

EVALUASI ADVERSE DRUG REACTIONS DAN EFEKTIVITAS PENGGUNAAN KETOROLAK PADA PASIEN PASCA BEDAH SARAF DI RUMAH SAKIT UMUM PENDIDIKAN DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

Hendra Herman ^{*)}, Zullies Ikawati ^{**)}, Rina Handayani ^{**)}

^{*)} Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia

^{**)} Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Email : noncee2307@gmail.com

ABSTRACT

Pain is often experienced by patients treated in the hospital and is the most frequently reported events in post-surgical patients. Ketorolac associated with the incidence of adverse reactions include, the incidence of acute renal failure and bleeding disorders. The purpose of the study was to observe and report on the profile of adverse reactions include the use of ketorolac on renal function and hemostasis as well as the effectiveness of the analgesic ketorolac. A total of 20 patients who received ketorolac compared to the value of the glomerular filtration rate (GFR), bleeding time (BT), Blood Clotting Time (CT), prothrombin time (PT) and International Normalized Ratio (INR) between before and after patients received ketorolac. Compared to the value of the Visual Analog Scale (VAS) ranging V day 1 to day administration of ketorolac. One of 20 patients (5%) who use ketorolac for 5 days had decreased GFR by 66.70%.. Whereas for hemostasis testing showed that ketorolac can influence hemostatic seen from increasing on BT (0,04; $p < 0,05$), CT (0,02; $p < 0,05$), PT value (0,03, $p < 0,05$), as well as an increase in INR value (0,03; $p < 0:05$) but still in normal range. Comparison of the mean VAS score from day one to day five showed that administration of ketorolac can reduce pain and disappeared on day 4, where VAS values between days 4 and 5 showed no statistical difference (0,56; $p > 0,05$). Conclusion. incidence of renal damage incident occurred at 5%, and may affect hemostatic function in patients. Resolution of pain may occur at day 4 ketorolac administration.

Key word : Evaluation, Adverse Effects, Effectiveness, Ketorolac, Post-Nerve Surgical Patient

PENDAHULUAN

Nyeri seringkali dialami oleh pasien-pasien yang dirawat di rumah sakit dan merupakan kejadian yang paling sering dilaporkan pada pasien pasca bedah. (Vivian *et al.*, 2009) Penanganan terhadap nyeri

merupakan faktor yang penting dalam meningkatkan kualitas hidup pasien utamanya pada pasien pasca bedah (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004). Pasien akan merasakan nyeri setelah hilangnya efek anestesi yang digunakan pada

proses pembedahan. Penanganan nyeri pada pasien pasca bedah sangat diperlukan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien meliputi lama inap pasien yang berhubungan dengan biaya perawatan dan penderitaan pasien akibat rasa nyeri tersebut. Ketorolak digunakan sebagai analgetik untuk nyeri akut pasca operasi yang penggunaannya dibatasi hanya sampai maksimal 5 hari. Ketorolak tersedia dalam bentuk parenteral (intravena dan intramuscular) serta sediaan oral. Khusus untuk sediaan oral hanya diperuntukkan sebagai terapi lanjutan setelah parenteral dan penggunaan totalnya (parenteral dan oral) tidak boleh melebihi dari 5 hari. Pembatasan pada durasi penggunaan obat dihubungkan dengan kejadian *adverse reactions* dari ketorolak meliputi pendarahan GI, gangguan pendarahan, dan kejadian gagal ginjal akut (Lacy *et al.*, 2008).

Meskipun penggunaan ketorolak banyak digunakan untuk mengatasi nyeri selama dalam kurun waktu 20 tahun terakhir (Schug dan Manopas, 2007), efektivitas dan *adverse reaction* yang mungkin ditimbulkan tetap perlu dikaji agar dapat memperkuat bukti penggunaannya di klinik. Selain itu

kurangnya data penggunaan efektivitas dan *adverse reactions* di Indonesia menuntut peneliti untuk melaksanakan penelitian ini.

Penelitian ini bertujuan untuk mengamati dan melaporkan profil penggunaan ketorolak meliputi *adverse reactions* (gangguan fungsi ginjal dan gangguan hemostasis) dan efektivitas menggunakan VAS pada pasien pasca bedah saraf di rumah sakit umum pendidikan dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

METODE PENELITIAN

Subyek Penelitian

Penelitian ini diikuti oleh 20 pasien yang telah menjalani bedah saraf dan di rawat di bangsal perawatan pasca bedah saraf RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan adalah rekam medik pasien untuk melihat data laboratorium meliputi nilai Laju Filtrasi Glomerulus (GFR), Waktu Perdarahan (BT), Waktu Pembekuan Darah (CT), Waktu Protrombin (PT), dan *International Normalized Ratio* (INR). Untuk menilai nyeri, digunakan formulir *Visual Analog Scale* (VAS) yang telah dimodifikasi untuk kepentingan penelitian.

Jalan Penelitian

Tahap persiapan

Pada tahap ini, dilakukan persiapan untuk menunjang berjalannya penelitian meliputi, penelusuran pustaka dan pembuatan proposal serta pengurusan persetujuan etik. Persetujuan etik didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penelitian di Bangsal Perawatan Bedah Saraf RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

Setelah pasien menyetujui untuk berpartisipasi dalam penelitian dengan menandatangani form persetujuan, kemudian peneliti melakukan pengambilan data awal meliputi nama, usia, berat badan, tinggi badan, nomor rekam medik, diagnosa, jenis pembedahan yang akan dilakukan, dan riwayat penggunaan obat oleh pasien. Data yang kurang kemudian didapatkan dari wawancara langsung ke pasien.

Parameter untuk menilai *adverse reactions* yaitu nilai kreatinin, waktu perdarahan (BT), waktu pembekuan darah (CT), waktu protrombin (PT), dan *International Normalized ratio* (INR) di dapatkan dari laboratorium klinik RSUP dr.

Wahidin Sudirohusodo dengan pengambilan sampel sebanyak 2 kali untuk tiap-tiap pasien, yaitu pertama sebelum pasien menjalani pembedahan dan setelah 5 hari pemberian ketorolak. Nilai kreatinin kemudian digunakan untuk menghitung laju filtrasi glomerulus (GFR) menggunakan rumus Cockcroft and Gault.

Untuk menilai efektivitas, pasien akan diinstruksikan untuk mengisi lembar *Visual Analog Scale* (VAS) setiap hari selama 5 hari pemberian ketorolak. Kemudian hasilnya kemudian dikonversikan ke dalam bentuk angka.

Analisis Hasil Penelitian

Data yang didapatkan kemudian disusun dan dikelompokkan berdasarkan analisis yang akan dilakukan. Uji normalitas yang digunakan untuk semua variabel adalah uji Shapiro-Wilk. Untuk variabel-variabel pengamatan *adverse reaction*, digunakan uji Wilcoxon untuk melihat perbedaan rerata nilai antara parameter pra dan pasca pemberian ketorolak. Untuk skor VAS, dibandingkan menggunakan uji Friedman sebagai alternatif uji Anava. Kemudian dilakukan uji *post-hoc* menggunakan uji Wilcoxon.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Analisis Perbandingan Nilai GFR Pasien antara Kondisi Pra Dan Pasca Pemberian Ketorolak Selama 5 Hari

Kelompok	N	Median (minimum-maksimum)	Rerata ± S.E.	P
GFR Pra pemberian ketorolak	20	95,14 (72,97-181,02)	104,68±6,34	0,68
GFR Pasca pemberian ketorolak	20	97,43 (60,34-198,33)	105,151±7,20	

Tabel 2. Analisis Perbandingan Nilai BT Pasien antara Kondisi Pra dan Pasca Pemberian Ketorolak Selama 5 Hari

Kelompok	N	Median (minimum-maksimum)	Rerata + S.E.	P
BT Pra pemberian ketorolak	20	3 (2,00-3,30)	2,66 ± 0,11	0,04
BT Pasca pemberian ketorolak	20	3 (2,00-4,00)	3,02 ± 0,10	

Tabel 3. Analisis Perbandingan Nilai CT Pasien antara Kondisi Pra dan Pasca Pemberian Ketorolak Selama 5 Hari

Kelompok	N	Median (minimum-maksimum)	Rerata + S.E.	p
CT Pra pemberian ketorolak	20	7,00 (7,00-9,00)	7,47 ± 0,13	0,02
CT Pasca pemberian ketorolak	20	8,00 (7,00-9,00)	7,95 ± 0,09	

Tabel 4. Analisis Perbandingan Nilai PT dan INR Pasien antara Kondisi Pra dan Pasca Pemberian Ketorolak Selama 5 Hari

Kelompok	N	Median (minimum-maksimum)	Rerata + S.E.	p
PT Pra pemberian ketorolak	20	10,9 (9,3-15,4)	11,47 ± 0,36	0,03
PT Pasca pemberian ketorolak	20	11,1 (10,1-15,9)	11,73 ± 0,34	
INR Pra pemberian ketorolak	20	0,9 (0,76-1,2)	0,94 ± 0,03	0,03
INR Pasca pemberian ketorolak	20	0,97 (0,8-1,5)	0,99 ± 0,04	

Tabel 5. Analisis Perbandingan Nilai PT dan INR Pasien antara Kondisi Pra dan Pasca Pemberian Ketorolak Selama 5 Hari

Pengukuran VAS	N	Median (minimum-maksimum)	Rerata + S.E.	p
Hari I	20	4 (2-7)	4 ± 0,27	0,00
Hari II	20	3 (0-7)	3 ± 0,48	
Hari III	20	2 (0-5)	1,8 ± 0,35	
Hari IV	20	0,00 (0-3)	0,35 ± 0,17	
Hari V	20	0,00 (0-3)	0,30 ± 0,16	

Keterangan:

Uji Friedman. Uji *post-hoc* Wilcoxon : Hari I v.s Hari II $p < 0,05$; Hari I v.s Hari III $p < 0,05$; Hari I v.s Hari IV $p < 0,05$; Hari I v.s Hari V $p < 0,05$; Hari II v.s Hari III $p < 0,05$; Hari II v.s Hari IV $p < 0,05$; Hari II v.s Hari V $p < 0,05$; Hari III v.s Hari IV $p < 0,05$; Hari III v.s Hari V $p < 0,05$; Hari IV v.s Hari V $p > 0,05$.

PEMBAHASAN

Analisis Fungsi Ginjal

Dari 20 pasien, 6 pasien tidak mengalami perubahan GFR, sedangkan jumlah pasien yang mengalami peningkatan dan penurunan nilai GFR adalah sama yaitu masing-masing 7 pasien. Berdasarkan hasil uji Wilcoxon, tidak terdapat perbedaan rerata antara nilai GFR pada kondisi pra dan pasca pemberian ketorolak selama 5 hari ($0,68$; $p > 0,05$). Tetapi, 7 dari 20 pasien mengalami penurunan nilai GFR dan sebanyak 1 pasien (5%) mengalami penurunan GFR sebesar 66,70% yang mengindikasikan bahwa pasien tersebut mengalami kerusakan ginjal. Tidak ditemukan adanya pasien yang mengalami gagal ginjal.

Hasil ini tidak sesuai dengan beberapa penelitian antara lain yang dilaporkan oleh Rao *et al.* (1995) bahwa penggunaan ketorolak setelah 5 hari dapat meningkatkan konsentrasi serum kreatinin dari $0,93 \pm 0,17$ menjadi $1,22 \pm 0,39$ mg/dL. Kejadian gagal ginjal akut juga dilaporkan terjadi pada 3 pasien yang mendapatkan ketorolak setelah menjalani

pembedahan yang bersifat *reversible* setelah penghentian ketorolak (Haragsim *et.al.*, 1994). Gagal ginjal akut yang diakibatkan oleh ketorolak dapat terjadi disebabkan oleh penghambatan prostaglandin pada ginjal, sehingga menurunkan aliran darah ke ginjal (McEvoy, 2005). Perbedaan hasil yang didapatkan oleh peneliti dapat dikarenakan oleh jumlah sampel yang sedikit. Menurut Myles dan Power pada tahun 1998, kejadian gagal ginjal yang disebabkan oleh penggunaan ketorolak dapat terjadi 1 dalam 1.000 hingga 100.000 pasien.

Analisis Fungsi Hemostasis

Untuk mengetahui pengaruh pemberian ketorolak terhadap fungsi hemostasis, dilakukan pengujian terhadap keadaan pra dan pasca pemberian ketorolak meliputi: nilai BT, CT, PT, dan INR.

Dari hasil pengujian menggunakan metode Wilcoxon, didapatkan bahwa pemberian ketorolak dapat memperpanjang waktu perdarahan dengan nilai signifikansi sebesar 0,04 ($p < 0,05$) meskipun penggunaan ketorolak selama 5 hari tidak memperlihatkan nilai BT yang

menyimpang dari nilai rujukan normal yaitu 3-8 menit. Mekanisme ketorolak mempengaruhi fungsi koagulasi darah yaitu dengan menghambat kolagen dan asam arakidonat pada jalur eicosanoid (McEvoy, 2005).

Pada pengukuran CT, juga memperlihatkan bahwa penggunaan ketorolak dapat menghambat laju koagulasi darah dengan meningkatkan CT (0,02; $p < 0,05$). meskipun begitu, peningkatan nilai CT dari $7,47 \pm 0,13$ menit menjadi $7,95 \pm 0,09$ tidak memberikan pengaruh klinis yang berarti terhadap pasien.

Pada perbandingan PT dan INR juga memperlihatkan bahwa penggunaan ketorolak dapat mengganggu fungsi koagulasi dengan tingkat signifikansi 0,03 ($p < 0,05$) untuk PT dan 0,03 ($p < 0,05$) untuk INR.

Dari hasil analisis parameter-parameter hemostasis semuanya memperlihatkan bahwa penggunaan ketorolak dapat mengganggu fungsi hemostasis meskipun tidak memberikan pengaruh klinis yang berarti terhadap pasien.

Analisis Efektivitas Analgetik Ketorolak

Pengukuran dilakukan menggunakan instrumen VAS yang telah dimodifikasi dan mengkonversi hasilnya ke dalam bentuk angka

kemudian diinterpretasikan ke dalam tingkat keparahan nyeri. Untuk skor 0 diinterpretasikan sebagai kondisi tanpa nyeri, 1-5 sebagai nyeri ringan, 5-7 sebagai nyeri sedang dan 7-10 sebagai nyeri hebat. Dapat dilihat pada tabel 8, Hari pertama hingga hari III pasien rata-rata mengalami nyeri ringan yang terus menurun dari hari ke hari.

Dari pengujian statistik uji Friedman dan post-hoc menggunakan uji Wilcoxon, hanya antara hari ke 4 dan hari ke 5 yang tidak memberikan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Maka dari itu, dapat dikatakan pada hari IV, rata-rata pasien telah mengalami resolusi atau tidak mengalami nyeri dengan skor VAS 0 (0-3) sehingga pemberian ketorolak dapat diperpendek menjadi 4 hari untuk pasien-pasien yang telah menjalani bedah saraf dan memiliki karakteristik yang sama dengan pasien yang berpartisipasi dalam penelitian ini.

KESIMPULAN

1. Sebanyak 1 dari 20 pasien (5%) mengalami penurunan GFR sebesar 120,68 mL/menit/1,73 m² (66,70%).
2. Penggunaan ketorolak selama 5 hari berpengaruh terhadap fungsi

hemostasis yaitu pemanjangan waktu perdarahan, waktu bekuan darah, waktu protrombin, dan peningkatan nilai *International Normalized Ratio*.

3. Ketorolak dapat memberikan resolusi nyeri pada hari ke 4 untuk nyeri ringan hingga sedang.

DAFTAR PUSTAKA

- Haragsim, L., Dalal, R., Bagga, H., dan Bastani, B., 1994. Ketorolac-induced acute renal failure and hyperkalemia: Report of three cases. *American Journal of Kidney Diseases*, **24(4)**, 578–580.
- Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P., Lance, L.L., (ed), 2008, *Drug Information Handbook A Comprehensive Resource for all Clinicians and Healthcare Professionals*, 17th edition, Lexi-comp inc., Canada, (hal. 2007-2014)
- McEvoy, G.K., (ed), 2005, AHFS Drug Information, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda. Hal (2007-2014).
- Myles, P. S., dan Power, I., 1998. Does ketorolac cause postoperative renal failure: how do we assess the evidence? *Br J Anaesth*, **80(4)**, 420–421.
- Rao, D. T. R. K., Naidu, M. U. R., Shobha, J. C., Ravisekhar, K., Rani, P. U., dan Chandrasekhar, E., 1995. Renal Effects of Oral Ketorolac in Patients with Mild to Moderate Pain. *Clin. Drug Invest.*, **9(2)**, 111–115.
- Schug, S.A., Manopas, A., 2007, Update on the Role of Non-Opioids for Postoperative Pain Treatment, *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, **Vol. 21 No. 1**:15-30.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2004, *Postoperative management in adults A practical guide to postoperative care for clinical staff*, Scottish Intercollegiate Guidelines Network Royal College of Physicians, Edinburgh, United Kingdom, (hal. 28)
- Vivian, H.Y., Abrishami, A., Peng, P.W.H., Wong, J., Chung, F., 2009, Predictors of Postoperative Pain and Analgesic Consumption, *Anesthesiology*, **V 111 No. 3**:657-677.