada pasien dengan anestesi spinal.

**METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *randomized post test only controlled group design*. Kriteria inklusi : usia 20-50 tahun, status fisik ASA I-II, angka trombosit normal, operasi dengan spinal anestesi, BMI 20-25 kg/m<sup>2</sup>, tidak ada kontraindikasi penggunaan ketorolak. Kriteria eksklusi : gangguan koagulasi, terapi antikoagulan atau terapi AINS.

Setelah dirandomisasi, subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu

kelompok P (15 orang) mendapat ketorolak 30 mg iv durante operasi dan kelompok K (15 orang) mendapat NaCl 0,9% durante operasi. Subjek dipuasakan 6 jam sebelum operasi dan diinfus RL. Sebelum anestesi spinal, diberikan preload 1000 ml RL, ketorolak 30 mg IV diberikan setelah pasien teranestesi. Pengambilan sampel darah dari v. mediana cubiti dilakukan 1 jam sebelum operasi dan 1 jam setelah dilakukan anestesi spinal, untuk diperiksa PT dan PTTK.

**Tabel 1.** Data karakteristik pasien

Karakteristik pasien	Kelompok P (n = 15)	Kelompok K (n = 15)	P
Umur (tahun)	30,73 ± 5,418	36,13 ± 5,817	0,995*
Jenis kelamin			
Perempuan	3	8	0,064**
Laki-laki	12	7	
Berat badan (kg)	59,6 ± 8,733	56,27 ± 7,601	0,274*
Status Fisik			
ASA I	8	9	0,500**
ASA II	7	6	
Jumlah Trombosit	276,33 ± 50,532	273,60 ± 53,627	0,887*

Keterangan :

\* Uji T-test : berbeda tidak bermakna p>0,05,

\*\* Uji Kai-kuadrat : berbeda tidak bermakna p>0,05

**Tabel 2.** Perbedaan PT dan PTTK post tindakan antara kedua kelompok penelitian

Tes Koagulasi	Kelompok	N	Mean ± SD	Sig.
PT post tindakan	P	15	15,347 ± 2,287	0,851
	K	15	15,473 ± 1,217	
PTTK post tindakan	P	15	34,780 ± 6,582	0,114
	K	15	31,233 ± 5,244	

Keterangan : uji statistik dengan Independent T-test, p>0,05 berbeda tak bermakna

**Tabel 3.** Perbedaan PT, PTTK Pre dan Post Tindakan pada kelompok perlakuan

Tes Koagulasi	N	Mean ± SD	Sig.
PT pre tindakan	15	14,313 ± 2,676	0,237
PT post tindakan	15	15,347 ± 2,287	
PTTK pre tindakan	15	30,307 ± 5,131	0,029
PTTK post tindakan	15	34,780 ± 6,583	

Keterangan : uji statistik dengan Paired T-test, p>0,05 berbeda tak bermakna

**Tabel 4.** Perbedaan PT, PTTK Pre dan Post Tindakan pada kelompok kontrol

Tes Koagulasi	N	Mean ± SD	Sig.
PT pre tindakan	15	13,893 ± 2,278	0,062
PT post tindakan	15	15,473 ± 1,217	
PTTK pre tindakan	15	32,960 ± 5,007	0,160
PTTK post tindakan	15	31,233 ± 5,245	

Keterangan : uji statistik dengan Paired T-test, p>0,05 berbeda tak bermakna

## HASIL

Didapatkan subjek penelitian sejumlah 30 orang, dengan karakteristik seperti dalam Tabel.

## PEMBAHASAN

Test APTT memerlukan komponen  $Ca^{2+}$ , fosfolipid (keduanya intrinsik terdapat dalam plasma) dan kaolin. Bila terdapat hambatan sekresi komponen tersebut, maka PTT akan memanjang<sup>15,16</sup>.

Pemberian ketorolak intravena sudah terbukti dengan penelitian-penelitian sebelumnya akan menghambat agregasi trombosit melalui mekanisme penghambatan TX2.<sup>1,2,3,13,17,18,19</sup> Agregasi yang terhambat ini akan mengganggu aktivasi dari trombosit dalam mensekresi fosfolipid yang akan berikatan dengan kompleks  $Ca^{2+}$ , faktor VIIIa, IXa, dan X di permukaan trombosit, yang berguna untuk mempertahankan faktor X menjadi Xa.<sup>15,19</sup> Mekanisme tersebut terjadi pada jalur koagulasi intrinsik yang dapat dinilai melalui tes PTTK.<sup>14,15,16,20</sup> Hambatan sekresi fosfolipid akibat gangguan agregasi trombosit, yang disebabkan pemberian ketorolak 30 mg, menyebabkan hasil tes PTTK akan memanjang.

Hasil tes PT setelah pemberian ketorolak 30 mg pada penelitian ini tidak ada perubahan yang signifikan. Tes PT menilai jalur koagulasi ekstrinsik. Jalur ekstrinsik diawali dengan terjadinya trauma jaringan yang akan melepaskan faktor III (faktor jaringan). Faktor jaringan bekerja pada faktor VII, mengubahnya menjadi VIIa, yang secara langsung mempengaruhi faktor X.<sup>15,16</sup> Mekanisme koagulasi jalur ekstrinsik tidak dipengaruhi oleh fosfolipid, sehingga pemberian ketorolak 30 mg tidak berefek pada tes PT.<sup>15,16</sup> Menurut penelitian Thwaites, pemberian ketorolak

60 mg IV dosis tunggal mengakibatkan gangguan agregasi trombosit namun gangguan ini tidak nampak secara klinis.<sup>7</sup>

## SIMPULAN

Pemberian dosis tunggal ketorolak 30 mg intravena pada pasien dengan anestesi spinal tidak berpengaruh terhadap jalur koagulasi ekstrinsik (PT) tapi akan memperpanjang jalur koagulasi intrinsik (PTTK) namun masih dalam batas nilai normal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Stoelting RK. Pharmacology and physiology in anesthetic practice, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia and New York: Lippincott Raven; 1999: 247-56
2. Ketorolak [homepage on the Internet].c2006 [updated 2006 May 08].Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/ketorolak>
3. Ketorolak drug information online. [homepage on the Internet].c2006 [updated 2006 May 08]. Available from: <http://www.drugs.com/MTM/ketorolak>
4. Mc Cormack K. Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs and Spinal Nociceptive Processing. Pain 1999; 59: 9-43.
5. Ding Y, Fredman B, White PF. Use of ketorolak and fentanyl during outpatient gynecologic surgery. Anesth Analg. 1998; 77:205-10.
6. O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, Pemberton D. Ketorolak tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of post operative pain. Clin Pharmacol Ther. 1997; 41:556-61.
7. Thwaites. Intravenous ketorolak tromethamine worsens platelet function during knee arthroscopy under spinal anesthesia. Anaesth Analg. 1996; 82:1176-81.
8. Kleinman W. Regional anesthesia & pain management. In : Morgan GE, Mikhail MS, Murry MJ, Larson CP, eds. Clinical Anesthesiology. 3<sup>rd</sup> ed. New York : Lange Medical Book; 2002: 253-62.
9. Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade. In : Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.

10. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome. *Anesthesiology*. 1998; 82: 1474.
11. Rosenfeld BA. Benefit of regional anesthesia on thromboembolic complications following surgery. *Reg Anesth*. 1996; 21 : 9.
12. Jung D, Mroszcak E, Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in human after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 35:423-25.
13. Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance p receptor blocked by cyclooxygenase inhibition. *Science*. 1997; 257:1276-9.
14. Firkin BG. Morphology of the platelet. In : Firkin BG ed. *The platelet and its disorders*. Victoria: MTP Press; 1994: 9.
15. The clotting cascades. [homepage on the Internet].c2007 [updated 2007 January]. Available from : <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/blood-coagulation.html>
16. Blood coagulation. [homepage on the Internet].c2007 [updated 2007 January]. Available from: <http://tollefsen.wustl.edu/projects/coagulation/coagulation.html>
17. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, Fisher BD. Antiinflammatory drugs. In : Lippincott's illustrated reviews : Pharmacology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 2001: 403-5.
18. Gillis JO, Brogden RN. Ketorolac: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drug Adis Drug Evaluation*. 1997, 53(1):139-88.
19. Sutter KA, Levine JD, Dibble S. Analgesic Efficacy and Safety of Single Dose Intramuscular Ketorolac for Postoperative Pain Management. *Pain* 1995; 61: 145-53.
20. Widmann FK. Clinical Interpretation of Laboratory Test. Terjemahan : Kresno SB, Gandasoebata R, Latu J, ed 9. Jakarta: EGC; 1999: 117-44.