

## Perbandingan Pemberian Ketorolak dengan *Parecoxib* Intravena terhadap Kadar Trombosit, Agregasi Trombosit, dan Profil Koagulasi pada Operasi Seksio Sesarea

Hendra Salim, Muh. Ramli Ahmad, Syafri Kamsul Arif, Syamsul Hilal Salam, Zulkarnain, Charles Wijaya Tan

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

### Abstrak

Pengelolaan nyeri pascabedah bertujuan menghasilkan analgesia yang optimal serta menghambat respons stres akibat pembedahan. Pengaruh OAINS baik COX 1 dan COX 2 terhadap trombosit baik jumlah maupun aggregasinya perlu dinilai untuk menentukan obat terpilih yang aman dalam mengatasi nyeri pascabedah. Penelitian ini bertujuan membandingkan pemberian ketorolak dengan *parecoxib* intravena terhadap jumlah trombosit, agregasi trombosit, dan profil koagulasi pada operasi seksio sesarea. Penelitian ini menggunakan uji klinis acak tersamar ganda. Penelitian dilakukan di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Oktober 2020–Maret 2021. Pengukuran dilakukan di awal dan setelah perlakuan dengan jumlah sampel masing-masing 11 orang. Data dianalisis menggunakan uji statistik *Independent T-Test*. Tidak berbeda bermakna perubahan kadar trombosit pada pemberian ketorolak dengan *parecoxib* sebagai analgesia pascabedah seksio pasca 24 jam dan pasca 48 jam ( $p>0,05$ ). Berbeda bermakna perubahan agregasi trombosit pada pemberian ketorolak dengan *parecoxib* sebagai analgesia pascabedah seksio pasca 48 jam ( $p<0,05$ ). *Parecoxib* tidak menyebabkan penurunan agregasi trombosit sehingga dapat digunakan sebagai alternatif untuk analgetik pascabedah terutama untuk pasien yg mengalami gangguan hemostatis. *Parecoxib* tidak menyebabkan gangguan faal hemostasis dibanding dengan ketorolak. *Parecoxib* dan ketorolak tidak memengaruhi jumlah trombosit

**Kata kunci:** Agregasi trombosit, ketorolak, *parecoxib*, profil koagulasi

## Comparison of Intravenous Ketorolac with Parecoxib on Platelet Count, Platelet Aggregation and Coagulation Profile in Caesarean Section

### Abstract

Post-surgical pain management aims to produce optimal analgesia and also inhibit the stress response due to surgery. The effect of NSAIDs, both COX-1 and COX-2, on thrombosis, both in amount and aggregation, need to be assessed to determine which drug is safe for postoperative pain management to compare the administration of intravenous ketorolac with intravenous parecoxib on the platelet count, platelet aggregation and coagulation profile in cesarean section surgery. This study was a randomized double-blind clinical trial. Research site was at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar from October 2020 to March 2021. Measurements were made at the beginning and after treatment with 11 samples on each group. Data were analyzed using the Independent T-Test. There was no significant difference in platelet count in the administration of ketorolac and parecoxib as analgesia after 24 hours post cesarean section surgery and 48 hours post cesarean section surgery ( $p>0.05$ ). There was a significant difference in platelet aggregation between ketorolac and parecoxib group after 48 hours of post cesarean section surgery ( $p<0.05$ ). Parecoxib does not cause a decrease in platelet aggregation; therefore, it can be used as an alternative for post-surgical analgesics, especially for patients with hemostatic disorders. Parecoxib does not cause hemostatic physiological disorders compared to ketorolac. Both parecoxib and ketorolac do not affect the platelet count.

**Keywords:** Coagulation Profile, Ketorolac, Parecoxib, Platelet Aggregation.

**Korespondensi:** dr. Hendra Salim, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, Jl. Sahabat Raya No.3, Tamalanrea Indah, Kec. Tamalanrea, Kota Makassar, Sulawesi Selatan 90245, Tlpn 0411-586010, Email hendrasalimbr4@gmail.com

## Pendahuluan

Nyeri pascabedah merupakan permasalahan pascabedah yang sangat penting yang dihadapi pasien. Nyeri pascabedah akan memengaruhi sistem kardiovaskular, respirasi, dan endokrin. Meskipun pengetahuan tentang mekanisme nyeri pascabedah mengalami banyak kemajuan, namun pengelolaan nyeri pascabedah belum optimal dan masih sering terabaikan. Survei yang dilakukan Apfelbaum pada tahun 2003 menemukan bahwa sekitar 82% pasien masih mengalami nyeri akut, 47% di antaranya dengan nyeri sedang dan 40% dengan nyeri berat dan sangat berat.<sup>1</sup>

Tujuan pengelolaan nyeri pascabedah adalah membuat penderita merasa nyaman karena bebas nyeri dan harus mampu menghambat alur respons stres akibat pembedahan. Pengelolaan nyeri pascabedah yang efektif akan memulihkan fungsi tubuh penderita pascabedah, guna secara leluasa melakukan gerak napas, batuk, bahkan bergerak sehingga penyembuhan berlangsung lebih cepat.<sup>2,3</sup>

Pengelolaan nyeri pascabedah saat ini banyak menggunakan metode multimodal analgesia, yaitu menekan proses nyeri pada lebih dari satu tempat secara bersamaan. Pada proses transduksi menggunakan obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS), proses transmisi dengan anestesi lokal, dan pada proses modulasi menggunakan opiat. Teknik pendekatan multimodal ini membuat pemberian dosis setiap obat menjadi lebih rendah dengan efek analgesia yang lebih optimal.<sup>2-4</sup>

Obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) merupakan obat analgesia yang bekerja pada proses transduksi dengan menghambat sintesis prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase. Terdapat dua enzim siklooksigenase, yakni COX-1 dan COX-2. *Constitutive* COX-1 dan *inducible* COX-2 akan mengkatalisasi pembentukan prekursor prostanoid, prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), dan PGH<sub>2</sub> dari asam arakidonat. Perbedaan ekspresi *isoform* COX ini memacu perkembangan inhibitor spesifik COX-2, namun beberapa

di antaranya telah dikeluarkan dari pasaran karena masalah keamanan jantung terkait dengan dosis yang lebih tinggi. Namun, OAINS seperti ketorolak memiliki rasio penghambatan COX-1 hingga COX-2 sekitar 330: 1 yang dapat menjelaskan risiko perdarahan dan efek samping gastrointestinal.<sup>5,6</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, bahkan dapat dikatakan selektif COX-1. Hambatan pada enzim COX-1 akan menyebabkan sintesis tromboksan A<sub>2</sub> terhambat. Tromboksan A<sub>2</sub> merupakan salah satu faktor penting dalam agregasi trombosit dan pembekuan darah sehingga akan menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang. Sementara itu, *parecoxib* merupakan OAINS COX-2 inhibitor selektif memiliki kemampuan menembus sawar darah otak yang sangat baik sehingga sangat efektif digunakan untuk analgetik dan anti-inflamasi. COX-2 inhibitor tidak memiliki interaksi yang signifikan dengan obat antikoagulan. Trombosit tidak mengandung COX-2 sehingga semua sintesis tromboksan A<sub>2</sub> trombosit dimediasi oleh COX-1. Obat-obat spesifik COX-2 inhibitor tidak memengaruhi agregasi trombosit, waktu perdarahan, atau kehilangan darah pascabedah sehingga COX-2 inhibitor memiliki risiko lebih tinggi mengalami trombotik atau infark miokardium.<sup>4,5,7</sup>

Pengaruh OAINS baik COX-1 dan COX-2 terhadap trombosit baik jumlah maupun agregasinya perlu dinilai untuk menentukan obat terpilih yang aman dalam mengatasi nyeri pascabedah yang aman. Berdasar atas uraian tersebut, penelitian ini bertujuan membandingkan pengaruh pemberian ketorolak dengan *parecoxib* intravena sebagai analgesia pascabedah seksio sesarea terhadap perubahan jumlah trombosit, agregasi trombosit, dan profil koagulasi.

## Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian

eksperimental menggunakan uji acak tersamar ganda. Subjek penelitian adalah pasien yang menjalani operasi seksio sesarea dengan kriteria inklusi adalah usia 19–40 tahun, status fisik *American Society of Anesthesiologist* (ASA) kelas II, menjalani operasi seksio sesarea dengan regional anestesi, lama operasi 1–3 jam, berat badan normal (IMT 18–29,9 kg/m<sup>2</sup>). Kriteria eksklusi adalah pasien dengan kontraindikasi pemakaian obat anestesi yang digunakan, yaitu lidokain, bupivakain, fentanil, ketorolak dan *parecoxib*, mengonsumsi obat-obatan antikoagulan dan sejenisnya, kadar trombosit <100.000/μL, pasien yang mendapat pemberian koloid >1.000 cc selama perlakuan (selama pemberian OAINS), pemberian transfusi darah selama perlakuan (selama pemberian OAINS), riwayat merokok, riwayat DM, riwayat hipertensi, penyakit ginjal, perdarahan aktif, hemodinamik tidak stabil. Kriteria pengeluan adalah terdapat efek samping obat yang hebat, alergi terhadap alat dan bahan penelitian yang sebelumnya tidak diketahui, pasien/keluarga mengundurkan diri, dan sampel darah membeku saat pemeriksaan. Penelitian ini dilakukan di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya pada bulan Oktober 2020 sampai dengan Maret 2021.

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar No. 823/UN4.6.4.5.31/PP36/2020. Semua keluarga penderita yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela. Bila karena suatu alasan penderita/keluarga penderita berhak mengundurkan diri dari penelitian ini.

Teknik pengukuran jumlah sampel menggunakan perbedaan dua *mean* dan didapatkan total sampel 22 pasien, tiap-tiap kelompok 11 pasien. Penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok pasien yang mendapat ketorolak 30 mg intravena segera setelah pembedahan setiap 8 jam

selama 24 jam dan kelompok *parecoxib* (KB) adalah kelompok pasien yang mendapat *parecoxib* 40 mg intravena segera setelah pembedahan setiap 12 jam selama 24 jam pada seksio sesarea dengan anestesi spinal.

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dialokasikan menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok A: ketorolak dan kelompok B: *parecoxib*. Semua pasien dipuasakan 6 jam sebelum operasi, kebutuhan cairan selama puasa dipenuhi sebelum operasi dengan menggunakan Ringer laktat. Sebelum operasi diambil sampel darah vena sebanyak 10 cc (T0). Semua operasi dilakukan dengan anestesi regional. Setelah itu, pasien diberi OAINS yang berbeda setiap kelompok, kelompok A mendapatkan ketorolak 30 mg intravena diberikan 30 menit sebelum pembedahan selesai dilanjutkan tiap 8 jam melalui jalur intravena, sedangkan kelompok B mendapatkan *parecoxib* 40 mg jalur intravena diberikan 30 menit sebelum pembedahan selesai dilanjutkan tiap 12 jam melalui jalur intravena. Pada saat dilakukan jahit kulit diambil sampel darah pasien sebanyak 10 cc sesuai kelompok perlakuan untuk dilakukan pemeriksaan jumlah trombosit, agregasi trombosit, dan profil koagulasi (CT, BT). Sampel dimasukkan tabung *vacuum* plastik yang sudah berisi *citrate anticoagulant*. Sampel segera dikirim ke Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Setelah 24 jam pascabedah, sampel darah pasien yang mendapatkan OAINS sesuai kelompok perlakuan diambil sebanyak 10 cc (T1) untuk dilakukan pemeriksaan jumlah trombosit, agregasi trombosit, dan profil koagulasi (CT, BT). Setelah 48 jam pascabedah sampel darah pasien yang mendapatkan OAINS sesuai kelompok perlakuan diambil sebanyak 10 cc (T2) untuk dilakukan pemeriksaan jumlah trombosit, agregasi trombosit, dan profil koagulasi (CT, BT). Selama observasi kebutuhan analgetik tambahan, efek samping, dan tanda vital dicatat.

Data yang terkumpul dilakukan proses edit, koding, dan *entry* ke dalam *file* komputer. Setelah itu dilakukan *cleaning* data. Dilakukan uji normalitas agregasi trombosit sebelum

**Tabel 1 Karakteristik Sampel**

Karakteristik	Ketorolak (n=11)	Parecoxib (n=11)	p
Usia (tahun)	29,09±7,20	32,45±3,98	0,195
Durasi operasi (menit)	68,09±6,89	63,90±6,09	0,147

Keterangan: perbandingan usia dan durasi operasi pada pemberian ketorolak dengan *parecoxib* sebagai analgesia pasca-bedah seksio sesarea diuji dengan uji independen T, \* p<0,05 dinyatakan bermakna

dan sesudah perlakuan dengan uji Shapiro-Wilk. Analisis deskriptif dilakukan dengan menghitung proporsi gambaran karakteristik responden menurut kelompok perlakuan (kelompok ketorolak dan *parecoxib*). Hasilnya ditampilkan dalam tabel silang. Juga dihitung *mean*±SD agregasi trombosit sebelum dan sesudah perlakuan menurut kelompok perlakuan (kelompok ketorolak dan *parecoxib*). Analisis analitik dilakukan uji statistik perbedaan agregasi trombosit sebelum dan sesudah perlakuan antara kelompok ketorolak dan *parecoxib* dengan menggunakan *independent t test* (bila distribusi normal) atau dengan uji Mann-Whitney U (bila distribusi tidak normal). Kemaknaan hasil uji menggunakan kriteria  $p \leq 0,05$ . Hasil statistik disajikan dalam bentuk tabel. Penghitungan statistik menggunakan *software statistical product and service solution (SPSS) 22.0*.

## Hasil

Hasil analisis Tabel 1 menunjukkan bahwa

tidak terdapat perbedaan yang bermakna usia ( $p=0,195$ ) dan durasi operasi ( $p=0,147$ ) secara statistik antara kedua kelompok sehingga data dapat dikatakan homogen.

Hasil analisis pada Tabel 2 menunjukkan perbedaan yang bermakna kadar trombosit pada saat *pre test* dengan *post test* 24 jam ( $p < 0,001$ ) pada kelompok pemberian ketorolak tetapi kadar trombosit *pre test* dengan *post test* 48 jam ( $p: 0,291$ ) ditemukan tidak ada perbedaan. Kadar trombosit pada saat *pre test* dengan *post test* 24 jam ( $p < 0,001$ ) pada kelompok pemberian *parecoxib* ditemukan perbedaan yang bermakna, tetapi kadar trombosit *pre test* dengan *post test* 48 jam ( $p: 0,953$ ) ditemukan tidak ada perbedaan.

Hasil analisis pada Tabel 3 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna pada agregasi trombosit antara pemberian ketorolak saat *pre test* dan *post* 24 jam pada *reagen concentrate* 1 uM, 2 uM, dan 10 uM ( $p > 0,05$ ). Namun, ditemukan perbedaan bermakna pada agregasi trombosit antara pemberian ketorolak saat *pre test* dan *post*

**Tabel 2 Perbandingan Kadar Trombosit Sebelum dengan Setelah Pemberian Ketorolak dan Parecoxib**

Kadar Trombosit	Waktu	n	Mean ± SD	Nilai p
Ketorolak	<i>Pre test</i> (T0)	11	300,27±66,00	0,000
	<i>Post test</i> 24 Jam (T1)	11	272,09±65,22	
	<i>Pre test</i> (T0)	11	300,27±66,00	0,291
	<i>Post test</i> 48 Jam (T2)	11	296,54±65,88	
Parecoxib	<i>Pre test</i> (T0)	11	296,72±71,96	0,000
	<i>Post test</i> 24 Jam (T1)	11	261,54±73,09	
	<i>Pre test</i> (T0)	11	296,72±71,96	0,953
	<i>Post test</i> 48 Jam (T2)	11	296,54±70,77	

Keterangan: perbandingan kadar trombosit sebelum dan setelah pemberian ketorolak dan *parecoxib* diuji dengan uji *paired T*, \* p<0,05 dinyatakan bermakna

**Tabel 3 Perbandingan Agregasi Trombosit Sebelum dengan Setelah Pemberian Ketorolak**

Agregasi Trombosit	Waktu	n	Mean±SD	Nilai p
Reagen concentrate 1 uM	Pre test (T0)	11	23,16±10,27	0,135
	Post test 24 Jam (T1)	11	12,41±14,76	
Reagen concentrate 2 uM	Pre test (T0)	11	23,16±10,27	0,002
	Post test 48 Jam (T2)	11	5,46±8,54	
Reagen concentrate 5 uM	Pre test (T0)	11	33,27±9,38	0,535
	Post test 24 Jam (T1)	11	40,26±39,41	
Reagen concentrate 10 uM	Pre test (T0)	11	33,27±9,38	0,001
	Post test 48 Jam (T2)	11	13,83±11,95	
Reagen concentrate 1 uM	Pre test (T0)	11	67,22±12,80	0,011
	Post test 24 Jam (T1)	11	42,61±20,10	
Reagen concentrate 2 uM	Pre test (T0)	11	67,22±12,80	0,000
	Post test 48 Jam (T2)	11	31,17±14,10	
Reagen concentrate 5 uM	Pre test (T0)	11	77,70±8,85	0,074
	Post test 24 Jam (T1)	11	61,71±23,48	
Reagen concentrate 10 uM	Pre test (T0)	11	77,70±8,85	0,000
	Post test 48 Jam (T2)	11	47,03±20,83	

Keterangan: perbandingan agregasi trombosit sebelum dengan setelah pemberian ketorolak diuji dengan uji *paired T*, \*p<0,05 dinyatakan bermakna

test 48 jam pada reagen concentrate 1 uM, 2 uM, 5 uM, dan 10 uM (p<0,05). Hasil tersebut menunjukkan agregasi trombosit menurun secara signifikan setelah 48 jam operasi seksio sesarea dengan pada pemberian ketorolak.

Hasil analisis pada Tabel 4 menunjukkan

tidak ada perbedaan bermakna terhadap agregasi trombosit antara pemberian *parecoxib* saat *pre test* dan *post test* 24 jam pada reagen concentrate 1 uM, dan 2 uM (p>0,05) sedangkan, pada reagen concentrate 5 uM, dan 10 uM ditemukan perbedaan bermakna

**Tabel 4 Perbandingan Agregasi Trombosit Sebelum dengan Setelah Pemberian *Parecoxib***

Agregasi Trombosit	Waktu	n	Mean±SD	Nilai p
Reagen concentrate 1uM	Pre test (T0)	11	28,89±7,38	0,055
	Post test 24 Jam (T1)	11	18,46±12,50	
Reagen concentrate 2 uM	Pre test (T0)	11	28,89±7,38	0,915
	Post test 48 Jam (T2)	11	28,29±18,28	
Reagen concentrate 5 uM	Pre test (T0)	11	39,35±3,47	0,104
	Post test 24 Jam (T1)	11	34,80±9,84	
Reagen concentrate 10 uM	Pre test (T0)	11	39,35±3,47	0,079
	Post test 48 Jam (T2)	11	50,14±18,29	
Reagen concentrate 1 uM	Pre test (T0)	11	74,76±12,69	0,036
	Post test 24 Jam (T1)	11	64,84±10,16	
Reagen concentrate 2 uM	Pre test (T0)	11	74,76±12,69	0,444
	Post test 48 Jam (T2)	11	70,34±14,47	
Reagen concentrate 5 uM	Pre test (T0)	11	80,35±5,65	0,026
	Post test 24 Jam (T1)	11	85,21±8,65	
Reagen concentrate 10 uM	Pre test (T0)	11	80,35±5,65	0,406
	Post test 48 Jam (T2)	11	83,10±8,93	

Keterangan: perbandingan agregasi trombosit sebelum dengan setelah pemberian *parecoxib* diuji dengan uji *Paired T*, \*p<0,05 dinyatakan bermakna

**Tabel 5 Perbandingan Perubahan Agregasi Trombosit pada Pemberian Ketorolak dengan Parecoxib sebagai Analgesia Pascabedah Seksio Sesarea**

Reagen	Perubahan Agregasi Trombosit	Kelompok	n	Mean±SD	Nilai p
Reagen concentrate 1 uM	T0-T1	Parecoxib	11	0,43±0,67	0,994
		Ketorolak	11	0,43±0,91	
	T0-T2	Parecoxib	11	0,02±0,75	
		Ketorolak	11	0,73±0,57	
Reagen cencentrate 2 uM	T0-T1	Parecoxib	11	0,18±0,35	0,326
		Ketorolak	11	-0,29±1,49	
	T0-T2	Parecoxib	11	-0,45±0,75	
		Ketorolak	11	0,81±0,56	
Reagen concentrate 5 uM	T0-T1	Parecoxib	11	0,41±0,56	0,114
		Ketorolak	11	1,02±1,08	
	T0-T2	Parecoxib	11	0,19±0,76	
		Ketorolak	11	1,49±0,85	
Reagen concentrate 10 uM	T0-T1	Parecoxib	11	-0,20±0,25	0,027
		Ketorolak	11	0,67±1,10	
	T0-T2	Parecoxib	11	-0,11±0,44	
		Ketorolak	11	1,28±0,83	

Keterangan: perbandingan perubahan agregasi trombosit pada pemberian ketorolak dengan *parecoxib* sebagai analgesia pascabedah seksio sesarea diuji dengan uji independen T, \* p<0,05 dinyatakan bermakna. (+) Menurun (-) Meningkatkan

(p<0,05). Tidak ada perbedaan bermakna agregasi trombosit antara pemberian *parecoxib* saat *pre test* dan *post test* 48 jam pada *reagen concentrate* 1 uM, 2 uM, 5 uM, dan 10 uM (p>0,05) Hasil ini menunjukkan bahwa agregasi trombosit tidak berubah secara signifikan setelah 48 jam operasi seksio sesarea pada pemberian *parecoxib*.

Hasil analisis pada Tabel 5 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna perubahan agregasi trombosit antara pemberian ketorolak dan *parecoxib* sebagai analgesia pascabedah seksio *post test* 24 jam pada *reagen concentrate* 1 uM, 2 uM, dan 5 uM (p>0,05) serta terdapat perbedaan bermakna perubahan agregasi trombosit antara

**Tabel 6 Perbandingan CT dan BT Sebelum dengan Setelah Pemberian Ketorolak dan Parecoxib**

Profil Koagulasi	Waktu	n	Ketorolak		Parecoxib	
			Mean ± SD	p	Mean ± SD	p
CT (detik)	<i>Pre test</i> (T0)	11	444,54±96,97	0,885	450,18±96,78	0,592
	<i>Post test</i> 24 Jam (T1)	11	443,72±104,4		448,90±97,23	
	<i>Pre test</i> (T0)	11	444,54±96,97	0,004	450,18±96,78	
	<i>Post test</i> 48 Jam (T2)	11	448,27±96,99		450,54±98,16	
BT (detik)	<i>Pre test</i> (T0)	11	130,81±34,13	0,021	116,81±26,73	0,197
	<i>Post test</i> 24 Jam (T1)	11	134,00±33,40		120,45±31,07	
	<i>Pre test</i> (T0)	11	130,81±34,13	0,028	116,81±26,73	
	<i>Post test</i> 48 Jam (T2)	11	133,09±33,17		121,18±29,96	

Keterangan: perbandingan CT dan BT sebelum dengan setelah pemberian ketorolak diuji dengan uji *paired T*, \* p<0,05 dinyatakan bermakna

pemberian ketorolak dan *parecoxib* sebagai analgesia pascabedah seksio *post test* 48 jam pada *reagen concentrate* 1 uM, 2 uM, 5 uM, dan 10 uM ( $p < 0,05$ ). Hasil ini menunjukkan bahwa setelah 48 jam operasi seksio sesarea terjadi penurunan yang signifikan agregasi trombosit pada pemberian ketorolak dibanding dengan *parecoxib*.

Hasil analisis pada Tabel 6 menunjukkan perbedaan bermakna CT pada saat *pre test* dengan *post test* 48 jam ( $p < 0,001$ ) namun tidak ada perbedaan bermakna *post test* 24 jam ( $p: 0,885$ ) pada pemberian ketorolak. Ada perbedaan bermakna BT pada saat *pre test* dengan *post test* 24 jam ( $p: 0,021$ ) dan *post test* 48 jam pada pemberian ketorolak ( $p: 0,028$ ). Hasil ini menunjukkan bahwa pada pemberian ketorolak terjadi peningkatan secara signifikan profil koagulasi (CT dan BT) setelah 48 jam operasi seksio sesarea. Pada tabel ini juga tidak ada perbedaan bermakna CT pada saat *pre test* dengan *post test* 24 jam dan *post test* 48 jam ( $p > 0,05$ ) pada pemberian *parecoxib*. Tidak ada perbedaan bermakna BT pada saat *pre test* dengan *post test* 24 jam dan *post test* 48 jam ( $p > 0,05$ ) pada pemberian *parecoxib*. Artinya, pemberian *parecoxib* tidak terjadi perubahan secara signifikan profil koagulasi (CT dan BT) setelah 24 jam dan 48 jam operasi seksio sesarea.

## Pembahasan

Pengelolaan nyeri pascabedah bertujuan menghasilkan analgesia yang optimal. Saat ini digunakan teknik pendekatan multimodal analgesia, yakni kombinasi dua atau lebih obat analgetik yang bekerja pada modalitas yang berbeda seperti transduksi menggunakan OAINS, proses transmisi dengan anestesi lokal, dan pada proses modulasi menggunakan opiat. Hal ini bertujuan agar dosis setiap obat menjadi lebih rendah dengan efek analgesia yang lebih optimal.<sup>2-4</sup>

Obat anti-inflamasi *nonsteroid* (OAINS) merupakan obat analgesia yang bekerja pada proses transduksi dengan menghambat sintesis prostaglandin melalui penghambatan enzim siklo-oksigenase. Terdapat dua enzim

siklo-oksigenase, yakni COX-1 dan COX-2. *Constitutive* COX-1 dan *inducible* COX-2 akan mengkatalisasi pembentukan prekursor prostanoide, prostaglandin  $G_2$  ( $PGG_2$ ) dan  $PGH_2$  dari asam arakidonat. Perbedaan ekspresi isoform COX ini memacu perkembangan inhibitor spesifik COX-2 seperti *parecoxib*. Selektif COX-1 seperti ketorolak memiliki rasio penghambatan COX-1 hingga COX-2 sekitar 330:1 yang dapat menjelaskan risiko perdarahan dan efek samping gastrointestinal.<sup>5,6</sup> Efek yang tidak diinginkan dari OAINS terutama yang bersifat nonselektif tersebut terkait dengan gangguan siklo-oksigenase, yaitu perubahan kadar trombosit, penurunan agregasi trombosit, dan gangguan faal koagulasi.<sup>4,8</sup>

Pada penelitian ini tidak ditemukan perubahan kadar trombosit baik pada pemberian ketorolak sebagai selektif COX-1 maupun pada pemberian *parecoxib* sebagai selektif COX-2. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Hamdan<sup>9</sup> pada operasi histerektomi didapatkan bahwa pemberian ketorolak tidak menyebabkan perubahan jumlah trombosit.

Penurunan kadar trombosit pada kelompok ketorolak dan *parecoxib* pada 24 jam pertama dapat terjadi karena fisiologis pada wanita hamil dan penambahan volume darah ke dalam sirkulasi sistemik/autotransfusi sewaktu his atau kontraksi uterus, kontraksi menyebabkan darah keluar dari pembuluh kapabilitas uteroplasenta mengakibatkan autotransfusi 300 hingga 500 mL darah.<sup>10</sup>

Efek anti-inflamasi dan analgesik dari NSAID nonselektif disebabkan oleh blokade sintesis prostaglandin (PG) melalui penghambatan konversi enzimatik dari arakidonat menjadi prostaglandin yang dimediasi oleh enzim siklo-oksigenase (COX). Siklo-oksigenase terdapat sebagai dua isoform: COX-1 yang diekspresikan secara konstitutif di sebagian besar jaringan tubuh dan berperan dalam homeostasis, terutama di trombosit, saluran GI, dan ginjal; COX-2 yang sebagian besar merupakan enzim yang dapat diinduksi sitokin yang diekspresikan pada tingkat tinggi di tempat peradangan. Inhibitor

khusus COX-2 tidak mengandung COX-1 dan dengan demikian memberikan aktivitas anti-inflamasi dan analgesik tanpa efek yang tidak diinginkan terkait dengan penghambatan COX-1.<sup>11</sup>

COX-1 memetabolisme asam arakidonat menjadi PGH<sub>2</sub> yang selanjutnya dimetabolisme menjadi TxA<sub>2</sub>, sebuah stimulus kuat dari agregasi platelet. Oleh karena itu, penghambatan COX-1 mencegah produksi TxA<sub>2</sub> sehingga mengurangi agregasi platelet dan memperpanjang waktu perdarahan. Ini sangat penting dalam pengaturan pembedahan karena perdarahan yang berlebihan dapat menyebabkan konsekuensi serius. Pasien yang menerima NSAID nonspesifik dan antikoagulan secara bersamaan berisiko mengalami perdarahan selama operasi.<sup>11</sup>

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 antiproliferatif. Kemampuan menurunkan agregasi trombosit pada OAINS bergantung pada rasio COX-1/COX-2 yang dimiliki. Makin besar rasio COX-1/COX-2 maka akan semakin menghambat terjadi agregasi trombosit karena hambatan COX-1 lebih besar daripada hambatan COX-2.<sup>4,8</sup>

Pada penelitian ini didapatkan penurunan agregasi trombosit pada pemberian ketorolak pada *reagen concentrate* 1 uM, 2 uM, 5 uM, dan 10 uM setelah 48 jam. Berbeda dengan tidak didapatkan penurunan agregasi trombosit setelah 48 jam. Namun, perbandingan antara ketorolak dan *parecoxib* didapatkan perbedaan signifikan pada perubahan agregasi trombosit pada T<sub>2</sub> untuk semua *reagen concentrate* dan T<sub>1</sub> pada *reagen concentrate* 5 uM.

Keadaan ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Noveck, dkk<sup>11</sup> yang membandingkan antara efek *parecoxib* 40 mg dan ketorolak 15 mg didapatkan hasil bahwa *parecoxib* memiliki sedikit atau tidak ada efek agregasi trombosit, sedangkan ketorolak menyebabkan penurunan agregasi trombosit

secara signifikan. Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian oleh Niemi dkk.<sup>12</sup> dengan hasil *parecoxib* 40 mg tidak menunjukkan perubahan pada agregasi trombosit.

Penelitian lainnya yang mendukung dilakukan oleh Sulistyowati<sup>13</sup> dengan hasil bahwa penurunan agregasi trombosit lebih besar didapatkan pada pemberian ketorolak daripada dexketoprofen.<sup>13</sup> Penelitian sebelumnya oleh Fithri dkk.<sup>15</sup> yang membandingkan ketorolak dan ibuprofen menyatakan bahwa ketorolak menurunkan persentase agregasi trombosit lebih besar daripada ibuprofen setelah 8 jam pemberian obat terakhir.

Ketorolak menghambat agregasi trombosit sehingga memperpanjang waktu perdarahan. Penghambatan agregasi trombosit hilang dalam waktu 24 jam sampai 48 jam setelah obat dihentikan. Penghambatan agregasi trombosit ini melalui mekanisme penghambatan sintesis tromboksan A<sub>2</sub> yang berfungsi meningkatkan agregasi trombosit sebagai akibat penurunan TXA<sub>2</sub>, agregasi trombosit akan menurun dan pada akhirnya terjadi pemanjangan waktu perdarahan. Hambatan agregasi trombosit setelah pemberian ketorolak terjadi karena ketorolak lebih banyak menghambat COX-1 dibanding dengan COX-2.<sup>16,17</sup>

*Parecoxib*, tidak seperti NSAID nonspesifik, tidak memengaruhi fungsi platelet karena kurang aktivitas penghambatan pada COX-1. Hasil ini konsisten dengan efek ketorolak pada agregasi trombosit yang mengonfirmasi bahwa ketorolak memiliki antihemostatik. Potensi risiko peningkatan perdarahan pembedahan membuat ketorolak tidak disetujui untuk pemberian sebelum operasi atau pada pasien yang berisiko tinggi mengalami perdarahan. Sejumlah penelitian sebelumnya menyatakan bahwa NSAID nonspesifik menghasilkan penurunan fungsi platelet yang dapat direproduksi dan peningkatan waktu perdarahan. Peningkatan perdarahan juga dapat memperburuk keparahan komplikasi perdarahan gastrointestinal yang diinduksi NSAID, seperti ulserasi lambung dan perdarahan. Selain itu, pasien sudah berisiko untuk perdarahan pascabedah sebagai akibat

dari antiplatelet atau terapi antikoagulan yang biasa digunakan untuk pengobatan penyakit kardiovaskular sehingga lebih meningkatkan risiko perdarahan yang tidak diinginkan. Efek antiinflamasi dan analgesik yang sebanding dari NSAID tanpa mengganggu fungsi platelet membuat *parecoxib* dapat memberikan keuntungan klinis yang signifikan dibanding dengan NSAID nonselektif. Efek pada agregasi trombosit yang tidak ditemukan dalam studi ini menunjukkan bahwa *parecoxib* lebih kecil kemungkinannya untuk dikaitkan dengan perdarahan yang berlebihan selama operasi sehingga berpotensi lebih aman dibanding dengan ketorolak untuk digunakan pada pasien yang menjalani operasi.<sup>11</sup>

Peran COX dalam fisiologi vaskular melibatkan lebih dari sekadar aksi COX-1 dalam konversi asam arakidonat menjadi TxA2 untuk memediasi fungsi trombosit. Potensi pentingnya COX-2 sebagai mediator sintesis prostasiklin (PGI2) oleh endotel vaskular telah diketahui baru-baru ini. PGI2 adalah penghambat platelet yang kuat, vasodilator, dan penghambat proliferasi otot polos pembuluh darah. Akibatnya, telah dihipotesiskan bahwa PGI2 memiliki efek antitrombotik homeostatis dan dalam kondisi tertentu dapat memberikan respons kompensasi aktivasi trombosit endogen.<sup>11</sup>

Pada penelitian ini ternyata ditemukan pemanjangan CT dan BT pada pemberian ketorolak kecuali untuk T0 dan T1 pada 24 jam pertama. Pada pemberian *parecoxib* tidak didapatkan perubahan CT dan BT. Namun, bila dibandingkan antara ketorolak dan *parecoxib* tidak ditemukan perbedaan yang bermakna untuk CT dan BT.

Penelitian lain yang sejalan dilakukan Noveck dkk.<sup>11</sup> membandingkan ketorolak dan *parecoxib* tidak didapatkan efek pada waktu perdarahan yang diamati pada *parecoxib*, sedangkan pada ketorolak didapatkan waktu perdarahan memanjang, namun tidak berbeda bermakna bila dibandingkan secara statistik.<sup>11</sup>

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hamdan<sup>9</sup> bahwa pemberian dexketoprofen dan ketorolak tidak memengaruhi faal koagulasi (PT, APTT,

INR). Penelitian lainnya dilakukan oleh Mulya<sup>18</sup> dengan pemberian ketorolak 30 mg pascabedah histerektomi didapatkan hasil nilai CT memanjang dibanding dengan ibuprofen setelah 72 jam pemberian, sementara nilai BT keduanya tidak terdapat perbedaan.

Waktu perdarahan adalah korelasi yang relevan secara klinis dengan perubahan agregasi trombosit. Selain itu, perpanjangan waktu perdarahan secara konsisten lebih besar untuk ketorolak daripada *parecoxib*, bahkan ketika perbedaannya tidak signifikan secara statistik. Hasil ini konsisten dengan efek ketorolak pada agregasi trombosit, mengonfirmasi bahwa ketorolak memiliki efek antihemostatik sehingga dapat meningkatkan risiko perdarahan bedah. Potensi risiko ini dapat mengakibatkan perdarahan operasi meningkat sehingga pemberian ketorolak tidak disarankan sebelum operasi atau pada pasien yang berisiko tinggi mengalami perdarahan.<sup>11,19</sup>

Sejumlah penelitian dilakukan sebelumnya menyatakan bahwa NSAID konvensional dapat memengaruhi fungsi trombosit dan peningkatan waktu perdarahan, hal ini terbukti terkait dengan kehilangan darah yang berlebihan. Peningkatan perdarahan juga dapat memperburuk keparahan perdarahan gastrointestinal yang diinduksi NSAID seperti tukak lambung dan perdarahan. Selain itu, pasien dengan risiko perdarahan pascabedah akibat terapi antiplatelet atau antikoagulan yang sebelumnya digunakan untuk pengobatan penyakit kardiovaskular akan meningkatkan risiko perdarahan yang tidak diinginkan. Antiinflamasi dan analgesia yang sebanding dengan NSAID lain tanpa mengganggu fungsi trombosit membuat *parecoxib* menjadi pilihan dibanding dengan NSAID nonselektif konvensional. Efek pada kadar trombosit, agregasi trombosit, dan waktu perdarahan yang tidak ditemukan pada penelitian ini menunjukkan bahwa *parecoxib* lebih sedikit dikaitkan dengan perdarahan yang berlebihan selama operasi sehingga berpotensi lebih aman dibanding dengan NSAID konvensional untuk digunakan pada pasien menjalani operasi.<sup>11,20</sup>

## Simpulan

*Parecoxib* tidak menyebabkan penurunan agregasi trombosit dibanding dengan ketorolak sehingga dapat digunakan sebagai alternatif untuk analgetik pascabedah terutama untuk pasien yg mengalami gangguan hemostatis. *Parecoxib* tidak menyebabkan gangguan faal hemostasis dibanding dengan ketorolak. *Parecoxib* dan ketorolak tidak memengaruhi jumlah trombosit. *Parecoxib* lebih disarankan untuk digunakan pada pasien dengan kecenderungan perubahan agregasi trombosit sebagai analgetik pascabedah. Perlu penelitian lainnya untuk membandingkan *parecoxib* dengan obat OAINS lainnya.

## Daftar Pustaka

1. Hisyam M, Ramli M, Bahar B. Pengaruh preventif multimodal analgesia terhadap dinamika kadar IL-1 $\beta$ , intensitas nyeri pada pascabedah laparotomi ginekologi. *J Anestesiologi Indones*. 2013;5(2):107–15.
2. Pogayzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain from mechanisms to treatment. *Pain Reports*. 2017;588:1–16.
3. Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? *Plastic Recon Surg*. 2014;134(4 Suppl 2):85–93S.
4. Praveen RPN, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2008;11(2):81–7.
5. Kroll P. Intravenous ibuprofen for postoperative pain. *Pain Manage*. 2012;2(1):47–54.
6. Peesa JP, Yalavarthi PR, Rasheed A, Mandava VBR. A perspective review on role of novel NSAID prodrugs in the management of acute inflammation. *J Acute Dis*. 2016;5(5):364–81.
7. Flood P, Rathmell JP, Shafer S. *Stoelting's pharmacology and physiology in anesthetic practice*. United States of America: Wolters Kluwer Health. 2015;(5):271–2.
8. Jasiocka A, Maslank T, Jaroszweski. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish J Vet Sci*. 2014;17(1):207–14.
9. Hamdan AK. Perbedaan pengaruh pemberian ketorolak dan dexketoprofen sebagai analgesia pascabedah histerektomi terhadap perubahan jumlah trombosit, profil koagulasi dan fungsi ginjal [penelitian]. Universitas Hasanuddin. 2017.
10. Halim DN. Perbandingan efek antara ketorolak dengan parecoxib sebagai analgesia preventif terhadap intensitas nyeri dan kadar prostaglandin pada pasien pascabedah seksio sesarea. Makassar: Universitas Hasanuddin; 2016.
11. Noveck RJ, Laurent A, Kuss M, Talwalker S, Hubbard RC. Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals two randomised, controlled trials. *Clin Drug Invest*. 2001;21(7):465–76.
12. Niemi TT, Backman JT, Syrjälä MT, Viinikka LU, Rosenberg PH. Platelet dysfunction after intravenous ketorolac or propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44(1):69–74.
13. Sulistiyowati R. Perbedaan pengaruh pemberian ketorolak dan deksketoprofen sebagai analgesia pasca bedah terhadap agregasi trombosit. [Tesis]. Semarang: Universitas Diponegoro; 2009.
14. Visentin GP, Liu CY. Drug-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(4):685–96.
15. Fithri DY, Wijaya DW, Arifin H. Perbedaan nilai agregasi trombosit akibat pengaruh penggunaan analgesia ketorolak dan ibuprofen intravena pascaoperasi di RSUP Haji Adam Malik Medan. *JAP*. 2017;5(3):141–6.
16. Burke A, Smyth E, Fitzgerald GA. Analgesic-antipyretic agents. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. Edisi ke-11. United States: The McGraw-Hill Companies; 2006.
17. Dixit M, Doan T, Kirschner R, Dixit N. Significant acute kidney injury due to non-steroidal antiinflammatory drugs:

- inpatient setting. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;(3):1279–86.
18. Mulya RH. Perbedaan pengaruh pemberian ketorolak dan ibuprofen intravena sebagai analgesia pasca bedah histerektomi terhadap perubahan agregasi trombosit, faal koagulasi dan fungsi ginjal. 2019.
  19. Smith WL, Langenbach R. Why there are two cyclooxygenase isozymes. *J Clin Invest*. 2016;107(12):1491–5.
  20. Siribumrungwong K, Cheewakidakarn J, Tangtrakulwanich B, Nimmaanrat S. Comparing parecoxib and ketorolac as analgesia in patients undergoing posterior lumbar spinal fusion: a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial. *BMC Musc Dis*. 2015;16(59):1–8.