

Perbandingan Efek Samping Pemberian Ketorolac 30 mg Intravena dengan Tramadol 100 mg Intravena pada Nyeri Pasca Bedah terhadap Perubahan Kadar Hemoglobin Pasien Fraktur Shaft Femur yang Dilakukan Reduksi Terbuka dan Fiksasi Dalam di RS M. Djamil

Ivan, M¹, Rahmadian, R², Puar, N³, Machmud, R⁴

¹ Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah

email : van_houten86@gmail.com

² Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

³ Bagian Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

⁴ Bagian Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Abstrak

Pendahuluan: Manifestasi klinis pada fraktur femur adalah deformitas, nyeri hebat dan kadang kala mengalami syok akibat perdarahan. Disfungsi trombosit merupakan salah satu penyebab perdarahan selama operasi atau cedera mayor seperti fraktur femur. Interaksi obat-obatan yang menyebabkan disfungsi trombosit akan sangat berbahaya.⁵ Sementara itu, cedera mayor seperti fraktur femur dan tindakan operasi selalu memerlukan bantuan analgetik. Ketorolac dan tramadol menjadi pilihan analgesik yang digunakan di RS M. Djamil Padang untuk terapi analgesik kasus fraktur karena merupakan formularium RS. Walaupun berbeda golongan, kedua obat ini memiliki efek samping dalam hal koagulasi, yaitu gangguan agregasi trombosit melalui channel yang berbeda. Belum ada penelitian tentang efek samping perubahan kadar hemoglobin terhadap penggunaan kedua analgesik tersebut. **Tujuan penelitian:** mengetahui perbandingan efek samping pemberian ketorolac 30 mg intravena dengan tramadol 100 mg intravena pada nyeri pasca bedah terhadap perubahan kadar hemoglobin pasien fraktur shaft femur yang dilakukan reduksi terbuka dan fiksasi dalam di RS M. Djamil. **Metode:** Penelitian ini dilakukan dengan metode *double-blind randomized clinical trial* selama periode September-Desember 2015. Data yang dikumpulkan adalah data primer hasil pengukuran kadar Hb sebelum perlakuan dan sesudah perlakuan. Subjek penelitian adalah pasien yang menjalani operasi di bagian bedah orthopedi yang memenuhi kriteria inklusi dan dibagi menjadi kelompok *ketorolac* dan kelompok *tramadol*. Perbedaan kadar Hb pada kedua kelompok dianalisa menggunakan uji beda rerata dua kelompok menggunakan uji *Wilcoxon-Rank* dan uji *Mann-Witney*. **Hasil:** terdapat perbedaan kadar Hb antara sebelum dan sesudah operasi, antara sebelum dan sesudah analgetik, baik pada kelompok tramadol maupun ketorolac. Namun, tidak didapatkan perbedaan bermakna kadar Hb antara sesudah operasi dengan sesudah pemberian analgetik, baik tramadol maupun ketorolac. **Kesimpulan:** Tidak didapatkan perbedaan kadar Hb sesudah pemberian analgetik antara tramadol dan ketorolac, maka dapat disimpulkan bahwa rerata kadar Hb sesudah operasi dan sesudah pemberian analgetik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kelompok tramadol dibandingkan kelompok ketorolac berdasarkan uji statistik.

Kata Kunci – Ketorolac, Tramadol, Kadar Hemoglobin

Abstract

Introduction: Clinical manifestation of fractured femur are deformity, severe pain and sometimes shock as a result of bleeding. Thrombocytes dysfunction is one of the cause of bleeding during surgery or major injury such as fractured femur. Drug interactions that cause thrombocytes dysfunction are hazardous.⁵ Meanwhile, major injury like fractured femur and surgery always need analgesic. Ketorolac and tramadol become the choices in M. Djamil Hospital for analgesic therapy of fracture cases because they are the hospital formularies. Although they are from different classes, these medicine both have coagulation effect, that is interrupting thrombocytes aggregation through different channels. There are still no experiment about the effect of hemoglobin level change towards the using of those two analgesics. **Aims:** of this study is to know the comparison between the

*effect of using 30 mg ketorolac intravenous and 100 mg tramadol intravenous for post surgical pain towards hemoglobin level change of patient with shaft fracture femur who got open reduction and internal fixation treatment at M. Djamil Hospital. **Method:** This study used double-blind randomized clinical trial method and was held between September-December 2015. The collected data are primary data of hemoglobin levels measurement before and after the treatment given. The subjects of this study are the patients who have undergoing surgery in department of orthopedic surgery chosen based on inclusion criteria and divided into ketorolac group and tramadol group. The difference between hemoglobin level of these two groups were analyzed using independent two sample Wilcoxon-Rank test and Mann-Whitney test. **Results:** there is differences between hemoglobin level before and after surgery, before and after the given of analgesic in both tramadol group and ketorolac group. But, there is no significant change of hemoglobin levels after the surgery and after the given of analgesic, in both tramadol or ketorolac group. There is no difference between hemoglobin levels after the given of tramadol or ketorolac. **Conclusion:** there is no significant change between the average hemoglobin level after the surgery and after the given of analgesic in both tramadol and ketorolac groups. Based on statistical test, there is no difference between the hemoglobin level after the given of analgesic in both tramadol and ketorolac group.*

Keywords – Ketorolac, Tramadol, Hemoglobin Level

I. PENDAHULUAN

Fraktur femur memiliki insiden berkisar 9,5-18,9 per 100.000 penduduk per tahun.¹ Sekitar 250.000 kejadian fraktur femur terjadi di Amerika Serikat setiap tahunnya. Jumlah ini diperkirakan meningkat dua kali lipat pada tahun 2050.² Adapun insiden fraktur femur *midshaft* adalah sekitar 10 per 100.000 orang setiap tahun.²

Penelitian yang dilakukan Chandra pada tahun 2011 menyebutkan bahwa kejadian fraktur di Indonesia sebesar 1,3 juta orang setiap tahun dengan jumlah penduduk 238 juta jiwa. Angka tersebut merupakan yang terbesar di Asia Tenggara. Adapun kejadian fraktur ekstremitas inferior sekitar 46,2% dari insiden fraktur.³

Manifestasi klinis pada fraktur femur adalah deformitas, nyeri hebat dan kadang kala mengalami syok akibat perdarahan.² Femur sangat vaskular, dan fraktur pada femur dapat mengakibatkan kehilangan darah yang signifikan. Kehilangan darah selama operasi sulit diperkirakan karena dipengaruhi kondisi pasien termasuk jenis fraktur, ahli bedah dan faktor institusi (fasilitas alat operasi). Sekitar 40% dari fraktur femur memerlukan transfusi hingga tiga unit darah dengan rata-rata 1,56 unit.⁴

Ketorolac merupakan NSAID (*Non Steroid Anti Inflamasi Drug*) dengan efek analgesik kuat disertai aktivitas anti inflamasi sedang.⁵ Obat ini sudah digunakan sejak tahun 1990 dan merupakan NSAID parenteral yang diindikasikan untuk mengatasi nyeri pasca operasi.⁷ Penggunaan NSAID juga memiliki efek samping menghambat agregasi trombosit sebanding dengan rasio COX-1/COX-2 yang dimilikinya. Jika reaksi agregasi terhambat, maka akan mengganggu respon hemostasis terhadap cedera vaskuler. Respon hemostasis yang buruk akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas selama dan sesudah operasi.^{6,7,8}

Tramadol merupakan analgesik yang bekerja secara sentral, yang mempengaruhi transmisi impuls nyeri dengan mengubah mekanisme *re-uptake* monoamine, digunakan untuk mengatasi nyeri akut maupun nyeri kronik, seperti nyeri *post operatif*. Efek samping yang dilaporkan adalah mual dan muntah sedangkan efek sedasi maupun gangguan koagulasi belum pernah dilaporkan pada manusia. Beberapa penelitian dan percobaan tentang efek tramadol terhadap respon hemostasis belum pernah dilaporkan pada manusia.

Di RS M. Djamil, penggunaan analgesik intravena untuk mengatasi nyeri akut dan nyeri pasca operasi adalah ketorolac dan tramadol. Ketorolac merupakan analgesik yang umum digunakan sebagai analgesik pasca operasi ortopedi, sedangkan penggunaan tramadol memiliki persentase yang rendah. Namun kedua obat tersebut memiliki efektifitas yang sama dalam mengatasi nyeri dan keduanya termasuk dalam formularium RSUP M Djamil serta ditanggung oleh BPJS. Keduanya juga relatif aman digunakan di ruangan dibandingkan analgesik opioid yang butuh pengawasan terhadap efek sedasi yang membahayakan. Belum adanya penilaian efek samping terhadap penggunaan obat analgesik ketorolac dan tramadol khususnya terhadap hemostasis/perdarahan mendorong peneliti untuk meneliti efek samping penggunaan ketorolac dibandingkan dengan tramadol sebagai analgetik pasien fraktur femur yang dilakukan reduksi terbuka dan fiksasi dalam.

Berdasarkan penjelasan diatas maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perbandingan efek samping pemberian ketorolac 30 mg intravena dengan tramadol 100 mg intravena pada nyeri pasca bedah terhadap perubahan kadar hemoglobin pasien fraktur shaft femur yang dilakukan reduksi terbuka dan fiksasi dalam di RS M. Djamil.

II. METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah *double-blind randomized clinical trial* untuk mengetahui perbandingan efek samping pemberian ketorolac 30 mg intravena dengan tramadol 100 mg intravena pada nyeri pasca bedah terhadap perubahan kadar Hb pasien fraktur *shaft* femur yang dilakukan reduksi terbuka dan fiksasi dalam di RS M. Djamil. Penelitian dan pengumpulan data dilaksanakan pada bulan September-Desember 2015. Penelitian dilakukan di instalasi IGD/poliklinik bedah dan dilanjutkan di bangsal bedah trauma center RS M. Djamil Padang. Penelitian ini merupakan suatu bentuk studi eksperimental, dengan melakukan pengukuran diawal dan sesudah perlakuan. Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien fraktur femur yang direncanakan mendapatkan tindakan reduksi terbuka dan fiksasi dalam di RS M. Djamil. Sampel pada penelitian ini dari pasien yang akan menjalani tindakan reduksi terbuka dan fiksasi dalam di Instalasi Bedah Sentral RS M. Djamil, 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 IGD dan Instalasi Bedah Sentral yang berubah setiap harinya. Kedua kelompok penelitian ini diberi perlakuan yang berbeda sebagai berikut.

Kelompok 1 (A) : menggunakan ketorolac 30 mg intravena sebagai obat analgetik pasca operasi

Kelompok 2 (B) : menggunakan tramadol 100 mg intravena sebagai obat analgetik pasca operasi.

Untuk menghitung besar sampel penelitian digunakan rumus besar sampel untuk uji hipotesis dua kelompok independen (analitik kategorik - numerik tidak berpasangan)²¹

Dari rumus diatas didapatkan besar sampel 17,05 untuk masing masing kelompok, dibulatkan menjadi 17, dimana 17 pasien mendapatkan ketorolac 30 mg intravena dan jumlah yang sama mendapatkan tramadol 100 mg intravena. Untuk mencegah *drop out* sampel ditambah 10% sehingga sampel minimal berjumlah 38 pasien. Sampel penelitian diambil dengan cara *consecutive sampling*. Dengan cara ini sampel yang memenuhi kriteria diambil secara berurutan sampai besar sampel minimal terpenuhi.

III. HASIL

Setelah dilakukan penelitian uji klinis tersamar ganda terhadap 38 orang subjek dengan diagnosis fraktur femur yang akan dilakukan tindakan reduksi terbuka dan fiksasi dalam. Penelitian dilakukan di IGD, kamar operasi, ruang rawatan serta laboratorium RSUP Dr. M. Djamil Padang dan beberapa rumah sakit swasta di Padang sejak September 2015 sampai dengan Maret 2016. Subjek pada penelitian ini dibagi atas 2 kelompok yaitu kelompok analgetik tramadol, yang diberikan tramadol 3 x 50 mg intravena post operasi selama 2 hari dan kelompok analgetik ketorolac yang diberikan injeksi ketorolac 3x30 mg intravena post operasi selama 2 hari. Variabel dependen pada penelitian ini adalah pemberian analgetik tramadol atau ketorolac, sedangkan variabel independen pada penelitian ini adalah kadar Hb.

TABEL 1. GAMBARAN KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN

| Variabel | Kelompok | | P |
|-------------------------|------------------|------------------|-------|
| | Tramadol | Ketorolac | |
| Umur (th), rerata(SB) | 27,79±13,21 4 | 30,16±16,72 7 | 0,631 |
| Seks, frekuensi (%) | | | |
| · Pria | 63,2 | 84,2 | 0,141 |
| · Wanita | 36,8 | 15,8 | |
| Merokok, frekuensi (%) | | | |
| · Ya | 42,1 | 63,2 | 0,194 |
| · Tidak | 57,9 | 36,8 | |
| Komorbid, frekuensi (%) | | | |
| · Tidak | 84,2 | 84,2 | 0,721 |
| · Hipertensi | 5,3 | 10,5 | |

| | | | |
|-----------------------------|------------|------------|-------|
| · DM | 5,3 | 5,3 | |
| · Gastritis | 5,3 | 0 | |
| Paracetamol, frekuensi (%) | | | |
| · Ya | 21,1 | 57,9 | 0,02 |
| · Tidak | 78,9 | 42,1 | |
| Variabel uji (rerata (SB)): | | | |
| Hb (g/dl) | | | |
| · Pre operasi | 11,69±1,30 | 12,03±1,64 | 0,489 |
| · Post operasi | 10,25±1,08 | 10,11±1,05 | 0,683 |
| · Post analgetik | 10,71±0,94 | 10,13±0,91 | 0,061 |

Seperti yang tersaji pada Tabel 1, dapat dilihat gambaran karakteristik 38 orang subjek penelitian yang dibagi atas kelompok tramadol dan kelompok ketorolac. Karakteristik meliputi umur, jenis kelamin, perilaku merokok, komorbid, dan penggunaan analgetik tambahan paracetamol.

Berdasarkan uji statistik untuk menilai perbedaan rerata dan juga proporsi beberapa variabel pada kedua kelompok, didapatkan bahwa hampir semua variabel tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna kecuali pemakaian analgetik tambahan paracetamol yang lebih tinggi pada kelompok ketorolac. Hasil ini menunjukkan secara garis besar variabel-variabel yang diteliti terdistribusi rata (homogen) pada kedua kelompok, baik kelompok tramadol maupun kelompok ketorolac.

PERBEDAAN PEMBERIAN ANALGETIK (TRAMADOL ATAU KETOROLAC) TERHADAP KADAR HAEMOGLOBIN (HB) SEBELUM, SESUDAH OPERASI DAN SESUDAH PEMBERIAN ANALGETIK.

Guna mengetahui perbedaan rerata kadar Hb antar waktu pengamatan pada kelompok tramadol, dilakukan uji beda rerata dua kelompok menggunakan uji *Wilcoxon-Rank* yang hasilnya dapat dilihat pada tabel 2.

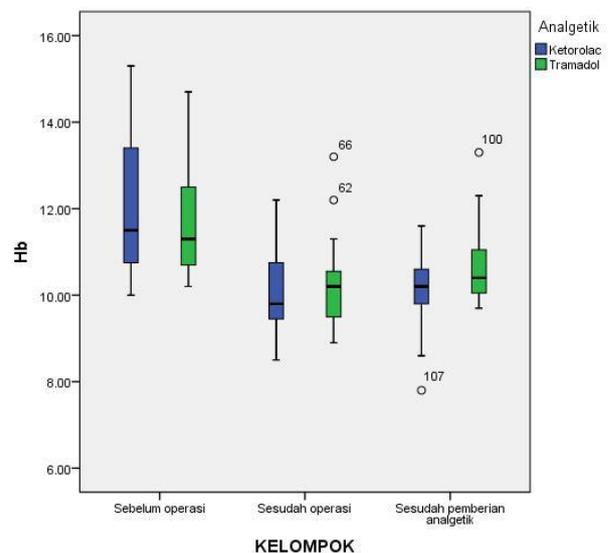
TABEL 2. RERATA KADAR HB ANTARA KELOMPOK WAKTU PADA KELOMPOK TRAMADOL

| Waktu pemeriksaan | Kadar Hb (SB), (ng/mL) | P |
|-------------------|------------------------|-------|
| pre operasi | 11,69±1,30 | |
| vs | vs | 0,000 |

| | | |
|---------------|------------|-------|
| post operasi | 10,25±1,08 | |
| pre operasi | 11,69±1,30 | |
| vs | vs | 0,009 |
| post tramadol | 10,71±0,94 | |
| post operasi | 10,25±1,08 | |
| vs | vs | 0,212 |
| post tramadol | 10,71±0,94 | |

sebelum operasi dan sesudah operasi, antara sebelum operasi dengan sesudah pemberian analgetik ketorolac. Namun tidak didapatkan perbedaan bermakna kadar Hb antara sesudah operasi dengan sesudah pemberian analgetik ketorolac.

Pada gambar 1 terlihat sebaran data (*box plot*) kadar Hb pada kelompok analgetik ketorolac dan tramadol. Pada gambar ditemukan 2 nilai ekstrem pada kelompok tramadol pasca operasi dimana kadar hb yang didapat tidak termasuk anemia (Hb > 12), begitu juga 1 nilai ekstrem pada kelompok tramadol pasca analgetik.



GAMBAR 1. BOX PLOTS RERATA KADAR HB ANTAR WAKTU PADA MASING-MASING KELOMPOK (TRAMADOL DAN KETOROLAC)

Setelah dilakukan uji statistik, terdapat perbedaan kadar Hb antara sebelum dan sesudah operasi ($p < 0,05$), antara sebelum dan sesudah analgetik. Namun tidak didapatkan perbedaan bermakna kadar Hb

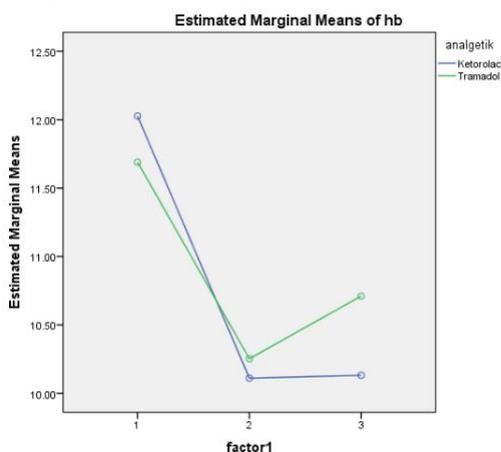
antara sesudah operasi dengan sesudah pemberian analgetik tramadol ($p > 0,05$).

Guna mengetahui perbedaan rerata kadar Hb antar waktu pengamatan pada kelompok ketorolac, dilakukan uji beda rerata dua kelompok menggunakan uji *Wilcoxon-Rank* yang hasilnya dapat dilihat pada tabel 3.

TABEL 3. RERATA KADAR HB ANTAR KELOMPOK WAKTU PADA KELOMPOK KETOROLAC

| Waktu pemeriksaan | Kadar Hb (SB), (ng/mL) | P |
|-------------------|------------------------|-------|
| pre operasi | 12,03±1,64 | 0,000 |
| vs | vs | |
| post operasi | 10,11±1,05 | |
| pre operasi | 12,03±1,64 | 0,000 |
| vs | vs | |
| post ketorolac | 10,13±0,91 | |
| post operasi | 10,11±1,05 | 0,959 |
| vs | vs | |
| post ketorolac | 10,13±0,91 | |

Berdasarkan tabel 3 terlihat bahwa rerata kadar Hb mengalami perbedaan antara. Pada gambar 2 terlihat kadar Hb memiliki tren meningkat setelah pemberian analgetik, sedangkan pada kelompok ketorolac memiliki tren menetap setelah pemberian analgetik.



GAMBAR 2. TREND KADAR HB ANTAR WAKTU PADA MASING-MASING KELOMPOK (TRAMADOL DAN KETOROLAC)

Selanjutnya untuk menilai apakah terdapat perbedaan rerata kadar Hb antara kelompok tramadol dengan ketorolac dilakukan uji *Mann-Witney*. Uji *Mann-Witney* dipilih

karena distribusi data kedua kelompok tidak normal (tabel 4).

TABEL 4. HUBUNGAN ANTARA NILAI HB DENGAN ANALGETIK TRAMADOL DAN KETOROLAC PADA PENDERITA FRAKTUR FEMUR YANG DILAKUKAN REDUKSI TERBUKA DAN FIKSASI DALAM

| Hb | N | Analgetik | | Nilai P |
|--------------------------------|-----------------|-----------|----------|---------|
| | | Ketorolac | Tramadol | |
| Hb Sebelum Operasi | Mean | 12.0263 | 11.6895 | 0,489 |
| | Std. Deviation | 1.64548 | 1.30507 | |
| | Std. Error Mean | .37750 | .29940 | |
| | N | 19 | 19 | |
| | Mean | 10.1105 | 10.2526 | |
| Hb Sesudah Operasi | Std. Deviation | 1.04663 | 1.07825 | 0,683 |
| | Std. Error Mean | .24011 | .24737 | |
| | N | 19 | 19 | |
| | Mean | 10.1316 | 10.7105 | |
| | Std. Deviation | .90986 | .93565 | |
| Hb Sesudah Pemberian Analgetik | Std. Error Mean | .20874 | .21465 | 0,061 |
| | N | 19 | 19 | |
| | Mean | 10.1316 | 10.7105 | |
| | Std. Deviation | .90986 | .93565 | |
| | Std. Error Mean | .20874 | .21465 | |

Hasil uji statistik tidak didapatkan perbedaan kadar Hb sesudah pemberian analgetik antara tramadol dan ketorolac ($p > 0,05$).

IV. PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 38 orang pasien fraktur femur yang dilakukan tindakan reduksi terbuka dan fiksasi dalam yang berusia 16-76 tahun di RSUP Dr. M. Djamil Padang dan beberapa RS Swasta di Padang sejak bulan September 2015 sampai Februari 2016. Subjek dibagi atas 2 kelompok, yaitu kelompok tramadol yang mendapatkan injeksi 3 X 50 mg/hari dan kelompok ketorolac yang mendapatkan injeksi 3x30 mg/hari.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar Hb sesudah operasi dan sesudah pemberian analgetik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada kelompok tramadol

dibandingkan kelompok ketorolac berdasarkan uji statistik.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya. Pada penelitian yang membandingkan tramadol dengan na diclofenac dalam hal efektivitas analgetik dan perdarahan setelah operasi tonsilektomi, dua pasien dalam grup yang diberikan tramadol (n=24) dan satu pasien dalam grup yang diberikan na diclofenac dibawa kerumah sakit karena perdarahan pasca tonsilektomi.⁹ Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan pada pasien dewasa yang menjalani tonsilektomi, disebutkan bahwa pemberian tramadol dan lornoxicam sebelum operasi memiliki efek samping yang sama, termasuk perdarahan.¹⁰

Namun sepintas terlihat dari data deskriptif bahwa seluruh pasien yang mendapat tramadol mengalami peningkatan kadar Hb sedangkan kelompok ketorolac memiliki nilai yang bervariasi walaupun perbedaan tersebut tidak terbukti secara statistik. Hal ini menunjukkan kecenderungan pemberian ketorolac intravena menyebabkan kadar Hb menurun dibandingkan pemberian tramadol intravena.

Marker penurunan kadar Hb pada sampel penelitian ini belum dapat diketahui, apakah waktu perdarahan yang memanjang sehingga jumlah perdarahan pasca operasi berlanjut setelah pemberian analgetik ketorolac intravena. Adapun hasil penurunan kadar Hb akan terlihat dari jumlah perdarahan intra op ditambah jumlah drain. Hasil yang tidak bermakna kemungkinan disebabkan jumlah waktu pemeriksaan dilanjutkan hingga selesai pemakaian analgetik intavena atau hingga produksi drain negatif dan drain dicabut. Anjuran dari hasil yang didapat sebaiknya dilakukan penelitian tentang seluruh faktor yang kemungkinan menyebabkan penurunan kadar Hb seperti, usia, lama operasi, komorbid, jumlah perdarahan intra operasi dan jumlah drain yang dihasilkan.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah pemeriksaan nilai laboratorium tidak sampai hari ke 3 pasca operasi dimana rata-rata analgetik intravena yang diberikan post operasi selama 2-3 hari sehingga kemungkinan hasil penelitian yang memiliki tren perbedaan diharapkan akan mendapatkan hasil perbedaan yang bermakna. Namun demikian dari hasil kadar Hb dibawah 8 pada kelompok ketorolac mendapat transfusi darah hari pertama pasca operasi.

V. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian tentang perbandingan efek samping pemberian ketorolac 30 mg intravena dengan tramadol 100 mg intravena pada nyeri pasca bedah terhadap perubahan kadar hemoglobin pasien fraktur shaft femur yang dilakukan reduksi terbuka dan fiksasi dalam di RS M. Djamil, maka dapat disimpulkan bahwa rerata kadar Hb sesudah operasi dan sesudah pemberian analgetik tidak terdapat perbedaan yang

bermakna pada kelompok tramadol dibandingkan kelompok ketorolac berdasarkan uji statistik. Saran dari peneliti adalah penelitian ini dapat dijadikan dasar pertimbangan dalam memilih analgesik pasca operasi. Pada pasien pasien yang beresiko terhadap banyaknya perdarahan, tramadol lebih di anjurkan sebagai analgesik pasca bedah dibanding ketorolac.

Bagi peneliti selanjutnya diharapkan adanya penelitian lanjutan dengan lama observasi dan pemeriksaan yang lebih panjang dan dengan jumlah sampel yang lebih besar dalam meneliti perbandingan marker koagulasi pada kelompok ketorolac dan tramadol serta penelitian tentang faktor-faktor yang mempengaruhi gangguan koagulasi akibat pemakaian analgetik baik tramadol ataupun ketorolac.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Doherty GM. Postoperative Care In: Current Diagnosis and Treatment : Surgery. 13th ed. Michigan: McGraw Hill, 2010: 30-31.
- [2] Marino PL, Sutin KM. Analgesia and sedation. The ICU book. 3rd ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 247-52.
- [3] Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Pain management. In: Clinical anesthesiology. 4th Ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2005: 361-73.
- [4] Woolf CJ. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of Internal Medicine* 2004; 140(6):441-51.
- [5] Singer AJ, Mynster CJ, McMahon BJ. The effect of IM ketorolac tromethamine on bleeding time. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 441-3.
- [6] Hanna MH, Elliot KM, Stuart taylor ME, et al. Comparayive study of analgesic efficacy and morphin sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopedic surgery. *BrJ Pharmacol* 2003;55:126-33.
- [7] Dame L, Bisri T, Wargahadibrata H. Perbandingan dexketoprofen trometamol 1,5 mg/kgBB dan petidin 1 mg/kgBB intravena sebagai analgetik intraoperasi dan kejadian efek samping pasca operasi pada pasien bedah rawat jalan RSUP Hasan Sadikin bandung. *Anesthesia & critical care* vol 25, September 2007;217.
- [8] White PF. The role of nonopioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. In: Hadzic A. editor. *Textbook of regional anesthesia and acute pain managemennt*. New York: McGraw Hill, 2007: 1109-10.
- [9] Courtney MJ, Cabraal D. Tramadol vs. diclofenac for posttonsillectomy analgesia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:385–8. [PubMed: 11296045]
- [10] Isik B, Arslan M, Ozsoylar O, Akcabay M. Effects of preoperative lornoxicam versus tramadol on postoperative pain and adverse effects in adult tonsillectomy patients. *Agri*. 2009;21:113–20. [PubMed: 19780002]